

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS**

**Janer Aparecida Silveira Soares**

**Perfil e manejo clínico laboratorial dos binômios mãe-filhos acometidos  
com Sífilis e Toxoplasmose**

**Montes Claros – Minas Gerais  
2021**

**Janer Aparecida Silveira Soares**

**Perfil e manejo clínico laboratorial dos binômios mãe-filhos acometidos com Sífilis e Toxoplasmose**

**Exame de qualificação apresentado ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) da Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes), como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.**

**Área de Concentração: Saúde Coletiva**

**Orientador: Antônio Prates Caldeira**

**Montes Claros – Minas Gerais  
2021**

**S676p**

**Soares, Janer Aparecida Silveira.**  
**Perfil e manejo clínico laboratorial dos binômios mãe-filhos acometidos com Sífilis e Toxoplasmose [manuscrito] / Janer Aparecida Silveira Soares. – Montes Claros, 2021.**  
**178 f. : il.**

**Inclui Bibliografia.**  
**Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde /PPGCS, 2021.**

**Orientador: Prof. Dr. Antônio Prates Caldeira.**

**1. Doenças infecciosas – Transmissão vertical. 2. Toxoplasmose congênita. 3. *Treponema pallidum*. 4. Sífilis congênita. 5. Assistência pré-natal. I. Caldeira, Antônio Prates. II. Universidade Estadual de Montes Claros. III. Título.**

## **UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS-UNIMONTES**

Reitor: Antônio Alvimar Souza

Vice-reitora: Ilva Ruas de Abreu

Pró-reitora de pesquisa: Clarice Diniz Alvarenga Corsato

Coordenadoria de acompanhamento de projetos: Virgílio Mesquita Gomes

Coordenadoria de Iniciação Científica: Maria Alice Ferreira dos Santos

Coordenadoria de Inovação Tecnológica: Sara Gonçalves Antunes de Souza

Pró-reitor de pós-graduação: André Luiz Sena Guimarães

Coordenadoria de Pós-graduação *lato sensu*: Marcos Flávio Silveira Vasconcelos D'Angelo

Coordenadoria de Pós-graduação *stricto sensu*: Marcelo Perim Baldo

## **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Coordenador: Alfredo Maurício Batista de Paula

Coordenador Adjunto: Renato Sobral Monteiro Júnior



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



CANDIDATA: JANER APARECIDA SILVEIRA SOARES

TÍTULO DO TRABALHO: "Perfil e manejo da condução clínico laboratorial dos binômios mãe-filhos acometidos com toxoplasmose e sífilis"

**BANCA (TITULARES)**

PROF. DR. Antônio Prates Caldeira  
PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup> Claudete Aparecida Araújo Cardoso  
PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. Gláucia Andrade Manzan de Queiroz  
PROF. DR. Sílvio Fernando Guimarães de Carvalho  
PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup> Thallyta Maria Vieira

**BANCA (SUPLENTES)**

PROF. DR. Eduardo Gonçalves  
PROF. DR. João Marcus Oliveira Andrade

**ASSINATURAS**

ORIENTADOR

*Antônio Prates Caldeira*  
CLAUDETE APARECIDA ARAUJO CARDOSO assinado em nome digital por CLAUDETE APARECIDA ARAUJO CARDOSO - claudetecardoso@id.uff.br-90934350604  
claudetecardoso@id.uff.br-90934350604 Dados: 2021.11.11 01:44:24 -0300

*Gláucia Andrade Manzan de Queiroz*

*Thallyta Maria Vieira*

**ASSINATURAS**

APROVADO(A)

REPROVADO(A)

Para Raphael:

A vida nos desafia e inquieta...abre portas e janelas...noutras vezes nos convida a contemplar, recolher e compreender. Nessa jornada fazemos escolhas e todas elas sem exceção nos agregam ou nos diminuem. Acertar o passo, o compasso, saber esperar quem vem atrás e passar adiante quando somos convocados é mais do que um conhecimento ou uma atitude, a isso nomeamos de “sabedoria” e segundo o “Livro dos Livros”, devemos amá-la e persegui-la, para recebermos a dádiva de nos banquetear com ela. A você, que me abriu as portas do inimaginável, ampliou meus horizontes e dilatou meu coração, que ao caminhar pela vida, você transborde o que não existe nos livros e que só encontramos quando fazemos o que nos foi destinado com amor e com fé.

## AGRADECIMENTOS

Ao Deus Eterno e Imortal o meu louvor e gratidão! Sem a Tua força nada existiria e seria insuportável andar sem a Tua companhia.

Aos meus pacientes, a presença de vocês me estimula a saber mais e errar menos.

À Francisco e Raphael, obrigada por compreender minhas ausências, sem a colaboração de vocês tudo seria muito mais difícil, receber carinho e amor tornou os dias menos áridos.

À minha família (Silveira-Soares), minhas origens, meu porto seguro, onde me atraco quando o mar bravio da vida tenta me naufragar. Todos, inclusive meu pai que aqui não mais está faz-se presente, e não poderia citá-los porque correria o risco de fazer alguém se sentir menos importante e isso não me pareceria justo. Tudo o que sou e me tornei devo a vocês.

À minha família por adoção (Silva-Calaça), alguns irmãos, tios e tias, não nascem pelos laços de sangue, mas se fazem por laços espirituais cheios da graça do mistério Divino. Obrigada pela presença, apoio, amizade, suporte, sem vocês ficaria difícil prosseguir.

À tia Sun, você é uma das poucas pessoas que conheço, que ao fazer aniversário pede graças para a vida dos outros. Acho que esse seu presente de aniversário foi o mais demorado. Obrigada pela presença e orações.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Antônio Prates Caldeira, se eu tivesse uma palavra para te descrever seria “humildade”. Tenho orgulho de tê-lo como meu mentor e exemplo. Obrigada pelo apoio, ajuda, correções, palavras de estímulo e compreensão.

Aos colegas da secretaria de saúde e do CERDI que ajudaram a viabilizar esse estudo, (Ana Paula Holzmann, Ialys, Eliete, Nilde, Josiane, Kamilla, Aline, Valéria, Juliana) foram muitas reuniões, aulas, discussões, pertencer a uma equipe que deseja fazer a diferença nos impulsiona a fazer melhor.

À Dra. Gláucia Manzan Queiroz Andrade; obrigada pelas orientações e colaborações, sempre muito preciosas e precisas.

**“Todas as coisas serão boas a seu tempo...”**

**(Ecl 3:11)**



## RESUMO

A sífilis e a toxoplasmose são doenças que compõem o grupo de infecções de transmissão vertical com potencial danos ao feto e gravidade diversa sobre os acometidos. A relevância de estudar essas doenças reside no potencial de causar lesões com acometimento do sistema nervoso central do feto apesar de existirem intervenções capazes de evitar tais desfechos. O objetivo desse estudo foi o de avaliar o perfil e o manejo clínico laboratorial dos binômios mãe-filhos acometidos com sífilis e toxoplasmose. O estudo foi conduzido em Montes Claros, ao norte de Minas Gerais e contemplou duas investigações distintas. A primeira objetivou caracterizar o perfil de mães e filhos assistidos em um ambulatório de seguimento para sífilis congênita e identificar os fatores associados à confirmação do diagnóstico. Trata-se de um estudo de coorte prospectivo realizado nos anos de 2016 a 2019, com análise de características sociodemográficas maternas, comportamentais, hábitos de vida e características relacionadas ao acesso e cuidados de saúde. Para o desfecho materno comportamento de risco, levou-se em conta o uso de drogas ilícitas, etilismo e número de parcerias. Para fins de diagnóstico na criança utilizou-se os critérios de sífilis congênita previstos pelo Ministério da Saúde (Brasil) do ano de 2017 (Crianças filhas de mães não tratadas ou inadequadamente tratadas, independentemente dos resultados da avaliação clínica ou exames complementares do recém-nascido, manifestações clínicas ou alterações no líquido ou alterações radiológicas e TNT reagente, independentemente do histórico materno e titulação de TNT, TNT no RN maior que o materno pelo menos em duas diluições, persistência de TNT reagente após seis meses de idade ou TT reagente após 18 meses de idade sem tratamento prévio), excluindo-se abortos e natimortos. Utilizou-se o teste qui-quadrado ou teste exato de Fischer, para verificar variáveis associadas e selecionadas para análise múltipla, por meio da regressão de Poisson, hierarquizada. Foram acompanhados 200 binômios, que realizaram pelo menos uma consulta como parte do seguimento após alta da maternidade. O diagnóstico de sífilis congênita foi confirmado para 116 crianças. Os fatores associados ao diagnóstico de sífilis congênita foram: baixa escolaridade materna (RP=1,30; IC95%=1,05-1,60), comportamento de risco materno (RP=1,34; IC95%=1,07-1,66), tratamento inadequado da mãe (RP=3,16; IC95%=2,42-4,47) e falta de tratamento do parceiro (RP=1,44; IC95%=1,18-1,81). A segunda investigação buscou avaliar o perfil de gestantes e neonatos acompanhadas em um centro de referência em doenças infecto-parasitárias, após exposição ao *Toxoplasma gondii*, trata-se de um estudo de coorte prospectivo, com seguimento de quatro anos, estabelecendo comparações em relação a um estudo previamente realizado no mesmo local há dez anos (2016 a 2019 versus 2002 a 2010). Foram incluídas mães que apresentaram durante o pré-natal exames sugestivos de soroconversão para a doença e seus respectivos conceitos, acompanhados ao longo de um ano. Utilizou-se o teste qui-quadrado, assumindo-se nível de significância de 5%, para a comparação de dados dos dois estudos. Durante o período de 2016 a 2020, foram estudados 79 binômios, enquanto no período anterior (2002-2010) foram acompanhados 58 binômios. Em relação às mães, foram registradas menores proporções de mães adolescentes ( $p < 0,001$ ), com baixa escolaridade ( $p < 0,001$ ), com baixa realização de testes sorológicos ( $p < 0,001$ ) e com diagnóstico

tardio ou pós-natal ( $p < 0,001$ ). Em relação às crianças, foram verificadas menores proporções de alterações de fundoscopia ( $p < 0,001$ ), estrabismo ( $p = 0,002$ ), hepatomegalia ( $p = 0,026$ ) e qualquer seqüela ( $p < 0,001$ ). Os resultados destacam as iniquidades sociais especialmente associadas à sífilis congênita e à falta de manejo adequado da gestante e tratamento dos parceiros. Existe um avanço positivo em relação aos cuidados para o binômio mãe-filho acometido pelo *T. gondii*, mas a educação em saúde deverá avançar de modo a propiciar maiores conhecimentos para gestantes e familiares sobre as doenças. Para ambos os estudos, os resultados representam um alerta aos gestores e profissionais de saúde, destacando a necessidade de intensificar ações profiláticas nas comunidades, além de atividades educativas para ampliar a compreensão e melhorar o manejo das doenças entre profissionais da saúde.

Palavras-chave: Transmissão Vertical de Doenças Infecciosas. Toxoplasmose. Toxoplasmose congênita. *Treponema pallidum*. Sífilis congênita. Assistência pré-natal.

## ABSTRACT

Syphilis and toxoplasmosis are diseases that compose the group of vertical transmission infections with potential damage to the fetus and differing severity on those affected. The relevance of studying these diseases lies in their potential to cause lesions involving the central nervous system of the fetus, although there are interventions capable of avoiding such outcomes. The aim of this study was to evaluate the profile and management of clinical laboratory approach to mother-child binomials affected with syphilis and toxoplasmosis. The study was conducted in Montes Claros, north of Minas Gerais, and considered two distinct investigations. The first investigation aimed to characterize the profile of mothers and children assisted at a follow-up outpatient clinic for congenital syphilis and to identify the factors associated with the confirmation of the diagnosis. It is a prospective cohort study conducted from 2016 to 2019, with analysis of maternal characteristics such as sociodemographic, behavioral, lifestyle habits as well as characteristics related to access to health care and health care services. For the maternal risk behavior outcome, the use of illicit drugs, alcohol consumption and number of partners were taken into account. For purposes of diagnosis in the child, the criteria for congenital syphilis provided for by the Ministry of Health (Brazil) in 2017 were used (Children of untreated or inadequately treated mothers, regardless of the results of the clinical evaluation or complementary tests of the newborn, clinical manifestations or changes in CSF or radiological changes and reactive TNT, regardless of maternal history and TNT titration, TNT in the NB greater than the maternal at least in two dilutions, persistence of reactive TNT after six months of age or reactive TT after 18 months of age without prior treatment), excluding abortions and stillbirths.

Chi-square test or Fischer's exact test was used to verify associated variables selected for multiple analysis, using hierarchical Poisson regression. A total of 200 binomials, who attended to at least one appointment as part of the follow-up after discharge from the maternity ward, were included. The diagnosis of congenital syphilis was confirmed for 116 children. The factors associated with the diagnosis of congenital syphilis were low maternal schooling level (PR=1.30; CI 95%=1.05-1.60), maternal risk behavior (PR=1.34; CI 95%=1.07-1.66), inadequate treatment of the mother (PR=3.16; CI 95%=2.42-4.47) and lack of treatment of the partner (PR=1.44; CI 95%=1.18-1.81). The second investigation aimed to evaluate the profile of pregnant women and neonates followed-up at a reference center for infectious-parasitic diseases, after exposure to *T. gondii*, establishing comparisons with a study previously conducted at the same site ten years ago. Mothers, who during prenatal care presented tests suggestive of seroconversion for the disease, and their respective concepts followed-up over a year, were included. Chi-square test was used, assuming a significance level of 5%, in order to compare data from the two studies. During the period from 2016 to 2020, 79 binomials were studied, while in the previous period (2002-2010) 58 binomials were followed-up. In relation to mothers, lower percentage of adolescent ( $p<0.001$ ), with low schooling ( $p<0.001$ ), with low serological tests ( $p<0.001$ ) and with late or postnatal diagnosis ( $p<0.001$ ) were recorded. In relation to children, lower percentage of changes in fundoscopy ( $p<0.001$ ), strabismus

( $p=0.002$ ), hepatomegaly ( $p=0.026$ ) and any sequelae ( $p<0.001$ ) were observed. The results highlight the social inequities especially associated with congenital syphilis and the lack of adequate management of the pregnant women and their partners. There is a positive advance regarding the care for the mother-child binomial affected by *T. gondii*, but health education should advance so as to provide the pregnant women and family members with greater knowledge about diseases. For both studies, the results represent a warning to managers and healthcare professionals, highlighting the need to intensify prophylactic actions in communities, in addition to educational activities to broaden understanding and improve the management of diseases among healthcare professionals.

Keywords: Vertical Transmission of Infectious Diseases. Toxoplasmosis. Congenital toxoplasmosis. Syphilis. Congenital syphilis. Prenatal care.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01. <i>Treponema pallidum</i> . Ilustração dos componentes estruturais.....	22
Figura 02. Taxa de detecção de sífilis adquirida, de detecção sífilis em gestantes e de incidência sífilis congênita, segundo ano de diagnóstico, Brasil, de 2003-2017.....	23
Figura 03. Taxa de detecção de sífilis adquirida (por 100.000 habitantes), taxa de detecção de sífilis em gestantes e taxa de incidência de sífilis congênita (por 1.000 nascidos vivos), segundo ano de diagnóstico. Brasil, 2010 a 2019.....	24
Figura 04. Taxa de detecção de sífilis em gestante e taxa de incidência de sífilis congênita por 1000 nascidos vivos, segundo unidade da federação. Brasil, 2019.....	25
Figura 05. Relação entre os testes para diagnóstico da sífilis, as fases da doença, o curso clínico da infecção e o tempo.....	28
Figura 06. Fluxograma de diagnóstico clássico. Ministério da Saúde. 2019.....	33
Figura 07. Fluxograma de diagnóstico reverso. Ministério da Saúde 2019.....	34
Figura 08. Alterações precoces encontradas na sífilis congênita.....	40
Figura 09. Alterações tardias na sífilis congênita.....	42
Figura 10. Ciclo de vida do <i>Toxoplasma</i> e suas implicações.....	46
Figura 11. Ultraestrutura de um taquizoítio de <i>T. gondii</i> .....	47
Figura 12. Prevalência da toxoplasmose congênita determinada em novembro 2006- 2007 no estado de Minas Gerais realizada por rastreio dos recém-nascidos.....	51
Figura 13. Alterações em Fundoscopia e TC de crânio.....	63
Figura 14. Fluxograma de avaliação e condutas na maternidade para o recém-nascido suspeito de toxoplasmose congênita.....	68

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Ácido Folínico
CERDI	Centro de Referência de Doenças Infecciosas
CMIA	Quimioluminescência
ECLIA	Eletroquimioluminescência
ELFA	Ensaio Enzimático por Fluorescência
ELISA	Ensaio Imunoenzimático
FTA-Abs	<i>Fluorescent Treponemal Antibody Absorption Test</i>
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
INF $\gamma$	Interferon Gama
IgA	Imunoglobulina “A”
IgE	Imunoglobulina “E”
IgG	Imunoglobulina “G”
IgM	Imunoglobulina “M”
IST	Infecção Sexualmente Transmissível
LCR	Líquido Céfalo-raquidiano
NUPAD	Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (UFMG)
OMS	Organização Mundial de Saúde
P	Pirimetamina

RPR	<i>Rapid plasm Reagin</i>
RN	Recém-nascido
S	Espiramicina
SC	Sífilis Congênita
SD	Sulfadiazina
TNF- $\alpha$	<i>Tumor Necrosis Factor-Alfa</i>
TNT	Teste Não Treponêmico
TPHA	<i>Treponema pallidum Hemagglutination Assay</i>
TPPA	<i>Treponema pallidum Particle Agglutination Assay</i>
TT	Teste Treponêmico
UBS	Unidade Básica de Saúde
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	20
2.1	Sífilis.....	20
2.1.1	A bactéria .....	21
2.1.2	Epidemiologia .....	22
2.1.3	Patogenia.....	25
2.1.4	Quadro Clínico .....	27
2.1.5	Sífilis Primária.....	28
2.1.6	Sífilis Secundária.....	28
2.1.7	Sífilis Latente.....	29
2.1.8	Sífilis Terciária.....	29
2.1.9	Métodos Diagnósticos.....	30
2.1.1	Tratamento.....	34
2.1.1	Sífilis Congênita.....	37
2.1.1	Conclusão .....	45
2.2	Toxoplasmose.....	45
2.2.1	O Toxoplasma e seu Ciclo de Vida.....	45
2.2.2	Resposta Imunológica do Hospedeiro.....	48
2.2.3	Toxoplasmose e Gestação.....	50
2.2.4	Profilaxia .....	52
2.2.5	Diagnóstico Clínico.....	53
2.2.6	Diagnóstico Laboratorial e de Imagem.....	54
2.2.7	Tratamento na Gravidez.....	58



2.2.8	Infecção na Criança.....	61
3	OBJETIVO.....	69
3.1	Objetivo Geral.....	69
3.2	Objetivos Específicos.....	69
4	METODOLOGIA.....	70
5	PRODUTOS.....	72
5.1	Sífilis Congênita: Fatores Associados em um Ambulatório de Seguimento....	74
5.2	Perfil De Gestantes e Crianças Acompanhadas por Exposição ao <i>T.Gondii</i> num Centro de Referência no Norte de Minas. O que mudou 10 Anos Depois?.....	91
6	CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	106
	REFERÊNCIAS.....	108
	APÊNDICE A – Artigo: “Elaboração e análise de propriedades psicométricas de um questionário para avaliar o conhecimento de gestantes sobre toxoplasmose” .....	115
	APÊNDICE B – Termo de concordância da instituição para participação em pesquisa.....	139
	APÊNDICE C – Termo de consentimento livre e esclarecido para participação em pesquisa .....	142
	APÊNDICE D – Toxoplasmose congênita formulário para coleta de dados.....	146
	APÊNDICE E – Sífilis congênita formulário para coleta de dados.....	151
	APÊNDICE F – Instrumento de avaliação de conhecimento e medidas preventivas contra a toxoplasmose por gestantes (Questionário avaliado por expert e especialistas) .....	157
	APÊNDICE G – Instrumento de avaliação de conhecimento e medidas preventivas contra toxoplasmose por gestantes.....	170
	ANEXO A – Aprovação no CEPEX .....	176
	ANEXO B – Comitê de Ética em Pesquisa.....	177

ANEXO C– Autorização para realização de pesquisa pelo município de Montes Claros-MG.....	178
---	-----

## 1 INTRODUÇÃO

O Ministério da Saúde do Brasil apresenta medidas de controle bem definidas para a maioria das doenças infecciosas mais comuns no país. Por outro lado, há doenças infecciosas negligenciadas (também reconhecidas como doenças de populações negligenciadas), com impacto direto ao conceito, acarretando importantes danos às famílias, à sociedade e prejuízo aos cofres públicos, por exigirem cuidados intensos às crianças e perdas funcionais a longo prazo. A sífilis e a toxoplasmose congênitas são exemplos. Esta última só passou a ser de notificação compulsória em unidades sentinelas a partir agosto de 2014. As duas doenças representam condições bastante emblemáticas da necessidade de vigilância contínua, por parte dos serviços e dos profissionais de saúde.

A sífilis congênita é uma doença de notificação compulsória desde 1986. A transmissão vertical da sífilis pode ocorrer em qualquer fase da gestação ou estágio clínico da doença materna, por vias: transplacentária, canal de parto, se houver lesões genitais e no pós-parto via aleitamento materno, se houver lesão mamária por sífilis. Os fatores determinantes da infecção são o estágio da sífilis na mãe e duração de exposição ao feto<sup>1</sup>.

A taxa de transmissão vertical da sífilis em mulheres não tratadas é de 70-100% nas fases primárias e secundárias da doença, reduzindo para 30% nas fases tardias da infecção. Como resultado da infecção ocorre aborto espontâneo, natimortalidade ou morte perinatal em 40% das crianças infectadas a partir de mães não tratadas<sup>2</sup>. Mais de 50% das crianças infectadas são assintomáticas ao nascimento. O que tornam os exames de triagem na gestação e no momento do parto imprescindíveis para controlar o desfecho da doença<sup>1,2</sup>.

Observa-se que o tratamento precoce instituído na gestação e no recém-nascido é efetivo e evita sequelas a longo prazo, sendo o mesmo barato e eficaz. Ainda assim, desde 2013, observa-se o avanço da doença no Brasil e em todo o mundo, estando a mesma fora dos padrões propostos pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que desde 2016 foram estabelecidos como 0,5 caso para cada 1000 nascidos vivos, considerando-se doença sob controle<sup>3,4</sup>.

Em relação à toxoplasmose congênita, o problema é ainda mais grave. Grande parte das crianças nasce assintomática e as sequelas, principalmente oculares, auditivas e do sistema nervoso central se manifestam nos primeiros anos de vida. Isso resulta em um impacto socioeconômico importante, principalmente se a criança for acometida por retardo mental e cegueira<sup>5,6</sup>.

O grande desafio da prática assistencial é a falta de efetivação das medidas propostas nos guias e protocolos do Ministério da Saúde, na abordagem dos binômios mãe-filho. Poucos países em todo o mundo adotam *screenings* bem elaborados para toxoplasmose, como a França e a Áustria. No Brasil são escassos os centros de referência no atendimento à gestante e seguimento do recém-nascido<sup>7</sup>.

Muitos estudos demonstram que o curto intervalo entre diagnóstico materno e tratamento do feto, bem como tratamento precoce no recém-nascido são capazes de minimizar as sequelas<sup>8</sup>. Isso é particularmente importante no Brasil, onde alguns estudos apontam a existência de cepas mais virulentas e que apresentam polimorfismos, com maior neurotropismo e piores sequelas<sup>9,10</sup>.

Algumas questões suscitam investigação mais acurada sobre o perfil dos pacientes atendidos. Questões sobre o manejo clínico-laboratorial dos binômios mãe-filho, os motivos para o número relevante de crianças em risco de doença congênita em face da possibilidade de cura e/ou controle da infecção na gestante e interrupção da transmissão vertical são aspectos que carecem de maiores investigações. Algumas questões são pouco exploradas na literatura nacional: Como se dá o seguimento a longo prazo das crianças acometidas? Qual é o perfil dos binômios mãe-filhos com a doença? Quais são as maiores sequelas? Houveram mudanças ao longo dos anos no perfil clínico-laboratorial nesses grupos de crianças cujas mães se infectaram com sífilis e toxoplasmose?

As grandes mudanças (quer seja em relação ao patógeno ou no manejo) e variações ao longo do tempo na ocorrência regional das doenças infecciosas de potencial transmissão vertical, torna importante o monitoramento de tais doenças em centros de referência no atendimento do binômio mãe-filho infectados para orientação do diagnóstico e seguimento das crianças<sup>6</sup>.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

A sífilis e a toxoplasmose são consideradas doenças negligenciadas por estarem associadas às populações mais vulneráveis, por haver escassez de recursos em pesquisas, investimentos em medicamentos e dificuldade ou ausência de controle dessas doenças. Isso amplia as desigualdades sociais e representa perda produtiva dos indivíduos acometidos<sup>11</sup>.

Essas duas doenças têm como características acometer binômios mãe-filho, e ser de transmissão vertical, quando o parasita infecta a gestante e ela transmite a doença ao seu feto. Constitui um desafio clínico e laboratorial o diagnóstico precoce, uma vez que a maioria dos acometidos é assintomática<sup>6</sup>. ao adquirir essas doenças.

### 2.1 Sífilis

A sífilis é uma doença muito antiga, que inicialmente era vista como uma praga que acometia as populações em surtos e aqueles que eram afetados pela doença eram considerados culpados por sua transmissão, mal do “outro”. A doença disseminou rapidamente principalmente durante os séculos XV e XVI quando a migração aumentou na Europa<sup>12</sup>.

Existem três hipóteses sobre a origem da doença, a primeira delas, a Colombiana, que culpa a tripulação de Colombo de ter adquirido a sífilis dos nativos das Américas e disseminado a doença na Europa no final do século XV (o grande mal de 1493). A segunda hipótese situa a era Pré-Colombiana, em que argumenta que a sífilis já estava presente muito antes das grandes navegações; a doença era confundida com a “lepra” e que foi a tripulação de Colombo que contaminou o novo mundo com a doença. E por fim, a terceira teoria, Unitariana, a qual acredita que as treponematoses seriam amplamente distribuídas por todo o mundo, porém como síndromes causadas por um mesmo organismo, que conforme condições geográficas, climáticas e culturais expressava diferentes formas da doença: pinta, boubá e bejel. Embora essa questão seja discutida há mais de cinco séculos, a origem da doença permanece incerta<sup>12-14</sup>.

O termo sífilis, teve sua origem em um poema escrito pelo médico Girolamo Francastoro em 1530, (porém só se tornou de uso comum no século XVIII) de nome: *Syphilis Sive Morbus Gallicus* (A sífilis ou mal gálico). Na história, Syphilis, um pastor, amaldiçoa o deus Apolo e é punido com a doença. A doença era considerada uma moléstia mais repugnante que a lepra ou a elefantíase. No século XVI (1579) foi chamada de *lues* (peste) ou *lues venérea*. O caráter

venéreo foi logo identificado e a doença foi associada ao “pecado” e os acometidos eram segregados como os leprosos<sup>15</sup>.

### 2.1.1 A Bactéria

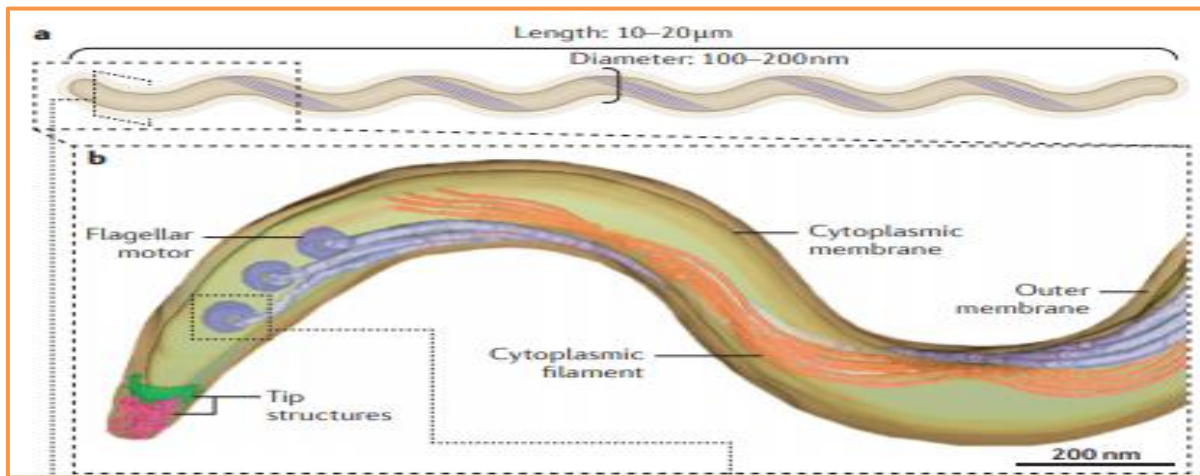
A sífilis é uma doença sexualmente transmissível, causada pelo *Treponema pallidum*, uma espiroqueta e seu nome se origina do grego, *Treponema*, “filamento girando” e do latim *pallidum*, “pálido”, pela sua cor amarelo pálido. Pertence à ordem *Spirochaetaceae* e gênero *Treponema*. Nessa ordem existem ainda os gêneros *Borrelia*, *Spirochatea* e *leptospira*. Existem outras subespécies que podem infectar o homem, a *pertenue* que causa a boubá, a *carateum* que causa a pinta e a *endemicum* que causa a bejel. Apenas o *T. pallidum* e provavelmente o *T. pertenue* podem causar infecção congênita<sup>16</sup>.

Existem diversos treponemas comensais que podem ser isolados em cavidade bucal, região de prepúcio e trato intestinal. Todos os quatro treponemas são indistinguíveis morfologicamente, sendo detectáveis pelos exames rotineiros para sífilis venérea. Apenas o *T. pallidum* é transmitido rotineiramente por contato sexual e considerado o mais virulento, cruzando barreiras placentárias e hematoencefálica<sup>16,17</sup>.

A bactéria foi descoberta em 1905 pelos alemães Erich Hoffmann e Fritz Schaudinn, é móvel e espiralada. Embora não se core ao gram, é errôneo classificá-la como gram negativo, uma vez que o treponema não sintetiza lipopolissacárides. Sua membrana externa se constitui de proteínas de baixa densidade. Tem capacidade limitada para a síntese de aminoácidos e carboidratos, requerendo nutrientes do hospedeiro. É uma bactéria dependente de glicólise para produção de energia<sup>16,18</sup>.

O *T. pallidum* tem cerca de oito micrômetros de comprimento, possui um filamento espiral, enrolado em seu próprio eixo, só identificado em microscópio de campo escuro. Multiplica por divisão binária, em condições favoráveis a cada 30-33 horas e sua patogenicidade depende de sua adesão à membrana celular e sua motilidade se deve a endoflagelos<sup>1,16</sup>. A figura 1 retrata as estruturas da bactéria.

Figura 1. *Treponema pallidum*. Ilustração dos componentes estruturais. (Peeling et al. 2017)



A bactéria é altamente sensível ao oxigênio e à temperatura, não sendo mantida facilmente em cultura (16-18 dias), onde usualmente há perda da sua motilidade e virulência, porém sua antigenicidade é mantida. Um estudo recente demonstrou conseguir manter sua motilidade e virulência através de subculturas a cada 6-7 dias, conseguindo manter o treponema viável, por tempo superior a seis meses. Esse achado levou o autor a especular a possibilidade de o treponema adquirir lípidos diretamente através da interação com as células hospedeiras<sup>18</sup>.

Além de humanos, apenas coelhos e primatas desenvolvem sífilis primária e secundária. Também não foi demonstrada sua transmissão vertical nesses modelos animais. Essa dificuldade em cultivo da bactéria e manipulação *in vitro* do treponema dificulta a compreensão da virulência e mecanismo de transmissão vertical. Atualmente compreende sua capacidade de evasão imune à paucidade de proteínas em sua membrana citoplasmática e à padrões moleculares patogênicos associados na superfície da espiroqueta<sup>17,19</sup>.

### 2.1.2 Epidemiologia

Embora a sífilis seja uma doença com a característica de apresentar-se em surtos cíclicos, existir um tratamento disponível barato e eficaz, ela ainda continua a ser causa significativa de morbimortalidade em todo o mundo. Desde 2010 a curva da doença encontra-se em ascensão em todo o mundo, mesmo nos países desenvolvidos. Acredita-se que por mudanças no comportamento sexual, tratamento efetivo para HIV, aumento da prática de sexo desprotegido, desabastecimento mundial de penicilina, aumento de contaminação em grupos específicos como homens que fazem sexo com homens, a doença reemergiu fora dos padrões considerados plausíveis<sup>17,20</sup>.

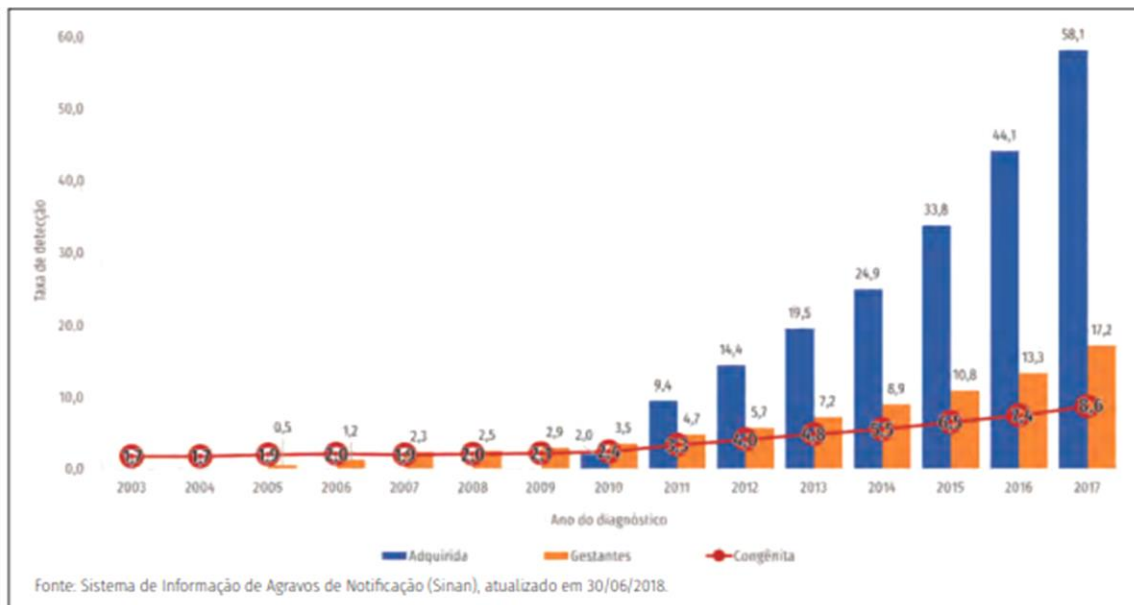
Em 2016, a OMS lançou uma nova estratégia de combate às Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), priorizando a sífilis congênita (SC) pela testagem abrangente das gestantes e em populações específicas, com objetivo de reduzir em 90% a incidência global da doença e redução da doença para 0,5 casos/1000 nascidos vivos em 80% dos países, por volta do ano 2030<sup>20</sup>.

A OMS estimou a prevalência de casos incidentes de IST curáveis em 376,4 milhões, nos anos de 2009-2016, entre eles 6,3 milhões seriam casos de sífilis. A prevalência global estimada de sífilis entre homens e mulheres, foi de 0,5%, com valores regionais variando 0,1 a 1,6%<sup>21</sup>.

Após o advento da penicilina, houve uma diminuição da doença nas décadas que se seguiram, restringindo os surtos em períodos cíclicos, de mais ou menos 8 anos em todo o mundo, até meados de 2010. Após esse período houve recrudescimento da doença a índices progressivamente aumentados, demonstrando que a doença se encontra fora dos patamares de controle<sup>17</sup>.

No Brasil, o avanço da doença não foi diferente, tornando-se um dos maiores desafios em saúde pública do país. A figura 2. Mostra o avanço da doença ao longo dos anos. A sífilis congênita, gestacional e adquirida integram a lista de doenças de notificação compulsória desde 1986, 2005 e 2010, respectivamente<sup>21</sup>.

Figura 2. Taxa de detecção de sífilis adquirida, de detecção sífilis em gestantes e de incidência sífilis congênita, segundo ano de diagnóstico, Brasil, de 2003-2017.



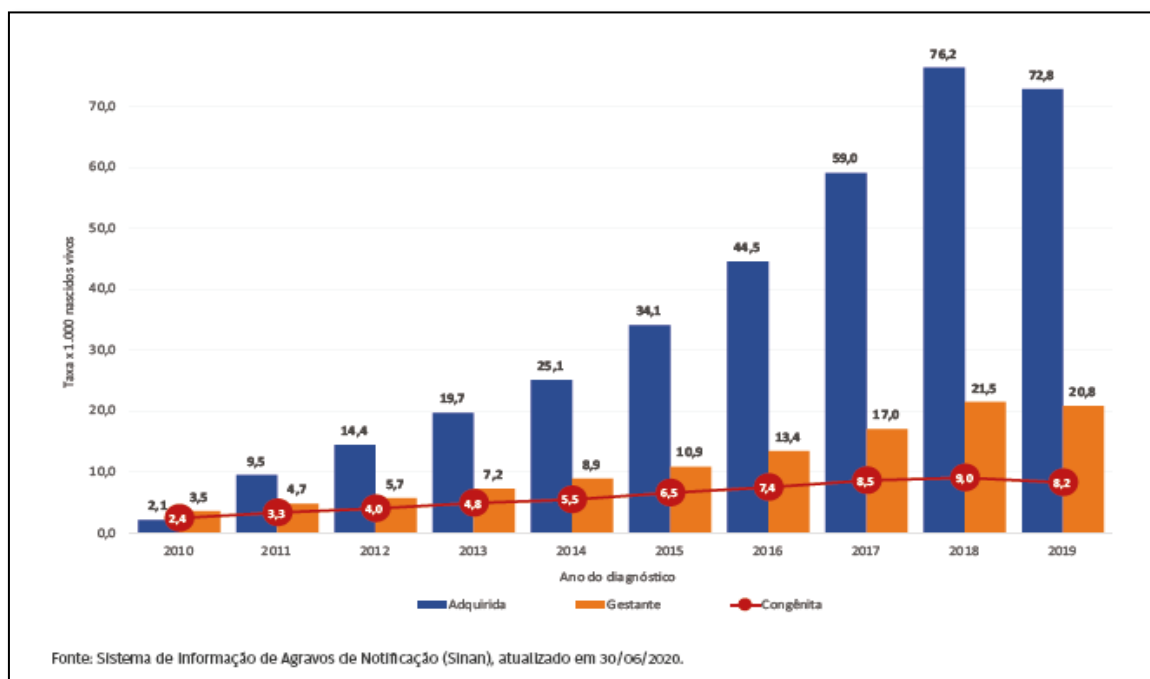


Não obstante o aumento na testagem dos pacientes, acesso ao tratamento nas unidades básicas de saúde (UBS), qualificação e fortalecimento da vigilância, para prevenção e controle da sífilis, os indicadores continuam em ascensão<sup>22</sup>.

Embora houvesse justificável aumento na incidência da doença pela melhoria na vigilância, testagem e notificação, o aumento sustentável por anos a fio provavelmente se deu devido à uma somatória das assertivas acima, associadas a mudanças no comportamento sexual, epidemias no uso de drogas ilícitas (crack e cocaína), tratamento eficiente para HIV, desabastecimento mundial de penicilina, entre outros<sup>16,21</sup>.

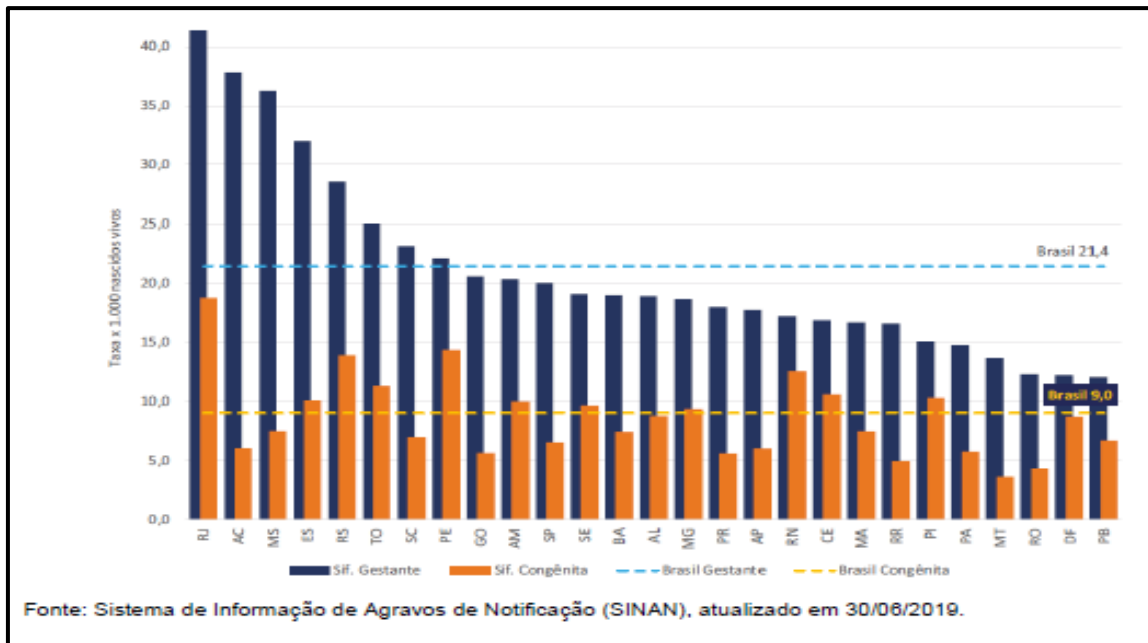
No Brasil, a situação é preocupante e o Ministério da Saúde, em 2019, apontou uma taxa de detecção de 72,8 casos por 100.000 habitantes para a sífilis adquirida, 20,8/1000 nascidos vivos a sífilis em gestantes e 8,2/1.000 nascidos vivos a sífilis congênita, estando a taxa de mortalidade de SC em 5,9/100.000 nascidos vivos<sup>21</sup>. A figura 3 ilustra os casos nos anos 2010-2019.

Figura 3. Taxa de detecção de sífilis adquirida (por 100.000 habitantes), taxa de detecção de sífilis em gestantes e taxa de incidência de sífilis congênita (por 1.000 nascidos vivos), segundo ano de diagnóstico. Brasil, 2010 a 2019



Todos os estados da federação apresentam indicadores acima do proposto pela OMS (0,5 casos/1.000 nascidos vivos) e em muitos ultrapassou-se a média nacional (Figura 4).

Figura 4. Taxa de detecção de sífilis em gestante e taxa de incidência de sífilis congênita por 1000 nascidos vivos, segundo unidade da federação. Brasil, 2019.



### 2.1.3 Patogenia

Estudar a sífilis ainda hoje representa um desafio, quer seja pela dificuldade em compreender a capacidade do treponema causar doença *in vivo* (atravessar barreiras placentária, cerebral, causar morte fetal e manifestações precoces e tardias) ou pela dificuldade de mantê-lo viável a fim de compreender o processo causador de doença<sup>3,19</sup>.

Na doença venérea, a transmissão de espiroquetas inicia a sequência de eventos após contato íntimo com um parceiro infectado, geralmente sexual (oral-genital, genital-genital). Uma quantidade pequena de cepas é capaz de causar lesão (menos que 10 organismos). Os estágios iniciais são mais infecciosos (primário e secundário) incluindo as recidivas do estágio secundário na fase latente recente<sup>16</sup>.

Uma vez abaixo da superfície epitelial ou mucosa, as espiroquetas se multiplicam localmente e disseminam pelos vasos sanguíneos ou linfáticos, entre 10-90 dias (3-4 semanas em média) e o paciente responde localmente à infecção. A lesão resultante, o “cancro”, se caracteriza por ser rica em espiroquetas, possuir acúmulo de leucócitos e edema do endotélio vascular. Nessa fase costuma aparecer linfadenomegalias satélites. A lesão primária costuma se resolver através de fibrose local e reconstituição da arquitetura linfática. Lesões secundárias se desenvolvem quando se associa a uma vasculite local, com resposta imune sistêmica<sup>17</sup>.

Atualmente, existe um consenso entre estudiosos da doença, que as manifestações clínicas resultam de processos inflamatórios dirigidos pela presença dos treponemas e seus constituintes dentro dos tecidos infectados<sup>16</sup>. Apesar da ausência de lipoproteínas de membrana, o *T. pallidum* contém lipoproteínas na superfície periplasmática, capazes de ativar a resposta imune inata e adaptativa (macrofágos e linfócitos CD4+, CD8+). Essa ativação é aumentada pela secreção de citocinas inflamatórias, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, que induzem uma resposta inflamatória intensa<sup>23</sup>.

Já na fase terciária da doença, as manifestações são o resultado da infecção tecidual crônica, resultando em fibrose ou necrose, podendo acontecer em qualquer órgão do corpo humano. A presença de “gomias” são lesões características dessa fase, com poucas bactérias, denso infiltrado de leucócitos, áreas extensas de necrose e algumas células gigantes e proliferação de fibroblastos. Outra possibilidade é a inflamação difusa perivascular, com presença de linfócitos, células plasmáticas, sem necrose típica, porém com danos graves, como aneurisma da aorta, *tabes dorsalis* e demência paralítica<sup>17</sup>.

Como a carga parasitária reduz ao longo do tempo, a latência estabelece e se mantém, não obstante a imunidade do paciente. Permanecem como mistérios a capacidade da bactéria manter-se latente e igualmente os sítios onde ela se aloja. Nessa fase, a produção de anticorpos é de suma importância para suprimir o Treponema, embora a contribuição da imunidade celular não possa ser descartada<sup>23</sup>.

Na sífilis congênita, a transmissão da doença pode ocorrer em qualquer fase da gestação, mas é dependente da duração da doença na mãe e nas fases primária e secundária da doença ocorre maior transmissão, com taxas variando de 60-100% de transmissão vertical. Já nas fases tardias há um menor acometimento fetal variando de 10-40% de transmissão<sup>24,25</sup>. A disseminação das espiroquetas ocorre por via hematogênica, com subsequente reação inflamatória extensa no feto, exacerbada no espaço perivascular e todos os órgãos podem ser envolvidos. Chama atenção o envolvimento placentário com vilosite aguda e crônica, possibilidade de acometimento do cordão umbilical (funisite necrotizante) e mega placenta<sup>26</sup>.

A transmissão das espiroquetas da mãe para o feto pode ocorrer precocemente (9-10 semanas) ou em qualquer momento, da gestação. Após ligação da bactéria, através de mecanismos de aderência celular, por meio de proteínas de membrana, inicia-se sua multiplicação. No feto, as células endoteliais são o principal alvo. Cepas virulentas de treponema podem produzir hialuronidase, o que permite a invasão do espaço perivascular. O

treponema é revestido com fibronectina de origem do hospedeiro e esse revestimento parece proteger o organismo da fagocitose e proteger também da lise por ativação do complemento <sup>27</sup>.

Acredita-se que, além da resposta inflamatória local, haja uma forte resposta inflamatória por ativação da via Th1. Na gravidez, a diminuição gradual da intensidade da resposta imune para favorecer a manutenção e crescimento do feto pode colaborar para uma depuração incompleta do treponema das lesões, favorecendo uma infecção crônica. O aumento das citocinas, em especial IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e prostaglandinas induzidas pela infecção fetal, podem ser responsáveis pela morte ou prematuridade do feto<sup>17,27</sup>.

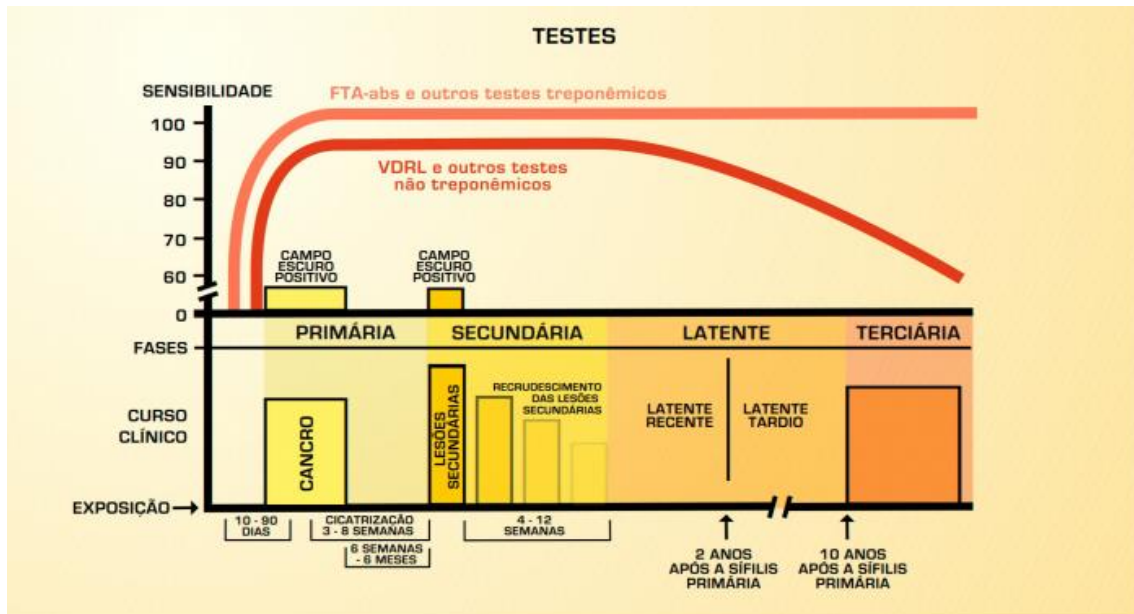
Não obstante o passar de tantas décadas, a compreensão sobre os mecanismos de evasão da bactéria e das interações com o hospedeiro ainda permanecem incertas ou inconclusivas. Talvez, a incapacidade em não conseguir erradicar a doença, seja muito mais atribuída à incapacidade de compreender os mecanismos imunes envolvidos nessa interface materno-fetal<sup>25</sup>.

#### 2.1.4 Quadro Clínico

A sífilis é uma doença que se confunde com várias outras, sendo o *Treponema* reconhecido como “O grande imitador”. A doença evolui lentamente e, quando não tratada, alterna períodos sintomáticos e assintomáticos, podendo ser classificada em primária, secundária e terciária, cada qual com características clínicas bem definidas. Existem dois períodos de latência, um recente e um tardio. A maioria dos pacientes é assintomática. Muitas vezes, quando presentes, os sintomas não são valorizados <sup>28</sup>.

A sífilis é classificada conforme estágios da doença e essa classificação será determinante na condução do diagnóstico e tratamento. Sífilis recente é aquela com evolução de até um ano (primária, secundária e latente recente) e a sífilis tardia (latente tardia, terciária) é registrada quando existe mais de um ano de evolução da doença <sup>28</sup>. A figura 5 mostra a evolução da doença e a relação com os testes diagnósticos.

Figura 5 - Relação entre os testes para diagnóstico da sífilis, as fases da doença, o curso clínico da infecção e o tempo. Fonte: Ministério da Saúde



### 2.1.5 Sífilis Primária

Após a infecção, num período entre 10-90 dias, pode aparecer no local de inoculação, uma lesão maculopapular que progride com ulceração, geralmente única, denominada “cancro duro”, indolor e de base endurecida. Essa fase geralmente passa despercebida da maioria das mulheres, uma vez que as lesões podem se localizar no interior da vagina, colo do útero ou períneo. Essas mesmas lesões podem ocorrer na cavidade oral, perioral ou perianal e glândea<sup>20</sup>.

A lesão pode ser acompanhada de linfadenopatia satélite. A lesão geralmente é de fundo limpo e, se presente, há pouca secreção serosa. O cancro cura-se espontaneamente em três a oito semanas (média uma a seis semanas) na ausência de tratamento, evoluindo para a fase secundária.

### 2.1.6 Sífilis Secundária

Ocorre em média entre seis semanas e seis meses (2-10 semanas) após a cicatrização do cancro. Nessa fase, o paciente pode ser assintomático ou apresentar as mais variadas alterações: fraqueza, anorexia, perda de peso, faringite, artralgia, fadiga, febre, alopecia, madarose, linfadenopatia, acometimento hepático, renal e vários tipos de exantema<sup>8,30,31,32</sup>.

Essa fase se caracteriza pela disseminação do treponema. O exantema está presente em aproximadamente 75% dos casos. As erupções ganham as mais diversas formas, eritemato-

acastanhadas, as vezes ásperas, com colarinho branco de escamação, são bem características se acometem palmas e plantas dos pés, geralmente não pruriginosas. Nessa fase ainda podem ser observados condilomas planos<sup>28,31</sup>.

Independentemente de tratamento, os sintomas desaparecem dentro de algumas semanas, raramente em meses, com falsa impressão de cura. Recentemente, alterações oculares como uveítes têm se tornado frequente, alterações centrais também podem acontecer em qualquer estágio da doença, tais como acometimento de pares cranianos, quadros isquêmicos, meníngeos e tendem a ser mais comuns entre os pacientes em imunossupressão<sup>29,30</sup>.

É interessante observar que o acometimento do sistema nervoso acontece precocemente na sífilis, em cerca de 40% dos indivíduos que contraem a doença. Pode ocorrer alterações do líquido em 50% dos indivíduos acometidos com a doença, mesmo na ausência de sintomatologia clínica<sup>31</sup>.

#### 2.1.7 Sífilis Latente

A sífilis latente representa o período em que não há manifestações clínicas e o diagnóstico é eminentemente laboratorial. A grande maioria dos diagnósticos acontecem nessa fase, o que torna o rastreio para a doença imprescindível<sup>31</sup>.

Essa fase é dividida em latente recente (até um ano da infecção) e latente tardia (mais de um ano da evolução). Em torno de 25% dos pacientes apresentam recrudescimento de secundarismo, alternado com períodos de latência e podem, nessa fase de doença ativa, contaminar seus parceiros. A maioria das recorrências ocorrem no primeiro ano da latência<sup>28,31</sup>.

#### 2.1.8 Sífilis Terciária

Baseado em estudos da era pré-antibiótica, após anos ou décadas (1-40 anos), aproximadamente 15-25% das infecções não tratadas, evoluirão com lesões características de destruição tecidual (“gomos”) em qualquer órgão ou tecido, gerando desfiguração, incapacidade e morte. Observa-se que desde o final do século 20 essas lesões tornaram-se muito raras<sup>28,32</sup>.

Nessa fase os órgãos mais acometidos são o coração, sistema nervoso central, pele e ossos, ocorrendo desde aneurismas, isquemias, encefalites, distúrbios psiquiátricos, lesões gomosas e/ou nodulares<sup>31,32</sup>.

### 2.1.9 Métodos diagnósticos

O diagnóstico de sífilis é resultado da somatória de dados clínicos, resultados de exames sorológicos, histórico de infecções prévias, investigação de exposição de risco e tratamentos recentes. Em sua grande maioria, o diagnóstico é presuntivo <sup>28</sup>.

Os testes podem ser utilizados para inquéritos epidemiológicos ou para fins diagnósticos. A positividade deles relaciona-se com a capacidade de produção de anticorpos pelo indivíduo infectado com a doença, estágio da infecção e do teste utilizado <sup>33</sup>.

Os exames disponíveis para diagnóstico da sífilis são classificados em métodos diretos e indiretos ou imunológicos, esses últimos os mais utilizados.

#### A) Métodos Diretos

O isolamento do treponema por cultura e inoculação em cobaias tem um uso restrito pelas características do patógeno, como descrito anteriormente e estão quase sempre, voltados à pesquisa.

Na fase inicial, o diagnóstico é realizado pela pesquisa direta do treponema em microscópio de campo escuro, exames positivos fazem diagnóstico, exames negativos podem se relacionar com o número de treponemas da amostra, fase de evolução da lesão (próxima à cura) e se o paciente recebeu algum tratamento sistêmico ou tópico. Essa metodologia é dependente do examinador e necessita de um microscópio com condensador de campo escuro<sup>33</sup>.

Alternativas para a detecção da bactéria através de amplificação nucleica (PCR), impregnação pela prata e microscopia fluorescente têm sido propostas, porém não estão rotineiramente disponíveis e um exame negativo não descarta a infecção<sup>31,32</sup>. A vantagem deles está em poder ser realizado precocemente entre uma e três semanas após a exposição.

Os anticorpos só começarão a surgir após sete a dez dias da manifestação do cancro duro, por isso, nessa fase os exames sorológicos não são reagentes. Na suspeita de infecção, é necessário a repetição dos testes sorológicos após 30 dias. Quanto mais rápido o tratamento nessa fase, maior a chance de os exames sorológicos negativarem rapidamente <sup>28,29</sup>.

#### B) Métodos Indiretos (Testes Imunológicos)

Os testes imunológicos são os mais utilizados e se dividem entre os métodos treponêmicos ou não treponêmicos. Na sífilis secundária a positividade dos testes diagnósticos é de praticamente 100%, para todos eles.

### C) Testes treponêmicos

Detectam anticorpos das classes IgM ou IgG, utilizam lisados completos ou antígenos derivados das células de *T. pallidum*. São os primeiros a positivar. Em cerca de 85% dos indivíduos acometidos com a sífilis, o teste tende a se manter reagente por toda a vida, mesmo após tratamento. Assim, não são utilizados para controle de cura<sup>34</sup>.

Na fase de latência os testes treponêmicos mantêm a positividade, enquanto os não treponêmicos tendem a decair e eventualmente até negativar. Testes com dosagem apenas de IgM não são recomendados, pois sua detecção tem baixa sensibilidade (50%). Esses testes não são recomendados para menores de 18 meses de idade, devido ao risco aumentado de falsos negativos e positivos, trazendo o risco de não tratar uma criança infectada<sup>33</sup>.

Nessa classe de exames encontram-se o FTA-Abs (*Fluorescent Treponemal Antibody Absorption Test*), o TPPA (*T. pallidum Particle Agglutination*), o TPHA (*T. pallidum Haemagglutination Assay*), testes de imunoenaios enzimáticos e suas modificações e os testes rápidos imunocromatográficos. O FTA-Abs é ligeiramente mais sensível que o TPPA ou o TPHA e tem boa especificidade. Diferentemente dos não treponêmicos, sua titulação é irrelevante, uma vez que ela não se correlaciona com a atividade da doença<sup>28,29,33</sup>.

Atualmente os testes rápidos têm ganhado destaque, devido à fácil execução, leitura e interpretação de resultados, utilizando sangue total (punção digital ou venosa) ou plasma ou soro. Utilizam-se como metodologia cromatografia de fluxo lateral ou imunocromatografia. A técnica utiliza-se de antígenos recombinantes derivados do *T.pallidum*. Eles apresentam boa especificidade e sensibilidade, quando comparados aos não treponêmicos<sup>34,35</sup>.

Os testes rápidos apresentam como limitação o risco de falsos positivos numa parcela pequena da população. Para seu melhor desempenho é preciso se ater com a conservação dos kits, treinamento da equipe que realiza os exames e rigoroso processo de realização do exame seguindo as etapas fornecidas pelos fabricantes. No Brasil, o Ministério da Saúde monitora a qualidade dos resultados dos testes<sup>33</sup>.

### D) Testes Não Treponêmicos

Esses testes detectam anticorpo anticardiolipina (IgM/IgG), não específicos para os antígenos de *T.pallidum*, por meio de uma reação de floculação. Desenvolvido em 1946, o primeiro teste foi o VDRL (*Veneral Disease Research Laboratory*). Mais tarde foi desenvolvido o RPR (*Rapid Plasma Reagin*) eUSR (*Unheated Serum Reagin*)<sup>34</sup>.



Esses testes permitem uma análise qualitativa e quantitativa, sendo imprescindível que a análise da amostra seja realizada pura e diluída, para evitar o fenômeno pró-zona. Uma vez observada reatividade do teste, a amostra deve ser diluída em um fator dois de diluição até que a mesma não seja mais vista. Os resultados são expressos em títulos, ex: 1:2; 1:4; 1:8 etc)<sup>28</sup>.

O fenômeno pró-zona consiste na ausência de reatividade do teste, não por falta de anticorpos anti-treponemas, mas pela falta de diluição adequada da amostra. O excesso de anticorpos une-se aos antígenos, com formação de imunocomplexos solúveis, gerando resultados falso-negativos<sup>34</sup>.

Testes não treponêmicos podem ser usados para diagnóstico, mas principalmente para controle de cura após tratamento. A queda adequada dos títulos é indicação de sucesso do tratamento. Podem ser detectados entre a primeira e terceira semanas após o aparecimento do cancro duro. Estes testes têm positividade diminuída na sífilis primária, latente tardia e terciária<sup>34</sup>.

Pessoas com títulos baixos em testes não treponêmicos, sem registro de tratamento e sem data de infecção conhecida, são consideradas como portadoras de sífilis latente tardia, devendo ser tratadas<sup>28</sup>.

O VDRL pode ser realizado no líquido cefalorraquidiano (LCR) e a sensibilidade varia de 50-70%. Um resultado positivo define o diagnóstico, porém sua ausência não exclui doença, embora haja possibilidade de falso positivos (malária, tripanossomíase e outras)<sup>33,34</sup>.

#### E) Considerações sobre os testes sorológicos

- Testes não treponêmicos não possuem ponto de corte para definição de doença, conseqüentemente qualquer valor é motivo de investigação.
- Para seguimento e controle de cura os testes não treponêmicos devem ser realizados a cada três meses, no primeiro ano e a cada 6 meses no segundo ano, para a população geral. Gestantes deverão realizá-los mensalmente.
- O sucesso do tratamento ocorre quando da diminuição em duas titulações. Variações de uma diluição, podem ser encontradas e relacionam-se com a interpretação laboratorial.
- A negatificação de testes não treponêmicos relaciona-se com o tratamento em fases mais recentes da doença, quanto mais precoce, mais rápido tende a negativar, o inverso é verdadeiro.

- A persistência de títulos baixos em testes não treponêmicos após tratamento adequado com queda de pelo menos duas diluições, na ausência de exposição de risco é chamada cicatriz sorológica.

#### F) Algoritmos de diagnóstico

Na presença de histórico prévio de sífilis, o melhor algoritmo a escolher seria o clássico, iniciando com testes não treponêmicos, uma vez que os testes treponêmicos tendem a permanecer por toda a vida do indivíduo, independente de tratamento prévio. Já para a investigação de novos casos, o algoritmo reverso ou abordagem reversa tem sido o mais utilizado, uma vez que os testes treponêmicos positivam mais cedo. Nas situações em que há discordância entre resultados de dois testes, realiza-se um terceiro de metodologia diferente<sup>28,35</sup>.

Num estudo transversal com 24.124 sujeitos, Tong *et al*, avaliando o algoritmo reverso, testando simultaneamente RPR, TPPA e CIA (quimioluminescência) usando os resultados clínicos como padrão ouro para sífilis, encontraram na aplicação do algoritmo tradicional uma taxa de perda de diagnóstico em torno de 24,2% e sensibilidade de 75,8%. Já a aplicação do algoritmo reverso tinha alta eficácia diagnóstica com sensibilidade de 99,4% a 99,9%, especificidade 99,9% a 100%. O autor concluiu que o algoritmo clássico tem baixa sensibilidade não apenas na sífilis terciária como também na primária<sup>36</sup>.

As figuras 6 e 7 ilustram os fluxogramas de testes diagnósticos propostos pelo Ministério da Saúde – Brasil.

Figura 6. Fluxograma de diagnóstico clássico. Ministério da Saúde. 2019

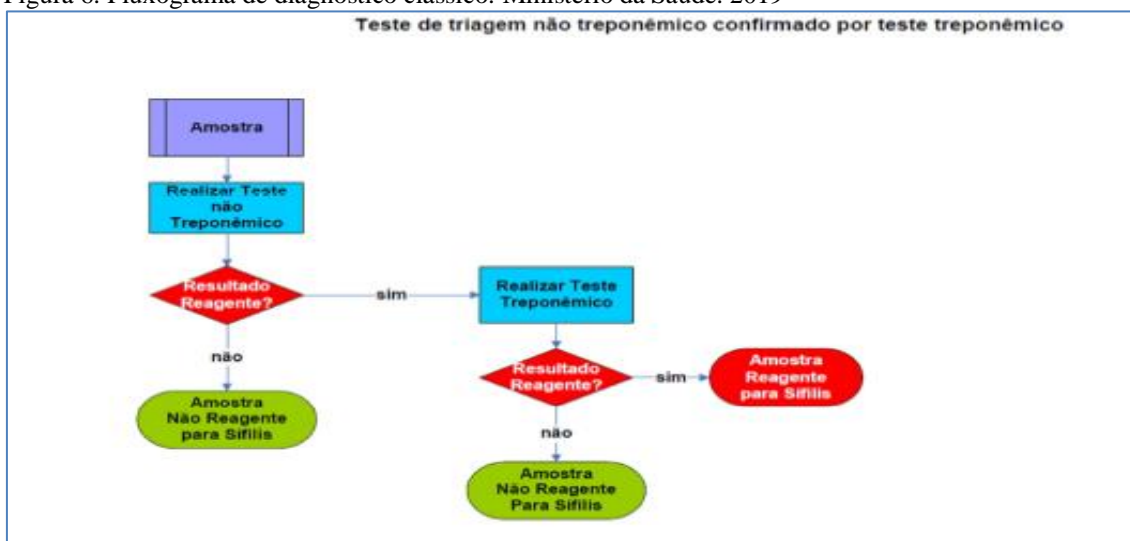
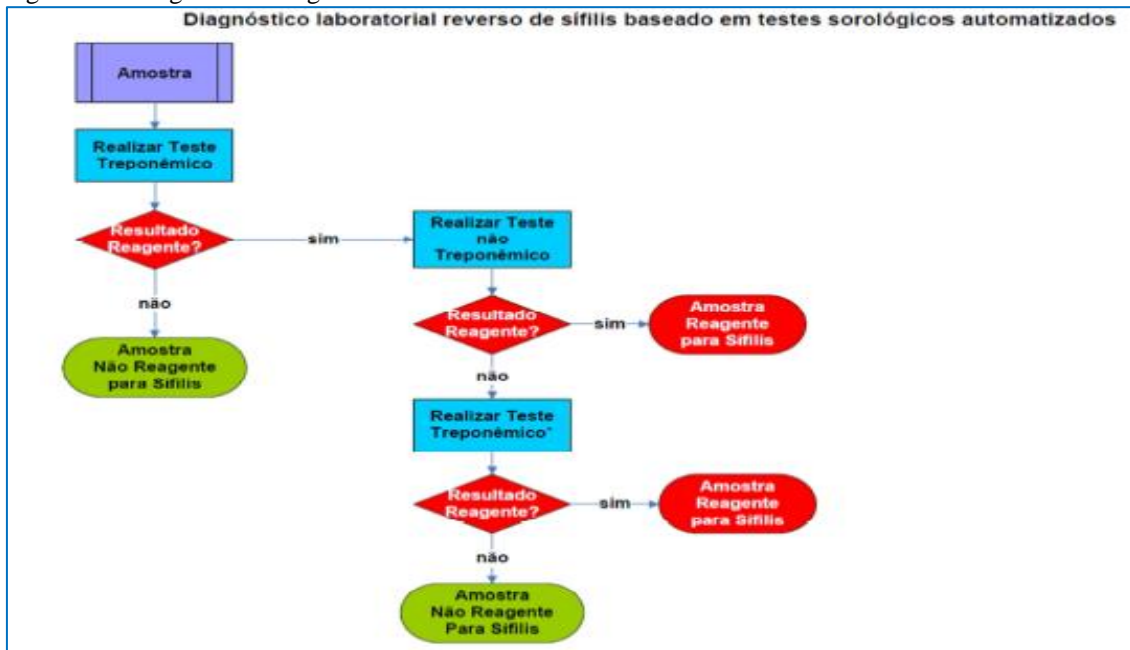


Figura 7. Fluxograma de diagnóstico reverso. Ministério da Saúde 2019



#### 2.1.10 Tratamento

A penicilina é o único antimicrobiano efetivo conhecido para o tratamento da sífilis seja ela adquirida, gestacional ou congênita. Investigações anteriores sobre o patógeno estabeleceram que o treponema é muito sensível à penicilina e que para o tratamento ser efetivo uma mínima concentração inibitória de  $0,02\mu\text{g/ml}$  precisa ser mantido por sete a dez dias<sup>16</sup>.

A manutenção dos níveis séricos da penicilina sem interrupções prolongadas é mais importante do que a dose de antibiótico administrada, principalmente devido a replicação lenta da bactéria<sup>16</sup>. Uma única dose de 2.400.000 UI da penicilina benzatina mantém níveis treponemicidas por até três a quatro semanas e é um antibiótico relativamente seguro, estando o risco de reação alérgica em torno 0,002% dos casos<sup>28,38</sup>.

Devido ao cenário atual, o Ministério da Saúde do Brasil recomenda tratamento imediato, após um teste positivo (treponêmico ou não), independente da presença e sinais de sintomas, devendo num segundo momento fazer análise do diagnóstico, controle de cura e tratamento das parcerias, visando interromper a cadeia de transmissão<sup>28,38</sup>. São prioridade:

- Gestantes,
- Vítimas de violência sexual,
- Pessoas com chance de perda de seguimento,

- Pessoas com sinais de sífilis primária, secundária ou terciária,
- Pessoas sem diagnóstico prévio de sífilis.

Considerações (em conformidade com o MS Brasil)<sup>28,38</sup>:

- É importante manter os intervalos entre as doses de penicilina de sete a dez dias, não ultrapassando 14 dias entre elas, sob risco de invalidar o esquema em uso devido à replicação lenta da bactéria.
- O tratamento em gestantes somente será adequado se iniciado até 30 dias do parto e se todo o ciclo completo tiver sido administrado. Gestante alérgica deve ser dessensibilizada e tratada com penicilina. Em outros países, como Canadá e EUA, os guias de monitoramento da sífilis gestacional consideram que o tratamento da gestante é inadequado se finalizado a menos de 30 dias antes do parto<sup>24,39,40</sup>.
- Qualquer outro medicamento em gestantes, que não penicilina é considerado tratamento não adequado.
- Reação Jarish-Herxheimer é um evento que pode ocorrer durante as 24h que se seguem ao uso da primeira dose de penicilina, em especial nas fases primária, secundária. É caracterizada por exacerbação das lesões cutâneas, mal estar, febre, cefaleia e artralgia, que regridem espontaneamente com 12-24h. Especial atenção deve ser dada às gestantes que podem entrar em parto prematuro.
- O controle de cura deve ser realizado pela regressão dos sinais e sintomas e por queda em duas titulações no VDRL num intervalo de até três meses após a última dose de penicilina e quatro diluições até seis meses, com evolução até a sororreversão.
- Para pacientes HIV+ pode ser considerada resposta adequada ao tratamento a ausência de titulação ou a diminuição da titulação em duas diluições em seis meses para sífilis recente ou em até 12 meses para a sífilis tardia.
- Pacientes com títulos de VDRL baixos podem não cair rapidamente e nessa situação o mais importante é monitorar o VDRL e afastar riscos de reinfecção.
- Cicatriz sorológica é a manutenção de titulação do teste não treponêmico (TNT), após queda persistente e estabilização dos títulos, sem nova exposição de risco. Nesse caso, não se caracteriza falha terapêutica.

- São critérios para retratamento: a) ausência de redução da titulação em duas diluições no intervalo de seis meses (sífilis recente) ou 12 meses (sífilis tardia); b) aumento da titulação em duas diluições ou mais em TNT; c) persistência ou recorrência de sinais e sintomas clínicos.
- Em pacientes em que o retratamento está indicado e que não houve reexposição de risco, deve-se considerar punção lombar para investigação de neurosífilis. Já para os pacientes HIV, o estudo do LCR é sempre necessário.

A penicilina tem sua aquisição e distribuição controlada pelo Ministério da Saúde. No quadro 1 encontram-se as doses e medicamentos de escolha e alternativos para tratamento, conforme protocolo oficial.

Alguns autores advogam uma segunda dose de penicilina benzatina (2.400.000UI) para gestantes, principalmente, na sífilis primária, secundária e latente recente, devido a possibilidade de falha e transmissão para o feto, especialmente na sífilis secundária<sup>39</sup>.

Em 2012 a OMS declarou que o tratamento da sífilis reduz mortes fetais precoces, natimortos, prematuridade, baixo peso assim como doença clínica em recém-nascidos. Em 2016 a mesma organização definiu como gestante adequadamente tratada para sífilis, a que fez uso de pelo menos uma dose de 2,4 milhões de UI de penicilina benzatina, durante a gestação<sup>41</sup>.

Países subdesenvolvidos têm tentado controlar a sífilis congênita, com o tratamento das mães com dose única de penicilina benzatina, fazendo diagnóstico e tratamento numa mesma visita durante a consulta do pré-natal, uma vez que é recorrente e comum o início tardio das consultas pré-natais, geralmente superior a 20 semanas de gestação<sup>42</sup>.

A avaliação e tratamento das parcerias sexuais são elementares para o sucesso do controle da doença, interrompendo a cadeia de transmissão. Um terço das parcerias sexuais com sífilis recente irão desenvolver doença dentro de 30 dias da exposição. Portanto, além da avaliação clínica e laboratorial, se houver exposição de risco no período de até 90 dias, recomenda-se o tratamento presuntivo das parcerias com uma dose de 2,4 milhões de UI de penicilina benzatina intramuscular e testagem laboratorial a seguir, com adequação do tratamento se necessário<sup>38</sup>.

Quadro 1. Tratamento e monitoramento da sífilis

ESTA DIA MENTO	ESQUEMA TERAPÉUTICO	ALTERNATIVA* (EXCETO PARA GESTANTES)	SEGUIMENTO (TESTE NÃO TREPONÊMICO)
Sífilis recente: sífilis primária, secundária e latente recente (com até um ano de evolução)	Benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI, IM, dose única (1,2 milhão UI em cada glúteo)	Doxiciclina 100mg, 12/12h, VO, por 15 dias	Teste não treponêmico trimestral (em gestantes, o controle deve ser mensal)
Sífilis tardia: sífilis latente tardia (com mais de um ano de evolução) ou latente com duração ignorada e sífilis terciária	Benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI, IM, 1x/semana (1,2 milhão UI em cada glúteo) por 3 semanas <sup>a</sup> .  Dose total: 7,2 milhões UI, IM	Doxiciclina 100mg, 12/12h, VO, por 30 dias	Teste não treponêmico trimestral (em gestantes, o controle deve ser mensal)
Neurosífilis	Benzilpenicilina potássica/ cristalina 18-24 milhões UI, 1x/dia, EV, administrada em doses de 3-4 milhões UI, a cada 4 horas ou por infusão contínua, por 14 dias	Ceftriaxona 2g IV, 1x/dia, por 10-14 dias	Exame de LCR de 6/6 meses até normalização
Notas: <sup>a</sup> A benzilpenicilina benzatina é a única opção segura e eficaz para tratamento adequado das gestantes. <sup>b</sup> A regra é que o intervalo entre as doses seja de 7 dias para completar o tratamento. No entanto, caso esse intervalo ultrapasse 14 dias, o esquema deve ser reiniciado (WHO, 2016).			

Fonte: DCCI/SVS/MS.

### 2.1.11 Sífilis Congênita

O diagnóstico na criança está atrelado à história clínico-epidemiológica materna, exame físico detalhado, e resultados de exames laboratoriais e de imagens. A maior parte dos casos de sífilis congênita demonstra falhas no seguimento pré-natal ou tratamento inadequado ou ausente durante a gestação<sup>17</sup>.

A sífilis na criança é resultado da disseminação hematogênica do *T.pallidum*, via transmissão vertical (mãe-filho), podendo ocorrer em qualquer idade gestacional e em qualquer estágio da sífilis materna, sendo mais frequente na sífilis primária, secundária ou latente recente. Na maior parte das vezes, a infecção é intraútero, podendo ocasionalmente ocorrer no momento do parto<sup>38</sup>.

O risco de transmissão da doença está intimamente associado ao estágio da sífilis na mãe, chegando a 70-100% na sífilis primária e secundária, passando para 30% na sífilis latente ou tardia. A fase mais recente da sífilis pode afetar mais gravemente o feto<sup>39</sup>. O tratamento mais precoce, realizado no primeiro e segundo trimestre da gestação tem impactos positivos, reduzindo as manifestações clínicas e laboratoriais ou até abolindo a SC<sup>43</sup>.

### A) Quadro clínico

As manifestações clínicas na sífilis congênita podem estar presentes por ocasião do nascimento da criança ou aparecer muitos anos mais tarde. Estima-se que cerca de 60-90% dos recém-nascidos com SC serão assintomáticos ao nascimento<sup>17</sup>.

Arbitrariamente, a SC foi dividida em precoce e tardia, sendo precoce a que se manifesta (sinais e sintomas) até dois anos de idade e tardia após dois anos de idade da criança<sup>17</sup>. Sabe-se que cerca de dois terços das crianças desenvolvem sintomas em três a oito semanas de vida e raramente surgem manifestações clínicas após três a quatro meses<sup>38</sup>.

O Ministério da Saúde, desde 2017, ampliou o conceito de criança com sífilis congênita, para fins de notificação, investigação e tratamento imediato, seguido de acompanhamento, norteados pelos seguintes critérios<sup>28,38</sup>:

- a) Mãe com sífilis inadequadamente tratada ou não tratada, independentemente dos resultados da avaliação clínica ou de exames complementares do RN;
- b) Manifestações clínicas presentes ou alteração líquórica ou radiológica e VDRL reagente, independente de histórico de tratamento materno e titulação de VDRL;
- c) VDRL do RN maior que o materno em pelo menos duas diluições, independentemente do histórico de tratamento materno;
- d) Persistência de VDRL reagente após os seis meses de idade ou FTA-Abs reagente após 18 meses de idade sem tratamento prévio.

### B) Manifestações clínicas

Entre os desfechos adversos advindos de uma gestante não tratada estão: perdas fetais precoces (40%), morte fetal a termo (11%), prematuridade e/ou baixo peso (12-13%). Pelo menos 20% dos RN terão sinais sugestivos de SC<sup>43</sup>.

São manifestações frequentes da SC precoce: baixo peso e prematuridade, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, lesões em pele (pênfigo palmo-plantar), placas em mucosas, icterícia, rinite serossanguinolenta, anormalidades ósseas (periostite, metafisite), trombocitopenia, anemia, linfocitose, monocitose, leucopenia ou leucocitose inclusive reação leucemóide, pneumonite e síndrome nefrótica<sup>17,38</sup>.

A seguir serão descritas as alterações mais marcantes da doença na criança:

- a) Efeitos da restrição de crescimento intrauterino: Não é possível relacionar se o RN pequeno para idade gestacional foi resultado da infecção sífilítica ou outros cofatores

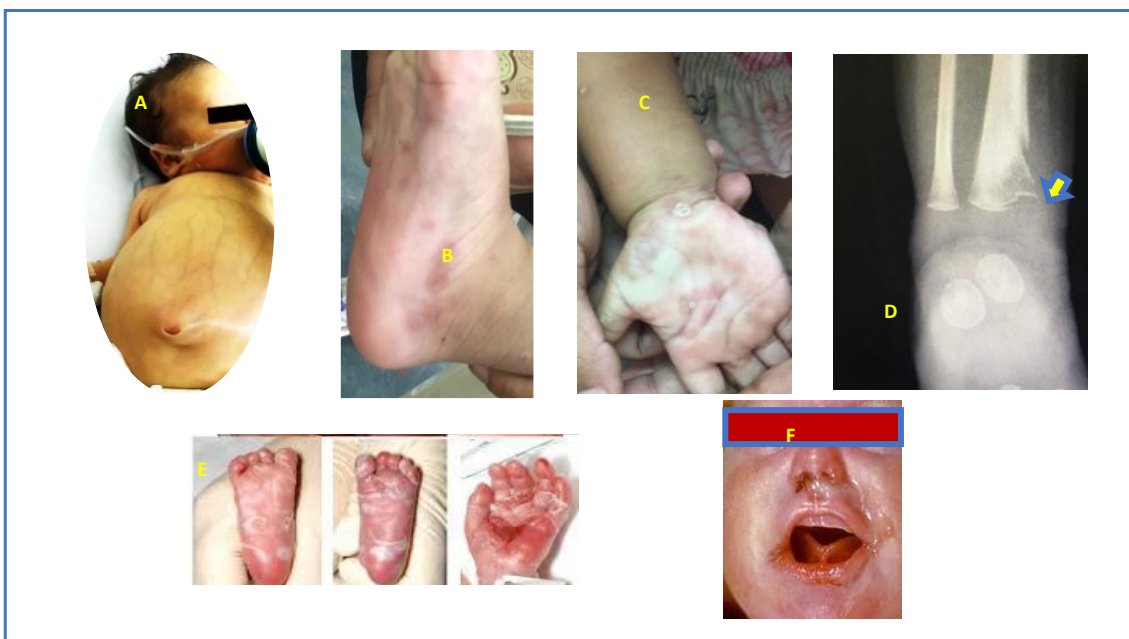
- (uso de drogas, etilismo, tabagismo etc). Mas, historicamente a SC tem sido relacionada à desnutrição das crianças gravemente infectadas com a doença. A aparência observada é a de pele enrugada, com “aspecto de homem velho”, podendo ainda manifestar hipoglicemia refratária ao tratamento devido envolvimento da glândula pituitária<sup>17</sup>.
- b) Hepatomegalia, esplenomegalia e linfadenopatia: A hepatomegalia ocorre em praticamente todos os casos de sífilis congênita. Pode estar associada à colestase, aumento de transaminases, fosfatase alcalina, bilirrubina direta e aumento do tempo de protrombina. Na fase inicial do tratamento com penicilina, as provas de atividade hepática podem se exacerbar, mas isso costuma ser transitório<sup>28</sup>. A esplenomegalia pode estar presente em 50% desses casos, porém não ocorre isoladamente, geralmente associa-se à hepatomegalia. A linfadenopatia pode ser generalizada e não supurativa; os gânglios podem atingir até um centímetro de diâmetro e os mais característicos, quando presentes, são linfonodos epitrocleares<sup>17,28</sup>.
- c) Lesões em mucosas: Em regiões perioral, perineal e narinas podem surgir condilomas, únicos ou múltiplos, de aspecto verrucoso e úmido, principalmente nas crianças gravemente afetadas, geralmente após 2-3 meses de vida. Podem estar presentes sem nenhum outro sintoma. As lesões contêm espiroquetas e são potencialmente infectantes. Podem aparecer ainda fissuras periorais que sangram fácil. E a coriza nasal pode ser aquosa inicialmente e a seguir mucóide, espessa e serossanguinolenta. A secreção é infectante por conter grandes quantidades de espiroquetas e pode ocorrer em 40% dos casos<sup>17,24</sup>.
- d) Lesões cutâneas: podem aparecer algumas semanas após o nascimento. Usualmente são ovais e maculopapular, vermelho acobreadas com descamação associada e costumam ser mais intensas nas palmas das mãos e plantas dos pés. Se presentes ao nascimento podem ser amplamente disseminadas e bolhosas (“pênfigo sífilítico”). Essas lesões podem conter líquido sero-hemorrágico e serem ricas em treponemas. São altamente infectantes<sup>24</sup>.
- e) Alterações ósseas: As alterações ósseas são frequentes e costumam aparecer de 60-80% nos casos não tratados, se constituem de desmineralização óssea, osteocondrites e periostites (espessamento periosteal irregular na diáfise). Tendem a envolver ossos longos (tíbia, úmero e fêmur), quadris e crânio, geralmente simétricas e nas porções metafisárias e diafisárias dos ossos. Podem ser dolorosas e resultar em fraturas e



deslocamento da epífise com pseudoparalisia do membro afetado (“pseudoparalisia Parrot”). O processo de desmineralização e destruição óssea na metáfise superior é chamado de sinal de “Wimberger”, já o sinal de “Wegner” representa pontos de cartilagem calcificada ao longo do canal de nutrientes. O tratamento materno tem sido associado a resolução radiológica dessas lesões<sup>17,24,28</sup>.

- f) Alterações do sistema nervoso central (SNC): Achados clínicos de neurosífilis são raros, cerca de 60% das crianças não tratadas com sífilis congênita desenvolvem alterações no líquido. O VDRL pode estar positivo, assim como aumento da celularidade e aumento das proteínas. A reatividade do VDRL no LCR pode apresentar falso positivo, relacionado com anticorpos maternos ou contaminação com sangue periférico. O VDRL apresenta no LCR cerca de 90% de especificidade e 54% de sensibilidade<sup>28</sup>. Meningite, paralisia de nervo craniano, convulsões, hidrocefalia ou função anormal da pituitária podem se manifestar nas primeiras semanas de vida. A leptomeningite sífilítica tem apresentação semelhante à meningite bacteriana, mas com alterações do líquido semelhantes à meningite asséptica, respondendo ao tratamento com penicilina. Alterações oculares são raras, mas podem ocorrer tais como: catarata, glaucoma, uveíte, retinocoroidite em sal e pimenta<sup>24</sup>. A figura 8 ilustra algumas das alterações precoces da sífilis congênita.

Figura 8. Alterações precoces encontradas na sífilis congênita: A: Hepatomegalia e colestase, B e C: lesões de pele vésico-bolhosas, D: lesão osteolítica em porção proximal da tíbia. E: Lesões vésico-bolhosas palmo-plantares descamativas em recém-nascidos. F: Coriza sero-sanguinolenta. (Banco de mídia da internet, figuras: A, E, F Up to Date, demais dos próprios autores)



As anormalidades da sífilis tardia estão associadas com o processo de cicatrização da sífilis precoce ou reações inflamatórias persistentes e permanentes. Elas surgem em aproximadamente em 40% das crianças infectadas e não tratadas nos primeiros meses de vida. Algumas delas, principalmente as ósseas, podem progredir não obstante o tratamento adequado<sup>41</sup>. Os achados mais comuns se relacionam com a dentição, olhos, ouvidos, nariz, pele, sistema nervoso central, ossos e articulações<sup>8,17</sup>.

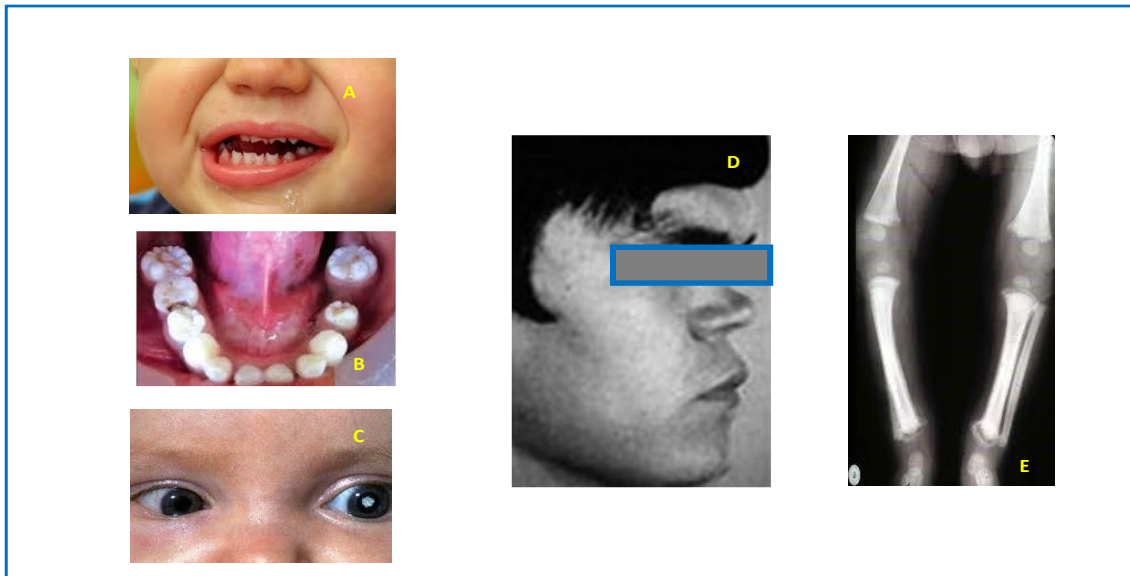
Na boca, as fissuras ao cicatrizar formam as “rágades” e no nariz, a inflamação da mucosa nasal pode afetar a cartilagem com destruição e perfuração da porção dorsal do septo com a semelhança de um “nariz em sela”<sup>28</sup>.

O envolvimento ósseo costuma ser mais raro. As sequelas periosteais podem dar origem a protuberâncias como a fronte olímpica, arqueamento da tíbia, “tíbia em sabre”, espessamento esterno-clavicular (sinal de Higouménakis), perfuração do palato duro e articulações de Clutton, principalmente nos joelhos, devido a efusões sinoviais, indolores<sup>17,24</sup>.

Alterações dentárias podem levar a anomalias ou estigmas, como os dentes de Hutchinson, com serrilhamento dos incisivos superiores e os molares de “lua ou amora” com multicúspides. O tratamento precoce (até o quarto mês de vida) impede essas alterações<sup>17</sup>. A constelação de ceratite intersticial, surdez por lesão do oitavo nervo craniano e dentes de Hutchinson é conhecido como tríade de Hutchinson<sup>24</sup>.

Outras anormalidades no SNC são descritas na literatura, como atrasos do desenvolvimento psico-motor, comprometimento intelectual, hidrocefalia, crises convulsivas, atrofia do nervo óptico e surdez neuro-sensorial<sup>17</sup>. A figura 9 ilustra as alterações tardias advindas da sífilis não tratada precocemente.

Figura 9. Alterações tardias da sífilis congênita. A: Dentes de Hutchinson. B: Molares em amora. C: Leucocoria e estrabismo. D: Fronte olímpica e nariz em sela. E: Tíbia em sabre. (Banco de mídia da internet)



### C) Diagnóstico

O diagnóstico pode ser estabelecido da mesma forma que para a sífilis adquirida, por meio da identificação indireta ou direta. A identificação direta pode ser realizada tanto por fluidos ou tecidos corporais. No caso da criança, o estudo placentário pode ajudar desde sua avaliação macro quanto microscópica. É possível pesquisar a presença de espiroquetas, por microscopia de campo escuro, PCR, anticorpos fluorescentes ou lesões mucocutâneas coradas pela prata e inoculação em cobaias<sup>8,33</sup>.

O diagnóstico sorológico é presuntivo, eles auxiliam, porém isoladamente não fornecem diagnóstico na maior parte das vezes, uma vez que IgG é transferida da mãe para o feto, complicando a interpretação dos testes treponêmicos até os 18 meses de vida da criança<sup>24</sup>.

Na presença de um teste não treponêmico (VDRL, RPR) em titulação quatro vezes superior a materna, pode-se inferir o possível diagnóstico. A ausência desse achado não exclui doença. Na maior parte das vezes, a criança apresenta titulação igual ou uma ou duas diluições a menos. Observa-se a necessidade de mãe e criança fazerem o teste utilizando a mesma metodologia, no mesmo laboratório e em sangue periférico<sup>38</sup>.

Espera-se que, em crianças adequadamente tratadas, os testes não treponêmicos declinem aos três meses, negatizando aos seis meses. O Ministério da Saúde orienta a realização do

VDRL com 1, 3, 6, 12 e 18 meses de idade, interrompendo-se a pesquisa na presença de dois testes consecutivos negativos. Testes treponêmicos podem ser realizados aos 18 meses e, se positivo, definem o diagnóstico<sup>28,38</sup>.

Avaliações hematimétricas para avaliação de anemia hemolítica, leucopenia e leucocitose devem ser realizadas rotineiramente, assim como contagem de plaquetas (trombocitopenia) e transaminases. Outros exames deverão ser solicitados conforme necessidade individualizada de cada caso<sup>28</sup>.

Crianças em que o tratamento da mãe foi inadequado ou ausente deverão realizar o estudo do LCR de rotina, bem como RX de ossos longos, em busca de possíveis alterações sugestivas da doença. A presença de VDRL positivo em LCR é diagnóstico de doença, assim como a alteração das proteínas e celularidade são dados indiretos de neurosífilis. RX de tórax e neuroimagem deverão ser realizados conforme necessidade e critério clínico<sup>28,29</sup>.

#### D) Tratamento e Seguimento da Criança

O medicamento de eleição para tratamento na criança é a benzilpenicilina (potássica/cristalina/procaína ou benzatina), dependente dos critérios manifestos de sífilis congênita determinados pelo Ministério da Saúde<sup>28,38</sup>. A ceftriaxona é o medicamento alternativo, embora seu uso fique restrito a indisponibilidade da penicilina, uma vez que ainda faltam evidências científicas da sua eficácia<sup>28</sup>.

Para crianças com diagnóstico de neurosífilis, o tratamento sempre será penicilina cristalina, assim como crianças diagnosticadas após o primeiro mês de vida ou com diagnóstico de sífilis adquirida<sup>38</sup>. O tratamento acontece com muito mais frequência do que o não tratamento, isso porque em situações de dúvida, deixar de tratar é colocar em risco a saúde do pequeno paciente, com uma doença quase sempre curável e de tratamento barato e eficaz, principalmente se iniciado precocemente, até o terceiro mês de idade<sup>24,40</sup>. O quadro 2 descreve doses e as penicilinas passíveis de uso no tratamento das crianças acometidas pela sífilis, conforme normatização do Ministério da Saúde.

Quadro 2. Tratamento de escolha das crianças acometidas com sífilis congênita, antibiótico, doses e seguimento clínico.

Esquema terapêutico	Quem pode receber o esquema	Seguimento
<b>Tratamento no período neonatal</b>		
Benzilpenicilina potássica (cristalina) 50.000 UI/kg, intravenosa, de 12/12h na primeira semana de vida e de 8/8h após a primeira semana de vida, por 10 dias	Criança com ou sem neurosífilis	Referenciar para seguimento clínico e laboratorial na puericultura.
Benzilpenicilina procaína 50.000 UI/kg, intramuscular, uma vez ao dia, por 10 dias	Criança sem neurosífilis É necessário reiniciar o tratamento se houver atraso de mais de 24 horas na dose	Referenciar para seguimento clínico e laboratorial na puericultura.
Benzilpenicilina benzatina 50.000 UI/kg, intramuscular, dose única	Crianças nascidas de mães não tratadas ou tratadas de forma não adequada, com exame físico normal, exames complementares normais e teste não treponêmico não reagente ao nascimento	Referenciar para seguimento clínico e laboratorial na puericultura. Seguimento obrigatório.
<b>Tratamento no período pós-neonatal e na criança com sífilis adquirida</b>		
Benzilpenicilina potássica (cristalina) 50.000 UI/kg, intravenosa, de 4/4h a 6/6h, por 10 dias	Crianças diagnosticadas com sífilis congênita após um mês de idade e aquelas com sífilis adquirida	Referenciar para seguimento clínico e laboratorial na atenção primária à saúde.

Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2020.<sup>4</sup>

Só não será tratada a criança exposta à sífilis (aquela nascida assintomática, cuja mãe foi adequadamente tratada e cujo teste não treponêmico é não reagente ou reagente com titulação menor, igual ou até uma diluição maior que o materno). Essas crianças não são notificadas na maternidade, mas devem ser acompanhadas pelas equipes da atenção primária em saúde, com seguimento clínico e laboratorial<sup>28</sup>.

O seguimento habitual na rotina da puericultura, conforme recomendação do MS, orienta consultas periódicas na primeira semana de vida e no primeiro, segundo, quarto, sexto, nono, décimo segundo e décimo oitavo mês, com retorno para checagem de exames complementares, se for necessário<sup>28</sup>. As consultas com especialistas da oftalmologia, audiologia e neurologia devem acontecer a cada seis meses, ao longo de dois anos, buscando anormalidades nos exames que possam inferir possível alteração, com tratamento imediato e/ou reabilitação<sup>28</sup>.

O acompanhamento ambulatorial das crianças expostas e com diagnóstico, tratadas ao nascimento deve ser realizado rotineiramente. Porém, poucos estudos foram realizados longitudinalmente e mesmo nesses a perda de seguimento precocemente apresenta-se frequente. Os autores argumentam que ao avaliar as indicações de tratamento do RN é importante levar em conta a grande probabilidade de a criança não ser acompanhada a contento<sup>44,45</sup>.

### 2.1.12 Conclusão

Não obstante os avanços na compreensão da doença, aparelhamento dos serviços de vigilância, melhoria nas notificações de casos, exames disponíveis e tratamento eficaz, a sífilis tornou-se rotineira nos hospitais e nos atendimentos ambulatoriais, realçando as iniquidades sociais. Ao se configurar como doença de populações negligenciadas, desafia os profissionais de saúde, a comunidade científica, os serviços de vigilância e a comunidade civil. Há necessidade de ações conjuntas dos diversos atores a fim de controlar a doença e evitar os desfechos adversos.

## 2.2 Toxoplasmose

### 2.2.1 O toxoplasma e seu ciclo de vida

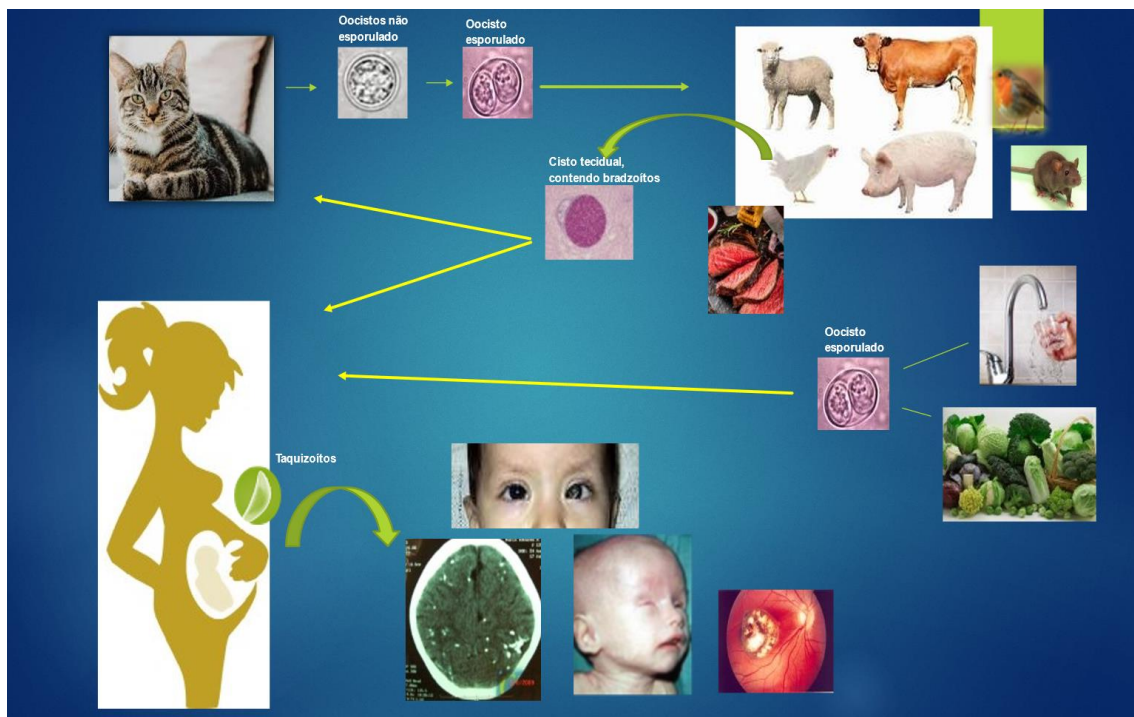
O parasito foi descrito por Splendore pela primeira vez em coelhos infectados com o protozoário em 1908, no Brasil. E em 1909 por Nicolle e Manceaux na África como *Ctenodactylus gondii*. Inicialmente acreditaram que o *Toxoplasma* (do grego *Toxon*= arco e *plasma*=corpo) se dividia por endodiogenia (brotamento) e somente 60 anos mais tarde foi descrito uma forma de merogonia (ciclo com fase assexuada e sexuada), que ocorria durante o desenvolvimento do coccídeo no intestino do gato, considerado como o hospedeiro definitivo<sup>46</sup>.

Segundo Dubey, o toxoplasma é um coccídeo pertencente ao filo Apicomplexa, da classe Sporozoasida, subclasse Coccidiasina, da ordem Eimeriorina, família Toxoplasmatidae, gênero *Toxoplasma*. Existe uma única espécie de toxoplasma, o *Toxoplasma gondii*<sup>47</sup>.

O *T. gondii*, é um parasita intracelular obrigatório, que infecta uma grande variedade de hospedeiros vertebrados (bovinos, caprinos, galinhas, ratos) em todo o mundo, inclusive humanos, um dos possíveis hospedeiros intermediários<sup>46,47</sup>. É digno de nota que o rato é o hospedeiro intermediário mais apto ao toxoplasma, o que sugere uma boa adaptação imune ao protozoário. Porém, alguns autores observam que ratos contaminados com cistos cerebrais se tornam “*Kamikases*” e passam a não identificar o gato como “inimigo”, tornando-se presas fáceis dos felinos e mantendo a cadeia de contaminação. É interessante observar que os cistos teciduais contidos no rato, ao serem ingeridos pelos gatos, podem levar imediatamente à fase sexuada, encurtando o ciclo do toxoplasma e que as ratas, mesmo em infecção crônica, transmitem a doença à sua prole, por pelo menos 10 gerações<sup>46,47</sup>.

O ciclo completo ocorre no intestino dos gatos e outros felídeos, sendo uma fase sexuada com gametogonia e produção de oocistos e uma fase assexuada que ocorre nos outros tecidos do hospedeiro, com formação de taquizoítos e cistos tissulares, o que acontece também nos hospedeiros intermediários<sup>48</sup>. O toxoplasma pode ser encontrado, fora do intestino dos gatos como oocisto inicialmente não esporulado e que em ambiente favorável se torna maduro após esporulação (com formação de oito esporozoítos) e se torna infectante. Este é resistente e pode permanecer ativo por um ano ou mais, porém não resiste ao solo árido, clima frio com ciclos de degelo e aquecimento acima de 66°C<sup>5</sup>. A figura 10 apresenta o ciclo de vida do toxoplasma.

Figura 10. Ciclo de vida do Toxoplasma e suas implicações (Fonte: adaptado a partir do banco de mídia da internet e arquivo pessoal dos autores)



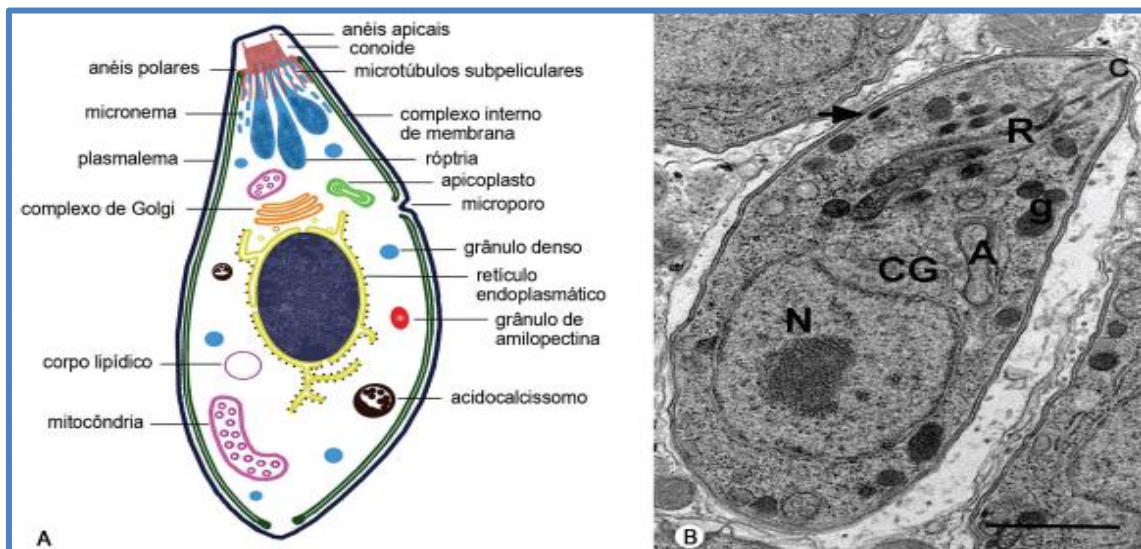
A estrutura básica do ciclo de vida do toxoplasma, apresenta três estágios: os esporozoítos contidos pelos oocistos; os bradizoítos, que são as formas encontradas dentro de cistos tissulares e uma forma proliferativa assexuada (por endodiogenia) denominada taquizoítos, de proliferação rápida e responsável pelo processo inflamatório agudo no hospedeiro. São intracelulares obrigatórios<sup>3,8</sup>.

Os oocistos são formas resistentes, circunvolto por uma estrutura esférica contendo cinco camadas, inicialmente não esporulados (não infectantes), que após um a cinco dias, se em condições favoráveis tornam-se esporulados (contendo quatro esporozoítos)<sup>53</sup>.

Os braçoitos resultam da conversão dos taquizoítos em organismos que se multiplicam lentamente. Sua forma varia conforme o órgão afetado (ex. esférico no cérebro e alongado nos músculos). Os cistos podem ficar latentes ou se romperem sob determinadas circunstâncias ainda não completamente esclarecidas e invadir outras células<sup>8,16</sup>.

Os taquizoítos têm forma de meia lua, com 2 mm de largura x 6 mm de comprimento, uma extremidade apical afilada e uma posterior arredondada. Na extremidade apical apresenta estruturas implicadas na invasão celular. Ainda apresenta outras estruturas associadas com a virulência e invasão celular como as rôptrias, micronemas, grânulos densos. O núcleo apresenta-se centralmente e estão presentes mitocôndrias, retículo endoplasmático e um plasmídeo vestigial na região apical. Esse corpo denomina-se apicoplasto (espécies apicomplexas-ancestral de alga)<sup>8,16</sup>. A figura 11 ilustra a estrutura microscópica do toxoplasma.

Figura 11. Ultraestrutura de um taquizoíto de *T. gondii*. A-Representação esquemática das principais organelas e estruturas, B- microscopia eletrônica de um taquizoíto. (retirado de De Souza et al; 2010)



Estudos recentes demonstram muitas linhagens de toxoplasma, definidas pelo polimorfismo genético, as quais diferem em virulência e padrões epidemiológicos de ocorrência. Na infecção humana, estão envolvidos principalmente três tipos de linhagens de cepas de *T. gondii* I, II, III. As cepas I e II têm sido associadas à infecção congênita, enquanto a III tem sido mais relacionada às infecções animais<sup>49</sup>.

No Brasil, há prevalência da cepa tipo I, muito embora os estudos tenham detectado um maior grau de polimorfismos das mesmas, sugerindo maior virulência do que aquelas



encontradas na América do Norte ou Europa, onde prevalece o tipo II<sup>50</sup>. Estudos sobre os polimorfismos genéticos e caracterização genotípica em diferentes isolados de *T. gondii* originados tanto de material humano quanto animal demonstram a grande diversidade genética existente neste parasito<sup>50,51</sup>.

A forma de contágio ocorre pela manipulação ou ingestão de cistos ou oocistos contidos na carne contaminada crua ou mal cozida, contato direto com oocistos em fezes de gatos ou caixas com areia contaminada com fezes de gatos ou ainda livres no solo, mãos inadequadamente higienizadas, alimentos contaminados ou água contaminada, esta última descrita mais recentemente em situações de surtos no Brasil, com grande acometimento de indivíduos<sup>51,52</sup>.

O contágio se relaciona diretamente com as condições culturais e socioeconômicas do país, embora a gravidade da doença em indivíduos imunocompetentes pareça ser devido às cepas, variabilidade do hospedeiro e outros fatores associados e com indícios de estar diretamente relacionada com o estágio do parasita (taquizoíto ou oocisto)<sup>53,54</sup>.

Embora os gatos sejam fundamentais para manutenção da infecção na natureza, nos estudos epidemiológicos não existem evidências de que os possuir seja fator de risco importante para aquisição da doença e da transmissão congênita. Esta última está bem estabelecida e foi a primeira forma de transmissão a ser reconhecida (1939), podendo ocorrer como consequência de uma infecção aguda na mulher grávida ou como recrudesimento de uma infecção crônica latente durante a gravidez<sup>53,55</sup>. Esta forma denominada de reativação é mais rara e, na maioria das vezes, está associada a situações de imunossupressão<sup>8</sup>.

### 2.2.2 Resposta Imunológica do hospedeiro

Atualmente, considera-se que a forma de contaminação (cisto ou oocisto) é crucial para o desenvolvimento da imunidade e resolução da infecção ou manutenção da forma crônica. Os cistos são resistentes às proteases pépticas, mas os taquizoítos, não<sup>54</sup>.

Na toxoplasmose, o estabelecimento da fase aguda ou crônica e assintomática, depende de uma modulação da resposta imune do hospedeiro. Os parasitas extracelulares são destruídos por anticorpos específicos e são produzidas todas as classes de imunoglobulinas (IgG, IgM, IgA e IgE), com predomínio da IgM na fase aguda da infecção, detectada por exames entre 7-15 dias, assim como a IgA e IgE. A IgG é encontrada na fase crônica após 15 dias da infecção<sup>3</sup>.

Associa-se ainda imunidade celular mediada por linfócitos T, principalmente TCD4+ e TCD8+, através de sua atuação citotóxica e secreção de interleucina (IL), principalmente IL1

nos pacientes com lesões oculares e IL2 e IL12 que parecem estar ligadas a resistência à doença, que por sua vez estimulam os macrófagos. As interleucinas atuam sobre linfócitos TCD4+ e TCD8+ e células Natural Killer (NK), estimulando-as a produzirem Fator de Necrose Tumoral e Interferon Gama (IFN $\gamma$ ), que possuem um papel importante neste processo, principalmente quando os protozoários estão intracelulares<sup>56</sup>.

Observa-se em pacientes com o diagnóstico de toxoplasmose congênita ocular uma menor proliferação de linfócitos e uma demora na hipersensibilidade tardia e menor produção de IL 2 e IFN $\gamma$ <sup>57</sup>. No entanto, a resposta imune não consegue erradicar os parasitas que se encistam logo após a primeira semana da infecção e assim eles podem permanecer encistados por toda a vida do hospedeiro ou reativar levando a quadros graves naqueles pacientes que se tornam imunodeprimidos<sup>5</sup>.

Existe a possibilidade de a doença crônica ser causada por uma ausência de resposta imune apropriada e o comprometimento ocular em fetos expostos ao *T. gondii*, talvez ocorra como consequência de tolerância imune desenvolvida pelos fetos infectados, manifestando tardiamente na vida como uma incapacidade para controlar o crescimento do parasita e ainda com uma excessiva resposta inflamatória no tecido ocular<sup>58</sup>. Observa-se ainda que os astrócitos e micróglia provavelmente desempenham um importante papel na resposta imune contra o *T. gondii* dentro do sistema nervoso central estimulando a produção de IL 10, que tem importante papel supressor da encefalite pelo *T.gondii*<sup>8</sup>.

Vias de resposta imune complexas estão sendo cada vez mais estudadas e uma recente publicação relata ter sido encontrado em mães que transmitiram a doença aos seus filhos, aumento na produção de IgG2, IgA, linfócitos CD4+, CD8+ e CD19+. Isso parece ser consistente com o fato que o aumento da resposta imune que protege a mãe contra a doença e deve proteger o feto da infecção está positivamente relacionada com a transmissão do *T. gondii*<sup>59</sup>.

### 2.2.3 Toxoplasmose e Gestação

O *T. gondii* pode atravessar a barreira placentária, principalmente quando a mãe adquire a doença aguda na gravidez ou em situações de imunocomprometimento, como é o caso da própria gravidez, razão pela qual a gestante representa um grupo de risco. Mais raramente, têm sido descritos casos de reativação de focos crônicos em pacientes sabidamente imunocompetentes infectando o feto<sup>8,60,61</sup>.

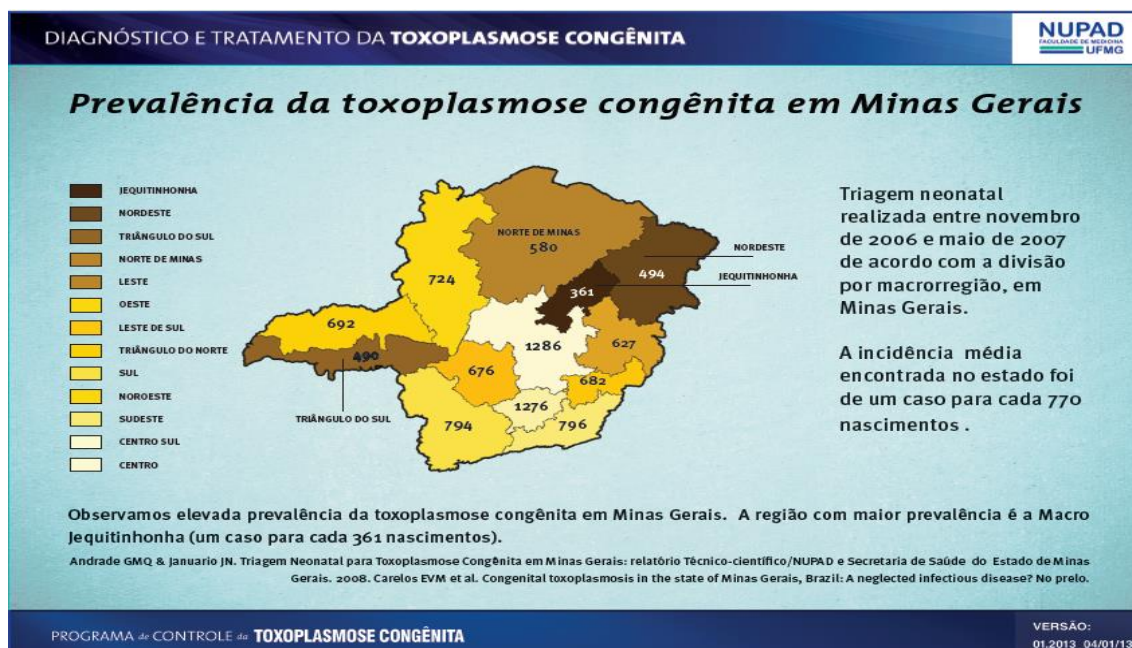
Mulheres em idade fértil e suscetíveis possuem risco de soroconversão de 0.5-1.5%, chegando a 4-8% para *T. gondii*. No mundo, aproximadamente 40% das mulheres em idade fértil são suscetíveis. Quando a primoinfecção ocorre durante a gestação cerca de 40% dos fetos podem ser infectados e, neste caso, a idade gestacional é crucial na determinação do risco de transmissão e na gravidade das sequelas ao nascimento<sup>62</sup>.

Quanto menor a idade gestacional mais raro é o risco de transmissão, porém mais grave para o feto e mais cedo as manifestações clínicas da doença. A taxa de transmissão na gravidez foi encontrada em 7-15%, 24-26% e 59-71% sendo respectivamente; no primeiro, segundo e terceiro trimestres<sup>8,62</sup>. De modo geral a taxa de transmissão materno-fetal se situa em 29%<sup>8</sup>.

Os riscos de contágio mais comuns pela grávida relacionam-se com o consumo ou manuseio de carnes cruas ou mal passadas, jardinagem, contato com gatos, outros animais domésticos e água contaminada com cistos do parasita<sup>8,51,55</sup>. São considerados como fatores protetores a escolaridade superior a nove anos de estudo e a exposição prévia ao parasita. Há evidências de que a soropositividade aumenta em proporção direta com idade das gestantes e, portanto, espera-se que a toxoplasmose aguda ocorra em gestantes nas faixas etárias mais jovens<sup>63,64</sup>.

A prevalência calculada no Brasil para recém-nascidos filhos de mães infectadas agudamente varia muito conforme a região do país. Em Belo Horizonte o Programa de Triagem Neonatal (2003/2004), encontrou uma prevalência de 6:10.000 nascidos vivos, com a presença de infecção subclínica em 65% das crianças infectadas congenitamente<sup>65</sup>. Dados semelhantes foram registrados em Porto Alegre<sup>66</sup>. Em novembro de 2006 a maio de 2007 um estudo realizado pelo grupo de toxoplasmose da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) através do Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da UFMG (NUPAD-UFMG) através do “teste do pezinho” (coleta de sangue seco em papel filtro), encontrou no estado de Minas Gerais a prevalência de geral de 1-3/1000 nascidos vivos e no Norte de Minas Gerais 1:580 nascidos vivos<sup>67</sup>. A figura 12, mostra a prevalência da toxoplasmose congênita determinada em novembro 2006-2007 no estado de Minas Gerais.

Figura 12. Prevalência da toxoplasmose congênita determinada em novembro 2006-2007 no estado de Minas Gerais realizada por rastreamento dos recém-nascidos. (Foto cedida pelo NUPAD-UFMG)



Diferente de países que adotam uma política de saúde pública voltada à prevenção e abordagem da doença sistematicamente, no Brasil essa realidade ainda não acontece, mas está começando a mudar. Desde fevereiro de 2016, a toxoplasmose gestacional e congênita passou a configurar na lista de doenças de notificação compulsória do Ministério da Saúde e materiais educacionais sobre o tema estão sendo produzidos com a finalidade de uniformizar as condutas e direcionar o manejo dos binômios (mãe-filho)<sup>68</sup>. No ano de 2020, através da portaria Nº 176 de 03 de março passou a configurar no “teste do pezinho” a incorporação do rastreamento para toxoplasmose.

Observa-se um atraso importante para início dos pré-natais no Brasil. Estudos apontam início após a 12ª semana da gravidez, o que implica no atraso para propedêutica e consequente demora no tratamento das gestantes acometidas<sup>69</sup>. Atualmente, o Ministério da Saúde preconiza o rastreamento trimestral para a toxoplasmose, em todas as gestantes e orienta investigação no momento do parto, principalmente para aquelas com sorologias negativas na gravidez, através da nota técnica Nº14/2020, que apresenta fluxograma de diretriz nacional para a condução clínica do diagnóstico e tratamento da toxoplasmose gestacional e congênita.

A França é o melhor exemplo de acompanhamento sistemático da toxoplasmose congênita com resultados positivos. As mulheres suscetíveis são testadas mensalmente durante a gravidez

e são realizadas orientações sobre a profilaxia da doença como rotina do pré-natal e tratamento imediatamente após o diagnóstico na grávida e no concepto infectado. Este último, com duração de um a dois anos. Essas medidas lograram uma diminuição significativa dos níveis de soroprevalência entre as grávidas e formas graves da doença no feto e na criança<sup>70</sup>. A incidência de soroconversão na gravidez diminuiu em cerca de 70% ao longo de 30 anos<sup>71</sup>.

Nos EUA, desde 2008 foi criado um *guideline* numa tentativa de padronizar e nortear as condutas a serem empregadas nos binômios e melhorar a avaliação do impacto, seguimento e tratamento destes, embora houvessem centros especializados de referência no país, ainda não tem um programa universal de prevenção para a doença e discute-se a viabilidade desse<sup>63</sup>.

#### 2.2.4 Profilaxia

A melhor estratégia para a profilaxia da toxoplasmose congênita é utilizar medidas de prevenção primária (orientar todas as gestantes independente do seu perfil sorológico a evitar a exposição pessoal ao parasito). Mesmo sendo incapaz de eliminar todo o risco de a mulher se infectar com o *T. gondii*, a prevenção primária diminui a taxa de soroconversão durante a gestação. Sendo assim, essa medida de educação sanitária deve sempre ser considerada. Os médicos devem investigar os hábitos culturais e os títulos de anticorpos das gestantes, os quais são importantes para definir as estratégias de prevenção da infecção congênita<sup>72</sup>.

Educação em saúde, no que tange a prevenção primária, envolve a promoção do conhecimento sobre os meios de evitar a infecção pelo *T. gondii*. Mulheres grávidas devem evitar o consumo de carne mal cozida, lavar as mãos ao manipular carne crua, evitar o consumo de água não filtrada e de leite não pasteurizado, assim como de alimentos expostos a moscas, baratas, formigas e outros insetos, lavar bem as frutas e legumes e evitar contato com gatos ou com o solo ou, pelo menos, usar luvas apropriadas durante a jardinagem e ao lidar com materiais potencialmente contaminados com fezes de gatos ou ao manusear caixas de areia dos gatos.

Essas medidas devem ser continuamente enfatizadas durante a gravidez, especialmente para as gestantes suscetíveis, levando também em consideração seus hábitos e costumes. Segundo alguns autores, estas informações podem ser mais eficazes quando dadas pelo próprio médico, individualmente ou em grupos, e repetidas no decorrer do acompanhamento pré-natal, do que por meio de material escrito<sup>72,73</sup>.

Profilaxia efetiva da toxoplasmose congênita consiste na prevenção da infecção durante a gestação. Estudo realizado na Bélgica demonstrou que a educação em saúde estava associada a uma redução de 63% de soroconversão materna ao longo da gravidez<sup>74</sup>.

Em 2005, Kravetz e Federman avaliaram o conhecimento de médicos obstetras e clínicos gerais sobre os fatores de risco da toxoplasmose nos EUA e indicaram que os obstetras têm mais conhecimento sobre dois fatores importantes (consumo de carne mal cozida e jardinagem sem luvas), mas ambos os grupos advertem inapropriadamente para se evitar o contato com todos os gatos. Os autores concluíram que é necessária a educação sobre os fatores de risco de transmissão da toxoplasmose destes profissionais para que possam orientar a população e assim diminuir a taxa de toxoplasmose congênita<sup>75</sup>.

Os programas de prevenção primária devem se ater a características epidemiológicas e culturais de cada região. É importante determinar os principais fatores de risco para cada população específica e as estratégias a serem adotadas precisam levar em conta o grau de compreensão e a possível adesão das gestantes envolvidas. Os países que possuem um programa de prevenção da toxoplasmose congênita apresentam uma baixa prevalência da doença, confirmando a importância da prevenção da infecção em gestantes<sup>76</sup>.

### 2.2.5 Diagnóstico Clínico

O diagnóstico clínico da infecção na gestação raramente é feito. Na maioria das vezes a doença ocorre de forma assintomática ou oligossintomática, com um quadro inespecífico de febre, mal-estar, mialgia e odinofagia, às vezes com comprometimento dos linfonodos cervicais, suboccipital, supraclavicular, axilar e inguinal, que podem ser únicos ou múltiplos e lembra um quadro por mononucleose infecciosa. Acredita-se que a linfadenomegalia ocorra de um a dois meses após a infecção, o que dificulta o conhecimento da data exata em que ocorreu a parasitemia e, neste caso, o comprometimento fetal<sup>8</sup>.

Um estudo revelou que 52% das mães com recém-nascidos infectados não haviam experimentado nenhum sintoma de adoecimento, nem identificado qualquer fator epidemiológico de risco<sup>77</sup>. Gestantes com doenças imunossupressoras podem ter sintomas mais expressivos e reativação de doença, inclusive formas oculares<sup>78</sup>.

Cerca de um terço das mulheres infectadas dão à luz a fetos contaminados, mas apenas 5% têm sequelas neurológicas graves e que podem aparecer nos primeiros dois anos de vida.

Ressalte-se o grande acometimento ocular das crianças na América do Sul, muito superiores aos da Europa ou América do Norte, o que torna o *screening* pré-natal e pós-natal de suprema necessidade, assim como drogas mais eficazes e com menos reações adversas para tratamento dos binômios<sup>62</sup>.

#### 2.2.6 Diagnóstico laboratorial e de Imagem

Uma vez que a maioria das gestantes infectadas são assintomáticas ao contrair a toxoplasmose, bem como seus conceptos, o diagnóstico laboratorial se reveste de importância, devendo ser realizado rotineiramente, independentemente de sintomas ou sinais clínicos da doença. Idealmente, os exames sorológicos devem ser realizados logo no primeiro trimestre e preferencialmente repetidos mensalmente<sup>79</sup>. Ao interpretar os exames é importante considerar que uma infecção recente não significa necessariamente uma infecção ativa, podendo esta imunoglobulina ser apenas marca de um contágio recente<sup>8</sup>.

Existem diversas técnicas laboratoriais para diagnóstico da toxoplasmose. Embora o *T. gondii* possa ser identificado por isolamento em cultura celular, inoculação em camundongo, pesquisa dos seus antígenos em soro ou em cortes de tecido (imuno-histoquímica) ou ainda por técnica de biologia molecular (PCR – reação em cadeia da polimerase), o método mais frequentemente utilizado é a demonstração de anticorpos específicos (IgA, IgM, IgG, IgE) contra o parasita<sup>8</sup>.

É importante ressaltar que ao longo do tempo a especificidade e a sensibilidade dos métodos sorológicos para dosar as imunoglobulinas contra o protozoário têm melhorado. Ainda assim, o diagnóstico preciso é desafiador. Por isso, é consenso na literatura que se utilize mais de um teste sorológico para diagnóstico, principalmente na fase aguda da doença e de preferência que sejam repetidos seriadamente<sup>62,71</sup>. Observa-se que entre 1% a 5% dos testes sorológicos realizados na gravidez, vão originar problemas de interpretação.

Atualmente, a sensibilidade para IgG é estimada em torno de 100% e a especificidade varia, conforme o método, entre 97-100%. A sensibilidade para IgM varia conforme a metodologia dos testes entre 82,3-100% e especificidade 77,5-98,6%. Em relação à avididade de IgG, ela deve ser interpretada associada às sorologias realizadas, uma vez que uma baixa avididade isolada pode não diferenciar uma infecção aguda ou crônica, e, em alguns casos, ela pode persistir baixa por anos<sup>62</sup>.

Os exames devem ser realizados preferencialmente por técnicas de imunocaptura, uma vez que apresentam melhor sensibilidade e especificidade, tais como: ELISA (*Enzyme Linked immunosorbent assay*), ISAGA (*Immunosorbent agglutination assay*), ELFA (Ensaio Imunoenzimático Fluorimétrico), CMIA (Quimioluminescência), ECLIA (Eletroquimioluminescência), entre outros<sup>3,8,62</sup>. Registra-se que embora a realização do teste IgM pela técnica ISAGA seja citação recorrente da literatura esse exame não está disponível no Brasil.

Em relação à cinética dos anticorpos, a IgM tende a aparecer usualmente uma semana após a infecção e seu pico ocorre entre um e três meses, tendendo a ir diminuindo lentamente em torno de nove meses até desaparecer. Uma parte da população pode expressar IgM por dois anos ou mais. Já a IgG costuma aparecer após duas semanas da infecção e seu pico se dá em torno do terceiro mês, permanecendo em platô por período de seis meses e após um ano seus níveis tendem a cair lentamente, ficando positivos durante toda a vida do indivíduo. A avidéz de IgG aumenta lentamente nos primeiros quatro meses. A IgA costuma ter um padrão semelhante à IgM, com o pico em torno do terceiro-quarto mês<sup>80</sup>. O quadro 3 apresenta a cinética das imunoglobulinas para diagnóstico da toxoplasmose gestacional e congênita.

Quadro 3. Cinética das Imunoglobulinas para diagnóstico gestacional e da Toxoplasmose congênita

Tipo	Viragem sorológica	Características
GESTACIONAL	IgM – positiva cinco a 14 dias após a infecção	IgM – pode permanecer 18 meses ou mais. Não deve ser usado como único marcador de infecção aguda. Em geral, não está presente na fase crônica, mas pode ser detectado com títulos baixos (IgM residual).
	IgA – positiva após 14 dias da infecção	IgA – detectável em cerca de 80% dos casos de toxoplasmose, e permanece reagente entre três e seis meses, apoiando o diagnóstico da infecção aguda.
	IgG – aparece entre sete e 14 dias; seu pico máximo ocorre em aproximadamente dois meses após a infecção.	IgG – declina entre cinco e seis meses, podendo permanecer em títulos baixos por toda a vida. A presença da IgG indica que a infecção ocorreu.
CONGÊNITA	IgM ou IgA maternos não atravessam a barreira transplacentária	IgM ou IgA – a presença confirma o caso, mas a ausência não descarta. IgA – útil para identificar infecções congênicas
	IgG materno atravessa a barreira transplacentária	IgG – deve-se acompanhar a evolução dos títulos de IgG no primeiro ano de vida.

Fonte: BRASIL, 2014; MITSUKA-BREGANÓ, 2010.

Na infecção aguda da gestante, o risco de parasitemia e transmissão vertical da toxoplasmose tem sido associado com títulos altos de IgG, presença de IgM ou IgM em títulos altos, e avidéz de IgG baixa. O anticorpo IgG anti-*T. gondii* surge geralmente após duas semanas da infecção e se mantém positivo por longo tempo, geralmente toda a vida do indivíduo. Sua ausência torna a infecção improvável. Na fase bem inicial da infecção, pode-se



registrar IgM ainda sem a presença de IgG, esta última certamente estará positiva após duas a quatro semanas da primeira coleta<sup>79</sup>.

Com relação aos marcadores sorológicos, o encontro nas gestantes de IgM negativa e IgG positiva devem ser conduzidas como possuindo contato prévio com o parasito, podendo estar imune (ressalte-se que se os valores dos títulos encontrados forem muito baixos devem ser reavaliados), em pacientes imunodeprimidas o seguimento da imunidade deve ser monitorado, pelo risco de reativação da doença e possível contaminação fetal<sup>62</sup>.

Gestantes IgM positiva e IgG negativa podem se encontrar com infecção aguda, embora considere-se atualmente que títulos de IgM positivos podem persistir elevados por períodos de meses e até anos após se positivar, desde que associados à presença de IgG. Nesses casos, recomenda-se um período de observação maior com repetição das sorologias, principalmente quando a gestante se encontra em tratamento, o que pode retardar o aparecimento da IgG. Por isso, uma investigação complementar nestes casos faz-se necessária, utilizando-se a dosagem de IgA. Estudo recente demonstra que a presença dessa imunoglobulina associada a presença de IgM, reforça a probabilidade de infecção recente em quatro vezes<sup>81</sup>.

Perfis atípicos de soroconversão podem ocorrer na gestação, com presença transitória ou ausência de IgM. Algumas vezes ocorre o aparecimento de IgG em títulos baixos, após exames prévios negativos, e, da mesma forma, pode aparecer apenas a IgM transitória ou com IgM dificilmente detectável. Esses casos requerem laboratório de referência e a avaliação de um especialista, esses perfis raramente se associam com infecção aguda<sup>8</sup>.

São possíveis explicações para “soroconversão apenas de IgG<sup>82</sup>:

- Mudança no limiar de detecção;
- Técnica do teste (técnicas não padronizadas, possíveis discrepâncias no status sorológico em níveis baixos).
- Erro de entrada de dados.
- Tratamento com imunoglobulinas polivalentes.
- Excepcionalmente, infecção primária sem IgM.

Gestantes IgG positiva e IgM positiva podem estar com infecção aguda ou latente e há necessidade de complementar a avaliação com dosagem da avidéz de IgG se a gestação tiver menos de 16 semanas. A avidéz com que os anticorpos IgG ligam-se a seus respectivos antígenos pode ser avaliada pela maior ou menor facilidade de quebra dessa ligação. O resultado é expresso pela porcentagem de IgG remanescente. Geralmente, considera-se alta avidéz

quando o resultado é maior que 30% e baixa avidéz quando é menor que 20%. O teste de avidéz de IgG tem sido útil para distinguir a infecção primária das recidivas e reativações causadas por vários patógenos, incluindo o *T. gondii*<sup>8</sup>.

Nas gestantes consideradas em fase aguda da doença e entre o primeiro e segundo trimestres, com risco de comprometimento fetal, deve-se realizar a amniocentese e estudo pela PCR do líquido amniótico. Nesses casos o valor preditivo negativo é muito alto<sup>62</sup>. Diferentemente, quando a infecção ocorre no terceiro trimestre, um exame negativo não exclui a possibilidade de infecção fetal. O valor preditivo positivo de um PCR positivo é muito alto<sup>62</sup>. Alguns trabalhos demonstram uma sensibilidade da PCR em torno de 90% e especificidade próxima de 100%<sup>71</sup>. Atualmente, recomenda-se a amniocentese com estudo do líquido amniótico entre a 18ª a 24ª semanas de gestação e após pelo menos quatro semanas da infecção aguda materna<sup>62</sup>.

Existem estudos correlacionando o tipo de cepa e sua virulência à gravidade das sequelas nas crianças acometidas pela doença. A genotipagem dos isolados a partir da coleta do líquido amniótico deveria ser utilizada em larga escala, sendo capaz de detectar a diversidade genotípica de uma determinada cepa e sua linhagem clonal. A técnica utilizada para esse exame é a PCR-RFLP (reação em cadeia em polimerase de polimorfismo por tamanho de fragmento de restrição) e consiste na amplificação de uma região de um gene de interesse, que contenha uma ou múltiplas substituições de bases<sup>83</sup>.

A ultrassonografia do feto na gestação é realizada rotineiramente, embora seja motivo de controvérsias. Não existe ainda demonstração científica de que esse procedimento, rotineiramente realizado, tenha qualquer efetividade sobre a redução da morbidade e da mortalidade perinatal ou materna. Entretanto, existe, sim, evidência científica de que sua realização precocemente durante a gravidez relaciona-se com uma melhor determinação da idade gestacional, detecção precoce de gestações múltiplas e malformações fetais clinicamente não suspeitas. A sua não realização não constitui omissão, nem diminui a qualidade do pré-natal, sendo recomendado sempre que possível e nas condições em que sejam observadas anormalidades fetais, pelo Ministério da Saúde (Brasil)<sup>84</sup>.

Nos casos em que ocorre soroconversão para a toxoplasmose na gestação, recomenda-se ultrassom fetal a cada oito semanas. As lesões mais encontradas são: ventriculomegalia, lesões hiperecogênicas no parênquima cerebral e cistos cerebrais. Quando na presença de hidrocefalia

pode se observar macrocrania ou microcefalia (que pode não ser identificada). Registram-se ainda hepatomegalia, ascite, derrame pleural, aumento da placenta<sup>8</sup>.

### 2.2.7 Tratamento na Gravidez

A grande dúvida do passado era se o tratamento na gestação era realmente eficaz. Pelas dificuldades na realização de estudos experimentais, randomizados, com grupos-controle adequados, principalmente pelas questões éticas. Os estudos observacionais realizados até então, demonstravam que quanto menor o intervalo entre diagnóstico e o tratamento, melhores os resultados para a criança acometida; um tempo ideal proposto para início do tratamento é de menos de quatro semanas da soroconversão materna<sup>62,85</sup>.

É possível que a dúvida existente em estudos anteriores acontecesse devido ao fato da transmissão materno-fetal ocorrer antes do início do tratamento<sup>79</sup>. Na França, por exemplo, onde a doença grave esteve frequentemente presente no passado e onde o *screening* pré-natal tornou-se sistemático, bem como o diagnóstico e tratamento para toxoplasmose congênita a doença tornou-se rara<sup>71</sup>.

A literatura era dividida entre os que advogavam o tratamento precoce (logo após a soroconversão) na tentativa de reduzir a carga parasitária materna e evitar a contaminação fetal e sequelas futuras ao conceito e entre os que questionavam insistentemente o tratamento e o seu custo na gestante e no conceito, por entender que os estudos realizados apresentavam viés e cujas amostras não eram representativas o bastante e ainda que o tratamento poderia ter riscos que superavam os benefícios<sup>79,85</sup>.

Em 2018 um estudo francês, ensaio clínico, aberto, randomizado, multicêntrico, comparou a eficácia da pirimetamina (P) + sulfadiazina (SD) + ácido folínico (AF) com a espiramicina (S), oferecidos às gestantes com soroconversão o mais precocemente para toxoplasmose durante o pré-natal. A população estudada era compreendida por 143 mulheres, 73 mulheres no grupo SD/P e 70 mulheres no grupo S. Observou-se que a taxa de transmissão vertical foi duas vezes menor no grupo de mães tratadas com P+SD do que S, embora não tenha alcançado poder estatístico. A eficácia do esquema combinado tendeu a ser maior quando o tratamento era iniciado dentro de três semanas da soroconversão, postulando que talvez essa seja uma evidência indireta da janela de oportunidade para prevenção da transmissão vertical da doença, antes dos taquizoítos atravessarem a barreira placentária. E talvez a observação, mas importante do referido estudo reside no fato de que as mães que utilizaram o esquema combinado (P/SD)

beneficiaram seus fetos, não sendo observado a presença de anormalidades cerebral nas crianças, enquanto foram registradas 6/70 do grupo que usou sulfadiazina (S)<sup>87</sup>.

Baseando na literatura atual e desde as observações de 1970 por Desmonts and Crouveur, justifica-se o rastreio das gestantes no pré-natal para toxoplasmose, uma vez que a doença é geralmente assintomática e pode causar manifestações devastadoras nos fetos, acometendo olhos, cérebro e até levando ao óbito. O tratamento para a doença na gravidez mostrou-se ser possível e eficaz. O rastreio sistematizado, tratamento e seguimento dos pacientes, demonstram ser antiético qualquer estudo placebo controlado. Argumenta-se que as inúmeras mães que soroconvertem silenciosamente não deixam de ser um braço placebo<sup>88</sup>.

Os esquemas de tratamento atuais propostos delimitam a idade da gestação e o acometimento ou não do feto, estando restrito à espiramicina antes de 14 semanas pelo sabido efeito teratogênico da pirimetamina. Após 14 semanas da gestação o esquema recomendado é o combinado de SD+P+AF<sup>87</sup>. Outras drogas tais como sulfametoxazol e trimetoprim, clindamicina, outros macrolídeos, atovaquona e fluoroquinolonas parecem ter ação contra o *T.gondii*, porém carecem de mais estudos e observação sobre a combinação ou não com pirimetamina e suas reações adversas. Embora estas drogas estejam sendo utilizadas em diversos trabalhos com algum sucesso (ex: associação de sulfametoxazol e trimetoprim para controle de recidivas de retinocoroidite no Brasil)<sup>89</sup>, os dados da literatura ainda são escassos para indicar uma mudança de conduta, principalmente no que diz respeito à prevenção da forma congênita<sup>62</sup>.

A espiramicina é um antibiótico macrolídeo com espectro de ação semelhante a eritromicina, e ativo contra o *T.gondii* em animais experimentais. A dose usual é de 1g três vezes ao dia, via oral e não há correlações sobre embriopatia com o seu uso. Atinge altas concentrações na placenta e tem ação parasitostática sobre o *T.gondii*. Não é capaz de tratar o feto caso ele seja infectado e ainda limita a ascensão dos anticorpos, principalmente IgM o que pode dificultar o diagnóstico<sup>8</sup>. A espiramicina tem sido amplamente usada há mais de duas décadas e tem sido associada à redução em 50-60% do risco de infecção fetal e deve ser usada quando não há risco de comprometimento fetal<sup>6</sup>.

A pirimetamina age sobre as formas taquizoítas, inibindo a síntese de nucleoproteínas por competição com a diidrofolato redutase, inibindo a redução do ácido fólico em ácido folínico pelo parasita, o que leva a uma falha no mecanismo de divisão nuclear. Atravessa a barreira hematoencefálica, permitindo o tratamento da infecção no sistema nervoso central. É de

ingestão oral e absorção lenta, possui longa meia-vida variando de 35 a 175 horas, com eliminação urinária e metabolização hepática. Sua toxicidade mais comum ocorre nas células hematopoéticas da medula óssea, com aparecimento, após uma a duas semanas do início do tratamento das seguintes possíveis alterações: trombocitopenia, leucopenia, anemia macrocítica e às vezes até agranulocitose. Geralmente esses efeitos indesejáveis são reversíveis com a suspensão da medicação. Preferencialmente tem sido usada após o primeiro trimestre da gestação por seu potencial teratogênico em animais, sempre associado à sulfadiazina e ácido fólico<sup>8</sup>.

Alguns autores propõem o uso do esquema de sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico intercalado ao uso da espiramicina; outros, o esquema tríplice contínuo até a 36ª semana e a seguir espiramicina para evitar hiperbilirrubinemia do recém-nascido ou, naqueles casos em que o feto sabidamente se encontra infectado, usa-se o esquema tríplice até o final da gravidez<sup>85,89</sup>.

A sulfadiazina é a mais frequentemente usada associada à pirimetamina no Brasil, e esse esquema combinado é usado há mais de 60 anos. Existem outras sulfonamidas menos potentes e utilizadas nesta associação em outros países<sup>88</sup>. Ela inibe de forma competitiva a diidrotolato sintetase, inibindo a síntese de ácido fólico pelo parasita, comprometendo a síntese de purinas, pirimidinas e outras substâncias necessárias ao seu crescimento e replicação. Após absorção oral é largamente distribuída por todo o organismo, atingindo concentrações importantes no líquido e sua excreção é urinária e meia-vida plasmática estão entre 10-12h. O ácido fólico atua como coadjuvante ao tratamento e deve ser usado sistematicamente a fim de prevenir ou corrigir as alterações hematológicas induzidas pelo tratamento. Deve-se atentar que esta medicação é prontamente absorvida e rapidamente transportada para os tecidos. Os taquizoítos não possuem mecanismos de transporte ativo em sua membrana que permitam sua absorção<sup>3,8</sup>. O quadro 4, apresenta os efeitos adversos das drogas mais utilizadas com as respectivas doses de tratamento na gravidez.

Alguns autores advogam tratamentos mais efetivos e com menos efeitos adversos do que os disponíveis atualmente, uma vez que os tratamentos disponíveis só atuam em taquizoítos e não sobre os cistos, que podem se reativar ao longo da vida do paciente<sup>80,89</sup>.

Destaca-se também que estudo recente demonstrou o surgimento de cepas resistentes a P, SD, isoladas em recém-nascidos no Brasil, infectados com *T. gondii*. Já são reconhecidas do

meio acadêmico algumas mutações genéticas que conferem resistência ao parasita, através de resistência cruzada para várias sulfonamida<sup>90</sup>.

Quadro 4. Medicamentos, doses terapêuticas e efeitos adversos das drogas mais utilizadas na gravidez<sup>8,62</sup>

Medicamento	Doses	Reações adversas	Controle laboratorial
Pirimetamina Daraprin® 25mg	50mg a cada 24h	Depressão da medula óssea (efeito gradual, reversível e dose dependente), deficiência do ácido fólico, discrasias sanguíneas, anemia megaloblástica e, raramente, exantema, vômitos, convulsões, choque e eosinofilia pulmonar.	Acompanhar o número de neutrófilos: * se > 1000/mm <sup>3</sup> : manter o tratamento * entre 500-900mg/mm <sup>3</sup> : aumentar o ácido fólico de 15 a 30 mg/dia * se < 500/mm <sup>3</sup> : suspender a P/SD iniciar a S e aumentar a dose de AF a ser ingerida, retornando ao esquema combinado quando os neutrófilos estiverem acima de 1.000/mm <sup>3</sup> .
Sulfadiazina comprimidos (500mg)	1,5 de 12/12h ou 1,0g 8/8h	Cristalúria, anemia hemolítica, agranulocitose e plaquetopenia (reversíveis na maioria dos casos) e reações de hipersensibilidade.	Hemograma completo, inicialmente semanal a seguir 15/15 dias e depois mensal durante todo o tratamento.
Espiramicina Comprimidos (500mg)	1,0g de 8/8h	Distúrbios gastrintestinais, como diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal e reações alérgicas.	
Ácido Fólico comprimidos (15mg)	15-30 mg/dia		

### 2.2.8 Infecção na Criança

Classicamente Sabin descreveu uma téttrade de sinais clínicos na toxoplasmose congênita, que são: microcefalia ou anencefalia, calcificações cerebrais, convulsões e retinocoroidite. Hoje se sabe que a intensidade da doença varia em cada indivíduo acometido, que em sua maioria (75-90%) nascem assintomáticos e estima-se que 65% a 85% destas crianças infectadas desenvolverão seqüela ocular em algum momento de sua vida<sup>8,62</sup>.

O parasita tem predileção por lesões em órgãos do sistema nervoso e entre as lesões oculares a retinocoroidite merece destaque. Com áreas de necrose e edema da retina, desestruturação do epitélio pigmentoso, infiltrado inflamatório e comprometimento da coroide. Os cistos parasitários podem ser encontrados na retina e a evolução para a forma cicatricial é

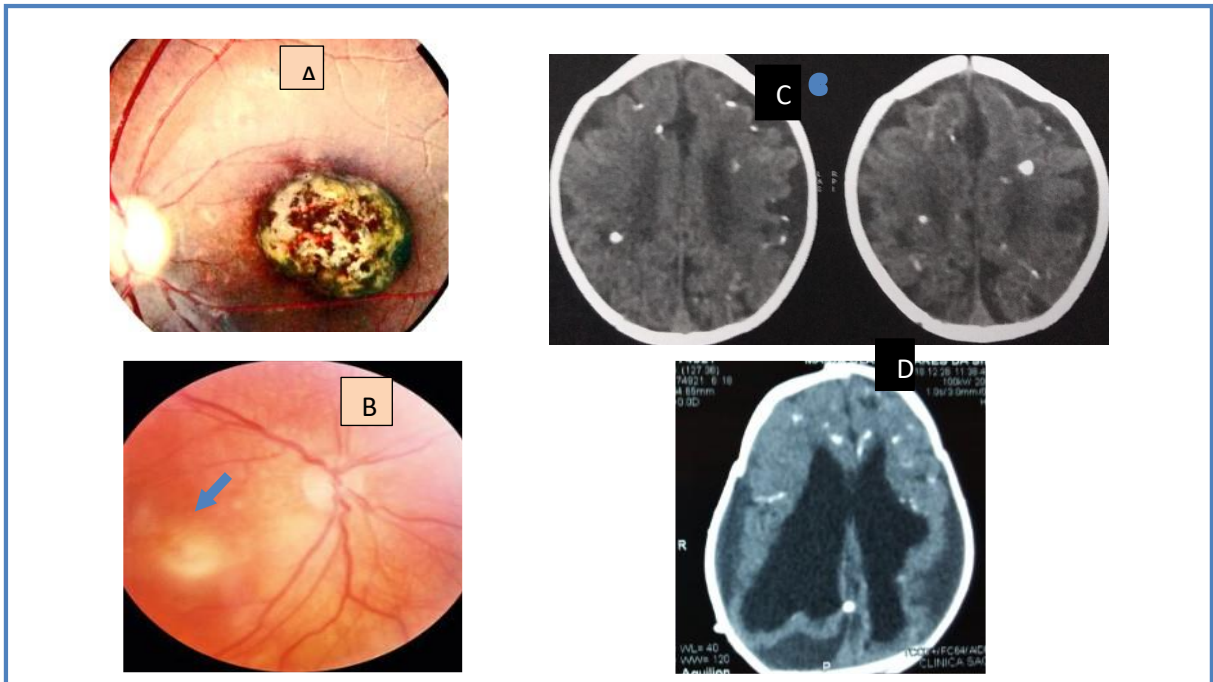
caracterizada por áreas de gliose com margens hiper pigmentadas. Já as lesões cerebrais vão desde inflamação das meninges até áreas de necrose cerebral e meníngea, com predileção pelo parênquima cerebral, núcleos da base e região do aqueduto de Sylvius. Também são observados calcificações cerebrais, hidrocefalia, anencefalia e dilatação do sistema ventricular ou microcefalia<sup>8</sup>. Outras sequelas incluem catarata, glaucoma e alterações da íris. Geralmente o *T. gondii* não é encontrado na câmara anterior do olho e as alterações são causadas pela resposta inflamatória ou resposta imune a antígenos do parasita<sup>3,16</sup>.

Estudos de comprometimento do SNC têm relacionado o predomínio das manifestações neurológicas associadas às lesões oculares. Na presença dessas lesões a frequência de retinocoroidite tende a ser alta. Estudo recente publicou dados sobre acompanhamento de crianças expostas verticalmente ao *T.gondii*, cujas mães adquiriram doença agudamente durante o surto na cidade de Santa Maria/RS (maior ocorrido no mundo), no ano de 2018, por contaminação da água. Observou-se que 187 crianças foram submetidas a avaliação oftalmológica, 181 realizaram ultrassonografia ou tomografia de crânio e 159 foram submetidas à punção lombar. Dessas 29 crianças receberam o diagnóstico de toxoplasmose congênita, sendo que 19 tinham anormalidades oculares e 13 de 181 crianças apresentaram calcificações cerebrais. A presença de calcificações cerebrais foi maior nas crianças com a presença de alterações oftalmológicas<sup>91</sup>. A figura 13 ilustra as lesões de retinocoroidite e calcificações cerebrais.

É de extrema importância identificar o período em que o feto foi acometido pelo *T. gondii*. A frequência da infecção fetal aumenta com a idade gestacional, mas a gravidade das lesões cerebrais diminui conforme o período da gestação, sendo mais acometidos, os mais precocemente infectados<sup>8,62,86</sup>. Os estudos sugerem que após um ano de idade a criança tenha o sistema imune capaz de conter o parasita, uma vez que, os medicamentos disponíveis para tratamento atualmente não o eliminam<sup>8,92,93</sup>.

A toxoplasmose pode causar déficit neurossensorial em até 20% dos casos. Num estudo realizado em Belo Horizonte onde foram triadas 30.808 crianças (97% dos nascidos vivos), 20 apresentaram toxoplasmose congênita, 15 dessas (75%) apresentaram infecção subclínica. Encontrou-se um déficit neurossensorial de 21,1% (quatro crianças acometidas), sendo que uma tinha outros fatores de risco para hipoacusia. Estes são dados extremamente relevantes, uma vez que esta alteração, até então, era subestimada nessas crianças<sup>94</sup>.

Figura 13. Alterações em Fundoscopia e TC de crânio. A- retinocoroidite macular cicatrizada, B-retinocoroidite macular em atividade, C- Tomografia de crânio com calcificações disseminadas pelo parênquima, D- dilatação ventricular, diminuição de substância branca e múltiplas calcificações no parênquima cerebral. (Imagens do banco de dados dos autores)



Estudos de coorte na França e EUA já mostravam o benefício do tratamento pós-natal. Num deles, em que crianças foram acompanhadas por  $10,5 \pm 4,8$  anos, observou-se que o tratamento beneficia o conceito, principalmente se iniciado precocemente. Mesmo as crianças que apresentaram vários sintomas clínicos ao nascimento e foram tratadas ao longo de um ano, com a associação SD+P+AF, em cerca de 80% delas o desenvolvimento neuro-motor estava adequado à idade e o desenvolvimento intelectual estava dentro da normalidade para 73% das crianças, nenhuma teve lesão neurossensorial e quase todas as crianças tiveram desfecho melhor do que aquelas não tratadas ou tratadas por apenas um mês<sup>95</sup>.

Em um seguimento por seis anos de uma coorte de 327 crianças congenitamente infectadas em Lyon na França, observou-se que 72% das crianças foram tratadas após nascimento e 24% delas tinham pelo menos uma lesão ocular; em 29%, pelo menos um novo evento ocorreu até os 10 anos após detecção da primeira lesão e 69% tinham visão normal e nenhuma teve prejuízo



bilateral. Segundo os autores, isso reforça que o prognóstico pode ser satisfatório se a criança for tratada a tempo, sendo mantida por longo tempo sob observação devido ao risco de recidiva a longo prazo<sup>96</sup>.

Esta realidade diverge da brasileira onde relativamente mais crianças têm lesões oculares, que possuem a característica de serem maiores, mais numerosas, tendem a atingir o pólo posterior, com predileção pela mácula e apresentam maior prejuízo visual. Talvez esse achado seja devido a uma cepa mais virulenta<sup>97</sup>.

#### A) Diagnóstico

O diagnóstico da toxoplasmose na criança requer um raciocínio da história gestacional e da mãe, dos exames realizados no recém-nascido e dos achados do exame clínico na criança. É importante saber o *status* imune da mãe, a época provável em que ocorreu a infecção e se houve tratamento. Todas essas questões interferem diretamente na interpretação dos resultados laboratoriais<sup>98</sup>.

Vários métodos podem ser utilizados para o diagnóstico do feto e da criança. Desde PCR no líquido amniótico, líquido, sangue ou urina e isolamento de cepas através da inoculação em cobaias ou visualização em microscopia. Ultrassonografia obstétrica pode ser utilizada para avaliar malformações principalmente em SNC e, após nascimento, tomografia computadorizada de crânio e ressonância magnética, o exame ocular e mapeamento da retina e o mais comum, avaliação sorológica com o padrão das imunoglobulinas<sup>3,8,16</sup>.

O padrão ouro para estabelecer o diagnóstico de toxoplasmose congênita é a persistência da presença de IgG após os 12 meses de vida. Inversamente, a exclusão do diagnóstico está na dependência da diminuição gradual até negatização dos títulos de IgG antes ou até 12 meses de idade da criança sem tratamento. De maneira geral, o diagnóstico da infecção na criança é realizado pelos exames sorológicos com o encontro de imunoglobulinas da fase aguda contra o *T.gondi*, IgM, IgA, IgE. Para melhorar a sensibilidade dos exames é interessante que se façam sorologias por métodos diferentes e, muitas vezes, há necessidade de repeti-los em intervalos regulares<sup>8,98</sup>.

No período neonatal, o encontro de IgG pode ser confundido com a IgG materna que atravessa a barreira placentária. Ainda assim, a dosagem em paralelo (mãe e filho) pode ser útil para demonstrar progressão ou decréscimo da produção dessa imunoglobulina. A detecção de IgM e IgA podem ser diagnósticos, mas as dosagens iniciais devem ser repetidas após 5 e 10

dias de vida, respectivamente, devido ao risco de contaminação materna<sup>62</sup>. Uma alternativa seria o teste Western Blot, que seria útil em estabelecer o diagnóstico antes dos três meses de vida, porém não é realizado de rotina em nosso meio e está limitado à possibilidade de falsos positivos, principalmente após o terceiro mês de vida<sup>98</sup>.

A sensibilidade dos testes sorológicos dos recém-nascidos de mães imunocompetentes que adquiriram sua infecção precocemente e/ou foram tratadas durante a gestação costuma ser menor. Num estudo avaliando achados clínicos e sorológicos de 25 recém-nascidos com toxoplasmose congênita de mães tratadas durante a gravidez, comparativamente com uma coorte de 164 recém-nascidos de mães não tratadas durante a gravidez e cujas crianças só iniciaram o tratamento pós-natal até que o diagnóstico fosse confirmado, encontrou-se que houve menor frequência de doença ocular e hidrocefalia nos RN de mães tratadas. Em relação aos exames sorológicos, a IgM esteve menos presente nas crianças de mães tratadas (44%) do que nas não tratadas (86,6%), bem como a IgA<sup>99</sup>.

É relevante observar que as dosagens de IgM e IgA podem ocorrer precocemente no feto durante a gestação. Nesses casos, as dosagens podem ser precoces e transitórias e podem desaparecer na época do parto. Contudo, se a infecção materna for adquirida muito tardiamente na gravidez as sorologias precisam ser repetidas caso sejam negativas inicialmente pela demora em produzir os anticorpos. Ou seja, a presença dessas imunoglobulinas confirma o diagnóstico, porém a ausência não o exclui<sup>62</sup>.

## B) Tratamento na criança

Não obstante a escassez de estudos randomizados, controlados, duplo cego, comprovando a eficácia do tratamento na gravidez e no recém-nascido pós-parto, a comparação entre estudos observacionais e controles históricos mostram claramente a redução das formas graves da doença e a diminuição das recidivas e advoga-se o tratamento na criança com a ideia de redução de danos<sup>100</sup>. Ressalte-se aqui que no Brasil não há formulações adequadas ao uso das medicações pela criança, sendo necessário recorrer à manipulação específicas.

Estudo na França demonstrou que, sem tratamento, era possível isolar o parasita em até 95% das placentas das mães contaminadas. Após a introdução da espiramicina houve uma redução 80% de isolamento do *T. gondii* na placenta. Coincidente com a introdução deste tratamento na França, a incidência em crianças infectadas foi observada ser menor que 50% em cada trimestre na década em que a espiramicina foi usada, comparando com o período anterior,

no qual não havia tratamento. A gravidade da doença ao nascimento foi também menor para a infecção adquirida a cada trimestre, presumindo na demora da transmissão pela placenta do toxoplasma, que também demorou a infectar o feto e com isto a doença tornou-se menos grave<sup>101</sup>.

Dados do estudo colaborativo de Chicago (1981-2004), onde os mesmos examinadores avaliavam crianças congenitamente infectadas e em tratamento com pirimetamina em doses diárias (1mg/k/dia) por dois ou seis meses e a seguir passava-se para três vezes por semana e permanecia por um ano, mais sulfadiazina (100mg/k/dia, duas doses) e ácido folínico ao longo de um ano, foram comparadas com aquelas que não haviam recebido o tratamento. As crianças que recebiam o tratamento foram avaliadas ao nascimento e em intervalos regulares. O resultado para a maioria das crianças foi favorável, com melhora dos resultados de avaliação cognitiva e ocular. As taxas de recorrência para lesões oculares foram maiores na coorte de crianças não tratadas no primeiro ano de vida. Vale o registro de que neste estudo com casuística de 120 crianças não houve evidência de toxicidade hematológica tardia com o tratamento<sup>95</sup>.

Todas as crianças com toxoplasmose congênita, apresentando ou não manifestações clínicas ao nascimento, devem ser tratadas durante o primeiro ano de vida, e a associação terapêutica mais utilizada é a sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico. Como o tratamento é direcionado para as formas taquizoítas da doença, isso implica que o tratamento é mais eficaz quanto mais cedo introduzido<sup>70</sup>.

Os efeitos adversos relacionados com a sulfadiazina e pirimetamina são considerados na literatura como transitórios e menores. Os mais frequentes são lesões de pele, *rash* cutâneo ou urticária, que podem ocorrer em cerca de 1 a 2 % dos casos. Em crianças, são raros e há poucos relatos de eventos adversos graves<sup>62</sup>. Recentemente, foi publicado um estudo de caso de reação mais significativa, por Dress (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). Trata-se de farmacodermia por sulfadiazina associado à síndrome hemofagocítica, tendo o óbito como desfecho em criança com cinco semanas de idade<sup>102</sup>.

O uso do ácido folínico atenua os eventos adversos mais comuns tais como: neutropenia, plaquetopenia e anemia. Foi estimado o risco para eventos adversos graves com a associação SD+P, podendo ocorrer em 1:2100 prescrições, reações de pele 1:4900 prescrições e óbito 1:11.100 prescrições<sup>62</sup>. Conclui-se que, embora os eventos mais comuns tendam a não serem fatais, não se pode excluir o risco do tratamento na criança e a necessidade do monitoramento contínuo.

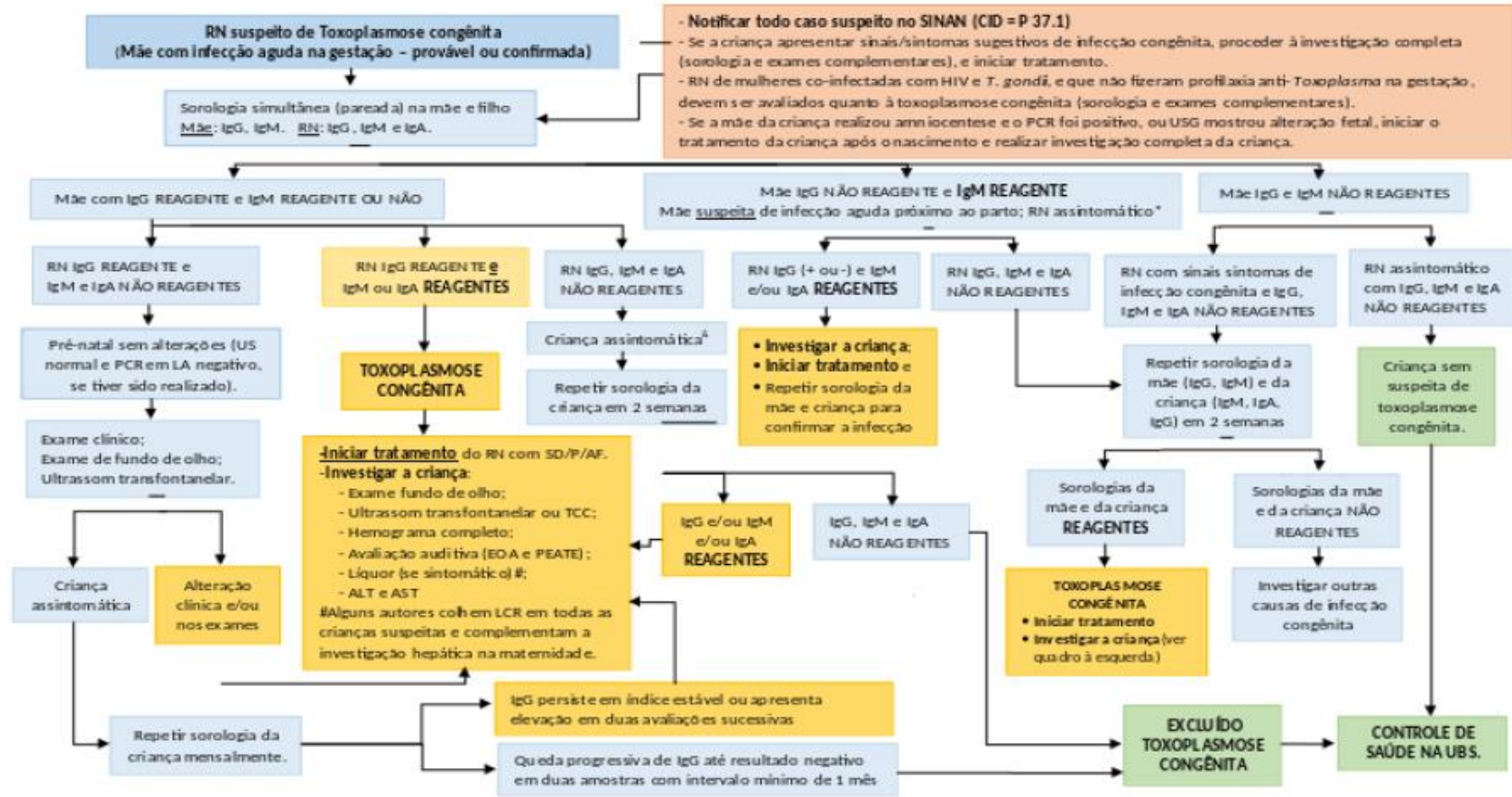
Um estudo foi realizado em Minas Gerais, com seguimento de 171 crianças durante o tratamento para toxoplasmose congênita ao longo de um ano, sendo que 125 crianças completaram um ano de tratamento regular. Cerca de 44% das crianças apresentaram algum distúrbio hematológico. A primeira reação adversa foi observada, em média, 66 dias após início da terapia. A desordem mais comum foi neutropenia (53/171). O aumento da dose de ácido folínico foi necessária em 40 das crianças, com 36 delas melhorando após essa intervenção; 13 crianças tiveram trombocitopenia e todos os episódios resolveram-se espontaneamente<sup>103</sup>. Os resultados sugerem que, embora os efeitos adversos, principalmente os hematológicos, sejam frequentes, geralmente eles não ameaçam à vida e, como descrito por outros autores, tendem a ser autolimitados com a suspensão das drogas<sup>62,70, 100</sup>.

É importante assegurar que a criança acometida pela doença tenha acesso à medicação específica e faça os controles clínicos, laboratoriais e de imagens que são necessários a cada caso. A família deve ter em mente que as crianças com lesões oculares podem ter recidivas e, por isso, os controles com oftalmologistas devem ser regulares e deverão acontecer inicialmente em períodos mais curtos até que a criança esteja apta a relatar déficits isolados da visão, ao longo da sua vida. Para crianças portando sequelas neurológicas, o atendimento deve ser integral e multidisciplinar a longo prazo, no intuito de amenizar as sequelas<sup>8</sup>.

Encontrar outras opções terapêuticas faz-se mister. A comunidade científica clama por novas drogas, que sejam mais eficazes, atuem sobre as diversas formas de apresentação do parasita (taquizoítos, bradzoítos), sejam de baixo custo, com baixo risco de efeitos adversos e com formulações adequadas ao uso das crianças, enquanto não haja um tratamento eficaz, capaz de controlar ou erradicar a doença<sup>84,100</sup>.

Em 2020, o Ministério da Saúde através da nota técnica N° 14/2020, apresentou um fluxograma de diretriz nacional, para a condução clínica do diagnóstico e tratamento da toxoplasmose gestacional e congênita. A figura 14, apresenta o fluxograma de avaliação e condutas na maternidade para o recém-nascido suspeito de toxoplasmose congênita.

Figura 14. Fluxograma de avaliação e condutas na maternidade para o recém-nascido suspeito de toxoplasmose congênita. (Nota técnica N°14/2020)



\*Alguns autores sugerem que se a infecção aguda materna (soroconversão) ocorreu no último trimestre da gestação, pode-se iniciar tratamento da criança, mesmo se assintomática, e realizar profilaxia a seguir.

<sup>4</sup> Se RN sintomático e soronegativo para toxoplasmose, avaliar sorologias maternas, condições de nascimento da criança (prematuridade), e discutir caso a caso.

USG- ultrassom gestacional; TCC- Tomografia computadorizada do crânio; PCR- Reação em Cadeia da Polimerase; EOA- emissões otoacústicas; PEATE ou BERA-Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Cerebral; ALT ou TGP-alanina aminotransferase; AST ou TGO-aspartato aminotransferase; SD/P/AF - sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico

**RESULTADOS DISCORDANTES OU DUVIDOSOS DEVEM SER DISCUTIDOS COM CENTRO DE REFERÊNCIA**

## 2 OBJETIVOS

### 3.1 Objetivo geral

- Avaliar o perfil e o manejo clínico laboratorial dos binômios mãe-filhos acometidos com Sífilis e Toxoplasmose.

### 3.2 Objetivos específicos

- Conhecer o perfil epidemiológico das mães e filhos acometidos com sífilis congênita;
- Caracterizar o perfil de mães e filhos assistidos em um ambulatório de seguimento para sífilis congênita.
- Identificar os fatores associados ao diagnóstico da sífilis congênita.
- Conhecer o perfil epidemiológico das mães e filhos acometidos com toxoplasmose congênita.
- Avaliar o perfil de mães e filhos acompanhadas em um centro de referência em doenças infecto-parasitárias, após exposição ao *T.gondii*, estabelecendo comparações em relação a um estudo previamente realizado no mesmo local há dez anos.

## 4

**METODOLOGIA**

Esse trabalho foi composto por dois produtos principais, sendo que cada um utilizou um percurso metodológico diferente. Assim, o detalhamento das metodologias empregadas encontra-se inserido em cada um desses produtos, a saber:

Produto 1: Formatado segundo as normas da Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.

**“Sífilis congênita: fatores associados em um ambulatório de seguimento, no Norte de Minas Gerais, 2016-2019.”**

Estudo de coorte prospectivo realizado nos anos de 2016 a 2019, na cidade de Montes Claros, norte de Minas Gerais. A coleta de dados foi realizada a partir de formulários especialmente construídos, constando de características sociodemográficas maternas, comportamentais, hábitos de vida e características relacionadas ao acesso e cuidados de saúde. Foram adotados os critérios do Ministério da Saúde para sífilis congênita. Para análise estatística, utilizou-se o teste qui-quadrado ou teste exato de Fischer, para verificar variáveis associadas e selecionadas para análise múltipla. Para a definição dos fatores associados à confirmação diagnóstica procedeu-se análise de regressão de Poisson, hierarquizada, com cálculo das Razões de Prevalência (RP) e respectivos intervalos de confiança de 95%.

Produto 2: Formatado segundo as normas da Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.

**“Perfil de gestantes e crianças acompanhadas por exposição ao *T.gondii* num centro de referência no Norte de Minas. O que mudou 10 anos depois?”**

Estudo de coorte prospectivo, com seguimento de quatro anos (2016 a 2019), servindo o estudo prévio realizado nos anos 2002 a 2010 como comparativo, para as variáveis estudadas. Após codificação específica, os dados foram registrados no software IBM SPSS versão 22. A coleta de dados foi realizada a partir de formulários utilizados no estudo anterior, constando de características sociodemográficas maternas, manejo do pré-natal, tratamento na gravidez e manejo do recém-nascido e o seu seguimento por pelo menos 12 meses. As variáveis foram avaliadas a partir da distribuição de frequências absolutas e percentuais. Na definição dos fatores associados à presença de sequelas utilizou-se o teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fischer, assumindo o intervalo de confiança de 5% ( $p < 0.05$ ).



## 5 PRODUTOS

São elencados a seguir os produtos gerados por esta tese.

### 5.1 Produto 1.

Artigo – “Sífilis congênita: fatores associados em um ambulatório de seguimento, no Norte de Minas Gerais, 2016-2019”, apresentado no corpo desta tese.

### 5.2 Produto 2

Artigo – “Perfil de gestantes crianças acompanhadas por exposição ao *T. gondii* num centro de referência. O que mudou 10 anos depois?”, apresentado no corpo desta tese.

### 5.3 Produto 3

Anexado no Apêndice – A

Artigo: “Elaboração e análise de propriedades psicométricas de um questionário para avaliar o conhecimento de gestantes sobre toxoplasmose”, apresentado nos apêndices desta tese, formatado conforme exigências da Revista brasileira de Saúde Materno-Infantil.

### 5.4 Produto 4

Vídeo educativo sobre sífilis, abordando desde a forma adquirida, gestacional e congênita, tendo como foco principal as gestantes e o público em geral. Disponível no link: <https://www.youtube.com/watch?v=fnt0vJv3uEU>

### 5.5 Produto 5

Vídeo educativo sobre profilaxia em toxoplasmose, a abordagem em saúde primária como prevenção e estímulo ao pré-natal precoce e cuidados à saúde da gestante e seu concepto. Disponível no link: [https://www.youtube.com/watch?v=Z5N\\_wnTSe4s](https://www.youtube.com/watch?v=Z5N_wnTSe4s)

### 5.6 Produto 6

Vídeo sobre Toxoplasmose e desfechos na criança. Trata-se de vídeo informativo de profilaxia e depoimento de uma mãe de paciente afetado pela doença.

Link: <https://youtu.be/gli6yyich3U>

### 5.7 Produto 7

Manual em manejo clínico e laboratorial da Toxoplasmose gestacional e congênita para profissionais da saúde primária do município de Montes Claros.

Link:

<https://drive.google.com/file/d/1ib9bkaJhpdzFJpt4oiKPPC67w9qGDN5W/view?usp=sharing>

## 5. 1 Artigo 1.

**Sífilis congênita: fatores associados em um ambulatório de seguimento**, no Norte de Minas Gerais, 2016-2019

Janer Aparecida Silveira Soares, Ana Paula Ferreira Holzmann, Bárbara Bispo da Silva Alves, Caio Fagundes Quadros Lima, Antônio Prates Caldeira

## Resumo

**Objetivo:** Caracterizar o perfil de mães e filhos assistidos em um ambulatório de seguimento para sífilis congênita e identificar os fatores associados à confirmação do diagnóstico. **Métodos:** Estudo de coorte prospectivo realizado nos anos de 2016 a 2019, na cidade de Montes Claros, norte de Minas Gerais. A coleta de dados foi realizada a partir de formulários especialmente construídos, constando de características sociodemográficas maternas, comportamentais, hábitos de vida e características relacionadas ao acesso e cuidados de saúde. Foram adotados os critérios do Ministério da Saúde para sífilis congênita. Para análise estatística, utilizou-se o teste qui-quadrado ou teste exato de Fischer, para verificar variáveis associadas e selecionadas para análise múltipla. Para a definição dos fatores associados à confirmação diagnóstica procedeu-se análise de regressão de Poisson, hierarquizada, com cálculo das Razões de Prevalência (RP) e respectivos intervalos de confiança de 95%. **Resultados:** Foram elegíveis para o estudo 200 binômios, que realizaram pelo menos uma consulta como parte do seguimento após alta da maternidade. As mães eram, em sua maioria jovens, com baixa escolaridade, negras e quase metade referiam não ter parceiro sexual fixo. Cerca de um quarto das mães fizeram menos de seis consultas pré-natais e quase metade não trataram adequadamente a doença na gestação. O diagnóstico de sífilis congênita foi confirmado para 116 crianças. Os seguintes fatores estiveram associados ao diagnóstico de sífilis congênita, após análise múltipla: baixa escolaridade materna (RP=1,30; IC95%=1,05-1,60), comportamento de risco materno (RP=1,34; IC95%=1,07-1,66), tratamento inadequado da mãe (RP=3,16; IC95%=2,42-4,47) e falta de tratamento do parceiro (RP=1,44; IC95%=1,18-1,81). **Conclusão:** A sífilis continua sendo um grande desafio. Os resultados destacam as iniquidades sociais associadas à sífilis congênita e a falta de manejo adequado da gestante e tratamento dos parceiros.

**Palavras-chave:** Sífilis; Sífilis congênita; Gestação, Doenças sexualmente transmissíveis.

## Abstract

**Objective:** To characterize the profile of mothers and children assisted at a follow-up outpatient clinic for congenital syphilis and to identify the factors associated with the confirmation of the diagnosis. **Methods:** Prospective cohort study conducted from 2016 to 2019, in the city of Montes Claros, northern Minas Gerais. Data were collected from forms specially designed, addressing maternal sociodemographic, behavioral and lifestyle habits characteristics as well as characteristics related to access to health care and to health care services. The criteria of the Ministry of Health for congenital syphilis were adopted. Chi-square test or Fisher's exact test was used for statistical analysis to verify variables associated selected for multiple analysis. Hierarchical Poisson regression analysis was performed to define the factors associated with diagnostic confirmation, with calculation of the Prevalence Ratios (PR) and respective 95% confidence intervals. **Results:** 200 binomials, who attended at least one appointment as part of the follow-up after discharge from the maternity hospital, were eligible for the study. The mothers were mostly young, with low educational level and black. Nearly half of the mothers reported not having a steady sexual partner. About a quarter attended less than six prenatal appointments. Nearly half did not treat the disease adequately during pregnancy. The diagnosis of congenital syphilis was confirmed for 116 children. The following factors were associated with the diagnosis after multiple analysis: low maternal educational level (PR=1.30; 95%CI=1.05-1.60), maternal risk behavior (PR=1.34; 95%CI =1.07-1.66), inadequate treatment of the mother (PR=3.16; 95%CI=2.42-4.47) and lack of treatment of the partner (PR=1.44; 95%CI=1, 18-1.81). **Conclusion:** Syphilis remains a major health challenge. The results highlight the social inequities associated with congenital syphilis and the lack of proper management of pregnant women and treatment of their partners.

**Keywords:** Syphilis; Congenital syphilis; Pregnant women; Sexually transmitted diseases.

## Introdução

A sífilis é uma doença bacteriana, infecciosa causada pelo *Treponema pallidum*, que se caracteriza por ser uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST). Pode apresentar manifestações clínicas inespecíficas ou mimetizar outras infecções e, quando gestantes são infectadas, pode haver acometimento do conceito causando graves prejuízos à sua saúde e até mesmo a morte<sup>1</sup>. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) a sífilis é a segunda causa de natimortos, globalmente<sup>2</sup>. Todavia, é relevante observar que mais de 70% das crianças nascidas infectadas serão assintomáticas. Esse aspecto destaca a importância do adequado acompanhamento de gestantes e crianças infectadas<sup>2,3</sup>.

Baseando em dados de prevalência das IST no período de 2009 a 2016, a OMS estimou o total incidente de IST curáveis em 376,4 milhões, sendo a sífilis responsável por 6,3 milhões desses casos<sup>3</sup>. Desde 2013, observa-se em todo o mundo aumento nos indicadores

da sífilis adquirida, gestacional e congênita. Existem múltiplas causas para esse crescimento, destacando-se o aumento em grupos de homens que fazem sexo com homens, ausência de inibição sexual, disponibilidade de tratamento efetivo para HIV, uso de redes sociais para encontrar parceiros sexuais, aumento de sexo oral como forma de sexo seguro, diminuição do uso de preservativos, desabastecimento mundial de penicilina<sup>4</sup>.

A maior parte dos casos de sífilis encontra-se em países de média e baixa renda e o Brasil segue em consonância com o aumento dos indicadores mundiais, embora tanto a sífilis congênita, como a sífilis em gestantes sejam de notificação compulsória no país, estratégia adotada como uma intervenção precoce, para redução da transmissão vertical da doença<sup>2,3,4</sup>. Ainda assim a situação epidemiológica é preocupante e desafiadora. Em 2019, a taxa de detecção de sífilis em gestantes foi de 20,8/1.000 nascidos vivos, a taxa de incidência de sífilis congênita de 8,2/1.000 nascidos vivos, refletindo possível melhora nas notificações, mas ao mesmo tempo demonstrando que ainda haverá um caminho a ser percorrido até manter a doença em parâmetros aceitáveis<sup>3</sup>.

No Brasil, numa tentativa de controlar a doença, desde 2017 todos os recém-nascidos de mães inadequadamente tratadas ou não tratadas e com exames sorológicos positivos para sífilis na gestação ou no parto, são considerados como casos de sífilis congênita e são investigados e tratados como tal<sup>5</sup>. O seguimento de tais crianças é fundamental para o controle de cura e a evolução desses casos (mães e filhos) podendo ser bastante útil para orientar medidas preventivas<sup>6</sup>.

Os estudos nacionais mais recentes sobre a sífilis gestacional e congênita reportam dados secundários, destacando a magnitude do problema<sup>7,8</sup>. Poucos estudos enfocam os aspectos clínicos e evolutivos da doença e do perfil epidemiológico das gestantes e das crianças. Embora seja uma doença secular, com características clínicas bem conhecidas, o perfil das pessoas acometidas, a carga da doença e a resposta terapêutica devem ser constantemente revisitados<sup>9,10</sup>. Este estudo teve como objetivo caracterizar o perfil de mães e filhos assistidos em um ambulatório de seguimento para sífilis congênita e identificar os fatores associados à confirmação do diagnóstico.

## **Métodos**

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, com seguimento de quatro anos (2016 a 2019). O estudo foi realizado na cidade de Montes Claros, ao norte de Minas Gerais. Com população estimada em cerca de 417.478 mil habitantes, a cidade representa um importante polo regional e sua abrangência na assistência à saúde alcança 86 municípios.

O município possui três maternidades, todas conveniadas ao Sistema Único de Saúde (SUS), que registram, em média, 6300 nascimentos de crianças residentes de Montes Claros por ano. A assistência ambulatorial municipal acontece em quatro policlínicas e 142 unidades da Estratégia de Saúde da Família (ESF), estando todas elas aptas a realizarem testes rápidos para sífilis em suas dependências.

O Centro de Referência em Doenças Infecciosas (CERDI), localizado em uma das policlínicas do município, possui um Serviço de Assistência Especializado (SAE) e Centro de Testagem e Acolhimento (CTA), para atendimento dos pacientes portadores de IST/AIDS e recebe as crianças oriundas das maternidades com exposição à essas doenças para o seguimento pós alta hospitalar.

A população-alvo deste estudo foi composta por crianças e mães encaminhadas pelas maternidades locais com registro de sífilis gestacional. Adotou-se como critérios de inclusão no estudo: crianças filhas de mães com VDRL positivo em qualquer titulação e teste rápido positivo ou FTA-ABS positivo, para sífilis antes da gestação, durante a gestação ou por ocasião do parto e puerpério, desde que não tratadas previamente e que fizeram pelo menos uma consulta de seguimento pós alta da maternidade, independentemente de sintomatologia clínica.

O tratamento materno foi considerado adequado para as pacientes que fizeram uso de penicilina, nas doses previstas conforme estadiamento da doença pelo Ministério da Saúde e que iniciaram e finalizaram o tratamento até os 30 dias que antecederam o parto, com queda da titulação após três meses<sup>3,5</sup>. O tratamento do parceiro foi considerado adequado quando realizado com pelo menos 2.400.000 UI de penicilina benzatina ou em dose similar à da gestante.

Foram excluídas as gestantes que apresentaram exames falso positivos, gestantes com cicatriz sorológica devido tratamento prévio e gestantes cujo desfecho da gravidez tenha sido aborto ou natimortos. Foram consideradas perdas as mães e crianças que não retornaram para seguimento após seis meses da última consulta e que não foram localizadas por busca ativa (contato por telefone, visita domiciliar pela ESF, visita domiciliar pela assistência social do CERDI).

Para avaliação clínica das crianças seguiu-se o calendário proposto pelo Ministério da saúde para consultas de puericultura: 30 dias após o nascimento, dois, quatro, seis, nove, doze e dezoito meses, a seguir, semestralmente, pelo menos até os dois anos de idade da criança. Considerou-se seguimento efetivo e completo, o acompanhamento da criança por, pelo menos, 18 meses após seu nascimento, com a realização e negatificação de dois exames de VDRL consecutivos, com intervalos de pelo menos 30 dias entre eles, ausência de sintomatologia clínica ou sinais de recidiva da doença, desenvolvimento neuropsicomotor e ganho pômbero-estatural adequados à idade. Para o diagnóstico final de exposição ou sífilis congênita utilizou-se os critérios do Ministério da Saúde de 2017<sup>5,11</sup>.

Além da avaliação clínica, todas as crianças também eram encaminhadas para a realização de exames de fundo de olho semestralmente, avaliação de emissões otoacústicas (EOAT) ao nascimento e aos seis meses de idade, seguida de pelo menos uma audiometria com EOAT + Potencial Evocado Auditivo do Tronco Cerebral (PEATC) aos 12 meses e/ou FTA-ABS após 18 meses de idade. Para as crianças que apresentaram neurosífilis (VDRL positivo em líquido, aumento de celularidade e aumento de proteínas conforme

parâmetros por idade), o estudo do líquido seis meses após do tratamento inicial foi obrigatório e naquelas com alguma alteração óssea, os exames de RX também foram realizados conforme solicitação da clínica ortopédica.

A coleta de dados foi conduzida prospectivamente, diretamente dos prontuários, a partir de formulários especialmente construídos, constando de variáveis sobre características sociodemográficas maternas (idade, escolaridade, ocupação e estado civil), comportamentais e hábitos de vida (tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas, número de parceiros durante a gestação e comportamento de risco durante a gestação – incluindo qualquer atitude que implique em possibilidade de sexo inseguro) e características relacionadas ao acesso e cuidados de saúde (dados da gestação, pré-natal, realização de exames, tratamento materno, tratamento do parceiro, manejo das crianças ao nascimento). Foram adotados os critérios do Ministério da Saúde para sífilis congênita e diagnóstico final da exposição da criança ao *T. pallidum*<sup>5</sup>.

Após codificação específica, os dados foram registrados no software IBM SPSS versão 22. As variáveis foram avaliadas a partir da distribuição de frequências absolutas e percentuais. Na definição dos fatores associados à confirmação diagnóstica de sífilis congênita, utilizou-se o teste qui-quadrado ou teste exato de Fischer. As variáveis associadas até o nível de 20% ( $p < 0,20$ ) foram selecionadas para análise múltipla. Para a definição dos fatores associados à confirmação diagnóstica procedeu-se análise de regressão de Poisson, hierarquizada, definindo-se as razões de prevalência (RP) e respectivos intervalos de confiança de 95%. No modelo proposto as variáveis distais foram as características demográficas e sociais, as variáveis intermediárias foram definidas pelos aspectos comportamentais e as variáveis proximais foram relacionadas aos serviços de saúde, cuidados e tratamento (Figura 1). Para o modelo final, foram mantidas apenas as variáveis com nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

Todos os aspectos éticos foram respeitados. Assegurou-se para as famílias o sigilo e confidencialidade dos dados e os responsáveis legais das crianças envolvidas no estudo assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi autorizado pela Secretaria de Saúde do Município de Montes Claros e teve seu projeto aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES) sob parecer Nº: 2.341.969.

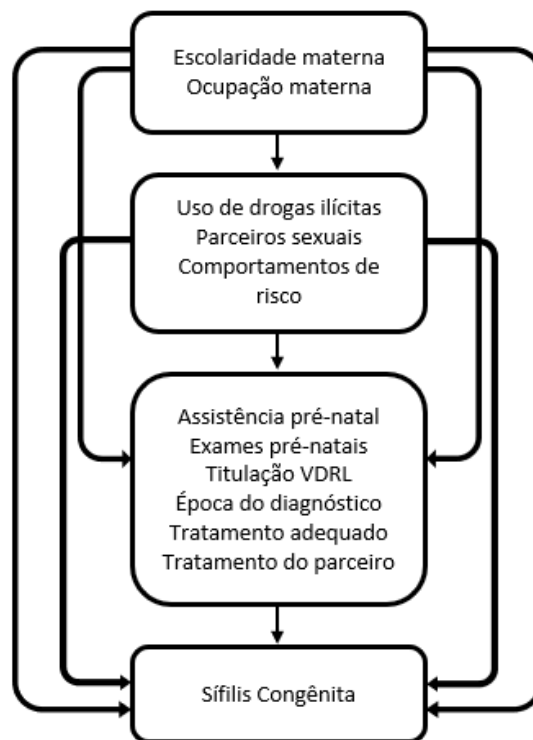


Figura 1: Modelo hierárquico para análise dos fatores associados à sífilis congênita

## Resultados

No período do estudo, foram encaminhados ao CERDI 234 binômios (mãe-filho) para avaliação e seguimento, com história de sífilis na gestação e/ou sífilis congênita. Foram excluídos 34 pacientes devido ao não preenchimento dos critérios de eleição para o estudo. Desses, 11 foram excluídos por se caracterizarem como cicatriz sorológica materna, três por apresentarem exames discordantes (teste rápido e/ou FTA-ABS negativos com VDRL positivo em exames repetidos com intervalos superiores a 30 dias) e 20 serem de outros municípios. Assim, foram elegíveis 200 binômios para este estudo.

A tabela 1 apresenta as principais características sociodemográficas, comportamentais e cuidados de saúde das mães de crianças acompanhadas no CERDI no período de 2016-2019, com suspeita de sífilis congênita. A idade média foi de 24 anos, variando de 13 a 44 anos. Quanto ao estado civil, 52,5% relataram serem casadas ou viver em união estável com o pai da criança. Em relação à escolaridade 43,0% das mães relataram menos de 9 anos de estudos. O consumo de drogas ilícitas durante a gestação (cocaína ou crack) foi referido por 36 mães (18,0%) e ter mais de um parceiro foi relatado por 85 mães (42,5%).

Tabela 1. Características sociodemográficas, comportamentais e cuidados de saúde das mães de crianças com suspeita de sífilis congênita; Montes Claros (MG), 2016-2019.



<b>Variáveis</b>	<b>(n)</b>	<b>(%)</b>
<b>Idade da mãe</b>		
≤ 19 anos	50	25,0
20-29 anos	108	54,0
≥ 30 anos	42	21,0
<b>Estado civil</b>		
Casada/união estável	105	52,5
Solteira/separada/viúva	95	47,5
<b>Escolaridade (anos de estudo)</b>		
> 12 anos	17	8,5
9 a 12 anos	97	48,5
< 9 anos	86	43,0
<b>Cor da pele (autodenominação)</b>		
Branca	18	9,0
Parda	148	74,0
Preta	33	16,5
Indígena	1	0,5
<b>Ocupação</b>		
Do lar	100	50,0
Trabalha fora	75	37,5
Estudante	25	12,5
<b>Uso de drogas na gestação</b>		
Uso de qualquer droga (lícita/ilícita)	53	26,5
Álcool	32	16,0
Tabaco	28	14,0
Cocaína/crack	36	18,0
Nenhuma	147	73,5
<b>Parceiros na gestação</b>		
Único	115	57,5
Mais de um/sem parceiro fixo	85	42,5
<b>Número de consultas no pré-natal</b>		
> 6 consultas	145	72,5
1 a 6 consultas	47	23,5
Nenhuma	8	4,0
<b>Momento do diagnóstico</b>		
Antes da gestação	22	11,0
Durante a gestação	135	67,5
Parto ou puerpério	43	21,5
<b>Tratamento realizado no pré-natal</b>		
Penicilina benzatina 7.200.000UI	111	55,5
Penicilina benzatina 4.800.000UI	20	10,0
Penicilina benzatina 2.400.000UI	16	8,0
Ceftriaxona	4	2,0
Não tratou	49	24,5
<b>Título do VDRL no momento do parto</b>		
1:1 até 1:8	125	67,6
1:16-1:32	43	23,2
1:64 ou mais	17	9,2
<b>Realização de VDRL no pré-natal</b>		

VDRL não realizado primeiro trimestre	30	15,0
VDRL positivo no primeiro trimestre	86	50,6
VDRL não foi repetido durante pré-natal	66	33,0
<b>Tratamento do parceiro</b>		
Sim	85	42,5
Não	115	57,5

Em relação ao pré-natal, oito pacientes relataram não ter realizado pelo menos uma consulta durante a gestação. O diagnóstico de sífilis foi firmado durante o pré-natal para 135 (67,5%) das mães acompanhadas. A realização do VDRL mostrou-se presente no primeiro trimestre para 86 gestantes (43%) e para 15% delas (30) ele não foi realizado; 33% das gestantes só fizeram um exame ao longo da gestação e 32,4% das parturientes apresentavam VDRL em titulação superior a 1:16 no momento do parto.

A tabela 2 apresenta as principais características das crianças acompanhadas. Registrou-se que 18 delas (9,0%) nasceram com menos de 37 semanas de idade gestacional, 31 (15,5%) possuíam peso inferior a 2.500g ao nascimento e 192 crianças (96,0%), foram rastreadas para a doença com teste não treponêmico em sangue periférico ao nascimento.

Foram registradas intercorrências ao nascimento para 24 crianças (12,0%), sendo o distúrbio respiratório o mais frequente, seguido da sepse neonatal precoce. Em relação ao *screening* neonatal recomendado pelo protocolo do Ministério da Saúde, o Raio X de ossos longos foi realizado em 145 crianças (72,5%), sendo que em quatro neonatos esse exame demonstrou alguma alteração. A punção lombar foi realizada em 144 crianças (72%), com identificação de alterações em oito delas.

Quanto ao tratamento realizado na maternidade, 90,0% das crianças receberam tratamento com penicilinas e 4,0% usaram ceftriaxona. Para 45 crianças, o manejo ao nascimento não seguiu as recomendações do Ministério da Saúde.

Tabela 2. Características clínicas, exames, tratamento e seguimento realizado nas crianças expostas ou acometidas pelo *Treponema pallidum*, ao nascimento.

Variáveis	(n)	(%)
<b>Idade gestacional ao nascimento</b>		
< 37 semanas	18	9,0
37-41 semanas	175	87,5
> 41 semanas	7	3,5
<b>Nota de Apgar no primeiro minuto</b>		
≥ 7	172	86,0
≤ 7	28	14,0
<b>Peso ao nascimento</b>		
< 2500g	31	15,5
≥ 2500g	169	84,5
<b>Realização do VDRL ao nascimento</b>		
Sim	192	96,0
Não	8	4,0
<b>Intercorrências ao nascimento</b>		

Ausentes	176	88,0
Respiratória	10	5,0
Hematológica/infecciosa	5	2,5
Duas ou mais dessas	9	4,5
<b>RX de ossos longos</b>		
Realizado e sem alterações	141	97,2
Periostite/Metafisite	3	2,1
Fratura óssea	1	0,7
<b>Alterações no estudo do líquido</b>		
Sem alterações	136	94,4
VDRL positivo	6	4,2
Aumento de proteínas e/ou células	2	1,4
<b>Tratamento do recém-nascido na maternidade</b>		
Não tratou	12	6,0
Penicilina cristalina 10 dias	117	58,5
Penicilina procaína 10 dias	19	9,5
Penicilina benzatina dose única	44	22,0
Ceftriaxona EV 10 dias	8	4,0
<b>Idade de negatificação do VDRL</b>		
Até 3 meses de vida	126	63,0
Até 6 meses de vida	35	17,5
Não negativou	1	0,5
Não aferido	38	19,0
<b>Presença de sequelas aos 18 meses</b>		
Ausência de sequelas	95	94,0
Auditiva	2	2,0
Cardiológica	3	3,0
Cognitiva	1	1,0
<b>Desfecho pelos critérios do Ministério da Saúde (2017)</b>		
Sífilis congênita	116	58,0
Ausência de doença	66	33,0
Não pode ser estabelecido	18	9,0

Para 116 crianças (58,0%) houve negatificação do VDRL nos primeiros 30 dias de vida de seguimento. Apenas uma criança manteve o VDRL positivo aos 12 meses de idade e necessitou ser retratada. Concluíram o seguimento recomendado pelo ministério da saúde 101 crianças (50,5%), sendo que duas tiveram o exame de FTA-ABS positivo aos 18 meses.

Considerando os critérios do Ministério da Saúde de 2017, 116 crianças tiveram a confirmação do diagnóstico de sífilis congênita. Para 66 crianças, o desfecho foi apenas exposição à doença e 18 crianças tiveram perda de seguimento, não sendo possível concluir sobre a presença ou ausência do diagnóstico. Entre as crianças que fizeram o seguimento pelo menos até os 18 meses, seis delas (5,9%) apresentaram alguma sequela.

A tabela 3 apresenta o resultado das análises bivariadas entre as características das mães e o desfecho do diagnóstico de sífilis congênita baseado nos critérios do Ministério da Saúde.

Tabela 3. Análise bivariada das características sociodemográficas, comportamentais e manejo do pré-natal associados com o desfecho de sífilis congênita segundo critérios do Ministério da Saúde.

Variáveis	Sífilis congênita		P valor
	Não	Sim	
<b>Idade da mãe</b>			0,285
30 ou mais	07 (26,9%)	19 (73,1%)	
até 30	59 (37,8%)	97 (62,2%)	
<b>Escolaridade da mãe</b>			0,027
até 9 anos	14 (24,6%)	43 (75,4%)	
mais de 9 anos	52 (41,6%)	73 (58,4%)	
<b>Ocupação da mãe</b>			0,018
do lar	26 (28,9%)	64 (71,1%)	
estudante/trabalha fora	41 (44,6%)	51 (55,4%)	
<b>Estado civil</b>			0,555
Solteira/Sem companheiro fixo	30 (34,2%)	58 (65,9%)	
Casada/União estável	36 (38,3%)	58 (61,7%)	
<b>Uso droga ilícita durante a gravidez</b>			0,007
Não	63 (40,1%)	94 (59,9%)	
Sim	03 (12,0%)	22 (88,0%)	
<b>Comportamento de Risco</b>			0,002
Não	50(45,0%)	61 (55,0%)	
Sim	16 (32,5%)	55 (77,5%)	
<b>Parceiros maternos durante a gravidez</b>			0,017
Único	45 (43,7%)	58 (56,3%)	
Mais de um ou sem parceiro fixo	21 (26,6%)	58 (73,4%)	
<b>Número de consultas durante a gestação</b>			<0,001
> 6	59 (43,7%)	76 (56,3%)	

≤ 6	07 (14,9%)	40 (85,1%)	
<b>Momento do diagnóstico materno</b>			<0,001
Antes da gestação	11 (61,1%)	07 (38,9%)	
Durante a gestação	53 (43,8%)	68 (56,2%)	
Parto ou pós-parto	02 (4,7%)	41 (95,3%)	
<b>Repetição VDRL durante o pré-natal</b>			<0,001
2 ou mais	49 (53,3%)	43 (46,7%)	
Menos de 2	17 (18,9%)	73 (81,1%)	
<b>Tratamento materno adequado (MS)*</b>			<0,001
Sim	63 (72,4%)	24 (27,6%)	
Não	03 (3,2%)	92 (96,8%)	
<b>Título VDRL materno no momento do parto</b>			0,035
1:1-1:8	44 (39,6%)	67 (60,4%)	
≥1:16	13 (23,2%)	43 (76,8%)	
<b>Tratamento do parceiro</b>			<0,001
Sim	44 (58,7%)	31 (41,3%)	
Não	22 (20,6%)	85 (79,4%)	

(\*) Segundo normas do Ministério da Saúde

A tabela 4 apresenta o modelo final da análise múltipla, destacando os fatores associados à confirmação diagnóstica de sífilis congênita para o grupo de crianças acompanhadas.

Tabela 4. Fatores associados à confirmação diagnóstica de sífilis congênita; Montes Claros (MG), 2016-2019 (Análise de Regressão de Poisson)

Variáveis	RP (IC95%)	P-valor
<b>Escolaridade da mãe</b>		0,016
≤ 9 anos	1,30 (1,05-1,60)	
> 9 anos	1,0	

<b>Comportamento de Risco</b>		0,008
Sim	1,34 (1,07-1,66)	
Não	1,0	
<b>Tratamento materno correto</b>		<0,001
Não	3,16 (2,42-4,47)	
Sim	1,0	
<b>Tratamento do parceiro</b>		<0,001
Não	1,47 (1,18-1,81)	
Sim	1,0	

---

## Discussão

O presente estudo possibilitou o conhecimento do perfil de mães e filhos assistidos em um ambulatório de seguimento para sífilis congênita. O grupo de mães avaliado caracterizou-se por ser predominantemente jovem e com elevada proporção de mães solteiras ou sem parceiros fixos. Registrou-se ainda muitas mães com baixa escolaridade e predominância de mulheres negras, ressaltando a associação da sífilis materna com as iniquidades sociais<sup>7,8,11</sup>.

Dados demográficos investigados apontam que um quarto das mães são adolescentes, o que tem implicações sobre a maturidade dos cuidados da gestante com sua própria saúde e sobre os cuidados da saúde da criança<sup>12</sup>. Em conformidade com dados do Ministério da Saúde por faixa etária de maior acometimento, nesse estudo as gestantes entre 20-39 anos, corresponderam a mais de 60% das pacientes acometidas pela doença<sup>3</sup>.

Em relação ao estado civil, o fato de as pacientes estarem em união estável ou casadas não foi fator protetor para aquisição da doença, pois observou-se que mais da metade delas estavam nessa situação e se mantiveram em situação de vulnerabilidade para a doença, o que é compatível com outros estudos<sup>8,13</sup>.

Desde as recomendações do Ministério da Saúde do ano de 2017, a condição do parceiro não é mais critério para a notificação da sífilis congênita, porém o tratamento das parcerias é imprescindível para o controle da doença materna, o que mantém esse ator, num papel tão importante como os demais no ciclo de prevenção da sífilis congênita<sup>5</sup>. Nesse estudo encontrou-se associação com a ausência de tratamento do parceiro, com ocorrência maior, para os pais de crianças com sífilis congênita.

Observou-se escolaridade materna ligeiramente maior nesse estudo em relação a outros que avaliaram o perfil das gestantes com sífilis<sup>14,15</sup>. Todavia, o fato de as pacientes apresentarem, em média, 11 anos de estudo, não teve impacto positivo na prevenção da doença. Percebe-se que há distância entre o acesso à informação e a prática de hábitos e costumes que beneficiem ao indivíduo<sup>16</sup>.

O uso de drogas ilícitas, esteve associado ao desfecho da presença do diagnóstico da sífilis congênita, muito possivelmente relacionada a questões comportamentais nesses grupos específicos de pacientes, como múltiplas parcerias, ausência de adesão às práticas seguras de sexo e não realização de pré-natal. Estando os índices aqui encontrados acima da média nacional<sup>15</sup>.

Diferentemente de outros estudos que apontaram o HIV como comorbidade frequentemente associada à sífilis, nesse estudo, nenhuma mãe possuía essa associação. Esse achado inusitado surpreendeu os autores, mesmo estando o CERDI vinculado à um CTA e SAE para IST, HIV/AIDS e as testagens para as duas doenças ocorrerem rotineiramente na gravidez e por ocasião do parto<sup>4,11</sup>. É possível que o tamanho da amostra não tenha sido suficiente para representar essa população, uma vez que é desconhecida a prevalência de gestantes com essa coinfeção no serviço avaliado.

Observou-se que, como em outros estudos de cunho semelhantes<sup>7,8</sup>, que a maioria das gestantes referiu terem recebido assistência pré-natal. Todavia a realização das consultas não é garantia de pré-natal de qualidade e de manejo adequado. Estudos prévios apontam que, embora haja um aumento no número de consultas e que o pré-natal tenha se iniciado mais precocemente, bem como a realização dos testes rápidos, isso não melhorou o panorama da doença no país<sup>7,8,15</sup>. Há necessidade premente de promover atividades de educação continuada para os profissionais de saúde, especialmente no contexto da atenção primária, evitando lacunas e oportunidades perdidas de intervenções eficazes para conter a sífilis<sup>17</sup>.

Nesse estudo, cerca de um terço das gestantes foram tratadas por ocasião do parto ou puerpério, devido ao diagnóstico tardio, falhas no diagnóstico pré-natal ou dificuldade no acesso para tratar. Embora 100% das unidades básicas de saúde do município disponha de testes rápidos para sífilis desde o final de 2018, utilizando o algoritmo para abordagem reversa, apenas duas unidades de saúde do município aplicavam a medicação específica em nível ambulatorial, e esse pode ser um fator dificultador para o tratamento.

A ausência de tratamento materno adequado esteve associada com o desfecho da sífilis congênita na criança. Outros estudos mostraram que a época de início do tratamento durante a gravidez é capaz de reduzir em até 70% a mortalidade perinatal causada pela doença, quando iniciada antes de 21 semanas da gestação<sup>12,18</sup>. Esse dado reforça ainda mais que, não apenas o diagnóstico, mas o acesso rápido ao tratamento e o conhecimento dos profissionais de saúde no manejo da doença são elementares para uma ação efetiva<sup>19</sup>.

É relevante destacar a necessidade de capacitação também da equipe de assistência neonatal, considerando o fato de que algumas crianças não foram testadas ao nascimento e outras não receberam o tratamento adequado.

Neste seguimento, observou-se que as crianças encaminhadas não apresentavam e nem constavam dos relatórios advindos da alta hospitalar, manifestações precoces sugestivas da doença tais como: coriza serossanguinolenta, hepatomegalia e esplenomegalia, anemia de caráter hemolítico, colestase, petéquias e/ou exantema. Esse dado pode representar uma limitação desse estudo, considerando que quadros leves podem ter manifestações sutis e podem não ser percebidos pelos profissionais de saúde, uma vez que a maior parte das crianças foram tratadas ao nascimento e alguns estudos abordam a possibilidade de menor transmissão vertical da doença em crianças filhas de mães tratadas precocemente na gestação<sup>10,22</sup>.

De forma similar, os achados radiológicos característicos da sífilis congênita também foram pouco comuns. Esses achados podem ser atribuídos ao fato de que a maioria das gestantes tenha usado pelo menos uma dose de penicilina ao longo da gravidez, mesmo quando não foram adequadamente tratadas<sup>20-22</sup>.

Das crianças que fizeram o seguimento, apenas duas tiveram o teste treponêmico positivo. Conforme relatos da literatura, o tratamento precoce dos conceptos induz a negatificação mais rápida dos exames sorológicos e a ausência de positividade desse teste não exclui doença, porém sua presença define o diagnóstico após 18 meses<sup>11,20,21</sup>. Ressalte-se aqui que seis crianças das 101 acompanhadas apresentaram alguma sequela possivelmente associada à sífilis, nesses casos, o seguimento teve papel relevante para intervenções precoces.

Nesse estudo assim como em outros de cunho semelhante observa-se que o recém-nascido geralmente é tratado muitas vezes “por via das dúvidas”, uma vez que o tratamento recomendado não apresenta efeitos adversos relevantes<sup>20,23</sup>. Embora muitas vezes o tratamento exceda a recomendação do Ministério da Saúde, essa conduta é corriqueira porque alguns estudos apontam a perda de seguimento como frequente e precoce<sup>20,23</sup>.

Nesse estudo, a maior perda do seguimento aconteceu até o sexto mês de vida, das crianças que iniciaram o seguimento, muito provavelmente após dois exames de VDRL negativos. Talvez isso tenha ocorrido pelos cuidadores entenderem que, na ausência de exames positivos, o seguimento seria desnecessário e a criança não estaria acometida pela doença. Como observado em outros estudos, a perda de seguimento ocorre numa proporção muito acima da desejável, embora o seguimento de tais crianças seja elementar para a conclusão diagnóstica e ações preventivas imediatas a fim de minimizar desfechos adversos<sup>22,24</sup>.

Caracterizar as informações dos agravos relacionados à sífilis quer seja gestacional ou congênita são importantes para orientar a atuação da assistência em saúde, saúde materno-infantil e vigilância epidemiológica contribuindo para favorecer ações que diminuam a



doença e a mantenham sob controle<sup>12</sup>. Essas atividades são especialmente relevantes porque a sífilis congênita é considerada um evento sentinela da qualidade da assistência pré-natal<sup>7,8,12</sup>.

## **Conclusão**

Os seguintes fatores estiveram associados ao diagnóstico de sífilis congênita, após análise múltipla: baixa escolaridade materna, comportamento de risco materno, tratamento inadequado da mãe e falta de tratamento do parceiro. A sífilis continua sendo um grande desafio. A literatura carece de estudos sobre o seguimento das crianças e os desfechos a longo prazo. O registro de menores taxas de sintomatologia clínica e alterações laboratoriais e radiológicas encontradas nesse estudo parece apontar de fato que o tratamento precoce materno na gestação, ainda que inadequado, pode interferir positivamente em evitar a transmissão vertical da doença.

Os resultados destacam as iniquidades sociais associadas à sífilis congênita e a falta de manejo adequado da gestante, demonstrando a necessidade do fortalecimento de políticas e práticas atreladas à atenção primária, com abordagem das doenças, atendimento efetivo e educação ostensiva dos profissionais envolvidos. Cabe ressaltar que embora não seja critério da sífilis congênita o tratamento do parceiro, desde 2017, esse estudo demonstrou que a ausência de tratamento das parcerias esteve implicada no desfecho de doença nas crianças.

Ao considerar os vários passos do tratamento e seguimento dos binômios (mãe-filho) conclui-se que talvez a cura e o controle da doença dependem de um trabalho ordenado e coordenado de equipes multiprofissionais e de conhecimento interdisciplinar, o que ultrapassa os limites das diretrizes recomendadas pela Organização Mundial de Saúde e Ministério da Saúde.

## **Referências**

1. Peeling RW, MabeyD, Kamb ML, Chen X-S, Radolf JD, Benzaken AS. Syphilis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3:17073.
2. Milanez H. Syphilis in Pregnancy and Congenital Syphilis: Why can we not yet face this problem? *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2016; 38:425-7.
3. Brasil. Ministério da Saúde, Boletim Epidemiológico Especial. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ano VI, Nº1. Brasília-DF. 2020.
4. Kojima N, Klausner JD. An Update on the Global Epidemiology of Syphilis. *Curr Epidemiol Rep*. 2018; 5(1):24-38.

5. Domingues CSB, Duarte G, Passos MRL, Sztajnbok DCdN, Menezes MLB. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: sífilis congênita e criança exposta à sífilis. *Epidemiol Serv de Saúde*. 2021;30 (n. spe1): e2020597.
6. Liew ZQ, Ly V, Chen CO. An old disease on the rise: new approaches to syphilis in pregnancy. *Curr Opin Obstet gynecol* 2021, 33:78-85.
7. Oliveira LR, Santos ES, Souto FJD. Syphilis in pregnant women and congenital syphilis: spatial pattern and relationship with social determinants of health in Mato Grosso. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53:e20200316.
8. Benedetti KCSV, Ribeiro ADC, Queiroz JHFS, Melo ABD, Batista RB, Delgado FM, Silva KS, Simionatto S. High Prevalence of Syphilis and Inadequate Prenatal Care in Brazilian Pregnant Women: A Cross-Sectional Study. *Am J Trop Med Hyg*. 2019; 101(4),761-6.
9. Lago EG, Vaccari A, Fiori RM. Clinical features and follow-up of congenital syphilis. *Sex Transm Dis*. 2013; 40(2):85-94.
10. Lago EG. Current Perspectives on Prevention of Mother-to-Child Transmission of Syphilis. *Cureus*. 2016;8(3):e525.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Atenção integral às pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília-DF. 2020. 248 p.
12. Costa V, Romaguera L, Ramalho M, Vanderlei L, Frias P, Lira P. Sífilis na gestação: barreiras na assistência pré-natal para o controle da transmissão vertical. *Cad Saúde Colet*. 2020; 28(4):518-28.
13. Macêdo VC, Lira PIC, Frias PG, Romaguera LMD, Caires SFF, Ximenes RAA. Risk factors for syphilis in women: case-control study. *Rev Saúde Publ*. 2017;51.
14. Holanda MTCG, Barreto MA, Machado KMM, Pereira RC. Perfil epidemiológico da sífilis congênita no Município do Natal, Rio Grande do Norte - 2004 a 2007. *Epidemiol Serv Saúde*. 2011; 20:203-12.
15. Maschio-Lima T, Machado ILL, Siqueira JPZ, Almeida MTG. Epidemiological profile of patients with congenital and gestational syphilis in a city in the State of São Paulo, Brazil. *Rev Bras Saúde Matern Infant*. 2019; 19:865-72.
16. Xavier RCM, Costa RO. Relações mútuas entre informação e conhecimento: o mesmo conceito? *Cienc Inf*. 2010; 39:75-83.

17. Lazarini FM, Barbosa DA. Educational intervention in Primary Care for the prevention of congenital syphilis. *Rev Latinoam Enferm*. 2017;25.
18. Lago EG. Current Perspectives on Prevention of Mother-to-Child Transmission of Syphilis. *Cureus*. 2016;8(3):e 525-e.
19. Costa, LD, Faruch, SB, Teixeira GT, Cavalheiri, JC, Marchi, ADA, Benedetti VP. Knowledge of professionals who do prenatal in the basic attention on the management of syphilis. *Ciênc Cuid Saúde*. 2018; 17(1).
20. Wasserheit J, Schünemann H, Garcia P, Adu-Sarkodie Y, Amato A, Bolan G, et al. WHO. Guidelines for the Treatment of *Treponema pallidum* (Syphilis). 2016.
21. Cooper JM, Sánchez PJ. Congenital syphilis. *Semin Perinatol*. 2018;42(3):176-84.
22. Watson-Jones D, Gumodoka B, Weiss H, Changalucha J, Todd J, Mugeye K, et al. Syphilis in Pregnancy in Tanzania. II. The Effectiveness of Antenatal Syphilis Screening and Single-Dose Benzathine Penicillin Treatment for the Prevention of Adverse Pregnancy Outcomes. *J Infect Dis*. 2002;186(7):948-57.
23. Feliz MC, Medeiros ARP, Rossoni AM, Tahnus T, Pereira AMVB, Rodrigues C. Aderência ao seguimento no cuidado ao recém-nascido exposto à sífilis e características associadas à interrupção do acompanhamento. *Rev Bras Epidemiol*. 2016; 19:727-39.
24. Lago EG, Vaccari A, Fiori RM. Clinical Features and Follow-up of Congenital Syphilis. *Sex Transm Dis*. 2013;40(2).

## Produto 5.2 Artigo 2

**Perfil de gestantes e crianças acompanhadas por exposição ao *T.gondii* num centro de referência: O que mudou 10 anos depois?**

## Resumo:

A toxoplasmose é uma importante doença do grupo de infecções de transmissão vertical com potencial danos ao feto. A complexidade do seu manejo enseja a criação de serviços especializados de seguimento de binômios expostos ao agente etiológico. Objetivou-se avaliar o perfil de gestantes e neonatos acompanhadas em um centro de referência em doenças infectoparasitárias, após exposição ao *T.gondii*, estabelecendo comparações em relação a um estudo previamente realizado no mesmo local há dez anos. Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, com seguimento de quatro anos (2016 a 2019), servindo o estudo prévio realizado nos anos 2002 a 2010 como comparativo, para as variáveis estudadas. Foram incluídas mães que apresentaram durante o pré-natal exames sugestivos soroconversão para a doença e seus respectivos conceptos, acompanhados ao longo de um ano. Utilizou-se o teste qui-quadrado, assumindo-se nível de significância de 5%. Durante o período de 2016 a 2020, foram estudados 79 binômios, enquanto no período anterior foram acompanhados 58 binômios. Em relação às mães registrou-se menores proporções de mães adolescentes ( $p<0,001$ ), com baixa escolaridade ( $p<0,001$ ), com baixa realização de testes sorológicos ( $p<0,001$ ) e com diagnóstico tardio ou pós-natal ( $p<0,001$ ). Em relação às crianças, verificou-se menores proporções de alterações de fundoscopia ( $p<0,001$ ), estrabismo ( $p=0,002$ ), hepatomegalia ( $p=0,026$ ) e qualquer sequela ( $p<0,001$ ). Observou-se um avanço positivo em relação aos cuidados para o binômio mãe-filho acometido pelo *T. gondii*, com redução de desfechos negativos sobre a criança. Todavia, ainda existem desafios para o diagnóstico e adequado manejo da doença.

Palavras-chaves: Transmissão Vertical de Doenças Infecciosas. Toxoplasmose. Toxoplasmose congênita. Assistência pré-natal.

## Introdução

A toxoplasmose é considerada uma doença negligenciada e que ainda representa um importante desafio para serviços e profissionais de saúde <sup>1,2</sup>. Desde fevereiro de 2016 a Toxoplasmose gestacional e congênita passou a configurar na lista de doenças de notificação compulsória <sup>2</sup>. A doença, quando ocorre em gestantes, assume relevância pelo risco de transmissão vertical e acometimento fetal com um amplo, espectro de manifestações, variando desde formas assintomáticas ou oligossintomáticas, lesões subclínicas com posterior reativação e até lesões graves e permanentes com especial tropismo para órgãos do sistema nervoso <sup>3,4,5</sup>.

Nos últimos anos, as publicações científicas têm destacado como a assistência pré-natal de qualidade, com atenção ao diagnóstico precoce e tratamento da doença é determinante para o desfecho favorável da gestação <sup>6, 7</sup>. Adicionalmente, as medidas de triagem neonatal, tratamento e seguimento multidisciplinar das crianças acometidas, mesmo na ausência de tratamento materno durante a gestação, têm sido associadas a menores taxas recorrência de doença e menos sequelas <sup>8</sup>.

A literatura registra lacunas em relação ao comportamento longitudinal da toxoplasmose gestacional e congênita em uma mesma região. No ano 2012, foi publicado um estudo caracterizando o perfil das gestantes e crianças tratadas em um centro de referência para Toxoplasmose no norte do estado de Minas Gerais, num período de oito anos<sup>9</sup>. Retornar aos indicadores pesquisados anteriormente, pode revelar um cenário novo ou mesmo nuances ainda não estudadas, em face dos novos conhecimentos adquiridos ao longo do tempo sobre o parasita, o comportamento da doença e o manejo adequado dos pacientes envolvidos nesse contexto. Podendo vislumbrar novas perspectivas de abordagens.

O objetivo do presente estudo foi de avaliar o perfil de gestantes e neonatos acompanhadas em um centro de referência em doenças infecto-parasitárias, após exposição ao *T.gondii*, estabelecendo comparações em relação a um estudo previamente realizado no mesmo local há dez anos.

## Métodos

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, com seguimento de quatro anos (2016 a 2019), servindo o estudo prévio realizado nos anos 2002 a 2010 como comparativo, para as variáveis estudadas. O estudo foi conduzido na cidade de Montes Claros, ao norte de Minas Gerais. Com população estimada em cerca de 417.478 habitantes, a cidade representa um importante polo regional e sua abrangência na assistência à saúde alcança 86 municípios.

No ano 2012 a população era de cerca de 370.000 habitantes. Com cinco hospitais gerais, sete policlínicas, 14 Centros de saúde e 59 equipes de Estratégias de Saúde da Família (ESF), com 6000 nascimentos em média a cada ano. Em 2020, a assistência ambulatorial municipal acontecia em quatro policlínicas e 142 unidades ESF, três maternidades, todas conveniadas ao Sistema Único de Saúde (SUS), que registram, em média, 7000 nascimentos de crianças por ano.

O Centro de Referência em Doenças Infecciosas (CERDI), localizado em uma das policlínicas do município, recebe as crianças oriundas das maternidades com exposição às doenças de transmissão vertical para o seguimento pós alta hospitalar, da própria cidade ou de cidades vizinhas.

A população-alvo deste estudo foi composta por crianças e mães encaminhadas pelas maternidades com registro de toxoplasmose. Foram incluídas crianças cujas mães apresentaram durante o pré-natal exames sugestivos soroconversão para a doença: IgM e IgG positivos, ou IgM e/ou IgA positivos, ou mães inicialmente suscetíveis para a doença que positivaram IgM e/ou IgG (títulos ascendentes) durante a gravidez. Foram também incluídas mães com sorologia positiva (IgM) por ocasião do parto e que não tinham sorologias prévias. Foram excluídas mães com sorologia sugestiva de aquisição de imunidade prévia à atual gestação e mães que tiveram evidências de falso positivo de IgM, isto é, aquelas, que não fizeram soroconversão de IgG, mesmo após 30 dias do exame de IgM inicial.

Para a avaliação das crianças, seguiram-se consultas mensais nos primeiros seis meses de vida e a seguir trimestrais, desde que a criança não estivesse em tratamento. Se as crianças estivessem em tratamento, as visitas aconteciam mensalmente até o primeiro ano de vida. As crianças alocadas foram acompanhadas por pelo menos um ano, com conclusão do diagnóstico baseado na persistência ou ausência dos títulos de IgG para toxoplasmose. Foram realizadas fundoscopias por ocasião do nascimento, aos três e seis meses. Naquelas com diagnóstico de doença, os intervalos ficaram na dependência das alterações encontradas e do parecer da clínica oftalmológica, bem como avaliação neurológica e realização de tomografia computadorizada de segmento cefálico.

Foram realizadas dosagens de IgM e IgG, na primeira consulta e mensalmente nos primeiros seis meses (para certificar da diminuição e/ou ascensão dos títulos de IgG). A dosagem de IgA, sempre que possível, foi coletada após o décimo dia até o terceiro mês de vida da criança. Foram priorizados os exames realizados por uma mesma técnica sorológica e coletas num mesmo laboratório. Sempre que possível a coleta da sorologia materna para pareamento com o primeiro exame da criança, também foi realizada.

A coleta de dados foi conduzida prospectivamente, diretamente dos prontuários, a partir de formulários especialmente construídos, constando de variáveis sobre características maternas (idade, escolaridade, início do pré-natal, número de consulta, orientações profiláticas, hábitos alimentares, presença de animais no peridomicílio), exames realizados durante o pré-natal (sorologias, amniocentese com estudo do líquido

amniótico), tratamento se realizado durante a gestação (tempo de tratamento, esquema medicamentoso utilizado, período de uso, reações adversas), dados do nascimento (peso, perímetro cefálico, nota de Apgar, presença de alterações clínicas e/ou laboratoriais, avaliação oftalmológica, ultrassom transfontanela ou tomografia de crânio, estudo do líquido, tratamento e presença de sequelas) e dados do seguimento até conclusão do diagnóstico.

Após codificação específica, os dados foram registrados no software IBM SPSS versão 22. As variáveis foram avaliadas a partir da distribuição de frequências absolutas e percentuais. Na definição dos fatores associados à presença de sequelas utilizou-se o teste qui-quadrado de Pearson, assumindo o nível de significância de 5% ( $p < 0.05$ ) para as análises comparativas entre os períodos avaliados.

Todos os aspectos éticos foram respeitados. Assegurou-se para as famílias o sigilo e confidencialidade dos dados e as mães envolvidas no estudo assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi autorizado pela Secretaria de Saúde do Município de Montes Claros e teve seu projeto aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES) sob parecer N°: 2.341.969.

## Resultados

Durante o período de 2016 a 2020, foram estudados 79 binômios (mãe-filho). A população estudada era predominantemente urbana (83,5%), e procedente do município onde o estudo foi conduzido. O percentual de mães adolescentes foi de 17,7% e escolaridade igual ou inferior a oito anos (ensino fundamental completo) foi registrada para 11,4% das mães. A tabela 1 apresenta os resultados que caracterizam o grupo estudado, de forma comparativa entre os dois períodos.

Em relação à faixa etária das mães assistidas houve mudança significativa, como aumento de mães acima de 30 anos (35,4%) e redução da proporção de mães adolescentes (17,7%). Também em relação à escolaridade registrou-se redução significativa na proporção de mães que possuíam oito anos ou menos de estudo.

Em relação ao pré-natal, 66 mães (83,5%) fizeram mais de seis consultas, 60 delas (75,9%) iniciaram o pré-natal no primeiro trimestre, 55 (68,4%) não receberam orientações profiláticas para toxoplasmose. Em relação aos hábitos alimentares, 42 (53,2%) mães falaram ter ingerido alimentos crus (tais como: leite, hortaliças, frutas) e consumo de carnes mal passadas 18 (22,8%). Quanto a presença de animais no domicílio e peridomicílio 39 (49,4%) afirmavam possuir gatos, 10 (12,7%) possuíam animais de criação além de gatos (cães, galinhas, aves, caprinos ou bovinos) e 11 (13,9%) praticaram jardinagem sem luvas durante a gravidez.

A maior parte das mães foram testadas para *T. gondii*, na gestação, apenas duas não realizaram sorologias. Comparativamente ao período anterior, a tabela 1 registra aumento significativo na proporção de mães que realizaram testes sorológicos durante a gestação ( $p=0,007$ ). Também se observou aumento do número de exames específicos para toxoplasmose realizados durante a gestação e redução da proporção de mães que não realizaram nenhuma sorologia ( $p<0,001$ ). A proporção de diagnósticos mais recentes foi significativamente maior para o grupo de mães do período de 2016-2019 ( $p<0,001$ ).

Tabela1. Características sociodemográficas, clínicas e epidemiológicas das mães dos binômios atendidos no CERDI-Montes Claros, Minas Gerais no período de 2016-2020 e comparativamente aos anos de 2002-2010.

Variáveis	2002-2010		2016-2019		p-valor
	(n)	(%)	(n)	(%)	
<b>Procedência</b>					0,109
Montes Claros	43	74,1	47	59,5	
Outros Municípios	15	25,9	32	40,5	
<b>Residência:</b>					0,851
Zona urbana	50	86,2	66	83,5	
Zona rural	8	13,8	13	16,5	
<b>Idade (anos)</b>					<0,001
< 20	18	31,0	14	17,7	
20-30	32	55,2	36	45,6	
> 30	8	13,8	29	36,7	
<b>Escolaridade</b>					<0,001
≤ 8	44	75,9	9	11,4	
> 8	14	24,1	70	88,6	
<b>Realização de sorologia no pré-natal</b>					0,007
Sim	48	82,8	77	97,5	
Não	10	17,2	2	2,5	
<b>Realização de testes sorológicos</b>					<0,001
Até 2	40	69,0	44	55,7	
≥ 3	8	13,7	33	41,8	
Nenhum	10	17,3	2	2,5	
<b>Diagnóstico na gestação</b>					<0,001
Sim	39	67,2	76	96,2	
Não	19	32,8	3	3,8	
<b>Trimestre do diagnóstico</b>					<0,001
1º	10	17,2	22	27,8	
2º-3º	29	50,0	54	68,4	
Após parto ou na criança	19	32,8	3	3,8	
<b>Tratamento durante a gravidez</b>					1,000
Sim	34	58,6	46	58,2	
Não	24	41,4	33	41,8	



<b>Duração do tratamento em meses</b>					0,431
≤ 2 meses	13	22,4	27	34,2	
> 2 meses	21	36,2	19	24,0	
Nenhum	24	41,4	33	41,8	

Para 33 mães (41,8%) a dosagem de IgG e IgM para Toxoplasmose aconteceu três ou mais vezes, em relação a IgA 68 (86,1%) não realizou nenhuma dosagem. O teste de avidéz de IgG foi solicitado para 40 mães durante o pré-natal (50,6%), desses 15 (19%) foi realizado até a 16ª semana de gestação. Dos testes de avidéz 28 (35,4%) estavam acima do ponto de corte para o exame configurando alta avidéz. Apenas 6 (7,6%) das gestantes submeteu-se à amniocentese e exame do líquido amniótico, sendo positivo em apenas um.

O tratamento foi oferecido para 46 gestantes (58,2%), distribuídos entre os três trimestres da gravidez, algumas por ocasião do diagnóstico outras após encaminhamento às unidades de pré-natal de alto risco. O tempo de tratamento variou muito, desde 4 dias até 224 dias, estando a média em 43,7 dias. A espiramicina (S) foi o medicamento mais prescrito, 33 (41,8%) das gestantes, seguidos dos esquemas sulfadiazina (SDZ), pirimetamina (P), ácido folínico (AF) sete (8,9%) e a associação intercalada SD+P+AF/S 6 (7,6%). A figura 1 apresenta o fluxograma do manejo das mães com suspeita de infecção pelo *T. gondii*, condução terapêutica e o desfecho na criança.

Entre 2016 e 2019, foram acompanhados 79 binômios, sendo que a maioria das crianças assistidas se apresentava assintomática (82,3%). Houve leve predomínio do sexo masculino (54,4%) e 69 delas (87,3%), estavam com o peso apropriado (superior a 2.500g) por ocasião do nascimento. Observou-se que elevado percentual das crianças acompanhadas nasceu prematuramente (82,3%), o que representou um aumento significativo, em relação ao percentual registrado no estudo anterior. Em relação ao estudo anterior também se registrou maior proporção de crianças do sexo masculino. A Tabela 2 apresenta as características das crianças acompanhadas, de forma comparativa ao grupo avaliado anteriormente. Quanto aos aspectos clínicos, observou-se menor proporção de alterações de fundoscopia, estrabismo, hepatomegalia e presença de sequelas no grupo mais recentemente acompanhado, com diferenças estatisticamente significantes.

Figura 1. Fluxograma do manejo das mães com suspeita de infecção pelo *Toxoplasma* e o desfecho na criança, 2016-2019.

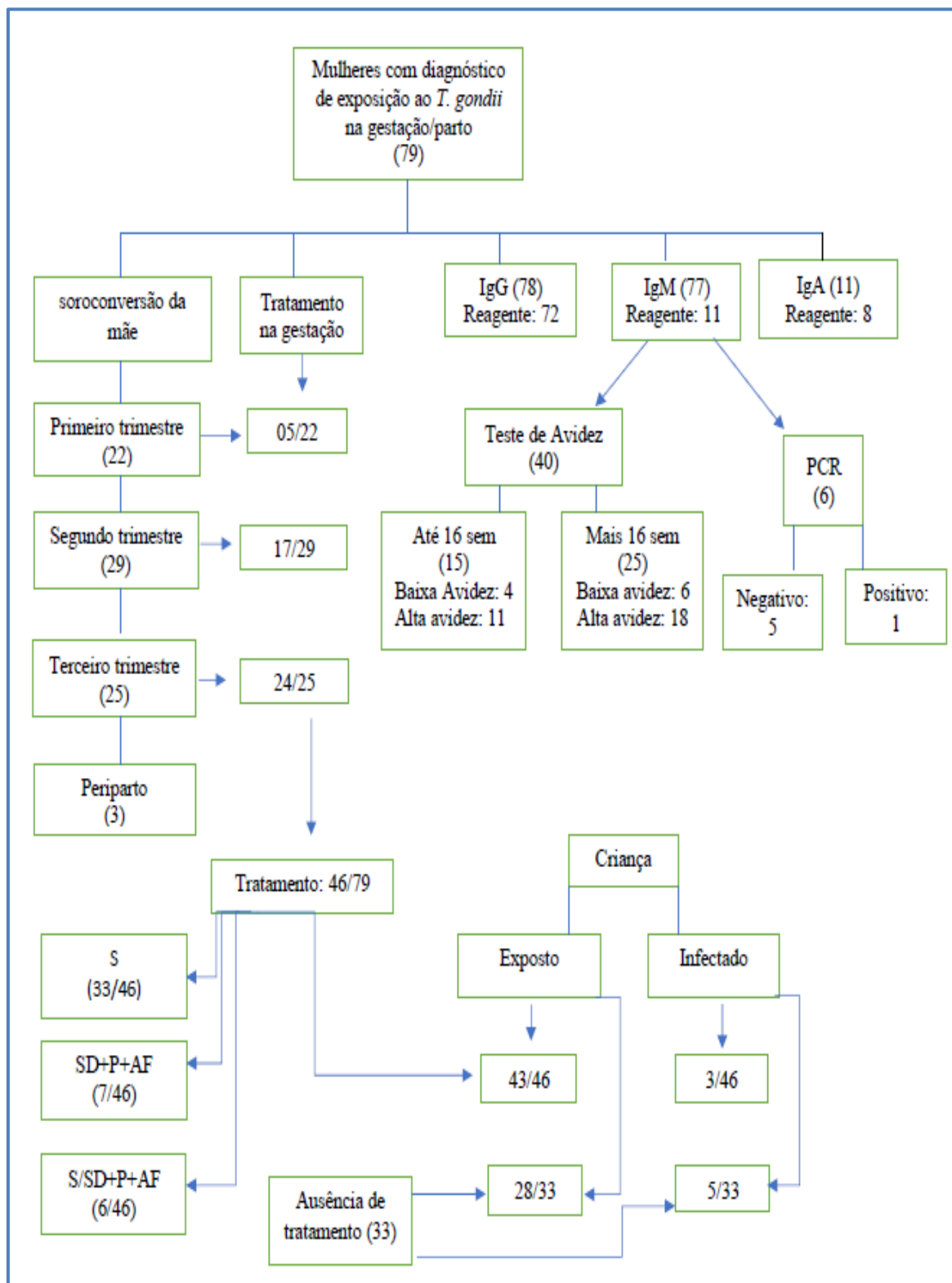


Tabela 2. Características das crianças expostas e/ou infectadas pelo *T. gondii*, que foram acompanhadas no CERDI - Montes Claros nos períodos 2016-2020, e dados comparáveis dos anos de 2002-2010.

Variáveis	2002-2010		2016-2019		p-valor
	(n)	(%)	(n)	(%)	
<b>Sexo</b>					0,019
Masculino	19	32,8	43	54,4	
Feminino	39	67,2	36	45,6	
<b>Idade gestacional (semanas)</b>					<0,001
< 37 semanas	3	5,2	14	17,7	
≥ 37 semanas	55	94,8	65	82,3	
<b>Peso ao nascimento (g)</b>					0,973
< 2.500	7	12,1	10	12,7	
2.500-4.000	50	86,2	67	84,8	
> 4000	1	1,7	2	2,5	
<b>Intercorrências no período neonatal</b>					0,118
Ausente	42	72,4	67	84,8	
Presente	16	27,6	12	15,2	
<b>Alterações em Fundoscopia</b>					<0,001
Sim	20	34,5	7	8,9	
Não	36	62,1	61	77,2	
Não realizada	2	3,4	11	13,9	
<b>Estrabismo</b>					0,002
Sim	17	29,3	6	7,6	
Não	41	70,7	73	92,4	
<b>Nistagmo</b>					0,400
Sim	6	10,3	4	5,1	
Não	52	89,7	75	94,9	
<b>Hepatomegalia</b>					0,026
Sim	13	22,4	5	6,3	
Não	45	77,6	74	93,7	
<b>Alterações neurológicas e/ou Atraso do DPM</b>					0,227
Sim	10	17,2	7	8,9	
Não	48	82,8	72	91,1	
<b>Qualquer sequela</b>					<0,001
Sim	21	36,2	7	8,9	
Não	37	63,8	72	91,1	

Nenhuma variável sociodemográfica materna, relacionada à gestação ou ao recém-nascido se mostrou associada ao diagnóstico confirmado de toxoplasmose congênita. As características das oito gestações com esse desfecho final são apresentadas no quadro 1.

O exame físico ao nascimento apresentava-se com alguma anormalidade para 12 crianças (15,2%), com registro de sobreposição de algumas manifestações. A hepatomegalia

estava presente em cinco delas (6,3%), estrabismo em três (3,8%), microcefalia em duas (2,5%), distúrbios respiratórios em cinco (6,3%) e septicemia neonatal em oito (10,1%).

O exame oftalmológico foi realizado em 68 (86,1%) crianças ao nascimento, 11 delas (13,9%) só o realizaram após iniciado o seguimento ambulatorial. Para sete (8,9%) crianças foi identificado alguma lesão ocular até o terceiro mês de vida, sendo a retinocoroidite bilateral a mais comum delas, estando presente em quatro pares de olhos.

Em relação à investigação do sistema nervoso central, 32 crianças (40,5%) realizaram ultrassom transfontanela, apresentando alterações em quatro deles (12,5%) uma microcefalia, uma calcificação, uma hemorragia intravascular e uma hidrocefalia. Quanto a tomografia computadorizada de segmento cefálico foi realizada em 27 (34,2%) dos pacientes apresentando alterações em seis delas (22,2%), microcefalia em dois pacientes, calcificações em dois pacientes, calcificações e hidrocefalia em dois pacientes. Dezesete pacientes (21,5%) se submeteram à punção lombar com estudo do líquido, sendo a alteração mais comum a hiperproteinoorraquia em três (3,8%) exames.

Em cinco crianças tratadas observou-se alguma reação adversa, sendo as hematológicas (anemia/neutropenia) as mais comuns. Ressalta-se que uma criança desenvolveu quadro de hipersensibilidade sistêmica às drogas utilizadas (SHSD-DRESS) e foi a óbito por complicações tardias, 30 dias após internação na UTI pediátrica.

Para 54 crianças (69,0%) a negatificação completa da IgG aconteceu até o sexto mês de vida e oito crianças (10,1%) tiveram o diagnóstico confirmado da doença, onde sete delas (88%) apresentaram pelo menos uma sequela.

## Discussão

Ao comparar os dois estudos, é possível perceber um avanço positivo em relação aos cuidados para o binômio mãe-filho acometido pelo *T. gondii*. Todavia, ainda há muito a fazer. A comparação de características maternas nos dois períodos registra que não existem diferenças entre a procedência e local de residência. Todavia, a idade materna registra menor número de gestantes adolescentes com a doença e aumento do número de mulheres acima de 30 anos infectadas pelo toxoplasma <sup>10</sup>.

Os resultados mostram que o serviço está ganhando visibilidade, com um aumento no rastreio durante o pré-natal, considerando o número maior de pacientes em quatro anos, comparativamente ao número registrado nos oito anos do estudo anterior.

O maior número de mães rastreadas, com diferenças significativas também em relação ao número de exames durante o pré-natal levou a um maior número de mães sendo diagnosticadas. Em relação ao período do diagnóstico, os dados revelam uma tendência

de diagnóstico mais precoce, mas ainda existe uma demora para o reconhecimento e tratamento da mãe infectada, talvez por demora na marcação dos exames ou nos retornos das pacientes com os exames solicitados.

Não foram identificados estudos nacionais que avaliam evolutivamente o manejo da toxoplasmose na gestação, considerando períodos tão distintos. No Rio de Janeiro, entre 2014 e 2017, o acompanhamento de um grupo de mulheres grávidas infectadas revelou que ainda existem importantes barreiras no enfrentamento ao problema, como o encaminhamento tardio a serviços especializados, manejo inadequado nos serviços de pré-natal além das questões sociais que envolvem a ocorrência persistente de casos de toxoplasmose congênita <sup>11</sup>. Achados semelhantes também foram encontrados num estudo em Minas Gerais, onde percebeu-se a prevalência relacionada com piores índices de higiene, dificuldade de acesso aos cuidados de saúde, piores desempenhos escolares das gestantes, percebendo a necessidade de ampla vigilância da doença e aos fatores de risco associados <sup>4</sup>.

Não obstante o aumento na testagem sorológica para toxoplasmose na gestação, observou-se que a maioria das mães foi testada menos de duas vezes, número inferior ao preconizado pelo Ministério da Saúde <sup>2</sup>. Observou-se ainda que não é hábito do profissional de saúde a solicitação de outros marcadores indicativos de fase aguda, a dosagem de IgA para a doença foi ocasional e pouquíssimas gestantes a fizeram associadas a dosagem de IgM. Essa associação poderia melhorar a sensibilidade dos marcadores de fase aguda, em prever infecção recente e assim favorecer o tratamento mais precoce <sup>12,13</sup>.

Quanto a realização de amniocentese e estudo do líquido amniótico houve uma menor realização dos exames em comparação ao estudo anterior. Um exame de PCR negativo não afasta o diagnóstico de toxoplasmose, porém quando positivo ele tem um alto valor preditivo positivo, próximo a 100%, em inferir acometimento fetal <sup>5,16</sup>. Cabe aqui uma ressalva, devido a questões logísticas e de custo (embora a coleta do exame seja realizada pelo SUS nos serviços de alto risco das maternidades do município o exame só pode ser realizado pelo SUS via Fundação Ezequiel Dias - Belo Horizonte), esse exame esteve restrito à rede particular de laboratórios no período 2017-2019, estando as coletas atualmente, dependente das oscilações da pandemia por COVID-19, desde 2020.

Embora a rede de ESF do município onde o estudo foi realizado, encontra-se ampliada em mais de três vezes em relação ao estudo anterior, uma parcela significativa de gestantes não recebeu nenhuma orientação profilática sobre a doença. Essa é uma medida relativamente simples e de potencial impacto. Países onde existe uma abordagem sistematizada para a doença, como a França e a Bélgica, chegam a relatar diminuição do risco para a infecção em até 63% com educação em saúde <sup>14,15</sup>.

Estudo multicêntrico recente conduzido na França, ressaltou haver uma tendência a menor transmissão da doença ao feto, quando a gestante era tratada com o esquema Sulfadiazina/Pirimetamina em relação à Espiramicina <sup>7</sup>. No presente estudo, assim como

no anterior, o número de gestantes não tratadas ainda é elevado. Parece haver desconhecimento por parte dos profissionais ou resistência na prescrição do esquema combinado, uma vez que as drogas atravessam a barreira placentária e tratam o feto<sup>15</sup>. Registra-se que o esquema combinado exige supervisão cuidadosa pelos riscos de eventos adversos<sup>7,17</sup>.

Em relação às crianças acompanhadas observou-se um número proporcionalmente maior de bebês prematuros e embora a própria doença aumente o risco para a prematuridade<sup>5</sup>, apenas quatro das 10 crianças prematuras, (28,6%) apresentaram o diagnóstico final de toxoplasmose congênita. Talvez por outros motivos obstétricos ou intercorrências próprias das gestantes o número de recém-nascidos prematuros tenha aumentado. Considerando que esta pesquisa não objetivou analisar esse aspecto, essa relação deverá ser aprofundada em estudo futuros.

Como registrado em outros estudos, encontrou-se a maioria das crianças era assintomática ao nascimento, bem como menor proporção de crianças acometidas com alguma seqüela, o que representou uma queda de cerca de 75%. Ainda comparativamente ao grupo de crianças do primeiro estudo, registrou-se menor proporção de hepatomegalia, estrabismo e alterações do exame de fundo de olho<sup>9</sup>. Trata-se de um achado relevante. Embora nesse estudo não tenha sido registrada diferença estatisticamente entre os grupos tratados, observou-se que o número de crianças acometidas entre as mães não tratadas era duas vezes maior que no de mães tratadas durante a gestação, o que pode, indiretamente retratar uma melhoria dos cuidados de manejo das gestantes expostas ao *T. gondii*. Existe consenso acerca dos benefícios da introdução precoce do tratamento materno, ocorrendo ausência de acometimento fetal ou pelo menos quadros de menor gravidade<sup>7, 17, 19</sup>.

Das lesões oculares, a retinocoroidite bilateral prevaleceu em ambos os estudos, e a visão subnormal se instalou em torno de 50% das crianças acometidas. Esse resultado é compatível com a literatura no que refere sobre a presença de lesões oculares mais graves e mais frequentes no Brasil quando comparada à Europa<sup>20</sup>.

Uma limitação para o estudo reside no processo de alocação das crianças acompanhadas. Embora tenham sido incluídas todas as crianças referendadas ao CERDI-Montes Claros, é possível que algumas delas não tenham comparecido para acompanhamento, devido ao fato de não existir um controle no fluxo entre as maternidades e o serviço especializado. Ainda há o fato de muitas gestantes virem à Montes Claros exclusivamente para o parto e não retornarem para acompanhamento, dificultando a notificação das crianças acometidas pela doença. Em outras palavras, é possível que o grupo avaliado represente apenas em parte a realidade, uma vez que em boa parcela dos pacientes o diagnóstico só se estabelece no seguimento da criança e para as famílias muitas vezes é difícil compreender a possibilidade de uma doença latente, diante de um bebê aparentemente “normal”. Outra limitação está no fato de que ainda não se encontra estabelecido junto às maternidades a obrigatoriedade da testagem para toxoplasmose por ocasião do parto, das gestantes que se mantiveram suscetíveis à doença durante a gravidez.

Apesar das limitações, este estudo demonstrou que o serviço de referência tem conseguido aos poucos sensibilizar os agentes assistenciais em saúde primária no manejo da toxoplasmose gestacional. Ainda existe um longo caminho para tornar a toxoplasmose uma doença de conhecimento comum da população. Nesse sentido, a meta dos gestores de saúde deve compreender ações como, intensificar ações profiláticas nas comunidades, ampliar a compreensão da doença entre profissionais da saúde, agentes da vigilância em saúde e mesmo profissionais de setores administrativos e educadores. Essas medidas têm o potencial de evitar os desfechos desfavoráveis da doença e melhorar a qualidade da assistência aos binômios (mãe-filho) infectados.

Quadro 3. Características das oito gestações com desfecho de infecção por *T. gondii*

Pacientes	IgM na gestação  Trimestre de positivação	Avidez de IgG* (%)	Tempo (semanas)  Medicação utilizada na gestação	PCR Em líquido amniótico	Peso RN** (g)	Apgar de 1º mim	IgG RN	IgM RN	IgA	Medicamento utilizado e tempo de uso	Sinais/sintomas ao Nascimento	IgG aos 12 meses	Presença de sequela
01	Não realizou	Não realizou	Não tratada	Não realizado	2.515	8	(+)	(+)	Não realizou	SD+P+AF (12 meses)	Sepsis neonatal	(+)	Cegueira Olho esquerdo, visão sub normal.
02	(-) (2º TRI)	Não realizou	Não tratada	Não realizado	2.060	8	(+)	(+)	Não realizou	SD+P+AF (12 meses)	Assintomático	(+)	Estrabismo, nistagmo, visão subnormal
03	(+) (1º TRI)	Baixa (35,6%)	30 semanas S/SD+P+AF***	Não realizado	1.970	8	(+)	(-)	Não realizou	SD+P+AF (9 meses)	Taquipneia do RN, icterícia neonatal às custas de Bilirrubina indireta	(+)	Hidrocefalia, calcificações periventriculares, atraso DNPM****
04	(-) (2º TRI)	Não realizou	Não tratou	Não realizado	2.015	5	(+)	(+)	Não realizou	SD+P+AF (12 meses)	Hepatomegalia, estrabismo	(+)	Microcefalia, visão subnormal, atraso DNPM
05	(+) (3º TRI)	Não realizou	Não tratou	Não realizado	3.595	8	(+)	(+)	(-)	SD+P+AF (12 meses)	Estrabismo, Microcefalia.	(+)	Microcefalia, estrabismo, nistagmo, atraso DNPM
06	(-) (1º, 2º, 3º)	Não realizou	Não tratou	Não realizado	2.990	8	(+)	(+)	Não realizou	SD+P+AF (12 meses)	Assintomático	(+)	Retinocoroidite unilateral
07	(+) (3º TRI)	Baixa (15,3%)	(S) 6 dias	Não realizado	2.930	8	(+)	(+)	Não realizou	SD+P+AF (12 meses)	Assintomático	(+)	Ausência de sequelas até o momento
08	(+) 3º TRI	Não realizou	Não tratada	Não realizado	3.800	9	(+)	(+)	Não realizou	SD+P=AF (45 dias)	Assintomático	(+)	Óbito aos 3 meses de vida

\* No exame de Avidéz de IgG foi considerado o ponto de corte de cada exame, conforme o fabricante.

\*\* Recém-nascido (RN)

\*\*\* Espiramicina (S), Sulfadiazina (SD), Pirimetamina, (P) Ácido Folinico (AF).

\*\*\*\* Atraso do desenvolvimento neuro psicomotor (DNPM)



## Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Boletim Epidemiológico. Doenças Tropicais negligenciadas. Nº Esp Brasília. 2021 Mar.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de Notificação e Investigação: Toxoplasmose gestacional e congênita. Brasília. 2018.
3. Wallon M, Peyron F. Congenital Toxoplasmosis: A Plea for a Neglected Disease. *Pathogens*. 2018;7(1).
4. Carellos EV, Caiaffa W, Andrade GMQ, Abreu M, Januário JN. Congenital toxoplasmosis in the state of Minas Gerais, Brazil: a neglected infectious disease? *Epidemiol Infect*. 2014; Mar; 142(3):644-55.
5. Maldonado YA, Read JS. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics*. 2017;139(2).
6. Wallon M, Peyron F, Cornu C, Vinault S, Abrahamowicz M, Kopp CB, et al. Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Infect Dis*. 2013;56(9):1223-31.
7. Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, et al. Prenatal therapy with pyrimethamine þ sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 219(4):386.e1-386.e9.
8. McLeod R, Boyer K, Karrison T, Kasza K, Swisher C, Roizen N, et al. Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: the National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study. *Clin Infect Dis*. 2006;42(10):1383-94.
9. Soares JA, Carvalho SF, Caldeira AP. Profile of pregnant women and children treated at a reference center for congenital toxoplasmosis in the northern state of Minas Gerais, Brazil. *Rev. Soc Bras Med Trop*. 2012; 45(1):55-59.
10. Moura FL, Amendoeira MR, Bastos OM, Mattos DP, Fonseca AB, Nicolau JL, et al. Prevalence and risk factors for *Toxoplasma gondii* infection among pregnant and postpartum women attended at public healthcare facilities in the City of Niterói, State of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013;46(2):200-7.
11. De La Fuente Villar BB, Neves ES, Louro VC, Lessa JF, Rocha DN, Gomes LHF, et al. Toxoplasmosis in pregnancy: a clinical, diagnostic, and epidemiological study in a referral hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2020;24(6):517-23.

12. Olariu TR, Blackburn BG, Press C, Talucod J, Remington JS, Montoya JG. Role of Toxoplasma IgA as Part of a Reference Panel for the Diagnosis of Acute Toxoplasmosis during Pregnancy. *J Clin Microbiol.* 2019;57(2):e 01357-18
13. Murata FH, Ferreira MN, Camargo NS, Santos GS, Spegiorin LC, Silveira-Carvalho AP, et al. Frequency of anti- Toxoplasma gondii IgA, IgM, and IgG antibodies in high-risk pregnancies, in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2016;49(4):512-4.
14. Picone O, Fuchs F, Benoist G, Binquet C, Kieffer F, Wallon M, et al. Toxoplasmosis screening during pregnancy in France: Opinion of an expert panel for the CNGOF. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020;49(7):101814.
15. Foulon W, Naessens A, Derde MP. Evaluation of the possibilities for preventing congenital toxoplasmosis. *Am J Perinatol.* 1994;11(1):57-62.
16. Montoya JG, Remington JS. Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2008;47(4):554-66.
17. Peyron F, L'Ollivier C, Mandelbrot L, Wallon M, Piarroux R, Kieffer F, et al. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. *Pathogens.* 2019 Feb; 18;8(1):24.
18. Strang AGGF, Ferrari RG, do Rosário DK, Nishi L, Evangelista FF, Santana PL, et al. The congenital toxoplasmosis burden in Brazil: Systematic review and meta-analysis. *Acta Trop.* 2020 Nov; 211: 105608.
19. Olariu TR, Press C, Talucod J, Olson K, Montoya JG. Congenital toxoplasmosis in the United States: clinical and serologic findings in infants born to mothers treated during pregnancy. *Parasite.* 2019; 26:13.
20. Gilbert RE, Freeman K, Lago EG, Bahia-Oliveira LM, Tan HK, Wallon M, et al. Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2(8):e277.
21. Carellos EVM, de Andrade JQ, Romanelli RMC, Tibúrcio JD, Januário JN, Vasconcelos-Santos DV, et al. High Frequency of Bone Marrow Depression During Congenital Toxoplasmosis Therapy in a Cohort of Children Identified by Neonatal Screening in Minas Gerais, Brazil. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(12):1169-1176.
22. Rioualen S, Dufau J, Flatres C, Lavenant P, Misery L, Roué JM. [DRESS complicated by hemophagocytic lymphohistiocytosis in an infant treated for congenital toxoplasmosis]. *Ann Dermatol Venereol.* 2017;144(12)

## 6 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

As duas doenças aqui estudadas desafiam os profissionais de saúde pela complexidade que as envolve, quer seja no manejo da gestação ou no seguimento do concepto. Conhecer as características da população estudada, permitiu estabelecer conjecturas no sentido de criar protocolos e viabilizar exames e tratamentos a fim de nortear os cuidados dos pacientes acometidos pelas doenças.

Em relação às mães acompanhadas com sífilis gestacional, a idade média foi de 24 anos. Quanto ao estado civil, 52,5% relataram serem casadas ou viver em união estável com o pai da criança. Em relação à escolaridade 43,0% das mães relataram menos de 9 anos de estudos. Em relação aos hábitos de vida, o consumo de drogas ilícitas durante a gestação (cocaína ou crack) foi referido por 36 mães (18,0%) e ter mais de um parceiro foi relatado por 85 mães (42,5%). Entre as crianças acompanhadas, 18 delas (9,0%) nasceram com menos de 37 semanas de idade gestacional, 31 (15,5%) possuíam peso inferior a 2.500g ao nascimento e 192 crianças (96,0%), foram rastreadas para a doença com teste não treponêmico em sangue periférico ao nascimento. A maioria não apresentou qualquer intercorrência ao nascimento.

Quanto à toxoplasmose, este estudo logrou o acompanhamento de 79 binômios (mãe-filho), sendo que 83,5% desse grupo residiam na zona urbana de Montes Claros. Comparativamente ao estudo anteriormente realizado no mesmo serviço, observou-se diminuição no número de mães adolescentes (17,7%) e aumento de mães na faixa etária superior a 30 anos (35,4%). Houve aumento significativo de mães com escolaridade superior a 8 anos de estudo (88,6%). Quanto à assistência pré-natal, 75,9% das mães iniciaram o pré-natal no primeiro trimestre e 68,4% informaram que não receberam orientações profiláticas no pré-natal. Em relação aos hábitos alimentares, 53,2% relatavam ter ingerido alimentos crus (tais como: leite, hortaliças e frutas). A maioria das mães acompanhadas (97,5%) havia realizado sorologias na gestação e 58,2% foram tratadas durante a gravidez. Entre as crianças, 87,3% tinham peso adequado ao nascimento e apenas 8,9% apresentaram alteração ao exame de fundo de olho, alterações neurológicas e/ou atraso do desenvolvimento psicomotor.

Em relação ao manejo dos binômios (mãe-filho), foi possível observar limitações no manejo pré-natal, por condutas médicas discrepantes com os atuais consensos ou com as diretrizes do Ministério da Saúde. Observou-se que parcela importante das mães desconhecia medidas profiláticas ou estavam envolvidas por hábitos de vida pouco saudáveis ou de risco e não foram

orientadas durante o pré-natal para as doenças. Ressalte-se que a literatura sugere importante fator de proteção ao feto quando tais medidas são instituídas precocemente na gravidez. A grande maioria fez pré-natal e o iniciou antes de 10 semanas de gestação, mas ainda assim foram registradas falhas assistenciais, em relação ao número de exames solicitados, adiamento do tratamento e escolha do tratamento mais adequado.

Em relação à sífilis percebeu-se a necessidade de tornar o parceiro da gestante ator importante desse cenário, uma vez que nesse estudo observou-se a associação entre ausência de tratamento do parceiro e a confirmação do desfecho da sífilis congênita. Talvez o modelo europeu de notificar, rastrear, tratar e acompanhar o seguimento desses indivíduos colabore para o controle da doença.

Os dados aqui apresentados são relevantes ao observar que em relação à toxoplasmose o cenário a respeito do tratamento dos binômios modificou, consolidando a crença em melhores desfechos para o conceito na abordagem precoce e adequada da gestante e avaliação e seguimento supervisionado da criança. Todavia, os dados ressaltam a necessidade de melhorar o controle de fluxo dos binômios, manejo clínico-laboratorial da gestante e vigilância no seguimento das crianças.

Ambos os estudos aqui apresentados registram resultados que representam um alerta aos gestores e profissionais de saúde. As iniquidades sociais encontram-se especialmente associadas à sífilis congênita, reforçando o contexto de doenças de comunidades negligenciadas. Destaca-se a necessidade de intensificar ações profiláticas nas comunidades, além de atividades educativas para ampliar a compreensão e melhorar o manejo das doenças entre profissionais da saúde.

Como compromisso social entre pesquisa e extensão esse estudo forneceu ao município atualização dos profissionais de saúde das equipes de estratégia de saúde da família sobre manejo e atualização em sífilis e toxoplasmose gestacional e congênita. Também foram produzidos vídeos educativos voltados para a população em geral, principalmente gestantes e um manual para guia no manejo da toxoplasmose gestacional e congênita, dirigido aos médicos e enfermeiros do município de Montes Claros.

## REFERÊNCIAS

1. Tonelli E, Andrade GMQ, Couto JCF. Sífilis. Sífilis e Gestação, Sífilis Congênita. Infecções Perinatais. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006; 406-431 p.
2. Boletim Epidemiológico de Sífilis. Ministério da Saúde, Brasil. Ano IV- nº 1. 2015.
3. American Academy of Pediatrics. RED Book, 32th Edition. Editor: David W. Kimberlin, MD, FAAP; Associate Editors: Barnett ED, MD, FAAP; Lynfield R, MD, FAAP; and Sawyer MH, MD, FAAP. 2021.
4. Cooper MJ, Michelow IC, Wosniak PS, Sánchez PJ. In time: the persistence of congenital syphilis in Brazil- More progress need. *Rev Paul Pediatr.* 2006; 34(3): 251-253.
5. Tonelli E, Andrade GMQ, Couto JCF. Toxoplasmose. Toxoplasmose e Gestação, Toxoplasmose Congênita. Infecções Perinatais. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006;446-492 p.
6. Romanelli RMC, Carellos EVM, Lima MAF, Diniz LO, et al. Estudo transversal do perfil das infecções congênitas atendidas entre 2012 e 2014 em um centro de referência em Belo Horizonte, Minas Gerais. *RMMG.* 2016; 26 (S2), 7-15.
7. Mori FMRL, Bregáno RM, Capobianco JD, Inoue IT, et al. Programas de controle da toxoplasmose congênita. *Rev Assoc Med. Bras.* 2011; 57(5):594-9.
8. Peyron F, Wallon M, Kieffer F, Garweg J. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, editors. *Infectious diseases of the fetus and new born infant.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. 949-1042.
9. Santos DVV, Azevedo DO, Campos WR, Oréfice F, Andrade GMQ et al. Congenital Toxoplasmosis in Southeastern Brazil: results of early ophthalmologic examination a large cohort of neonates. *Ophtalmol.* 2009;116(11):2199-205.e1.
10. Caffè S, Perez F, Kamb ML, Leon RGP, Alonso M, Midy R, Newman L, Hayashi C, Ghidinelli M. Cuba validated as the first country to eliminate mother to child transmission of human immunodeficiency virus and congenital syphilis: lessons learned from the implementation of the global validation methodology. *Sex Transm Dis.* 2016; 43:733-6.
11. Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. *Rev. Saud. Publ. São Paulo.* 2010;44(1):200-2.
12. Santacroce L, Bottalico L, Topi S, Castellaneta F, Charitos IA. The "Scourge of the Renaissance". A Short Review About *Treponema pallidum* infection. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020; 20(3):335-43.
13. Tampa M, Sarbu I, Matei C, Benea V, Georgescu SR. Brief history of syphilis. *J Med Life.* 2014;7(1):4-10.
14. de Melo FL, de Mello JC, Fraga AM, Nunes K, Eggers S. Syphilis at the crossroad of phylogenetics and paleopathology. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(1): e 575.
15. Neto BG, Soler AZSG, Braile DM, Daher W. A Sífilis no século XVI- o impacto de uma nova doença. *Arq Ciênc Saúde.* 2009; 16 (3):127-9.
16. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Benetts. *Principles and practice of Infectious Diseases.* 9ª Ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2020. 2892-2865.
17. Kollmann TR, Dobsom SRM. Sífilis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, editors. *Infectious diseases of the fetus and new born infant.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. 437-462.

18. Edmondson DG, Hu B, Norris SJ. Long-Term *In Vitro* Culture of the Syphilis Spirochete *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. *mBio*. 2018 Jun; 26;9(3).
19. Radolf JD, Kumar S. The *Treponema pallidum* Outer Membrane. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018; 415:1-38.
20. Kojima N, Klausner JD. An Update on the Global Epidemiology of Syphilis. *Curr Epidemiol Rep*. 2018;5(1):24-38.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Especial. Sífilis. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília-DF; 2020. Ano VI.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde no Brasil. Boletim Epidemiológico. Vigilância em Saúde no Brasil 2003/2019. 2019; 50 (n.esp):1-154.
23. Radolf JD, Deka RK, Anand A, Šmajš D, Norgard MV, Yang XF. *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete: making a living as a stealth pathogen. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(12):744-59.
24. Cooper JM, Sánchez PJ. Congenital syphilis. *Semin Perinatol*. 2018;42(3):176-84.
25. Wicher V, Wicher K. Pathogenesis of Maternal-Fetal Syphilis Revisited. *Clin Infect Dis*. 2001;33(3):354-63.
26. Primus S, Rocha SC, Giacani L, Parveen N. Identification and Functional Assessment of the First Placental Adhesin of *Treponema pallidum* That May Play Critical Role in Congenital Syphilis. *Front Microbiol*. 2020; 11:621654.
27. Sheffield JS, Sánchez PJ, Wendel GD, Fong DWI, Margraf LR, Zeray F, et al. Placental histopathology of congenital syphilis. *Obstet Gynecol*. 2002;100(1):126-33.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília – DF. 2020.
29. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease C, Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015; 64 (RR-03):1-137.
30. Baughn RE, Musher DM. Secondary Syphilitic Lesions. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(1):205-16.
31. Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The Modern Epidemic of Syphilis. Reply. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;382(24):2380.
32. Hook EW, 3rd. Syphilis. *Lancet*. 2017;389(10078):1550-7.
33. Gaspar PC, Bigolin Á, Alonso Neto JB, Pereira EDdS, Bazzo ML. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: testes diagnósticos para sífilis. *Epidemiol Serv Saúde*. 2021;30.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual Técnico para Diagnóstico da Sífilis. Brasília -DF. 2016
35. Morshed MG, Singh AE. Recent trends in the serologic diagnosis of syphilis. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22(2):137-47.
36. Tong M-L, Lin L-R, Liu L-L, Zhang H-L, Huang S-J, Chen Y-Y, et al. Analysis of 3 Algorithms for Syphilis Serodiagnosis and Implications for Clinical Management. *Clin Infect Dis*. 2014;58(8):1116-24.
37. Kent ME, Romanelli F. Reexamining Syphilis: An Update on Epidemiology, Clinical Manifestations, and Management. *Ann Pharmacother*. 2008;42(2):226-36.
38. Domingues CSB, Duarte G, Passos MRL, Sztajnbok DCdN, Menezes MLB. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: sífilis congênita e criança exposta à sífilis. *Epidemiol Serv Saúde*. 2021;30.

39. Arnold SR, Ford-Jones EL. Congenital syphilis: A guide to diagnosis and management. *Paediatr Child Health*. 2000;5(8):463-9.
40. Kwak J, Lamprecht C. A review of the guidelines for the evaluation and treatment of congenital syphilis. *Pediatr Ann*. 2015;44(5): e 108-14.
41. Korenromp EL, Rowley J, Alonso M, Mello MB, Wijesooriya NS, Mahiané SG, et al. Global burden of maternal and congenital syphilis and associated adverse birth outcomes-Estimates for 2016 and progress since 2012. *PLoS One*. 2019;14 (2): e 0211720.
42. Watson-Jones D, Gumodoka B, Weiss H, Chagalucha J, Todd J, Mugeye K, et al. Syphilis in Pregnancy in Tanzania. II. The Effectiveness of Antenatal Syphilis Screening and Single-Dose Benzathine Penicillin Treatment for the Prevention of Adverse Pregnancy Outcomes. *J Infect Dis*. 2002;186(7):948-57.
43. Hawkes S, Gomez G, Broutet N. Early Antenatal Care: Does It Make a Difference to Outcomes of Pregnancy Associated with Syphilis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*. 2013;8: e 56713.
44. Lago EG, Vaccari A, Fiori RM. Clinical Features and Follow-up of Congenital Syphilis. *Sex Transm Dis*. 2013;40(2):85-94.
45. Feliz MC, Medeiros ARPd, Rossoni AM, Tahnus T, Pereira AMVB, Rodrigues C. Aderência ao seguimento no cuidado ao recém-nascido exposto à sífilis e características associadas à interrupção do acompanhamento. *Rev Bras Epidemiol*. 2016; 19:727-39.
46. Dubey JP. History of the discovery of the life cycle of *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol*. 2009;39 (8):877-82.
47. Dubey JP. *Toxoplasmosis of Animals and Humans*. 2nd ed. Maryland: Beltsville, CRC Press. 2009. 1-305 p.
48. Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA. Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11(2):267-99.
49. Grigg ME, Bonnefoy S, Hehl AB, Suzuki Y, Boothroyd JC. Success and virulence in *Toxoplasma* as the result of sexual recombination between two distinct ancestries. *Science*. 2001;294 (5540):161-5.
50. Ferreira Ade M, Vitor RW, Gazzinelli RT, Melo MN. Genetic analysis of natural recombinant Brazilian *Toxoplasma gondii* strains by multilocus PCR-RFLP. *Infect Genet Evol*. 2006;6 (1):22-31
51. Vaudaux J, Muccioli C, James E, Silveira C, Magargal S, Jung C, et al. Identification of an Atypical Strain of *Toxoplasma gondii* as the cause of a Waterborne Outbreak of Toxoplasmosis in Santa Isabel do Ivaí, Brazil. *The Journ Infect Dis*. 2010; 202:1226-33.
52. Lopez A, Dietz VJ, Wilson M, Navin TR, Jones JL. Preventing congenital toxoplasmosis. *MMWR Recomm Rep*. 2000;49(Rr-2):59-68.
53. Dubey JP, Jones JL. *Toxoplasma gondii* infection in humans and animals in the United States. *Int J Parasitol*. 2008;38(11):1257-78.
54. Johnson SK, Johnson PTJ. Toxoplasmosis: Recent Advances in Understanding the Link Between Infection and Host Behavior. *Annu Rev Anim Biosci*. 2021; 9:249-64.
55. Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenum PA, et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis.

- BMJ. 2000;321(7254):142-7.
56. Lima TS, Lodoen MB. Mechanisms of Human Innate Immune Evasion by *Toxoplasma gondii*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019; 9:103.
  57. Yamamoto JH, Vallochi AL, Silveira C, Filho JK, Nussenblatt RB, Cunha-Neto E, et al. Discrimination between patients with acquired toxoplasmosis and congenital toxoplasmosis on the basis of the immune response to parasite antigens. *J Infect Dis*. 2000;181(6):2018-22.
  58. Denkers EY, Gazzinelli RT. Regulation and function of T-cell-mediated immunity during *Toxoplasma gondii* infection. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11(4):569-88.
  59. Gómez-Chávez F, Cañedo-Solares I, Ortiz-Alegría LB, Flores-García Y, Luna-Pastén H, Figueroa-Damián R, et al. Maternal Immune Response During Pregnancy and Vertical Transmission in Human Toxoplasmosis. *Front Immunol*. 2019; 10:285.
  60. Andrade GMQ, Vasconcelos-Santos DV, Carellos EVM, Romanelli RMC, Vitor RWA, Carneiro ACAV, et al. Toxoplasmose congênita em filho de mãe cronicamente infectada com reativação de retinocoroidite na gestação. *J Pediatr*. 2010; 86:85-8.
  61. Noble AG, Latkany P, Kusmierczyk J, Mets M, Rabiah P, Boyer K, et al. Chorioretinal lesions in mothers of children with congenital toxoplasmosis in the National Collaborative Chicago-based, Congenital Toxoplasmosis Study. *Sci Med*. 2010;20(1):20-6.
  62. Maldonado YA, Read JS. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics*. 2017;139 (2).
  63. Varela IS, Wagner MB, Darela AC, Nunes LM, Müller RW. Prevalência de soropositividade para toxoplasmose em gestantes. *J Pediatr*. 2003; 79:69-74.
  64. Figueiró-Filho EA, Lopes AHA, Senefonte FRdA, Souza Júnior VGd, Botelho CA, Figueiredo MS, et al. Toxoplasmose aguda: estudo da frequência, taxa de transmissão vertical e relação entre os testes diagnósticos materno-fetais em gestantes em estado da Região Centro-Oeste do Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstr*. 2005; 27:442-9.
  65. GMQ A. Triagem Neonatal com Estratégia para o Diagnóstico e Tratamento Precoces da Toxoplasmose Congênita em Belo Horizonte, Minas Gerais. (Tese de Doutorado) Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2008.
  66. Lago EG, Neto EC, Melamed J, Rucks AP, Presotto C, Coelho JC, et al. Congenital toxoplasmosis: late pregnancy infections detected by neonatal screening and maternal serological testing at delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007; 21(6):525-31
  67. Carellos EV, Caiaffa W, Andrade GMQ, Abreu M, Januário JN. Congenital toxoplasmosis in the state of Minas Gerais, Brazil: a neglected infectious disease? *Epidemiol Infect*. 2013; 142:644 - 55.
  68. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de Notificação e Investigação: Toxoplasmose gestacional e congênita. Brasília. 2018.
  69. Carellos EVM, Andrade GMQd, Aguiar RALPd. Avaliação da aplicação do protocolo de triagem pré-natal para toxoplasmose em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil: estudo transversal em puérperas de duas maternidades. *Cad Saúde Publ*. 2008; 24:391-401.
  70. Peyron F, L'Ollivier C, Mandelbrot L, Wallon M, Piarroux R, Kieffer F, et al. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment



- Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. *Pathogens*. 2019;8(1).
71. Picone O, Fuchs F, Benoist G, Binquet C, Kieffer F, Wallon M, et al. Toxoplasmosis screening during pregnancy in France: Opinion of an expert panel for the CNGOF. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020;49(7).
  72. Branco B, Marques de Araujo S, Falavigna-Guilherme A. Prevenção primária da toxoplasmose: conhecimento e atitudes de profissionais de saúde e gestantes do serviço público de Maringá, estado do Paraná. *Sci. Med*. 2012; 22:185-90.
  73. Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenum PA, et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *BMJ*. 2000;321(7254):142-7.
  74. Foulon W, Naessens A, Derde MP. Evaluation of the possibilities for preventing congenital toxoplasmosis. *Am J Perinatol*. 1994;11(1):57-62
  75. Kravetz JDF, D.G. Toxoplasmosis in pregnancy. *Am J Med*. 2005 Mar;118(3):212-6.
  76. Lopes-Mori FMR, Mitsuka-Breganó R, Capobiango JD, Inoue IT, Reiche EMV, Morimoto HK, et al. Programas de controle da toxoplasmose congênita. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(5):594-9.
  77. Boyer KM, Holfels E, Roizen N, et al. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: implications for prenatal management and screening. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:564-71.
  78. Cortés JA, Roncancio Á, Uribe LG, Cortés-Luna CF, Montoya JG. Approach to ocular toxoplasmosis including pregnant women. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(5):426-34.
  79. Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2008;47(4):554-66.
  80. Villard O, Cimon B, L'Ollivier C, Fricker-Hidalgo H, Godineau N, Houze S, et al. Serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection: Recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;84(1):22-33.
  81. Olariu TR, Blackburn BG, Press C, Talucod J, Remington JS, Montoya JG. Role of *Toxoplasma* IgA as Part of a Reference Panel for the Diagnosis of Acute Toxoplasmosis during Pregnancy. *J Clin Microbiol*. 2019;57(2):e 01357-18.
  82. Fricker-Hidalgo H, Cimon B, Chemla C, Darde ML, Delhaes L, L'Ollivier C, et al. *Toxoplasma* seroconversion with negative or transient immunoglobulin M in pregnant women: myth or reality? A French multicenter retrospective study. *J Clin Microbiol* 2013; 51 (7):2103-11.
  83. Carneiro AC, Andrade GM, Costa JG, Pinheiro BV, Vasconcelos-Santos DV, Ferreira AM, et al. Genetic characterization of *Toxoplasma gondii* revealed highly diverse genotypes for isolates from newborns with congenital toxoplasmosis in southeastern Brazil. *J Clin Microbiol*. 2013; 51(3):901-7.
  84. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à saúde. Pré-Natal e Puerpério, Atenção Qualificada e Humanizada. Manual Técnico. Brasília-DF. 2005.
  85. Gilbert R. Treatment for congenital toxoplasmosis: finding out what works. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(2):305-11.
  86. Gilbert R, Gras L. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *Bjog*. 2003;110(2):112-20.

87. Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, Laurichesse-Delmas H, Winer N, Mesnard L, et al. Prenatal therapy with pyrimethamine + sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(4): 386. e1-. e 9.
88. Montoya JG. Systematic screening and treatment of toxoplasmosis during pregnancy: is the glass half full or half empty? *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 219 (4): 315-9.
89. Dunay IR, Gajurel K, Dhakal R, Liesenfeld O, Montoya JG. Treatment of Toxoplasmosis: Historical Perspective, Animal Models, and Current Clinical Practice. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(4): e 00057-17.
90. Montazeri M, Mehrzadi S, Sharif M, Sarvi S, Tanzifi A, Aghayan SA, et al. Drug Resistance in *Toxoplasma gondii*. *Front Microbiol.* 2018; 9:2587.
91. Conceição AR, Belucik DN, Missio L, Gustavo Brenner L, Henrique Monteiro M, Ribeiro KS, et al. Ocular Findings in Infants with Congenital Toxoplasmosis after a Toxoplasmosis Outbreak. *Ophthalmol.* 2021.
92. Kieffer F, Wallon M, Garcia P, Thulliez P, Peyron F, Franck J. Risk factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(1):27-32.
93. Phan L, Kasza K, Jalbrzikowski J, Noble AG, Latkany P, Kuo A, et al. Longitudinal study of new eye lesions in children with toxoplasmosis who were not treated during the first year of life. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(3):375-84.
94. Andrade GMQ, Resende LM, Goulart EMA, Siqueira AL, Vitor RWA, Januario JN. Deficiência auditiva na toxoplasmose congênita detectada pela triagem neonatal. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2008; 74:21-8.
95. McLeod R, Boyer K, Karrison T, Kasza K, Swisher C, Roizen N, et al. Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: the National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study. *Clin Infect Dis.* 2006;42(10):1383-94.
96. Wallon M, Kodjikian L, Binquet C, Garweg J, Fleury J, Quantin C, et al. Long-term ocular prognosis in 327 children with congenital toxoplasmosis. *Pediatrics.* 2004;113(6):1567-72.
97. Gilbert RE, Freeman K, Lago EG, Bahia-Oliveira LM, Tan HK, Wallon M, et al. Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2(8):e 277.
98. Pomares C, Montoya JG. Laboratory Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis. *J Clin Microbiol.* 2016;54(10):2448-54.
99. Olariu TR, Press C, Talucod J, Olson K, Montoya JG. Congenital toxoplasmosis in the United States: clinical and serologic findings in infants born to mothers treated during pregnancy. *Parasite.* 2019; 26:13.
100. Konstantinovic N, Guegan H, Stājner T, Belaz S, Robert-Gangneux F. Treatment of toxoplasmosis: Current options and future perspectives. *Food and Waterborne Parasitol.* 2019;15: e 00036.
101. McLeod R, Kieffer F, Sautter M, Hosten T, Pelloux H. Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis? *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104(2):320-44.
102. Rioualen S, Dufau J, Flatres C, Lavenant P, Misery L, Roué JM. [DRESS complicated by hemophagocytic lymphohistiocytosis in an infant treated for congenital toxoplasmosis]. *Ann Dermatol Venereol.* 2017;144(12):784-7.
103. Carellos EVM, de Andrade JQ, Romanelli RMC, Tibúrcio JD, Januário JN,

Vasconcelos-Santos DV, et al. High Frequency of Bone Marrow Depression During Congenital Toxoplasmosis Therapy in a Cohort of Children Identified by Neonatal Screening in Minas Gerais, Brazil. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(12):1169-76.

## APÊNDICES

## APÊNDICE A – Artigo 3

**Elaboração e análise de propriedades psicométricas de um questionário para avaliar o conhecimento de gestantes sobre toxoplasmose****Development and analysis of psychometric properties of a questionnaire to assess the knowledge of pregnant women about toxoplasmosis****Identificação dos Autores**

Janer Aparecida Silveira Soares

E-mail: [Janer.soares@unimontes.br](mailto:Janer.soares@unimontes.br)

Endereço: Campus Universitário Prof. Darcy Ribeiro, Av. Prof. Rui Braga, s/n - Vila Mauriceia, Prédio 01. Montes Claros - MG, 39401-089. Departamento da Saúde da Mulher e da Criança.

Telefone: (38) 99920-0015

Rafael Gomes Sousa

E-mail: [rafaelgsjp@gmail.com](mailto:rafaelgsjp@gmail.com)

Campus Universitário Prof. Darcy Ribeiro, Av. Prof. Rui Braga, s/n - Vila Mauriceia, Prédio 01. Graduação de enfermagem. Universidade Estadual de Montes Claros - MG, 39401-089

Telefone: (38) 3229-8000

Bárbara Bispo da Silva Alves

E-mail: [barbara.bbispo@gmail.com](mailto:barbara.bbispo@gmail.com)

Campus Universitário Prof. Darcy Ribeiro, Av. Prof. Rui Braga, s/n - Vila Mauriceia, Prédio 01. Graduação de medicina. Universidade Estadual de Montes Claros - MG, 39401-089

Telefone: 3229-8000

André Augusto Dias Silveira

E-mail: [andre\\_silveira\\_2@hotmail.com](mailto:andre_silveira_2@hotmail.com)

Campus Universitário prof. Darcy Ribeiro, Av. Prof. Rui Braga, s/n – Vila Mauricéia – Prédio 01. Graduação de medicina. Universidade Estadual de Montes Claros - MG, 39401-089

Telefone: (38) 3229-8000

Caio Fagundes Quadros Lima

E-mail: [caiofagundeslima@gmail.com](mailto:caiofagundeslima@gmail.com)

Campus Universitário Prof. Darcy Ribeiro , Av. prof. Rui Braga, s/n – Vila Mauricéia, Prédio 01. Graduação de Medicina. Universidade Estadual de Montes Claros – MG, 39401-089  
Telefone: (38) 3229-8000

Antônio Prates Caldeira

E-mail: [antonio.caldeira@unimontes.br](mailto:antonio.caldeira@unimontes.br)

Campus Universitário Prof. Darcy Ribeiro, Av. Prof. Rui Braga, s/n – Vila Mauricéia, Prédio 01. Departamento de Saúde da Mulher e da Criança. Universidade Estadual de Montes Claros – MG.

**Elaboração e análise de propriedades psicométricas de um questionário para avaliar o conhecimento de gestantes sobre toxoplasmose**

**Development and analysis of psychometric properties of a questionnaire to assess the knowledge of pregnant women about toxoplasmosis**

**Abstract:**

**Objective:** To develop and analyze the validity and reliability of a questionnaire to assess knowledge about toxoplasmosis among pregnant women. **Methods:** Methodological study of the elaboration of an instrument, carried out in the north of Minas Gerais, in 2019. The study followed the following steps: 1. Elaboration of items a of the questionnaire, based on the medical literature available in indexed bases. 2. Content validation. 3. Apparent validation. 4. Construct validation, with hypothesis testing, after applying the questionnaire and comparing the mean scores using the Mann-Whitney U test. 5. Reliability analysis, with analysis of internal consistency and test-retest. **Results:** The final instrument consisted of 26 items. In content validation, it reached 90% agreement among experts. The hypothesis test registered a significant difference between the scores of the groups evaluated ( $p < 0.001$ ). The Crombach's alpha showed a value of 0.84 and the test-retest showed an intra-class correlation index of 0.78 ( $p < 0.001$ ). The instrument developed proved to be valid and reliable and can be used to assess knowledge about toxoplasmosis among pregnant women, guiding educational and preventive measures.

**Keywords:** Psychometrics, Validation Studies, Toxoplasmosis, Health Education.

**Resumo:**

**Objetivo:** Elaborar e analisar a validade e confiabilidade de um questionário para avaliação de conhecimento sobre toxoplasmose entre gestantes. **Métodos:** Estudo metodológico de elaboração de instrumento, realizado no norte de Minas Gerais, em 2019. O estudo seguiu os seguintes passos: 1. Elaboração dos itens a do questionário, com base na literatura médica disponível em bases indexadas. 2. Validação de conteúdo. 3. Validação aparente. 4. Validação de constructo, com teste de hipóteses, após aplicação do questionário e comparação de médias dos escores por meio do teste U de Mann-Whitney. 5. Análise de confiabilidade, com análise da consistência interna e teste-reteste. **Resultados:** O instrumento final foi composto por 26 itens. Na validação de conteúdo alcançou 90% de concordância entre os experts. O teste de hipótese registrou diferença significativa entre os escores dos grupos avaliados ( $p < 0,001$ ). O alfa de Crombach apresentou valor de 0,84 e o teste-reteste apresentou índice de correlação intra-classe de 0,78 ( $p < 0,001$ ). O instrumento elaborado apresentou-se válido e confiável e poderá ser utilizado para avaliação de conhecimento sobre toxoplasmose entre gestantes, norteando medidas educativas e preventivas.

**Palavras-chave:** Psicometria, Estudos de Validação, Toxoplasmose, Educação em Saúde.

## **Introdução**

A toxoplasmose é uma doença parasitária negligenciada, encontrada em quase todo o mundo, acometendo um importante parcela de indivíduos, com ampla variação de soroprevalência<sup>1</sup>. Um estudo de revisão da literatura mostrou uma prevalência latente global para a doença em gestantes de 33,8% em países de média e baixa renda. Para América do Sul, níveis de prevalência latente em gestantes alcançaram níveis superiores a 50%<sup>2</sup>.

Os seres humanos são hospedeiros intermediários do parasita apresentando quadro clínico assintomático ou inespecífico que muitas vezes se confunde com outras doenças<sup>1</sup>. A doença torna-se relevante ao acometer gestantes, uma vez que há risco potencial de transmissão da doença ao concepto e lesões permanentes e de gravidade aumentada, tais como: acometimento neurológico, visual, auditivo, entre outros<sup>3</sup>. O risco de contágio é diretamente relacionado com a idade gestacional, chegando a ultrapassar 70% a chance de contaminação fetal se a infecção aguda ocorrer após a 37<sup>a</sup> semanas de gestação<sup>4</sup>.

Estudos apontam que as gestantes geralmente desconhecem os fatores de risco para aquisição da doença e na ausência de imunoprevenção eficaz, a educação em saúde com medidas comportamentais por ocasião do pré-natal é apontada como possibilidade de dificultar o contágio, evitando a parasitose e desfechos desfavoráveis, sendo de baixo custo e exequível<sup>3,5,6,7</sup>.

Na Europa, alguns autores sugerem um efeito positivo da prevenção primária da toxoplasmose a partir do maior conhecimento sobre a exposição aos fatores de risco para a doença, evidenciando diminuição das pacientes agudamente infectadas durante a gravidez<sup>7,8</sup>. Esses mesmos estudos ressaltam a necessidade de pesquisas em saúde primária com desenhos



metodológicos mais acurados afim de se estabelecer de fato a relevância da profilaxia primária para a doença<sup>3,8,9</sup>.

Diante da escassez de estudos mais profundos sobre o assunto e da necessidade de maior rigor metodológico nas pesquisas sobre o tema, este estudo objetivou elaborar e analisar as propriedades psicométricas de um questionário para avaliar sobre o conhecimento das gestantes para profilaxia da toxoplasmose.

## **Métodos**

Trata-se de um estudo metodológico, de elaboração e análise de propriedades psicométricas de um questionário. O instrumento proposto versa sobre o conhecimento e medidas de profilaxia para toxoplasmose, sendo direcionado às gestantes.

O estudo seguiu os seguintes passos: 1. Elaboração dos itens a serem pesquisados, com base na literatura médica disponível em bases indexadas. 2. Validação de conteúdo. 3. Validação aparente. 4. Validação de constructo, com análise discriminatória. 5. Análise de confiabilidade, com análise da consistência interna e teste-reteste. A Figura -1 resume os passos seguidos.

No primeiro passo foi realizada a elaboração dos itens a serem pesquisados, com base na literatura médica disponível em bases indexadas.

Para a construção das questões utilizou-se de pesquisa sobre o tema, com ênfase nos seguintes temas: profilaxia da toxoplasmose, prevenção da toxoplasmose gestacional, prevenção de toxoplasmose congênita e educação em toxoplasmose. Foram pesquisadas as seguintes bases indexadas de literatura médica: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), a *US National Library of Medicine* (PubMed), e a *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) databases em português e inglês.

Além de artigos científicos pesquisou-se ainda em protocolos, manuais de condutas e materiais disponíveis dirigidos aos profissionais da área da saúde. A pesquisa foi conduzida de junho a julho de 2018. A pesquisa foi conduzida para textos em português, inglês, espanhol e francês 3,4,6,8-15.

Após seleção e síntese do material pesquisado, contemplando os termos selecionados, foram elaboradas 30 questões curtas e objetivas com intuito de responder o objetivo estabelecido. Foram definidas duas dimensões para o instrumento: prevenção e conhecimento sobre a infecção pelo toxoplasma.

No segundo passo foi realizada a validação de conteúdo, o instrumento foi encaminhado através de correio eletrônico para 11 profissionais, que possuem título de doutorado, com publicações relevantes na área do estudo, em diversos estados do Brasil e que exercem atividades e possuem graduação nas áreas de medicina, enfermagem, infectologia, veterinária e biologia. Desses, cinco profissionais colaboraram na análise de conteúdo e estrutura semântica do questionário, fazendo sugestões e críticas, avaliando a relevância de cada item por meio de uma escala de Likert (muito relevante, relevante, pouco relevante e irrelevante) e a clareza de cada item (sim ou não).

Após análise dos experts, o instrumento foi reformulado e os itens que alcançaram um índice de validade de conteúdo de, pelo menos 90% (isto é, foram considerados muito relevantes e relevantes por pelo menos quatro dos avaliadores) foram mantidos. Alguns itens foram reescritos conforme as sugestões e críticas recebidas dos avaliadores.

No terceiro passo realizou-se a validação aparente, após consolidação da nova versão, o questionário foi novamente enviado a nove especialistas que exercem atividades de infectologia, obstetrícia e pediatria, para avaliar a clareza e compreensão de cada item. As

questões com mais de 70% de concordância entre os especialistas foram mantidas e o questionário foi novamente aplicado entre 15 médicos especialistas (pediatras, clínicos e obstetras) que atuam em serviços de atenção primária à saúde. Todos os itens foram considerados claros e de fácil compreensão pelos profissionais.

Antes de proceder a aplicação dos questionários para a etapa seguinte, cerca de 10% das questões foram aleatoriamente selecionadas para serem transformadas em assertivas falsas. Todos os itens do questionário seguiam opções de respostas em escala de Likert, onde o (a) respondente pôde registrar seu grau de concordância ou não com as assertivas (“tenho certeza que está correto”, “acho que está correto”, “acho que está errado”, “tenho certeza de que está errado” e “não sei se está certo ou errado”).

Ainda foi realizado um teste piloto com 30 gestantes em duas estratégias de saúde da família para avaliar a clareza, compreensão e tempo de preenchimento do questionário.

No quarto passo realizou-se a validação de construto, realizada a partir do teste de hipótese. Foram captadas gestantes da rede pública (cinco unidades de atendimento da Estratégia de Saúde da Família escolhidas aleatoriamente, pacientes atendidas no alto risco de um hospital de referência, pacientes atendidas em ambulatório de alto risco da rede municipal e da rede estadual de saúde da mulher) e na rede privada (consultórios particulares de médicos obstetras e dois serviços de ultrassonografia para gestantes). A coleta de dados aconteceu entre março a outubro de 2019.

Nos locais de atendimento as gestantes eram abordadas, explicava-se brevemente sobre a pesquisa, entregando-se o questionário sem qualquer item que possibilitasse a identificação da paciente. O tempo de preenchimento, em média, foi de 15 a 20 minutos. Uma vez preenchidos, os questionários eram entregues às secretárias e arquivados em caixas apropriadas em cada um

dos locais descritos. Periodicamente eles eram recolhidos e verificados se estavam completamente preenchidos. Foram excluídos os questionários incompletos.

Para o cálculo amostral, foi estimada a coleta de pelo menos 10 respondentes para cada questão válida do questionário, conforme recomendações de especialistas da área<sup>16,17,18</sup>. Para efetuar o teste de hipótese, o instrumento foi também aplicado a 15 médicos especialistas (pediatras ou ginecologistas/obstetras).

Todas as respostas (das gestantes e dos especialistas) foram transformadas em escores, adicionando valores as questões como se segue: (0) quando a opção marcada era “ não sei se está certo ou errado” ou quando havia concordância para questões falsas ou discordância para questões verdadeiras e (+1) para as questões adequadamente assinaladas como corretas (“ tenho certeza que está correto” e “acho que está correto”) ou adequadamente assinaladas como incorretas (“tenho certeza que está errado” ou “acho que está errado”).

O teste de hipótese objetivou verificar se o instrumento foi capaz de discriminar entre especialistas (com uma expectativa de maiores escores) das gestantes (que deveriam obter escores menores). A média dos scores foi calculada para cada grupo de respondentes e comparadas, utilizando o teste U-Mann Whitney, com nível de significância de 5%.

Para evitar o viés de seleção, a coleta dos questionários aconteceu em diversos centros de atendimentos às gestantes tanto da rede privada como rede particular, optando por aquelas onde havia maior número de atendimento das pacientes, que foram abordadas aleatoriamente. Foram definidos 12 locais de alocação das gestantes: uma policlínica municipal, três consultórios médicos particulares, dois serviços de ecografia fetal (atendimentos particulares e atendimentos públicos de saúde), cinco unidades de estratégia de saúde da família, dois ambulatórios de alto-

risco (um municipal e o outro estadual) e um ambulatório de atendimento às gestantes vinculado a maior maternidade do município.

No quinto passo a confiabilidade do instrumento foi aferida a partir da análise de consistência interna do instrumento, por meio da correlação item-total e do cálculo do alfa de Cronbach, admitindo-se um valor acima de 0,7 para definir confiabilidade satisfatória do instrumento<sup>17,19,20,24</sup>.

Adicionalmente, a confiabilidade do instrumento foi aferida também por meio do teste-reteste e cálculo do coeficiente de correlação intraclasse, considerando as médias dos escores de uma amostra dos respondentes em dois momentos distintos, com intervalo de 10 a 15 dias no máximo.

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS, versão 22.0 para Windows.

Para a execução do presente estudo, foram respeitados todos os requisitos éticos. O projeto de pesquisa foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Montes Claros sob parecer Nº: 2.341.969. Todos os participantes consentiram com a realização do estudo e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

## **Resultados**

A análise da literatura levou à elaboração de 30 itens. Após apreciação pelo grupo de *experts*, o questionário ficou com 28 questões. Conforme as sugestões apresentadas, algumas questões foram reescritas e alguns termos modificados. No estágio de validação aparente as questões se mantiveram e a concordância entre os especialistas foi superior a 90%.

Na validação de constructo, o instrumento foi aplicado para 355 gestantes e para 15 especialistas; 20 questionários respondidos por gestantes foram excluídos por estarem respondidos de forma parcial. Na análise das respostas, duas questões apresentaram percentual de acerto superior a 90% nos dois grupos analisados e foram excluídas (consideradas muito fáceis). A exclusão de questões corretamente respondidas por menos de 10% dos respondentes (consideradas muito difíceis) também era prevista, mas nenhuma questão alcançou tal classificação.

As principais características das gestantes que responderam ao questionário, encontram-se na tabela 1. Cerca de 11% das respondentes eram adolescentes, mais de 50% possuíam ensino médio, 43% eram primigestas e quase 70% delas realizaram o seu pré-natal pelo sistema único de saúde.

A tabela 2 apresenta a comparação entre os escores médios dos respondentes, segundo algumas características. Registrou-se diferença estatisticamente significativa entre os escores das gestantes e dos especialistas ( $p < 0,001$ ) e não foram registradas diferenças para outras características do grupo.

A análise da consistência interna, avaliada pelo alfa de Cronbach, apresentou resultado de 0,84 para o instrumento final com 26 questões. Após o reteste, os escores das médias dos respondentes foram comparados e o Índice de Correlação Intraclasse apresentou valor de 0,78 ( $p < 0,001$ ).

O instrumento em sua versão final com destaque aos itens falsos e verdadeiros e percentual de acertos em cada item pelo grupo de gestantes está apresentado no Quadro 1.

## Discussão

O presente estudo possibilitou a elaboração e análise de validade e confiabilidade de um instrumento para pesquisar, entre as gestantes, o conhecimento e práticas de prevenção para toxoplasmose durante a gestação. Instrumentos de medida são muito relevantes na pesquisa em saúde porque abrange a prática clínica e a avaliação de saúde. Confiabilidade e validade são consideradas as principais medidas de tais instrumentos<sup>16,20</sup>.

Embora a literatura registre a importância de as gestantes conhecerem a toxoplasmose para assumirem medidas de autoproteção, não foram identificados estudos que apresentassem instrumentos válidos e confiáveis para aferição desse conhecimento, mas questionários não validados construídos a partir de estudos observacionais que foram utilizados em pesquisas de cunho semelhante<sup>5,10,11,12</sup>.

A validação de conteúdo foi muito importante na construção do questionário, uma vez que as sugestões, críticas e avaliação da clareza dos enunciados tornou mais robusto o instrumento com definição mais clara e objetiva dos itens a serem investigados e contou com a expertise dos avaliadores, sendo possível fazer ajustes de aspectos semânticos e equivalência conceitual. Duas questões foram removidas do questionário nessa fase por apresentarem conteúdo muito especializado, que seriam importantes caso fosse avaliado conhecimento de profissionais da área da saúde. Foram elas: *Q28. Existem remédios específicos para tratar a criança contaminada pelo toxoplasma e Q29. O tratamento para toxoplasmose na criança dura em média um ano e mesmo assim ela poderá apresentar problemas de saúde associados à doença, a longo prazo.*

A fase de validação aparente com aplicação do questionário a um pequeno grupo de especialistas possibilitou refinar ainda mais a avaliação dos objetivos de cada enunciado,

estrutura dos tópicos e relevância das questões. A concordância superior a 90% entre os avaliadores dispensou a necessidade de novas mudanças estruturais no questionário, reforçando que itens elaborados respeitaram os critérios de relevância, pertinência prática e consonância com a literatura em estudo <sup>21</sup>.

Instrumentos de avaliação na área da saúde devem prezar pela objetividade e clareza dos itens, bem como pelo número de itens a serem avaliados. Embora seja controverso na literatura o número ideal de itens, a concisão do instrumento facilita a aplicação rápida e simples, tornando-o exequível <sup>21,22</sup>. As etapas desenvolvidas no presente estudo buscaram contemplar esse quesito.

Duas questões foram retiradas no processo de validação de constructo, por serem consideradas muito fáceis (acertos superiores a 90% tanto no grupo de especialistas, como no grupo de gestantes). Foram elas: Q1: *A toxoplasmose é uma infecção causada por um parasita e em nosso meio é conhecida como “doença do gato”* e a Q6: *Comer frutas e hortaliças cruas sem lavá-las previamente é uma forma de adquirir toxoplasmose*. Questões consideradas demasiado fáceis, abordam aspectos que são considerados de senso comum, sendo inadequadas a estudos de avaliação de conhecimento.

A validação de construto por meio do teste de hipótese registrou que o instrumento é capaz de distinguir adequadamente as pessoas com mais conhecimentos. A análise das amostras independentes mostrou que o conhecimento dos especialistas sobre a toxoplasmose e medidas de prevenção é superior ao das gestantes, corroborando o traço latente do construto, que se propôs a avaliar conhecimento. Outras variáveis também testadas não mostraram diferenças entre os escores. É relevante destacar que não houve diferença estatisticamente significativa entre os escores das gestantes que possuíam ensino fundamental e as que possuíam ensino



médio ou superior, podendo-se especular que o conhecimento em saúde é fator determinante para melhores resultados no que tange ao conhecimento e profilaxia para a doença.

O instrumento final demonstrou um nível satisfatório da consistência interna avaliada pelo alfa de Cronbach. A confiabilidade do instrumento relaciona-se com a constância dos resultados, sem que haja grandes flutuações entre medidas repetidas que reflitam a presença de erros de mensuração<sup>20</sup>. O coeficiente considera a homogeneidade dos itens da escala e apresenta como vantagem o fato de necessitar de uma única aplicação do instrumento. É o método mais utilizado para medir a confiabilidade, quando esta for entendida como uma consistência interna dos indicadores da escala, ou seja, os indicadores da escala, altamente interrelacionados, devem medir o mesmo construto latente<sup>21,23</sup>.

Com relação à reprodutibilidade do instrumento, o teste-reteste mostrou que o instrumento tem boa estabilidade temporal, considerando o Coeficiente de Correlação Intraclasse, que registou um valor satisfatório de concordância dos escores entre os respondentes após um período de 10-15 dias.

Analisando especificamente os resultados das respostas registradas pelas gestantes, observa-se que há lacunas de conhecimento essenciais que têm o potencial de interferir na prevenção contra a toxoplasmose por parte das gestantes, tais como: consumir água não tratada ou ingerir carnes mal passadas, questões que mais de 30% delas não consideraram como fator de risco. Existem estudos demonstrando desconhecimento semelhante por parte das gestantes antes de intervenções educativas<sup>10,11,12</sup>.

Nesse estudo verificou-se que mais de 90% das gestantes associam toxoplasmose à presença de gatos na transmissão da doença, mas desconhecem o papel dos outros animais vertebrados como hospedeiros intermediários.

Questões como consumo de leite não pasteurizado e não fervido, congelamento e descongelamento de alimentos, apresentaram acertos inferiores a 50%, entre gestantes e mesmo entre especialistas. Esse resultado destaca que o conhecimento em prevenção primária é deficitário também no meio médico, que carece de mais orientações sobre o assunto, a fim de melhorar os padrões de educação em saúde, uma vez que são formadores de opinião e acenam com a possibilidade de intervir nos hábitos de suas pacientes <sup>7</sup>.

Boa parcela das gestantes entrevistadas sabe que ao contrair a doença durante a gestação podem contaminar seus bebês, mas desconhecem os sintomas da toxoplasmose ao se contaminarem. Cerca de 50% das gestantes identificam as possíveis sequelas da doença corretamente, embora desconheçam o fato de que mais de 70% dos bebês contaminados estejam assintomáticos ao nascimento, resultado que está em consonância com estudo sobre avaliação de uma abordagem educacional em toxoplasmose <sup>10</sup>.

As limitações desse estudo se impõem ao fato desse questionário ter sido aplicado numa única região do país (norte do estado de Minas Gerais), onde as questões culturais e costumes da população muitas vezes podem ser mais peculiares. Todavia, o questionário representa o ponto de partida para outros estudos. Até o momento, pesquisas que avaliaram o conhecimento de gestantes sobre toxoplasmose não tinham uma referência válida e confiável.

Acrescenta-se que materiais educativos podem ser elaborados a partir de resultados realizados por instrumentos confiáveis na área da saúde. Esses materiais visam facilitar o trabalho dos profissionais, principalmente na intervenção precoce de educação dos usuários do serviço, seus familiares, orientações da equipe de saúde e intervenções de políticas necessárias às melhorias da saúde de uma população. Portanto o conteúdo de tais materiais educativos no âmbito da

toxoplasmose deve se valer de estudos que empreguem o questionário elaborado, validado e confiável.

O questionário avaliado apresentou propriedades psicométricas satisfatórias, mostrando-se um instrumento válido e confiável para avaliar o conhecimento de gestantes sobre a toxoplasmose. Deve ser considerado uma ferramenta útil para identificar lacunas de conhecimento e pode servir como base para o desenvolvimento de estratégias em prevenção e educação para gestantes de diferentes regiões do país.

## Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de notificação e investigação: “Toxoplasmose gestacional e congênita”. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília, DF. 2018.
2. Rostami A, Riahi SM, Gamble HR, Fakhri Y, Nourollahpour Shiadeh M, Daneshm M, Behniafar H, Paktinat S, Foroutan M, Mokdad AH, Hotez PJ, & Gasser RB. Global prevalence of latent toxoplasmosis in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier, 2020.
3. Di Mario S, Basevi V, Gagliotti C, Spettoli D, Gori G, D’Amico R, Magrini N. Prenatal education for congenital toxoplasmosis. *Cochrane Data base of Systematic Reviews* 2015, Issue 10. Art. No.: CD006171.
4. Maldonado YA, Read JS, AAP COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics*. 2017;139(2):e20163860.
5. Smereka J, Szarpak L, Ruetzler K, Schacham Y, Smereka A, Dabrowski M, Terpilowska M, Terpilowski L, Adam I. A multicenter survey on toxoplasmosis knowledge among pregnant women in Poland (the TOWER study). *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018; 3;18(1):389.
6. Moura FL, Goulart PRM, Moura APP, Souza TS, Fonseca ABM, Amendoeira MRR. Fatores associados ao conhecimento sobre a toxoplasmose entre gestantes atendidas na rede pública de saúde do município de Niterói, Rio de Janeiro, 2013-2015. *Epidemiol. Serv. Saúde*; 25(3): 655-661.
7. Lopes-Mori FMR, Breganó RM, Copabianco JD, Inoue IT, Reiche EMV, Morimoto HK, Casella AMB, Bittencourt LHF, Freire RL, Navarro IT. Programas de controle da toxoplasmose congênita. *Rev Assoc Med Bras*. São Paulo, v. 57, n. 5, p. 594-599, 2011.
8. Pawlowski ZS, Gromadecka-Sutkiewicz M, Skommer J, Paul M, Rokossowski H, Suchocka E, Schantz PM. Impact of health education on knowledge and prevention behavior for congenital toxoplasmosis: the experience in Pozna, Poland. *Health Educ Res*. 2001;16(4):493-502
9. Gollub EL, Leroy V, Gilbert R, Chêne G, Wallon M, European Toxoprevention Study Group (EUROTOXO). Effectiveness of health education on Toxoplasma-related knowledge, behaviour, and risk of seroconversion in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;136(2):137-45.
10. Conrad AP, Dabritz AH. Evaluation of an educational handout on knowledge about toxoplasmosis. *Sci Med*. 2010; v.20, n.1, p. 51-58.

11. Branco BHM, Araújo SM, Guilherme ALF. Prevenção primária da toxoplasmose: conhecimento e atitudes de profissionais de saúde e gestantes do serviço público de Maringá, estado do Paraná. *Sci Med*. 2012; v.22, n.4, p.185-190.
12. Jones JL, Dargelas V, Roberts J, Press C, Remington JS, Montoya JG. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in the United States. *Clinical Infectious Diseases*. 2009; 49:878-84.
13. Hill DE, Benedetto SMC, Coss C, Mccrary JL, Fournet VM, Dubey JP; Effects of Time and Temperature on the Viability of *Toxoplasma gondii* Tissue Cysts in Enhanced Pork Loin. *J Food Prot*. 2006; 69 (8): 1961–1965.
14. Jones JL, Dubey JP. Waterborne toxoplasmosis – Recent developments. *Experimental Parasitology*. 2010; 124, 10-25.
15. Moura L, Bahia-Oliveira LMG, Wada MY, Jones JL, Tuboi SH, Carmo EH, Ramalho WM, Camargo NJ, Trevisan R, Graça RMT, Silva AJS, Moura I, Dubey JP, Garrett DO. Waterborne Toxoplasmosis, Brazil, from Field to Gene. *Emerging Infectious Diseases*. 2006. Vol. 12, No. 2.
16. Cunha MC, Neto OPA, Stackfleth R. Principais Métodos de Avaliação psicométrica da Confiabilidade de Instrumentos de medida. *Rev. Aten. Saúde, São Caetano do Sul*. 2016; v.14, n. 48, p. 98-103.
17. Nunes CH S, Primi R. Impacto do tamanho da amostra na calibração de itens e estimativa de escores por teoria de resposta ao item. *Aval. psicol*. 2005; 4(2): 141-153.
18. Scatena LM, Wysocki AD, Beraldo AA, Magnabosco GT, Brunello MEF, Netto AR, Nogueira JA, Sobrinho RAS, Brito EWG, Alexandre PBD, Monroe AA, Villa TCS. Validação e confiabilidade: instrumento para avaliação de serviços que tratam tuberculose. *Rev. Saúde Publ, São Paulo*. 2015; v. 49, 7.
19. Alexandre NMC, Coluci MZO. Validade de conteúdo nos processos de construção e adaptação de instrumentos de medidas. *Ciênc. Saúde Col, Rio de Janeiro*. 2011; v. 16, n. 7, p. 3061-3068.
20. Souza AC, Alexandre NMC, Guirardello EB. Propriedades psicométricas na avaliação de instrumentos: avaliação da confiabilidade e da validade. *Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília*. 2017; 26(30):649-659.
21. Coluci MZO, Alexandre NMC, Milani D. Construção de instrumentos de medida na área de saúde. *Ciência e Saúde Coletiva, Rio de Janeiro*. 2015; 20(3):925-936.
22. Leite SS, Áfio ACE, Carvalho LV, Silva JMS, Almeida PC, Pagliuca LMF. Construção e Validação de Instrumento de Validação de Conteúdo Educativo em Saúde. *Rev Bras Enfem*. 2018; V 71(suppl 4): 1635-1641.
23. Bem AB, Lanzer EA, Filho ET, Sanchez OP, Júnior P B. Validade e Confiabilidade de instrument de avaliação da docência sob a ótica dos modelos de equação estrutural. *Avaliação, Campinas; Sorocaba, SP*. 2011; v.16, n2, p.375-401.

24. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, Bouter LM, & VET HCW. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international Delphi study. *Qual Life Rev.* 2010; 19:539-49.

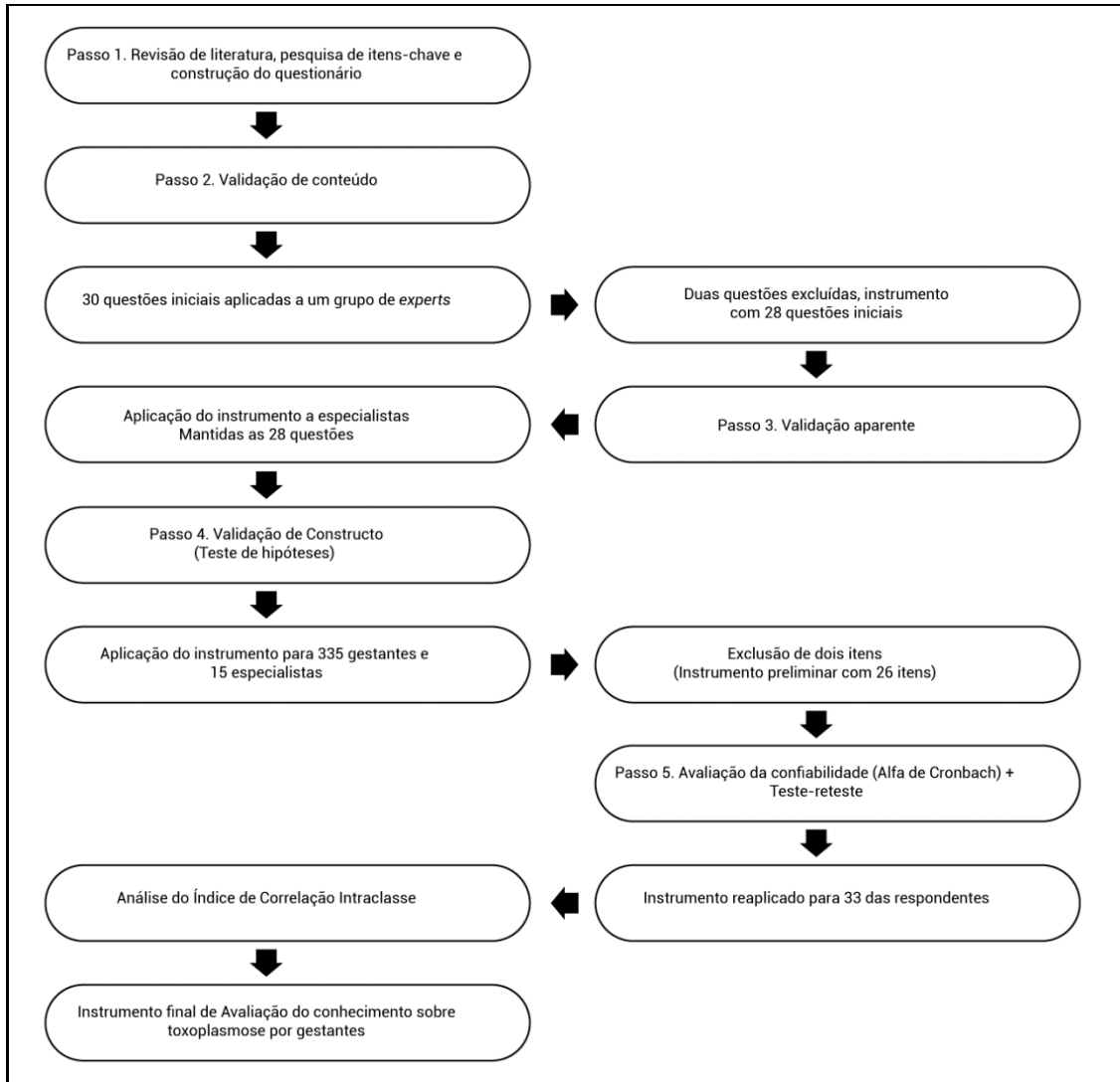


Figura 1. Resumo dos passos para elaboração e análise de propriedades psicométricas de um instrumento: “Avaliação do conhecimento sobre toxoplasmose por gestantes”.

Tabela 1. Características das mulheres respondentes do instrumento de avaliação do conhecimento sobre toxoplasmose por gestantes; Montes Claros (MG), 2019

<b>Variáveis</b>	<b>(n)</b>	<b>(%)</b>
<b>Idade</b>		
≤ 20 anos	36	10,7
21-35 anos	227	67,8
> 35 anos	72	21,5
<b>Escolaridade</b>		
Ensino superior	108	32,2
Ensino médio	179	53,4
Ensino fundamental	48	14,3
<b>Número de gestações prévias</b>		
Nenhuma	144	43,0
≤ 2	117	34,9
> 2	74	22,1
<b>Realização do pré-natal</b>		
Sistema Único de Saúde	234	69,9
Rede particular ou convênio	58	17,3
Ambos os sistemas	43	12,8
<b>Número de cômodos da residência</b>		
≥ 5	274	81,8
< 5	59	17,6
Sem informações	02	0,6
<b>Número de pessoas que residem com a gestante</b>		
≤ 3 pessoas	122	36,4
> 3 pessoas	213	63,6

Tabela 2. Comparação entre os escores médios dos respondentes ao instrumento para avaliar conhecimentos sobre toxoplasmose; Montes Claros (MG), 2019.

<b>Variável</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>p-valor*</b>
<b>Respondente</b>			<0,001
Gestantes	15,4	5,3	
Médicos especialistas	20,1	2,1	0,288
<b>Escolaridade</b>			
Ensino fundamental	15,0	4,8	0,234
Ensino médio/superior	15,4	5,4	
<b>Idade</b>			0,564
≤ 20 anos	15,6	5,1	
> 20 anos	15,4	5,3	0,564
<b>Pré-natal</b>			
Sistema Único de Saúde	15,3	5,2	0,564
Rede particular ou convênio	15,6	5,3	

(\*) Teste U de Mann-Whitney



**Quadro 1.** Instrumento para avaliação do conhecimento e medidas preventivas contra a Toxoplasmose por gestantes e percentual de questões corretas.

Questões	Enunciado	V/F	Acertos (%)
Q1	Lavar as mãos antes das refeições evita contaminação com o parasita da toxoplasmose	V	87,8%
Q2	Consumir água de mina ou cisterna constitui risco para contrair toxoplasmose	V	62,4%
Q3	Usar a mesma faca sem lavá-la durante o uso para cortar carnes, vegetais e frutas não favorece a contaminação pelo toxoplasma	F	64,2%
Q4	Comer carne vermelha crua ou mal passada (ex: churrasco, quibe cru) é uma forma frequente de adquirir toxoplasmose	V	71,6%
Q5	O congelamento e descongelamento de alimentos contaminados elimina o risco de contaminação com a toxoplasmose	F	46,0%
Q6	Ao consumir leite cru, não fervido ou pasteurizado e queijo fresco, mulheres grávidas podem se contaminar com toxoplasmose	V	46,0%
Q7	O consumo de salame, presunto e similares (artesanais) não favorece contrair toxoplasmose	F	27,5%
Q8	Comer carne de boi/vaca, porco, carneiro, cabra/bode mal cozidos favorece contrair toxoplasmose	V	65,7%
Q9	Manipular carnes cruas (picar a carne) sem luvas pode facilitar a contaminação com o toxoplasma.	V	48,1%
Q10	Para evitar a contaminação com o toxoplasma, as tábuas de cortar carne devem ser bem lavadas antes e após sua utilização.	V	78,2%
Q11	Consumir ovos crus é uma forma de contrair toxoplasmose	V	33,4%
Q12	Cuidar do jardim ou limpar caixas de areia com fezes de animais sem luvas, facilita contrair toxoplasmose.	V	84,2%
Q13	Ter gatos em casa ou nas redondezas, favorece contrair a toxoplasmose.	V	81,2%

Q14	Alimentar gatos domésticos com ração é uma medida que ajuda evitar a toxoplasmose	V	37,6%
Q15	Após brincar ou afagar animais domésticos é importante lavar bem as mãos para evitar contrair toxoplasmose.	V	89,0%
Q16	Fazer o exame de toxoplasmose antes de engravidar é muito importante, pois a presença de exame positivo para a doença pode indicar uma forma de resistência à infecção durante a gravidez.	V	83,9%
Q17	Mulheres que são contaminadas com toxoplasmose durante a gravidez podem contaminar seus bebês com a doença.	V	78,2%
Q18	Ao contrair toxoplasmose durante a gravidez a gestante pode não apresentar nenhuma manifestação da doença.	V	49,3%
Q19	Sintomas da toxoplasmose durante a gravidez são semelhantes a um resfriado e a mulher pode também apresentar algumas “ínguas” na parte de trás do pescoço.	V	69,6%
Q20	Gestantes que apresentarem exames positivos para toxoplasmose durante a gravidez deverão ser avaliadas por médico imediatamente e podem necessitar tratamento.	V	81,2%
Q21	Gestantes que apresentarem exames negativos para toxoplasmose durante a gravidez devem repetir os exames ao longo da gravidez e evitar formas de adquirir a infecção.	V	81,2%
Q22	Crianças nascidas com toxoplasmose nem sempre apresentarão problemas ao nascimento	V	31,9%
Q 23	O teste em papel de filtro “teste do pezinho” é um dos exames que pode ser realizado para identificar a toxoplasmose no recém-nascido.	V	46%
Q24	A criança que nasceu com toxoplasmose pode manifestar a doença muitos anos após o nascimento.	V	25,7%
Q25	Crianças que contraíram toxoplasmose durante a gestação precisam ser acompanhadas por médico e podem precisar de intervenções de várias especialidades (Ex: fisioterapia, fonoaudiologia, neurologia, oftalmologia)	V	58,5%

Q26	Quando uma criança é contaminada com toxoplasmose durante a gravidez, pode apresentar principalmente alterações nos olhos e alterações neurológicas tais como convulsões e atraso no desenvolvimento.	V	50,4%
-----	---	---	-------

Apêndice B – Termo de concordância da instituição para participação em pesquisa

**Título da pesquisa: Avaliação de serviços no atendimento aos pacientes expostos a sífilis e toxoplasmose na gestação e congênita.**

Instituição/ empresa onde será realizada a pesquisa: Unidades Básicas de Saúde, Centro de Referência em Doenças Infecciosas (CERDI-Montes Claros), Centros de Atendimento de Gestantes de Alto Risco.

Patrocinador: Não se Aplica.

Pesquisador Responsável: Janer Aparecida Silveira Soares

Avenida Floriano Neiva SN, Alto São João.

Tel: (38) 221144-14

Atenção: Antes de aceitar participar desta pesquisa, é importante que o responsável pela Instituição leia e compreenda a seguinte explicação sobre os procedimentos propostos. Esta declaração descreve o objetivo, metodologia/ procedimentos, benefícios, riscos, desconfortos e precauções do estudo. Também descreve os procedimentos alternativos que estão disponíveis e o seu direito de interromper o estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre os resultados do estudo.

**1-Objetivo Geral:**

Implantar e avaliar a efetividade de um serviço de referência no município de Montes Claros, com o intuito de beneficiar pacientes acometidos pela Sífilis e Toxoplasmose gestacional e congênita.

**1.2-Objetivos Específicos:**

- Conhecer a prevalência da Sífilis e Toxoplasmose nas gestantes e seus conceitos antes e depois da implantação do serviço.
- Criar protocolos de atendimento aos binômios acometidos pelas patologias em estudo.
- Criar estratégias de educação em saúde para os profissionais que atenderão os binômios e a população alvo do estudo.
- Acompanhar as unidades básicas de saúde na triagem das pacientes e criação de oficinas de estudo a fim de manter as equipes de saúde atualizadas.
- Manter monitoradas as gestantes incluídas no estudo e seguimento do seus conceitos em unidade de referência para atendimento das crianças.
- Avaliar os indicadores:
  - de identificação precoce da doença ( conhecimento da gestante sobre as doenças e profilaxias, formas de exposição de risco para as doenças, exames realizados

no pré-natal e tipos anticorpos encontrados, tempo do início do pré-natal, intervenções realizadas durante o pré-natal)

- de tratamento (tratamento se realizado e época em que se iniciou, uso de medicações específicas e em doses adequadas, tempo de uso das medicações)
- consequências para o concepto ( criança hígida ou acometida pela doença, necessidade de tratamento perinatal, uso de medicações específicas, tempo de uso das medicações, órgãos mais afetados se contaminada e sequelas mais comuns)

## 2- Metodologia:

O presente estudo será um ensaio aberto tipo antes e depois e constituirá da população alvo as gestantes e crianças atendidas no período de janeiro de 2018 a janeiro de 2020, cujas mães apresentarem IgM positiva para toxoplasma no primeiro trimestre da gravidez ou àquelas que apresentaram clínica e/ou sorologia positiva para a doença e VDRL e/ou FTA-ABS positivas.

Para coleta dos dados serão utilizados questionários semi-estruturados, com perguntas que ensejam que ensejam respostas curtas e rápidas, sendo a maioria delas previamente testadas em estudos de cunho epidemiológico semelhante. A coleta será realizada pelos pesquisadores.

## 3– Justificativa:

Nós não dispomos em nosso Município de uma política de saúde voltada a esta população em especial. As diretrizes do Ministério da Saúde para acompanhamento das gestantes nem sempre são seguidas, justamente por não haver uma política clara e notificação compulsória em todas as doenças de transmissão vertical, ausência da medicação específica nas Unidades de Saúde, diagnóstico complexo, ocasionando um descaso com patologias com tais repercussões no concepto.

## 4- Benefícios:

Padronização de abordagem e condutas na população alvo.

Conhecimento atualizado das equipes de saúde e população assistida sobre as doenças em questão.

Criação de fluxograma e atendimento dos binômios em um centro de referência, para Sífilis e Toxoplasmose.

## 5- Desconfortos e Riscos:

Extravio e danos dos prontuários.

Perda da confidencialidade.

## 6 –Danos:

A pesquisa não trará dano algum aos pacientes e/ou a seus familiares e responsáveis.

7- Confidencialidade das Informações-Asseguro que todas as informações colhidas nos prontuários dos pacientes serão utilizadas, para fins exclusivos desta pesquisa e só acontecerá após aprovação da mesma, pelo Comitê de ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Montes Claros.

Obsv: Os autores se comprometem em manter ao máximo a confidencialidade dos pacientes mantendo os prontuários nas unidades de saúde, e não divulgando dados que possam comprometer a identidade dos pacientes e seus familiares e/ou responsáveis, utilizando de códigos para identificação dos mesmos.

8- Consentimento:

Li e entendi as informações precedentes. Tive oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Ete formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando meu consentimento para participar nesta pesquisa, até que eu decida o contrário. Receberei uma cópia assinada deste consentimento. Em se tratando de pesquisa a ser realizada em binômios, onde existirão menores, responsabilizarei pela divulgação dos dados.

\_\_\_\_\_  
Nome do responsável técnico      Assinatura do responsável técnico      Data

(Responsável Técnico, pela Instituição)

\_\_\_\_\_  
Nome do coordenador da pesquisa      Assinatura do coordenador da pesquisa      Data

Apêndice C – Termo de consentimento livre e esclarecido para participação em pesquisa

**Título da pesquisa: Avaliação de serviços no atendimento aos pacientes expostos a sífilis e toxoplasmose na gestação e congênita.**

Instituição promotora: Programa de Pós Graduação Stricto Sensu em Ciências da Saúde  
Doutorado Acadêmico-UNIMONTES.

Patrocinador: Não se Aplica.

Coordenador: Janer Aparecida Silveira Soares

Atenção: Antes de aceitar participar desta pesquisa, é importante que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre os procedimentos propostos. Esta declaração descreve o objetivo, metodologia/procedimentos, benefícios, riscos, desconfortos e precauções do estudo. Também descreve os procedimentos alternativos que estão disponíveis a você e o seu direito de sair do estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre os resultados do estudo.

1- Objetivo

1-Objetivo Geral:

Implantar e avaliar a efetividade de um serviço de referência no município de Montes Claros, com o intuito de beneficiar pacientes acometidos pela Sífilis e Toxoplasmose gestacional e congênita.

1.2-Objetivos Específicos:

- Conhecer a prevalência da Sífilis e Toxoplasmose nas gestantes e seus conceitos antes e depois da implantação do serviço.
- Criar protocolos de atendimento aos binômios acometidos pelas patologias em estudo.
- Criar estratégias de educação em saúde para os profissionais que atenderão os binômios e a população alvo do estudo.
- Acompanhar as unidades básicas de saúde na triagem das pacientes e criação de oficinas de estudo a fim de manter as equipes de saúde atualizadas.
- Manter monitoradas as gestantes incluídas no estudo e seguimento do seus conceitos em unidade de referência para atendimento das crianças.

2- Metodologia/Procedimentos

O presente estudo será um ensaio aberto tipo antes e depois e constituirá da população alvo as gestantes e crianças atendidas no período de janeiro de 2018 a janeiro de 2020, cujas mães apresentarem IgM positiva para toxoplasma no primeiro trimestre da gravidez ou àquelas que apresentaram clínica e/ou sorologia positiva para a doença e VDRL e/ou FTA-ABS positivas.

Para coleta dos dados serão utilizados questionários semi-estruturados, com perguntas que ensejam que ensejam respostas curtas e rápidas, sendo a maioria delas previamente testadas em estudos de cunho epidemiológico semelhante. A coleta será realizada pelos pesquisadores.

### 3- Justificativa

Nós não dispomos em nosso Município de uma política de saúde voltada a esta população em especial. As diretrizes do Ministério da Saúde para acompanhamento das gestantes nem sempre são seguidas, justamente por não haver uma política clara e notificação compulsória em todas as doenças de transmissão vertical, ausência da medicação específica nas Unidades de Saúde, diagnóstico complexo, ocasionando um descaso com patologias com tais repercussões no conceito.

### 4- Benefícios

Padronização de abordagem e condutas na população alvo.  
Conhecimento atualizado das equipes de saúde e população assistida sobre as doenças em questão.  
Criação de fluxograma e atendimento dos binômios em um centro de referência, para Sífilis e Toxoplasmose.

### 5- Desconfortos e riscos

Extravio e danos dos prontuários.  
Perda da confidencialidade.  
Ainda desconforto do tempo tomado para a coleta dos dados.

Danos

A pesquisa não trará dano algum aos pacientes e/ou a seus familiares e responsáveis.

### 6- Confidencialidade das informações

Os pesquisadores se comprometem em manter em sigilo de todos os dados que possam identificar os participantes dessa pesquisa. Todos os esforços serão tomados para preservar os dados pessoais dos mesmos, usaremos códigos para que os mesmos não sejam identificados.

### 7- Compensação/indenização

Uma vez que os tratamentos instituídos deverão ser os aprovados pelo Ministério da Saúde do Brasil, não haverá previsão de indenização em situações de não êxito dos mesmos.



- 8- Consentimento: Li e entendi as informações precedentes. Tive oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando meu consentimento para participar nesta pesquisa, até que eu decida o contrário. Receberei uma cópia assinada deste consentimento.

\_\_\_\_\_  
Nome do participante  
Data \_\_\_\_\_  
Nome da testemunha

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante  
Data \_\_\_\_\_  
Assinatura da testemunha

\_\_\_\_\_  
Nome do coordenador da pesquisa

\_\_\_\_\_  
Assinatura do coordenador da pesquisa

\_\_\_\_\_  
Data

ENDEREÇO DO PESQUISADOR: Avenida Floriano Neiva NS, Alto São João.

TELEFONE: (38) 2211-4414

## APÊNDICE D – Toxoplasmose congênita formulário para coleta de dados

<b>Identificação</b>	
Nome do paciente (Iniciais)	PRONT I__I__I__I
Data do nascimento: ___/___/_____	DN:I__I__I__I__I__I
Data do início do acompanhamento no CERDI: ___/___/_____	DATCERDI:I__I__I__I__I__I
Local de residência: (0) zona urbana (1) zona rural	ZONA I__I
Procedência (0) MOC (1) Outro municp Norte Minas	PROCEDENCIA I__I
Sexo: (0) feminino (1) masculino	SEXO I__I
<b>Dados maternos</b>	
Raça/cor da mãe (0) Branca (1) parda (2) preta (3) indígena (4) amarela	RACA/COR I__I
Idade da mãe em anos: _____ (0) + 20 anos (1) até 20 anos	IDADEMAE I__I__I
Escolaridade da mãe em anos: _____	ESC_MAE I__I__I
Número de filhos vivos (0) um (1) 2 (2) +3	NFILHOSVI I__I__I
Número de filhos mortos (natimortos): (0) nenhum (1)1ou+	NFILHOSMORI I__I__I
Número de abortos (0) nenhum (1) 1 ou +	NABORTOS I__I__I
<b>Quanto ao pré-natal</b>	

Fez pré-natal: (0) Sim (1) não	PRE_NATAL I__I
Início do pré-natal em semanas	INIC_PN I__I
Número de consultas Pré-natal (0) 6 ou + (1) menos 6	NUM_CONSULT I__I
Foi orientada sobre profilaxia da doença (0) sim (1) não	PROFILAXIA_TOXO I__I
Consumo alimentos crus (0) não teve (1) ingesta legumes/hortaliças (2) consumo de água não ttda (3) leite cru ou derivados crus.	CONS_ALTS_CRUSI__I
Consumo carnes mal passada (0) não (1) sim	CONSUMO_CARNE_MAL_PASSI__I
Presença de gatos no peridomicílio (0) não (1) sim	PRESENCA_GATOSI__I
Presença de animais no peridomicílio (0) não (1) cães (2) galinhas (3) dois ou mais	PRESENCA_ANIMAISI__I
Manuseio de terra (0) não (1) sim	MANUSEIO_TERRAi__i
Realizou sorologia (0) sim (1) não	REALZ_SOROLOGIAI__I
Data do diagnóstico em trimestre (0) primeiro (1) segundo (2) terceiro (3) sem diagnóstico na gravidez	DATA_DIAGN_TRIMESTREI__I
Repetição da sorologia (0) 3 ou mais (1) até 2 (2) nenhuma	REPET_SOROLOGI__I
Quanto à sorologia IgM (0) negativa (1) positiva (2) não realizada	IGMI__I
Quanto à sorologia IgG (0) negativa (1) positiva (2) não realizada	IGGI__i

Quanto à sorologia IgA (0) negativa (1) positiva (2) não realizada IGAI\_\_I

Foi realizado teste Avidéz? (0) até 16semanas (1) mais 16 semanas (2) NÃO REALIZADA AVIDEZI\_\_i

Resultado do teste Avidéz: (0) alta (1) intermediária (2) baixa (3) não realizada RESULT\_AVIDEZI\_\_I

Foi realizada amniocentese? (0) sim (1) não AMNIOCENTESEI\_\_I

PCR LA (0) negativo (1) positivo (2) não realizado PCR\_LAI\_\_I

Época do tratamento

(0) primeiro trimestre (1) segundo trimestre (2) terceiro trimestre (3) não tratada EPOCA\_TTOI\_\_I

Esquema de tratamento utilizado (0) espiramicina (1) SD+P+AF (2) S/P/AF/SD (3) outro (4) não usou ESQUEMA\_TTOI\_\_I

Tempo de uso da medicação em dias \_\_\_\_\_ TEMPO\_USO\_MEDICI\_\_I

Teve reações adversas ao uso da medicação (0) não (1) sim (2) não tratada REACAO\_ADVERSAI\_\_I

Tipo de reação adversa (0) sem RA (1) TGI (2) hematológica (3) cardiológica (4) dermatite (5) não ttda TIPO\_REACAO\_ADV I\_\_I

### Dados da criança

### Dados da criança

Idade gestacional do RN (0) termo (1) pré-termo (2) pós termo IG\_RNI\_\_I

Peso ao nascer (0) >2500g (1) <2500g	PESO_RN I__I
Medida do perímetro cefálico do RN	PC_RNI__I
Apgar primeiro mim (0) abaixo de 7 (1) acima de 7	APGAR_RNI__I
Achados clínicos ao nascimento (0) assintomático (1) alterações oftalmológicas (2) alt. Neurológicas (3) alt respiratórias (4) hematológicas (5) TGI (6) outras	SINTOMAS_RNI__I
Estrabismo (0) não (1) sim	ESTRABISMO I__
Hepatomegalia (0) não (1) sim	HEPATOI__I
Esplenomegalia (0) não (1) sim	ESPLENOI__I
Calcificações (0) não (1) sim	CALCIFICAI__I
Convulsões (0) não (1) sim	CONVI__I
Hidrocefalia (0) não (1) sim	HIDROCEFALIAI__I
Nistagmo (0) não (1) sim	NISTAGMOI__I
Microcefalia (0) não (1) sim	MICROCEFALIAI__I
Microftalmia (0) não (1) sim	MICROFTALMIAI__i
Quanto À sorologia realizada IgG RN (0) negativa (1) positiva (2) não realizada	IGGI__I
IgM RN (0) negativa (1) positiva (2) NR	IGMI__I

IgA RN (0) negativa (1) positiva (2) NR	IGAI___I
Realizou USTF (0) sim (1) não	USTFI___I
Alterações ao USTF (0) normal (1) calcificações (2) dilatação ventricular (3) microcefalia (4) outras	ALT_USTFI___I
Realizou TC de crânio (0) sim (1) não	TC_CRANIOI___I
Alterações a TC crânio (0) normal (1) calcificações (2) dilatação ventricular (3) microcefalia (4) outras (5) NR	ALT_TCI___I
Fundoscopia (0) realizada (1) não realizada	FO_RNI___I
Alterações em fundo de olho (0) normal (1) retinocoroidite unilat (2) retinoc bilat (3) uveíte (4) outra (5) NR	ALT_FOI___I
Atividade da retinocoroidite se presente (0) sem lesão (1) cicatrizada (2) em atividade (3) não realizada FO	ATV_RETINOCI___I
Localização da lesão ocular (0) sem lesão (1) periférica (2) macular (3) NR	LOCALIZ_LESAO_OLHOI___I
Número de lesões _____	NUM_LESOESI___I
Foi realizada punção Lombar? (0) sim (1) não	PUNC_LOMBARI___I
Exame LCR (0) normal (1) aumento proteínas (2) diminuição glicose (3) aumento de células (4) não realizada	EXAME_LCRI___I
	TEMPO_TTOI___I

Tempo de tratamento em nº dia (0) 365 ou mais (1)180-364 dias (2) menos 180 dias (3) não tratou

ESQUEMA\_TTOI\_\_I

Esquema terapêutico (0) não tratou (1) SD+P+AF (2) outro

REACOES\_ADV\_TTOI\_\_I

Reações adversas comuns (0) nenhuma (1) TGI  
(2) neutropenia (3) leucopenia (4) anemia  
(5) trombocitopenia (6) não tratou

### Seguimento da criança

Perda de seguimento (0) não (1) sim

SEGUIMENTO I\_\_I

Idade negatvação IgG em meses (0) até 6m (1) 6-12 m  
(2) 12meses (3) não negativou

IDADE\_NEGATV\_IGGI\_\_I

Diagnóstico final (0) exposto (1) infectado  
(2) perda do seguimento

DIAGN\_FINAL\_CCAI\_\_I

Apresentação de sequelas

SEQUELAS I\_\_I

(0) não (1) sim (99) S/ informação

Estrabismo (0) não (1) sim

(2) perda segto

ESTRABISMOI\_\_I

Nistagmo (0) não (1) sim

NISTAGMOI\_\_I

Visão subnormal (0) não (1) sim

VISAO\_SUB\_NORMALI\_\_I

Déficit cognitivo (0) não (1) sim

DEFICIT\_COGNITIVOI\_\_I

Surdez (0) não (1) sim

SURDEZI\_\_I

Distúrbio de comportamento (0) não (1) sim

DISTB\_COMPORTI\_\_I

## APÊNDICE E – Sífilis congênita formulário para coleta de dados

<b>Identificação</b>		PRONT I__I__I__I
Nome do paciente (Iniciais)		
Data do nascimento: __/__/_____		DN:I__I__I__I__I__I
Data do início do acompanhamento no CERDI: __/__/_____		DATCERDI:I__I__I__I__I__I
Local de residência:		ZONA I__I
(0) zona urbana (1) zona rural		
Sexo:		SEXO I__I
(0) feminino (1) masculino		
Raça/cor da mãe		RACA/COR I__I
(0) Branca (1) parda (2) preta (3) indígena (4) amarela		
<b>Dados maternos</b>		
Idade da mãe em anos: _____		IDADEMAE I__I__I
Escolaridade da mãe em anos: _____		ESC_MAE I__I__I
Número de filhos vivos _____		NFILHOSVI I__I__I
Número de filhos mortos (natimortos): _____		NFILHOSMORI I__I__I
Número de abortos _____		NABORTOS I__I__I
Estado civil		ESTCIVILI__I
(0) casada/união estável (1) solteira/separada/divorciada/viúva		
Ocupação da mãe		OCUPACAO I__I



(0) do lar (1) estudante (2) trabalha fora do lar

### Comportamento de risco da mãe e parceiro

Quanto ao número de parceiros na gestação NUM\_PARCEI 1\_\_1

(0) um parceiro (1) Sem parceiro fixo

(2) mais de um parceiro na gestação atual (99) s/ informação

Comportamento de risco na gravidez

(0) sem comportamento de risco (1) com comportamento de risco COMPORT\_RISCOI\_\_1

Uso de álcool na gestação (uma dose ou uma lata/dia)

(0) Não (1) Sim ALCOOL I\_\_I

Uso de crack CRACK I\_\_I

(0) Não (1) Sim

Uso de cocaína COCA I\_\_I

(0) Não (1) sim

Uso de cigarros CIGARRO

(0) Não (1) sim 1\_\_1

Quanto ao parceiro Presidiário PARC\_PRES I\_\_1

(0) Não (1) sim

### Quanto ao pré-natal

Fez pré-natal

(0) Sim (1) não PRE\_NATAL 1\_\_1

Número de consultas NUM\_CONSULT I\_\_I

Momento do diagnóstico MOMENTO\_DIAG I\_\_I

(0) antes da gestação (1) durante pré-natal

(2) no momento do parto (3) após parto

Época do tratamento EPOCA\_TTO I\_\_I

(0) Antes do pré-natal (1) primeiro TRI (2) segundo TRI (3)

terceiro TRI (4) últimos 30 dias antes do parto (5) pós-parto

(6) não tratada (7) tratada mais de uma vez na mesma gestação

Tratamento realizado na mãe TTO\_REALIZ I\_\_I

(0) Penicilina benzatina 7.200.000U/3 doses (1) Penicilina Benzatina 4.800.000U/2 doses (2) 2.400.000 (3) Ceftriaxona 1g IV/IM 1x/dia 8-10 dias (4) outro medicamento (5) não tratada na gestação.

Idade de realização do primeiro VDRL

VDRL\_1 I\_\_I

(0) Primeiro trimestre (1) segundo trimestre (2) terceiro trimestre (3) Não realizado

Titulação do primeiro VDRL

TIT\_VDRL1 I\_\_I\_\_I\_\_I

\_\_\_\_:\_\_\_\_\_

Idade de realização do segundo VDRL

VDRL\_2 I\_\_I

(0) Primeiro trimestre (1) segundo trimestre (2) terceiro trimestre (3) não realizado

Titulação do segundo VDRL

TIT\_VDRL2 I\_\_I\_\_I\_\_I

\_\_\_\_:\_\_\_\_\_

Quantas vezes o exame foi repetido?

EXAME\_REP I\_\_I

\_\_\_\_\_ vezes

VDRL no momento do parto Titulação

VDRL\_PARTO I\_\_I\_\_I

\_\_\_\_:\_\_\_\_\_

O pai da criança foi tratado?

TTO\_PAI I\_\_I

(0) Sim (1) não

Tratamento utilizado pelo pai

MEDICAMENT\_PAI I\_\_I

(0) Penicilina benzatina 7.200.000U/3 doses (1) Penicilina Benzatina 4.800.000U/2 doses (2) 2.400.000 (3) Ceftriaxona 1g IV/IM 1x/dia 8-10 dias (4) outro medc (5) não tratado

A mãe foi tratada na maternidade

TTO\_MAE\_MATERNI\_\_I

(0) Não (1) sim

Tratamento instituído na maternidade

TIPO\_TTO\_MATERNI\_\_I

(0) Não tratada (1) Penicilina benzatina 7.200.000U/3 doses (2) Penicilina Benzatina 4.800.000U/2 doses (3) 2.400.000 (4) Ceftriaxona 1g IV/IM 1x/dia 8-10 dias (5) outro medicamento

Mãe com co-morbidades?

CO\_MORBID\_MAE I\_\_I

(0) Não (1) HIV (2) Hepatite B (3) Hepatite C (4) outra  
infeciosa

Via de parto

VIA\_PARTO I\_\_I

(0) Natural (1) cesárea (2) fórceps (99) s/ informação

### Dados da criança

Peso ao nascimento em gramas

PESO\_RN I\_\_I\_\_I\_\_I

Vitalidade do RN (nota Apgar primeiro minuto)

APGAR I\_\_I

Idade gestacional ao nascimento (semanas)

IG\_RN I\_\_I

(0) Termo (1) pré-termo (2) pós-termo

Intercorrências ao nascimento

INTERC\_RN I\_\_I

(0) Não (1) sim

Tipo de intercorrência

TIPO\_INTERC I\_\_I

(0) sem intercorrência (1) respiratória (2) hematológica (3)  
ortopédica (4) neurológica

Foi realizado VDRL ao nascimento

VDRL\_RN I\_\_I

(0) Sim (1) não

Título do VDRL

I\_\_I\_\_I

\_\_\_\_\_:

Realizada punção lombar

PUNCAO\_LOMB I\_\_I

(0) Sim (1) não

Presença de alteração no LCR

PRES\_ALT\_LCR I\_\_I

(0) Sem alterações (1) com alterações (2) não realizada

Tipo de alterações no LCR

TIPO\_ALT\_LCR I\_\_I

(0) Sem alterações (1) proteínas (2) leucócitos (3) VDRL+ (4)  
duas ou mais alterações simultaneamente (5) NR

Foi realizado RX ossos longos

I\_\_I

(0) Sim (1) não

Alterações ao RX de ossos longos

ALT\_RX\_OSSO I\_\_I

(0) Sem alterações (1) periostite (2) metafisite  
(3) outra (4) NR

O RN foi tratado na maternidade RN\_TTDO\_MATER 1\_\_1

(0) Não (1) sim

Tratamento realizado no RN TTO\_RN 1\_\_1

(0) Não tratou

(1) Penicilina G criatalina (100.000U/K/dia-  
150.000U/K/dia) 10-14 dias

(2) Penicilina G procaina 50.000U/K/dia, 10 dias

(3) Penicilina benzatina 50.000U/K/dia dose única

(4) Ceftriaxona 25-50mg/k/dia (10-14 dias se neuro  
75mg/K)

(5) Ampicilina (100-200mg/K/dia) 10-14 dias

Alta com a mãe (0) não (1) sim ALTAMAE 1\_\_1

Se não o

motivo \_\_\_\_\_

### Seguimento da criança

VDRL 30 dias ou primeiro após alta VDRL1 1\_\_1

Idade em meses DV da realização primeiro exame-----

(0) Negativo (1) positivo (99) perda seguimento

VDRL 3 meses ou o segundo após alta VDRL 2 1\_\_1

Idade em meses DV da realização do exame -----

(0) Negativo (1) positivo (99) perda seguimento

VDRL 6 meses ou o terceiro após alta VDRL 3 1\_\_1

Idade em meses da realização do exame.....

(0) Negativo (1) positivo (2) não realizado (99) perda de  
seguimento

VDRL 12 meses ou o quarto após alta VDRL4 1\_\_1

Idade em meses da realização do exame-----

(0) Negativo (1) positivo (2) não realizado (99) perda de  
seguimento

Houve necessidade de retratamento? NECESS\_RETRAT 1\_\_1

(0) Não (1) sim (99) perda seguimento

FTA-ABS de 18 meses FTA\_ABS 1\_\_1

(0) Negativo (1) positivo (2) NR (99) perda seguimento

Perda de seguimento

SEGUIMENTO I\_\_I

(0) não (1) sim

Apresentação de sequelas

SEQUELAS I\_\_I

(0) não (1) sim (99) S/ informação

Tipo de sequelas

TIPO\_SEQUEL I\_\_I

(0) Sem sequelas (1) neurológicas (2) cognitivas (3) auditivas

(4) oftalmológicas (99) s/ informação

Conclusão do caso segundo CDC modificado 2014 SC

COCLUSAO I\_\_I

(0) Diagnóstico improvável (1) Diag possível (2) Diag provável

(3) Diag Altamente provável (4) Diag definitivo

APÊNDICE F – Instrumento de avaliação de conhecimento e medidas preventivas contra a toxoplasmose por gestantes (Questionário avaliado por expert e especialistas)

*Prezada senhora, esse questionário **não será identificado** e suas respostas servirão como instrumento para elaboração de medidas educativas sobre uma infecção: “Toxoplasmose”.*

*Para cada um dos itens desse documento existe uma afirmação sobre Toxoplasmose e medidas preventivas durante a gravidez. Por favor, assinale para cada um o número que corresponde à sua percepção sobre a frase estar correta ou errada.*

**Marque com um X apenas uma resposta em cada número.**

1. A Toxoplasmose é uma infecção causada por um parasita, que em nosso meio é conhecida como “doença do gato”.

- (1) Tenho certeza que está correto.
- (2) Acho que está correto.
- (3) Não sei se está certo ou errado.
- (4) Acho que está errado.
- (5) Tenho certeza que está errado.

**Avaliação do Expert:**

- ( ) A questão é muito relevante
- ( ) A questão é relevante
- ( ) A questão é pouco relevante
- ( ) A questão é irrelevante

A questão está bem redigida e clara?

- ( ) sim
- ( ) não

Sugestão: \_\_\_\_\_

2. Lavar as mãos antes das refeições evita a contaminação com a toxoplasmose.

- (1) Tenho certeza que está correto.
- (2) Acho que está correto.
- (3) Não sei se está certo ou errado.
- (4) Acho que está errado.
- (5) Tenho certeza que está errado.

**Avaliação do Expert:**

- A questão é muito relevante  
 A questão é relevante  
 A questão é pouco relevante  
 A questão é irrelevante

A questão está bem redigida e clara?

- sim  
 não

Sugestão: \_\_\_\_\_

3. Beber água tratada, filtrada e/ou fervida evita a contaminação com a toxoplasmose.

- (1) Tenho certeza que está correto  
 (2) acho que está correto  
 (3) não sei se está certo ou errado  
 (4) acho que está errado  
 (5) tenho certeza que está errado.

**Avaliação do Expert:**

- A questão é muito relevante  
 A questão é relevante  
 A questão é pouco relevante  
 A questão é irrelevante

A questão está bem redigida e clara?

- sim  
 não

Sugestão \_\_\_\_\_

4. Usar a mesma faca sem lavá-la durante o uso para cortar carnes, vegetais e frutas favorece a contaminação da Toxoplasmose.

- (1) Tenho certeza que está correto  
 (2) acho que está correto  
 (3) não sei se está certo ou errado  
 (4) acho que está errado  
 (5) tenho certeza que está errado.

**Avaliação do Expert:**

- A questão é muito relevante  
 A questão é relevante  
 A questão é pouco relevante  
 A questão é irrelevante

A questão está bem redigida e clara?

- sim

não

Sugestão: \_\_\_\_\_

5. Comer carne vermelha crua ou mal passada (ex: churrasco, quibe crú) é uma forma frequente de adquirir Toxoplasmose.

- (1) Tenho certeza que está correto
- (2) acho que está correto
- (3) não sei se está certo ou errado
- (4) acho que está errado
- (5) tenho certeza que está errado.

**Avaliação do Expert:**

- A questão é muito relevante
- A questão é relevante
- A questão é pouco relevante
- A questão é irrelevante

A questão está bem redigida e clara?

- sim
- não

Sugestão: \_\_\_\_\_

6. Comer frutas e hortaliças crus sem lavá-las previamente é uma forma de adquirir a Toxoplasmose.

- (1) Tenho certeza que está correto
- (2) acho que está correto
- (3) não sei se está certo ou errado
- (4) acho que está errado
- (5) tenho certeza que está errado.

**Avaliação do Expert:**

- A questão é muito relevante
- A questão é relevante
- A questão é pouco relevante
- A questão é irrelevante

A questão está bem redigida e clara?

- sim
- não

Sugestão: \_\_\_\_\_

7. O congelamento e o descongelamento de alimentos contaminados eliminam o risco de contaminação com a Toxoplasmose.

- (1) Tenho certeza que está correto



- (2) acho que está correto
- (3) não sei se está certo ou errado
- (4) acho que está errado
- (5) tenho certeza que está errado.

**Avaliação do Expert:**

- A questão é muito relevante
- A questão é relevante
- A questão é pouco relevante
- A questão é irrelevante

A questão está bem redigida e clara?

- sim
- não

Sugestão: \_\_\_\_\_

8. Ao consumir leite cru não fervido ou pasteurizado e queijo fresco mulheres grávidas podem se contaminar com toxoplasmose.

- (1) Tenho certeza que está correto
- (2) acho que está correto
- (3) não sei se está certo ou errado
- (4) acho que está errado
- (5) tenho certeza que está errado.

**Avaliação do Expert:**

- A questão é muito relevante
- A questão é relevante
- A questão é pouco relevante
- A questão é irrelevante

A questão está bem redigida e clara?

- sim
- não

Sugestão: \_\_\_\_\_

9. O consumo de salame, presunto e similares estão associados ao risco de contrair Toxoplasmose.

- (1) Tenho certeza que está correto
- (2) acho que está correto
- (3) não sei se está certo ou errado
- (4) acho que está errado
- (5) tenho certeza que está errado.

**Avaliação do Expert:**

- A questão é muito relevante
- A questão é relevante

- A questão é pouco relevante  
 A questão é irrelevante

A questão está bem redigida e clara?

- sim  
 não

Sugestão: \_\_\_\_\_

10. A Toxoplasmose pode ser causada pela ingestão de carne bovina, suína, de frango e de carneiro/cabra/bode.

- (1) Tenho certeza que está correto  
(2) acho que está correto  
(3) não sei se está certo ou errado  
(4) acho que está errado  
(5) tenho certeza que está errado.

**Avaliação do Expert:**

- A questão é muito relevante  
 A questão é relevante  
 A questão é pouco relevante  
 A questão é irrelevante

A questão está bem redigida e clara?

- sim  
 não

Sugestão: \_\_\_\_\_

11. Manipular carnes cruas (picar a carne) sem luvas pode facilitar a contaminação com Toxoplasmose.

- (1) Tenho certeza que está correto  
(2) acho que está correto  
(3) não sei se está certo ou errado  
(4) acho que está errado  
(5) tenho certeza que está errado.

**Avaliação do Expert:**

- A questão é muito relevante  
 A questão é relevante  
 A questão é pouco relevante  
 A questão é irrelevante

A questão está bem redigida e clara?

- sim  
 não

Sugestão: \_\_\_\_\_

12. Para evitar contaminação com a toxoplasmose, as tábuas de cortar carne devem ser bem lavadas antes de serem utilizadas.

- (1) Tenho certeza que está correto
- (2) acho que está correto
- (3) não sei se está certo ou errado
- (4) acho que está errado
- (5) tenho certeza que está errado.

**Avaliação do Expert:**

- ( ) A questão é muito relevante
- ( ) A questão é relevante
- ( ) A questão é pouco relevante
- ( ) A questão é irrelevante

A questão está bem redigida e clara?

- ( ) sim
- ( ) não

Sugestão: \_\_\_\_\_

13. Consumir ovos crus é uma forma de contrair Toxoplasmose.

- (1) Tenho certeza que está correto
- (2) acho que está correto
- (3) não sei se está certo ou errado
- (4) acho que está errado
- (5) tenho certeza que está errado.

**Avaliação do Expert:**

- ( ) A questão é muito relevante
- ( ) A questão é relevante
- ( ) A questão é pouco relevante
- ( ) A questão é irrelevante

A questão está bem redigida e clara?

- ( ) sim
- ( ) não

Sugestão: \_\_\_\_\_

14. Cuidar do jardim ou limpar caixas de areia com fezes de animais sem luvas, predispõe à Toxoplasmose.

- (1) Tenho certeza que está correto
- (2) acho que está correto
- (3) não sei se está certo ou errado
- (4) acho que está errado
- (5) tenho certeza que está errado.

**Avaliação do Expert:**

- A questão é muito relevante  
 A questão é relevante  
 A questão é pouco relevante  
 A questão é irrelevante

A questão está bem redigida e clara?

- sim  
 não

Sugestão: \_\_\_\_\_

15. Ter gatos em casa ou nas redondezas, favorece contrair a Toxoplasmose.

- (1) Tenho certeza que está correto  
 (2) acho que está correto  
 (3) não sei se está certo ou errado  
 (4) acho que está errado  
 (5) tenho certeza que está errado.

**Avaliação do Expert:**

- A questão é muito relevante  
 A questão é relevante  
 A questão é pouco relevante  
 A questão é irrelevante

A questão está bem redigida e clara?

- sim  
 não

Sugestão: \_\_\_\_\_

16. Alimentar gatos domésticos com ração é uma medida que ajuda a prevenir a Toxoplasmose.

- (1) Tenho certeza que está correto  
 (2) acho que está correto  
 (3) não sei se está certo ou errado  
 (4) acho que está errado  
 (5) tenho certeza que está errado.

**Avaliação do Expert:**

- A questão é muito relevante  
 A questão é relevante  
 A questão é pouco relevante  
 A questão é irrelevante

A questão está bem redigida e clara?

- sim

não

Sugestão: \_\_\_\_\_

17. Após brincar ou afagar animais domésticos é importante lavar bem as mãos para evitar contrair a Toxoplasmose.

- (1) Tenho certeza que está correto
- (2) acho que está correto
- (3) não sei se está certo ou errado
- (4) acho que está errado
- (5) tenho certeza que está errado.

**Avaliação do Expert:**

- A questão é muito relevante
- A questão é relevante
- A questão é pouco relevante
- A questão é irrelevante

A questão está bem redigida e clara?

- sim
- não

Sugestão: \_\_\_\_\_

18. Fazer o exame de Toxoplasmose antes de engravidar é muito importante, pois a presença de exame positivo para a doença pode funcionar como uma forma de resistência à infecção durante a gravidez.

- (1) Tenho certeza que está correto
- (2) acho que está correto
- (3) não sei se está certo ou errado
- (4) acho que está errado
- (5) tenho certeza que está errado.

**Avaliação do Expert:**

- A questão é muito relevante
- A questão é relevante
- A questão é pouco relevante
- A questão é irrelevante

A questão está bem redigida e clara?

- sim
- não

Sugestão: \_\_\_\_\_

19. Mulheres que são contaminadas com Toxoplasmose durante a gravidez podem contaminar seus bebês com a doença.

- (1) Tenho certeza que está correto
- (2) acho que está correto
- (3) não sei se está certo ou errado
- (4) acho que está errado

**Avaliação do Expert:**

- A questão é muito relevante
- A questão é relevante
- A questão é pouco relevante
- A questão é irrelevante

A questão está bem redigida e clara?

- sim
- não

Sugestão: \_\_\_\_\_

20. Ao contrair a Toxoplasmose durante a gravidez, a mulher pode não apresentar nenhuma manifestação da doença.

- (1) Tenho certeza que está correto
- (2) acho que está correto
- (3) não sei se está certo ou errado
- (4) acho que está errado
- (5) tenho certeza que está errado.

**Avaliação do Expert:**

- A questão é muito relevante
- A questão é relevante
- A questão é pouco relevante
- A questão é irrelevante

A questão está bem redigida e clara?

- sim
- não

Sugestão: \_\_\_\_\_

21. Os sintomas da Toxoplasmose durante a gravidez são semelhantes a um resfriado e a mulher pode também apresentar algumas “ínguas” na parte de trás do pescoço.

- (1) Tenho certeza que está correto
- (2) acho que está correto
- (3) não sei se está certo ou errado
- (4) acho que está errado
- (5) tenho certeza que está errado.

**Avaliação do Expert:**

- A questão é muito relevante
- A questão é relevante

- A questão é pouco relevante
- A questão é irrelevante

A questão está bem redigida e clara?

- sim
- não

Sugestão: \_\_\_\_\_

22. Gestantes que tiverem exames positivos para Toxoplasmose durante a gravidez deverão ser avaliadas por médico imediatamente e podem necessitar de tratamento.

- (1) Tenho certeza que está correto
- (2) acho que está correto
- (3) não sei se está certo ou errado
- (4) acho que está errado
- (5) tenho certeza que está errado.

**Avaliação do Expert:**

- A questão é muito relevante
- A questão é relevante
- A questão é pouco relevante
- A questão é irrelevante

A questão está bem redigida e clara?

- sim
- não

Sugestão: \_\_\_\_\_

23. Gestantes que tiverem exames negativos para Toxoplasmose durante a gravidez devem repetir os exames ao longo da gravidez e evitar as formas de adquirir a infecção.

- (1) Tenho certeza que está correto.
- (2) acho que está correto
- (3) não sei se está certo ou errado
- (4) acho que está errado
- (5) tenho certeza que está errado.

**Avaliação do Expert:**

- A questão é muito relevante
- A questão é relevante
- A questão é pouco relevante
- A questão é irrelevante

A questão está bem redigida e clara?

- sim
- não

Sugestão: \_\_\_\_\_

24. Crianças nascidas com Toxoplasmose nem sempre apresentarão problemas ao nascimento.

- (1) Tenho certeza que está correto
- (2) acho que está correto
- (3) não sei se está certo ou errado
- (4) acho que está errado
- (5) tenho certeza que está errado.

**Avaliação do Expert:**

- ( ) A questão é muito relevante
- ( ) A questão é relevante
- ( ) A questão é pouco relevante
- ( ) A questão é irrelevante

A questão está bem redigida e clara?

- ( ) sim
- ( ) não

Sugestão: \_\_\_\_\_

25. O “teste do pezinho” é um dos exames que pode ser realizado para identificar a Toxoplasmose no recém-nascido.

- (1) Tenho certeza que está correto
- (2) acho que está correto
- (3) não sei se está certo ou errado
- (4) acho que está errado
- (5) tenho certeza que está errado.

**Avaliação do Expert:**

- ( ) A questão é muito relevante
- ( ) A questão é relevante
- ( ) A questão é pouco relevante
- ( ) A questão é irrelevante

A questão está bem redigida e clara?

- ( ) sim
- ( ) não

Sugestão: \_\_\_\_\_

26. A criança que nasceu com Toxoplasmose pode manifestar a doença muitos anos após o nascimento.

- (1) Tenho certeza que está correto
- (2) acho que está correto
- (3) não sei se está certo ou errado
- (4) acho que está errado
- (5) tenho certeza que está errado.



**Avaliação do Expert:**

- A questão é muito relevante  
 A questão é relevante  
 A questão é pouco relevante  
 A questão é irrelevante

A questão está bem redigida e clara?

- sim  
 não

Sugestão: \_\_\_\_\_

27. Crianças que contraíram Toxoplasmose na gravidez precisam ser acompanhadas por médico e podem precisar de intervenções de várias especialidades (Ex: fisioterapia, fonoaudiologia, neurologia, oftalmologia)

- (1) Tenho certeza que está correto  
(2) acho que está correto  
(3) não sei se está certo ou errado  
(4) acho que está errado  
(5) tenho certeza que está errado.

**Avaliação do Expert:**

- A questão é muito relevante  
 A questão é relevante  
 A questão é pouco relevante  
 A questão é irrelevante

A questão está bem redigida e clara?

- sim  
 não

Sugestão: \_\_\_\_\_

28. Quando uma criança é contaminada com toxoplasmose durante a gravidez, pode apresentar principalmente alterações nos olhos e alterações neurológicas tais como convulsões e atraso no desenvolvimento.

- (1) Tenho certeza que está correto  
(2) acho que está correto  
(3) não sei se está certo ou errado  
(4) acho que está errado  
(5) tenho certeza que está errado.

**Avaliação do Expert:**

- A questão é muito relevante  
 A questão é relevante  
 A questão é pouco relevante

A questão é irrelevante

A questão está bem redigida e clara?

sim

não

Sugestão: \_\_\_\_\_

APÊNDICE G – Instrumento de avaliação de conhecimento e medidas preventivas contra a toxoplasmose por gestantes

*Prezada senhora, esse questionário **não será identificado** e suas respostas servirão como instrumento para elaboração de medidas educativas sobre uma infecção: “Toxoplasmose”.*

*Para cada um dos itens desse documento existe uma afirmação sobre Toxoplasmose e medidas preventivas durante a gravidez. Por favor, assinale para cada um o número que corresponde à sua percepção sobre a frase estar correta ou errada.*

*A palavra **evitar** significa: “fugir de uma situação desagradável, escapar de um perigo.”*

*A palavra **favorece** significa: “beneficiar, proteger”*

*A palavra **facilita** significa: “simplificar, ajudar, favorecer, contribuir”*

**Inicialmente, gostaríamos que você respondesse às seguintes questões:**

1) Qual é a sua idade?

\_\_\_\_\_ anos

2) Até quando estudou? Sua escolaridade.

\_\_\_\_\_

3) Quantas pessoas moram na mesma casa que você?

\_\_\_\_\_ pessoas

4) Essa é sua primeira gravidez?

( ) Sim      ( ) Não

5) Se não for a primeira gravidez, quantas vezes já esteve grávida?

\_\_\_\_\_ vezes

6) Quantos cômodos têm a casa em que você mora?

\_\_\_\_\_ cômodos

- 7) Está fazendo acompanhamento pré-natal:
- ( ) pelo SUS (sistema público)
  - ( ) por convênio ou particular (sistema privado)
  - ( ) pelos dois.

**Agora, marque com um X apenas uma resposta em cada número.**

Q1. A Toxoplasmose é uma infecção causada por um parasita e em nosso meio é conhecida como “doença do gato”.

- (1) Tenho certeza que está correto.
- (2) Acho que está correto.
- (3) Não sei se está certo ou errado.
- (4) Acho que está errado.
- (5) Tenho certeza que está errado.

Q2. Lavar as mãos antes das refeições evita a contaminação com a toxoplasmose.

- (1) Tenho certeza que está correto.
- (2) Acho que está correto.
- (3) Não sei se está certo ou errado.
- (4) Acho que está errado.
- (5) Tenho certeza que está errado.

Q3. Consumir água de mina ou cisterna constitui risco para contrair Toxoplasmose.

- (1) Tenho certeza que está correto.
- (2) Acho que está correto.
- (3) Não sei se está certo ou errado.
- (4) Acho que está errado.
- (5) Tenho certeza que está errado.

Q4. Usar a mesma faca sem lavá-la durante o uso para cortar carnes, vegetais e frutas favorece a contaminação da Toxoplasmose.

- (1) Tenho certeza que está correto.
- (2) Acho que está correto.
- (3) Não sei se está certo ou errado.
- (4) Acho que está errado.
- (5) Tenho certeza que está errado.

Q5. Comer carne vermelha crua ou mal passada (ex: churrasco, quibe cru) é uma forma frequente de adquirir Toxoplasmose.

- (1) Tenho certeza que está correto.
- (2) Acho que está correto.
- (3) Não sei se está certo ou errado.
- (4) Acho que está errado.
- (5) Tenho certeza que está errado.

Q6. Comer frutas e hortaliças cruas sem lavá-las previamente é uma forma de adquirir a Toxoplasmose.

- (1) Tenho certeza que está correto.
- (2) Acho que está correto.
- (3) Não sei se está certo ou errado.
- (4) Acho que está errado.
- (5) Tenho certeza que está errado.

Q7. O congelamento e o descongelamento de alimentos contaminados eliminam o risco de contaminação com a Toxoplasmose.

- (1) Tenho certeza que está correto.
- (2) Acho que está correto.
- (3) Não sei se está certo ou errado.
- (4) Acho que está errado.
- (5) Tenho certeza que está errado.

Q8. Ao consumir leite cru não fervido ou pasteurizado e queijo fresco, mulheres grávidas podem se contaminar com toxoplasmose.

- (1) Tenho certeza que está correto.
- (2) Acho que está correto.
- (3) Não sei se está certo ou errado.
- (4) Acho que está errado.
- (5) Tenho certeza que está errado.

Q9. O consumo de salame, presunto e similares favorecem contrair Toxoplasmose.

- (1) Tenho certeza que está correto.
- (2) Acho que está correto.
- (3) Não sei se está certo ou errado.
- (4) Acho que está errado.
- (5) Tenho certeza que está errado.

Q10. Comer carne de boi/vaca, porco, frango, carneiro, cabra/bode mal cozidos favorecem a Toxoplasmose.

- (1) Tenho certeza que está correto.
- (2) Acho que está correto.
- (3) Não sei se está certo ou errado.
- (4) Acho que está errado.
- (5) Tenho certeza que está errado.

Q11. Manipular carnes cruas (picar a carne) sem luvas pode facilitar a contaminação com Toxoplasmose.

- (1) Tenho certeza que está correto.
- (2) Acho que está correto.
- (3) Não sei se está certo ou errado.
- (4) Acho que está errado.
- (5) Tenho certeza que está errado.

Q12. Para evitar contaminação com a Toxoplasmose, as tábuas de cortar carne devem ser bem lavadas antes de serem utilizadas.

- (1) Tenho certeza que está correto.
- (2) Acho que está correto.
- (3) Não sei se está certo ou errado.
- (4) Acho que está errado.
- (5) Tenho certeza que está errado.

Q13. Consumir ovos crus é uma forma de contrair Toxoplasmose.

- (1) Tenho certeza que está correto.
- (2) Acho que está correto.
- (3) Não sei se está certo ou errado.
- (4) Acho que está errado.
- (5) Tenho certeza que está errado.

Q14. Cuidar do jardim ou limpar caixas de areia com fezes de animais sem luvas, facilita contrair Toxoplasmose.

- (1) Tenho certeza que está correto.
- (2) Acho que está correto.
- (3) Não sei se está certo ou errado.
- (4) Acho que está errado.
- (5) Tenho certeza que está errado.

Q15. Ter gatos em casa ou nas redondezas, favorece contrair a Toxoplasmose.

- (1) Tenho certeza que está correto.
- (2) Acho que está correto.
- (3) Não sei se está certo ou errado.
- (4) Acho que está errado.
- (5) Tenho certeza que está errado.

Q16. Alimentar gatos domésticos com ração é uma medida que ajuda evitar a Toxoplasmose.

- (1) Tenho certeza que está correto.
- (2) Acho que está correto.
- (3) Não sei se está certo ou errado.
- (4) Acho que está errado.
- (5) Tenho certeza que está errado.

Q17. Após brincar ou afagar animais domésticos é importante lavar bem as mãos para evitar contrair a Toxoplasmose.

- (1) Tenho certeza que está correto.
- (2) Acho que está correto.
- (3) Não sei se está certo ou errado.
- (4) Acho que está errado.
- (5) Tenho certeza que está errado.

Q18. Fazer o exame de Toxoplasmose antes de engravidar é muito importante, pois a presença de exame positivo para a doença pode indicar uma forma de resistência à infecção durante a gravidez.

- (1) Tenho certeza que está correto.
- (2) Acho que está correto.
- (3) Não sei se está certo ou errado.
- (4) Acho que está errado.
- (5) Tenho certeza que está errado.

Q19. Mulheres que são contaminadas com Toxoplasmose durante a gravidez podem contaminar seus bebês com a doença.

- (1) Tenho certeza que está correto.
- (2) Acho que está correto.
- (3) Não sei se está certo ou errado.
- (4) Acho que está errado.
- (5) Tenho certeza que está errado.

Q20. Ao contrair a Toxoplasmose durante a gravidez, a mulher pode não apresentar nenhuma manifestação da doença.

- (1) Tenho certeza que está correto.
- (2) Acho que está correto.
- (3) Não sei se está certo ou errado.
- (4) Acho que está errado.
- (5) Tenho certeza que está errado.

Q21. Sintomas da Toxoplasmose durante a gravidez são semelhantes a um resfriado e a mulher pode também apresentar algumas “ínguas” na parte de trás do pescoço.

- (1) Tenho certeza que está correto.
- (2) Acho que está correto.
- (3) Não sei se está certo ou errado.
- (4) Acho que está errado.
- (5) Tenho certeza que está errado.

Q22. Gestantes que tiverem exames positivos para Toxoplasmose durante a gravidez deverão ser avaliadas por médico imediatamente e podem necessitar de tratamento.

- (1) Tenho certeza que está correto.
- (2) Acho que está correto.
- (3) Não sei se está certo ou errado.
- (4) Acho que está errado.
- (5) Tenho certeza que está errado.

Q23. Gestantes que tiverem exames negativos para Toxoplasmose durante a gravidez devem repetir os exames ao longo da gravidez e evitar as formas de adquirir a infecção.

- (1) Tenho certeza que está correto.

- (2) Acho que está correto.
- (3) Não sei se está certo ou errado.
- (4) Acho que está errado.
- (5) Tenho certeza que está errado.

Q24. Crianças nascidas com Toxoplasmose nem sempre apresentarão problemas ao nascimento.

- (1) Tenho certeza que está correto.
- (2) Acho que está correto.
- (3) Não sei se está certo ou errado.
- (4) Acho que está errado.
- (5) Tenho certeza que está errado.

Q25. O “teste do pezinho” é um dos exames que pode ser realizado para identificar a Toxoplasmose no recém-nascido.

- (1) Tenho certeza que está correto.
- (2) Acho que está correto.
- (3) Não sei se está certo ou errado.
- (4) Acho que está errado.
- (5) Tenho certeza que está errado.

Q26. A criança que nasceu com Toxoplasmose pode manifestar a doença muitos anos após o nascimento.

- (1) Tenho certeza que está correto.
- (2) Acho que está correto.
- (3) Não sei se está certo ou errado.
- (4) Acho que está errado.
- (5) Tenho certeza que está errado.

Q27. Crianças que contraíram Toxoplasmose na gravidez precisam ser acompanhadas por médico e podem precisar de intervenções de várias especialidades (Ex: fisioterapia, fonoaudiologia, neurologia, oftalmologia)

- (1) Tenho certeza que está correto.
- (2) Acho que está correto.
- (3) Não sei se está certo ou errado.



## ANEXOS

## ANEXO A- Provação no CEPEX



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS  
CONSELHO DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO



## RESOLUÇÃO Nº. 007 - CEPEX/2019

Aprova o Projeto Avaliação de um Programa de Atenção aos Pacientes Expostos à Sífilis e Toxoplasmose na Gestação e Congênita.

O Reitor e Presidente do Conselho de Ensino, Pesquisa e Extensão da Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes), **Professor ANTONIO ALVIMAR SOUZA**, no uso das atribuições que lhe são conferidas pelo Estatuto e Regimento Geral vigentes, e considerando:

o Parecer nº. 003/2019 da Câmara de Pesquisa;  
a aprovação do Departamento de Saúde da Mulher e da Criança;  
a aprovação do Conselho de Ensino, Pesquisa e Extensão (CEPEX), em sessão plenária do dia 20/02/2019,

## RESOLVE:

**Art. 1º APROVAR** o Projeto Avaliação de um Programa de Atenção aos Pacientes Expostos à Sífilis e Toxoplasmose na Gestação e Congênita, a ser realizado no período de fevereiro/2019 a janeiro/2021, composto pelos seguintes membros:

MEMBROS	MASP	DEPARTAMENTO	FUNÇÃO	CARGA HORÁRIA
ANTONIO PRATES CALDEIRA	1046669-6	Saúde da Mulher e da Criança	Coordenador	---
ANA PAULA FERREIRA HOLZMANN	1046653-0	Enfermagem	Professora	05
JANER APARECIDA SILVEIRA SOARES	1045734-9	Saúde da Mulher e da Criança	Professora	14
ANDRÉ AUGUSTO DIAS SILVEIRA	---	---	Acadêmico	---
BÁRBARA BISPO SILVA ALVES	---	---	Acadêmica	---

**Art. 2º** Os recursos necessários para a execução do projeto de que trata o artigo anterior, referente à utilização de infraestrutura e logística, só serão disponibilizados pela Universidade a partir de planejamento prévio e de acordo com a sua capacidade orçamentária e financeira.

**Art. 3º** Revogadas as disposições em contrário, esta Resolução entrará em vigor nesta data.

Registre-se. Divulgue-se. Cumpra-se.

Reitoria da Universidade Estadual de Montes Claros, 20 de fevereiro de 2019.

*Professor Antonio Alvimar Souza*  
REITOR E PRESIDENTE DO CONSELHO DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO

## ANEXO B- Comitê de Ética em Pesquisa

**Título da Pesquisa:** Avaliação de um programa de atenção aos pacientes expostos à sífilis e toxoplasmose na gestação e congênita

**Pesquisador Responsável:** JANER APARECIDA SILVEIRA SOARES

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 73134517.9.0000.5146

**Submetido em:** 27/09/2017

**Instituição Proponente:** Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES

**Situação da Versão do Projeto:** Aprovado

**Localização atual da Versão do Projeto:** Pesquisador Responsável

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio



ANEXO C- Autorização para realização de pesquisa pelo município de Montes Claros-MG



**Prefeitura de Montes Claros - MG**  
Secretaria Municipal de Saúde

Montes Claros, 19 de Setembro de 2017.

**De: Daniella Cristina Martins Dias Veloso**  
Coordenadora da Atenção Primária Saúde

**Para: Unidades de Saúde – Montes Claros**

**AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DE PESQUISA**

Vimos, através desta, autorizar a realização da pesquisa que tem como título "Avaliação de um programa de atenção aos pacientes expostos à sífilis e toxoplasmose na gestação e congênita", nas Unidades Básicas de Saúde de Montes Claros, pela equipe técnica da Instituição representada pela pesquisadora Janer Aparecida Silveira Soares e orientador Dr. Antônio Prates Caldeira.

Esta autorização se restringe à coleta de dados que não sejam confidenciais e desde que os pesquisadores respeitem as Diretrizes Éticas da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, nos termos estabelecidos na Resolução CNS nº 466/2012, e obedeçam as disposições legais estabelecidas na Constituição Federal Brasileira, artigo 5º, incisos X e XIV e no Novo Código Civil, artigo 20.

A coleta de dados deverá ser realizada somente após o Projeto de Pesquisa ser aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição fomentadora da pesquisa.

Atenciosamente,

  
**Daniella Cristina Martins Dias Veloso**  
Coordenadora do Núcleo de Atenção Primária Saúde  
Montes Claros/MG