UNIVERSIDADE FEDERAL DE JATAÍ (UFJ)
UNIDADE ACADÊMICA ESPECIAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAUDE

CAROLINE GOMES MARTINS FORTE

ASSOCIAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA TOXOPLASMOSE EM PACIENTES INTERNADOS COM SUSPEITA DE LESÕES NEUROLÓGICAS EM JATAÍ-GO

Jataí – GO
2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
UNIDADE ACADÊMICA ESPECIAL DE CIÊNCIAS EXATAS

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES

E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFJ

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Jataí (UFJ) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFJ), regulamentada pela Resolução CEPEC no 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data. O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFJ é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do material bibliográfico
[x] Dissertação [ ] Tese

2. Nome completo do autor:

CAROLINE GOMES MARTINS FORTE

3. Título do trabalho:

ASSOCIAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA TOXOPLASMOSE EM PACIENTES INTERNADOS COM SUSPEITA DE LESÕES NEUROLÓGICAS EM JATAÍ-GO

4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)
Concorda com a liberação total do documento [x] SIM [ ] NÃO1
[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:
a) consulta ao(à) autor(a) e ao(à) orientador(a);
b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação.
O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.
Casos de embargo:
- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;

- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:
a) consulta ao(à) autor(a) e ao(à) orientador(a);
b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação.
O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.
Casos de embargo:
- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.

Documento assinado eletronicamente por **Ludimila Paula Vaz Cardoso**, **Professor do Magistério Superior**, em 30/11/2021, às 09:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **CAROLINE GOMES MARTINS FORTE**, **Discente**, em 30/11/2021, às 10:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2527961** e o código CRC **356298CE**.

CAROLINE GOMES MARTINS FORTE

ASSOCIAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA TOXOPLASMOSE EM PACIENTES INTERNADOS COM SUSPEITA DE LESÕES NEUROLÓGICAS EM JATAÍ-GO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde da Unidade Acadêmica Especial de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Jataí (UFJ), como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde.

Área de concentração: Novos Materiais e Metodologias Aplicadas à Saúde

Linha de pesquisa: Métodos de Diagnóstico e Tratamento de Doenças

Orientador: Profa. Dra. Ludimila Paula Vaz Cardoso

Co-orientador: Prof. Dr. Hanstter Hallison Alves Rezende

Jataí – GO

2021

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

Forte, Caroline Gomes Martins
Associação de fatores de risco para toxoplasmose em pacientes internados com suspeita de lesões neurológicas em Jataí-GO / Caroline Gomes Martins Forte. - .
LIX, 59 f.

Orientadora: Profa. Dra. Ludimila Paula Vaz Cardoso; co-orientador: Prof. Dr. Hanstter Hallison Alves Rezende.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Jataí, Unidade Acadêmica Especial de Ciências da Saúde, Jataí, Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Saúde, Jataí, .
Bibliografia. Anexos.
Inclui siglas, abreviaturas, símbolos, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Toxoplasmose. 2. Neurotoxoplasmose. 3. Fatores de Risco. I. Cardoso, Ludimila Paula Vaz , orient. II. Título.

CDU 576.8

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO - REGIONAL JATAÍ

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Ata nº **36** da sessão de Defesa de Dissertação de CAROLINE GOMES MARTINS FORTE, que confere o título de Mestra em Ciências Aplicadas à Saúde, na área de concentração em Novos Materiais e Metodologias Aplicadas à Saúde.

No segundo dia do mês de agosto de dois mil e vinte e um, a partir das 14h00 horas, realizou-se a sessão pública integralmente por meio de tecnologias de comunicação à distância de Defesa de Dissertação intitulada "ASSOCIAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA TOXOPLASMOSE EM PACIENTES INTERNADOS COM SUSPEITA DE LESÕES NEUROLÓGICAS EM JATAÍ-GO". Os trabalhos foram instalados pela Orientadora, Professora Doutora Ludimila Paula Vaz Cardoso (CISAU / UFJ) com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Professora Doutora Aline de Araújo Freitas (UNIEVANGELICA), membro titular externo; Professora Doutora Sandra Maria Alkmim Oliveira (CISAU / UFJ), membro titular externo. Durante a arguição os membros da banca **mantiveram** o título do trabalho. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Dissertação, sendo a candidata **aprovada** pelos seus membros. Proclamados os resultados pela Professora Doutora Ludimila Paula Vaz Cardoso, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, no segundo dia do mês de agosto de dois mil e vinte e um.

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA

Documento assinado eletronicamente por **Ludimila Paula Vaz Cardoso**, **Professor do Magistério Superior**, em 04/08/2021, às 07:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.

Documento assinado eletronicamente por **Sandra Maria Alkmim Oliveira**, **Professor do Magistério Superior**, em 04/08/2021, às 10:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.

Documento assinado eletronicamente por **Aline de Araújo Freitas**, **Usuário Externo**, em 04/08/2021, às 11:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2229841** e o código CRC **D65EA33B**.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 7

1.1 Epidemiologia da Toxoplasmose e Fatores de Risco 7

1.2 Toxoplasmose e o Agente Etiológico *Toxoplasma gondii* 8

1.3 Formas de Transmissão e Ciclo Biológico de *Toxoplasma gondii* 9

1.4 Imunopatogênese da Toxoplasmose em Humanos 12

1.5 Características Clínicas da Toxoplasmose em Humanos 14

1.6 Diagnóstico Sorológico da Toxoplasmose em Humanos 16

2. JUSTIFICATIVA 18

3. OBJETIVOS 19

3.1 Objetivo Geral 19

3.2 Objetivos Específicos 19

4. MATERIAL E MÉTODOS 20

4.1 Aspectos Éticos e Grupo de Estudo 20

4.2 Coleta de Amostras Biológicas 20

4.3 Detecção de Anticorpos pelo Método de Enzimaimunoensaio (ELISA) 21

4.4 Análise Estatística 22

5. RESULTADOS 23

5.1 Caracterização Socioepidemiológica dos Pacientes 23

5.2 Determinação de Anticorpos contra *Toxoplasma gondii* 28

6. DISCUSSÃO 29

7. CONCLUSÃO 33

REFERÊNCIAS 34

QUADROS, FIGURAS E ANEXOS

Figura 1. Formas infectantes de *T. gondii* 8

Figura 2. Ciclo Biológico de *T. gondii* 10

Figura 3. Resposta Imune na Toxoplasmose 14

Quadro 1. Caracterização Epidemiológica dos Pacientes do Estudo 23

Quadro 2. Aspectos Políticos Estruturais Relacionados à Transmissão por *T. gondii* 24

Quadro 3. Aspectos Relacionados aos Animais de Estimação 25

Quadro 4. Aspectos Comportamentais dos Pacientes 26

ANEXOS 42

ANEXO 1 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA 42

ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO 53

ANEXO 3 – QUESTIONÁRIO 56

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

Aids	Acquired immunodeficiency syndrome (Síndrome da imunodeficiência adquirida)
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay (Enzimaimunoensaio)
EUA	Estados Unidos da América
HC	Hospital das Clínicas
HIV	Human Immunodeficiency Vírus (Vírus da Imunodeficiência Humana)
IFN-γ	Interferon gama
IL	Interleucina
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LT	Linfócitos T
LTh1	Linfócitos do tipo T helper 1
NF-κB	Fator Nuclear de células B tipo Kappa
NK	Natural Killer
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Polymerase Chain Reaction (Reação em Cadeia da Polimerase)
SNC	Sistema Nervoso Central
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGB-β	Transforming Growth Fator Beta (Fator de Transformação do Crescimento do tipo beta)
TNF-α	Tumor Necrosis Factor alfa (Fator de Necrose Tumoral do tipo alfa)
χ^2	qui-quadrado
%	porcentagem
° C	graus Celsius
µL	microlitros

RESUMO

A toxoplasmose é uma doença infecciosa, endêmica, causada por *Toxoplasma gondii*. Devido ao seu caráter de infecção oportunista, a importância epidemiológica dessa doença se dá pela significativa morbidade e mortalidade em indivíduos com sistema imunológico comprometido e em grupos de gestantes. Acredita-se que, devido às características primordiais para o meio da infecção, a aquisição da toxoplasmose está intimamente relacionada aos fatores socioculturais e socioeconômicos, ligados principalmente aos modos de higiene e hábitos alimentares de cada indivíduo, além de acesso à saúde, educação, saneamento básico e controle de reprodução de gatos livres. Sabe-se que dentre as infecções oportunistas, a neurotoxoplasmose é uma das causas mais comum de lesões neurológicas focais, atingindo principalmente indivíduos com baixa contagem de células T CD4+. Dessa maneira, é de grande importância a sorologia e a análise dos fatores de risco associados à probabilidade desta população estar em risco de ter a toxoplasmose e aqueles com alterações neurológicas, a de ter neurotoxoplasmose. Esse estudo teve como objetivo relacionar os fatores de risco para o desenvolvimento da toxoplasmose em pacientes com manifestações neurológicas do município de Jataí/Goiás e o conhecimento sobre a doença. Um total de 14 pacientes com manifestação neurológica foram recrutados no Hospital das Clínicas do município de Jataí. A esses pacientes, uma entrevista baseada em um questionário padronizado foi aplicada a fim de obter dados sobre fatores de risco gerais relacionados à infecção por *T. gondii*. Além disso, o método de enzimaimunoensaio IgM e IgG anti *T. gondii* foi realizado em amostras séricas e de líquido cefalorraquidiano (LCR), além da sorologia anti-HIV. Os resultados mostraram que os pacientes compartilham vários fatores de risco associados à maior probabilidade de se ter a toxoplasmose, como hábito de comer alimentos mal lavados ou carnes cruas e malcozidas e de não manter hábitos de higiene, como lavar as mãos antes das refeições. Houve associação entre o conhecimento sobre a toxoplasmose e o conhecimento sobre sua transmissão, e o conhecimento sobre a toxoplasmose e o hábito de fazer refeições em restaurantes. Em relação aos dados sorológicos, nenhuma amostra de soro e nem de LCR apresentou anticorpos IgM e somente uma amostra de LCR apresentou anticorpo IgG anti *T. gondii*. No entanto, a sororreatividade para IgG em amostras séricas foi de 100%. Esse dado sugere que todos os pacientes tiveram contato com o protozoário e encontram-se em risco de desenvolver complicações seguidas de uma possível imunossupressão, já que tais pacientes procuraram o serviço de saúde com algum tipo de queixa neurológica. Tais resultados mostram riscos que podem levar à toxoplasmose e sugerem falha nas ações de prevenção da doença. Destaca-se que a atenção básica em saúde, por meio de programas que envolvem conscientização e mudanças de hábitos de vida, programas de capacitação de profissionais de saúde que atendam primariamente a população de difícil acesso aos serviços de saúde compõem meios de prevenção primária de extrema importância para minimizar a disseminação da toxoplasmose e suas complicações.

Palavras-chaves: Toxoplasmose; Neurotoxoplasmose; Fatores de Risco.

ABSTRACT

Toxoplasmosis is an endemic infectious disease caused by *Toxoplasma gondii*. Due to its character of opportunistic infection, the epidemiological importance of the disease is due to the significant morbidity and mortality in individuals with compromised immune systems and among pregnant women. It is believed that, due to the primary characteristics of the infection, the toxoplasmosis infection is closely related to sociocultural and socioeconomic factors, mainly linked to the modes of hygiene and eating habits of each individual, in addition to access to health, education, basic sanitation and control. of breeding free cats. It is known that, among opportunistic infections, neurotoxoplasmosis is one of the most common causes of focal neurological lesions, mainly affecting individuals with low CD4 + T cell counts. Thus, the serology and analysis of risk factors associated with the probability of this population being at risk of having toxoplasmosis and, in those with neurological disorders, of having neurotoxoplasmosis, is of great importance. This study aimed to relate the risk factors for the development of toxoplasmosis in patients with neurological manifestations in the city of Jataí/Goiás and knowledge about the disease. We recruited 14 patients with neurological manifestations at the Hospital das Clínicas in the city of Jataí. These patients were interviewed based on a standardized questionnaire in order to obtain data on general risk factors related to *T. gondii* infection. Also, the anti *T gondii* IgM and IgG enzyme immunoassay method was performed on serum and cerebrospinal fluid samples, in addition to anti-HIV serology. The results showed that patients share several risk factors associated with being more likely to have toxoplasmosis, such as eating poorly washed food or raw and undercooked meat and not maintaining hygiene habits such as washing hands before meals. There was an association between knowledge about toxoplasmosis and knowledge about its transmission, and knowledge about toxoplasmosis and the habit of eating in restaurants. Regarding serological data, neither the serum nor the cerebrospinal fluid sample showed IgM antibodies and only one cerebrospinal fluid sample showed IgG anti *T. gondii*. However, seroreactivity for IgG in serum samples was 100%. These data suggest that all patients had contact with the protozoan and are at risk of developing complications followed by possible immunosuppression, as these patients sought the health service with some type of neurological complaint. Such results show risks that can lead to toxoplasmosis and suggest failure in disease prevention actions. It is noteworthy that primary health care, through programs that involve awareness and change in lifestyle habits, training programs for health professionals who primarily serve the population with difficult access to health services, constitute means of prevention extreme primary. importance to minimize the spread of toxoplasmosis and its complications.

Keywords: Toxoplasmosis; Neurotoxoplasmosis; Risk factors.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia da Toxoplasmose e Fatores de Risco

A toxoplasmose apresenta distribuição geográfica mundial, com variação da prevalência em cada região. Estudos de sororreatividade para a toxoplasmose, no Brasil, mostram uma prevalência da infecção por *T. gondii* variando de 23 a 83%. A maior prevalência da doença ocorre na região Nordeste, seguida das regiões Norte, Sul e Centro-Oeste (LAGO et al., 2007; FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2005). Acredita-se que, a causa dessa variação esteja relacionada à condição ambiental da região que facilita a esporulação e sobrevivência dos oocistos. Dessa forma, regiões de clima quente, áreas de baixas altitudes e úmidas favorecem maior probabilidade de disseminação da infecção (DUBEY et al., 2012). Todas as regiões brasileiras apresentam ambientes favoráveis para a esporulação dos oocistos liberados pelos gatos, já que todos os estados apresentam em algum período do ano, clima quente e por vezes úmido.

Além disso, fatores socioculturais e socioeconômicos da população, como modos de higiene e hábitos alimentares de cada indivíduo, além de acesso à saúde, educação, saneamento básico favorecem a alta prevalência da doença (DUBEY et al., 2012; ROBERT-GANGNEUX; DARDE, 2012). O consumo de carne crua ou malcozida e sua manipulação, alimentos ou água contaminados, o consumo de leite não pasteurizado e seus derivados, exposição ao solo contaminado com fezes de gatos, assim como a manipulação de terra sem o uso de luvas, constituem os vários fatores envolvidos no risco de infecção (TENTER et al., 2000). Além das características ambientais e de hábitos de vida distintos referentes em cada estudo, o emprego de diferentes imunoensaios para a determinação da sorreatividade também pode ter induzido essa alta variação da prevalência (DUBEY et al., 2012; PASSOS et al., 2018; SANTOS et al., 2019; STRANG et al., 2020). Apesar da presença desses vieses, os estudos mostram uma alta prevalência de toxoplasmose no Brasil e que fatores de risco estão associados a alta probabilidade de infecção. Dessa forma, a fonte de infecção por T. gondii causada pela ingestão de carne crua ou malcozida contendo cistos teciduais e/ou pela ingestão de alimentos contaminados ou pelas mãos não lavadas contaminadas

contendo oocistos esporulados, possam estar associados também ao grau de conhecimento da transmissão e das consequências da toxoplasmose. Nesse sentido, por meio de medidas preventivas, relacionadas principalmente aos hábitos de vida, alimentares, comportamentais e socioculturais, e de conscientização da população sobre a toxoplasmose, a transmissão pode ser reduzida e a doença controlada.

1.2 Toxoplasmose e o Agente Etiológico *Toxoplasma gondii*

A toxoplasmose é uma doença infecciosa, endêmica, causada pelo agente etiológico *Toxoplasma gondii* e se apresenta como um sério problema de saúde pública. A sua importância epidemiológica se dá, principalmente, pela significativa morbidade e mortalidade em indivíduos com sistema imunológico comprometido, como em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e/ou em síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) e transplantados, e quando há a ocorrência de transmissão congênita da doença (de mãe para filho), por ocasionar abortos e má-formação fetal (MONTOYA; LIESENFELD, 2004; ROBBINS et al., 2012).

T. gondii é um protozoário intracelular obrigatório, do filo Apicomplexa, classe Soporozoea, ordem Eucoccida, subordem Eimeriina, família Sarcocystidae, sub-família Toxoplasmatinae e gênero *Toxoplasma* (FERREIRA; VITOR, 2014). Esse protozoário foi identificado pela primeira vez, no Brasil, por Alfonso Splendore em 1908, em São Paulo, com a observação das formas livres e intracelulares em tecidos de coelhos (SPENDORE, 1908). No mesmo ano, os pesquisadores Charles Jules Henry Nicolle e Louis Herbert Manceaux, na Tunísia, norte da África, isolaram o protozoário em um roedor da espécie *Ctenodactylus gundi,* cujo nome *T. gondii* foi adotado (CASTRO; DUBEY, 2019; MORRISSETTE; AJIOKA, 2009).

Inicialmente, raros casos foram relatados e com o desenvolvimento de métodos de diagnóstico, a doença foi melhor caracterizada e seu real impacto na população geral definido. Assim, entre as décadas de 20 e 90, a toxoplasmose em humanos foi descrita como uma infecção congênita, que em crianças causa cegueira e má formação e, a forma disseminada da doença em adultos, principalmente entre imunocomprometidos, provoca danos neurológicos importantes (FRENKEL et al., 1987; JANKU, 1923; TORRES, 1927; LUFT et al., 1984). Dessa maneira, o protozoário *T. gondii* foi enfim relacionado como causador da doença aguda e crônica em humanos.

1.3 Formas de Transmissão e Ciclo Biológico de *Toxoplasma gondii*

T. gondii pode apresentar ciclo de vida heteroxeno facultativo, ou seja, seu ciclo pode ocorrer em hospedeiro intermediário (mamíferos, aves e humanos) ou pode se completar apenas no hospedeiro definitivo (felídeo) (KAWAZOE et al., 2005; TENTER et al., 2001). Pelo fato do gato, um animal doméstico, ser o hospedeiro definitivo de *T. gondii,* há preocupação para diagnóstico e detecção de contato para controle da doença e de medidas de prevenção por meio da identificação dos fatores de risco que levam à maior suscetibilidade à doença.

O protozoário de *T. gondii* apresenta-se em formato cilíndrico ou oval ou esférica e núcleo central (FIGURA 1). Esse protozoário possui três formas infectantes: a. taquizoítos: em formato oval ou cilíndrico, com uma extremidade mais afilada e outra encurvada e é a forma infectante de proliferação rápida, responsável pelas manifestações de fase aguda; b. bradizoítos: em formato semelhante aos taquizoítos no interior de cistos teciduais e com uma parede menos permeável é a forma infectante de proliferação lenta e, portanto, caracteriza a fase crônica/latente da doença; c. oocistos maduros: em formato esférico, com dupla parede, é a forma de resistência do protozoário, cuja maturação/esporulação ocorre em meio ambiente externo. Nesse processo, os oocistos passam a ter dois esporocistos e cada um com quatro esporozoítos no seu interior, tornando-se, portanto, infectante (MONTOYA; LIESENFELD, 2004; ROBERT-GANGNEUX; DARDÉ, 2012).

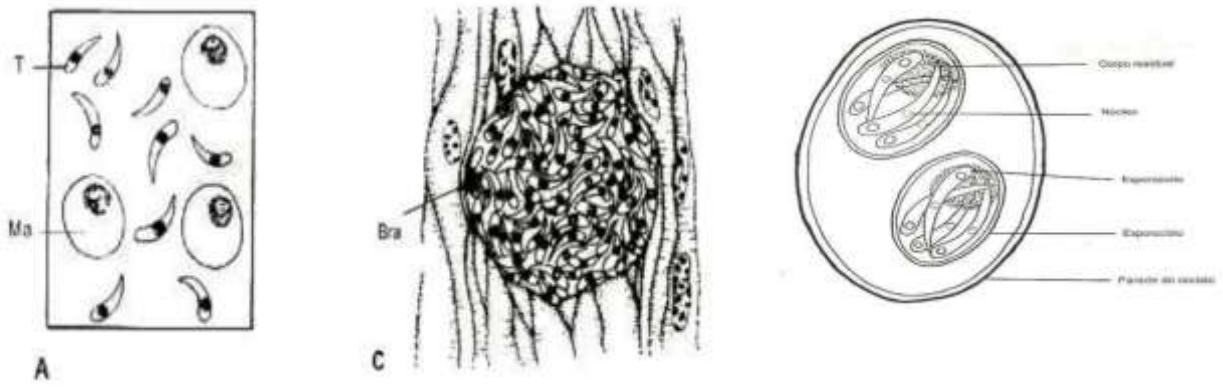

Figura 1. Formas infectantes de *T. gondii*. **A**. Taquizoítos extracelulares (T) e taquizoítos dentro de macrófagos (Ma); **B**. Cistos teciduais de bradizoítos (Bra) e **C**. Oocistos (Adaptada de FERREIRA et al., 2003; KAWAZOE, 2005).

A transmissão de *T. gondii* pode ocorrer mediante a ingesta de leite e seus derivados contaminados com as formas de taquizoítos, ingesta de carne malcozida ou crua que esteja contaminada com cistos teciduais viáveis (contendo bradizoítos) ou pelo consumo de vegetais ou água contaminados contendo oocistos maduros (esporulados) eliminados em fezes de gatos. A transmissão vertical pode ocorrer pela transmissão placentária de taquizoítos, por disseminação hematogênica, levando à infecção congênita e prejudicando o desenvolvimento fetal (HILL et al., 2005; TENTER et al., 2001; ROBBINS et al., 2011).

O ciclo biológico de *T. gondii* se inicia pelo hospedeiro definitivo, o gato, por meio da ingestão de oocistos maduros presentes no solo contaminado, ou de cisto tecidual contendo os bradizoítos, em carcaças de animais, dando início ao ciclo coccidiano, contendo a fase sexual e assexual. Menos comumente, é a infecção dos gatos pelas formas de taquizoítos, já que, essas formas são sensíveis ao suco gástrico. Mas há possibilidade de infecção quando os taquizoítos rapidamente penetram pela mucosa oral do gato ao se alimentarem de sangue de outros animais infectados na fase aguda (TENTER et al., 2001). De qualquer maneira, no trato gastrointestinal do gato são liberados do interior dos cistos, os bradizoítos, ou os esporozoítos do interior de oocistos maduros, por meio da ação de enzimas proteolíticas do estômago e intestino.

A figura 2 ilustra o ciclo biológico de *T. gondii*, iniciando-se pela infecção do gato por meio de bradizoítos, cuja forma de transmissão é mais bem descrita. Assim, após a ação das enzimas proteolíticas, os bradizoítos são liberados dos cistos teciduais e penetram nas células epiteliais do intestino delgado do gato (A). Nesse momento, inicia-se a reprodução assexuada, por esquizogonia (merogonia) dos quais os bradizoítos se transformam em esquizontes/merontes contendo merozoítos (B). Os merozoítos rompem as células epiteliais e podem invadir novas células, continuando o ciclo esquizogônico. Outros taquizoítos, nos enterócitos, sofrem reprodução sexuada, por gamogonia, formando os gametócitos (C). Os gametócitos dão origem aos gametas masculinos (microgametas) e gametas femininos (macrogametas). A fusão dos micro e macrogametas formam o zigoto, que se mantem envolto por uma parede resistente, sendo chamado de oocisto (D). Os oocistos são eliminados nas fezes do gato de forma imatura/não esporulados e, em condições ambientais adequadas (temperatura, umidade e oxigenação ideais) se tornam maduros/esporulados, e portanto, infectantes (E) (DUBEY, et al. 2002; DUBEY, 2004; MONTOYA; LIESENFELD, 2004).

Em hospedeiros intermediários, como o homem, a infecção ocorre pela ingestão de oocistos maduros em alimentos e/ou água contaminados ou cistos teciduais (bradizoítos) em carnes cruas ou malcozidas. A figura 2 ilustra o meio de transmissão ao homem por meio de oocistos maduros (F). Dessa maneira, os oocistos maduros ingeridos se rompem no trato gastrintestinal, liberando os esporozoítos que se diferenciam em taquizoítos (G). Na forma de infecção por cistos teciduais, os bradizoítos se diferenciam em taquizoítos. Os taquizoítos invadem células intestinais, quando se inicia a reprodução assexuada, por processos de endodiogenia (H). Essa fase é marcada por rápida proliferação de taquizoítos, até o rompimento das células intestinais e liberação de mais formas, caracterizando a fase aguda da doença. Muito provavelmente devido a ação do sistema imune, alguns taquizoítos podem se diferenciar em uma forma mais resistente, os bradizoítos, permanecendo latente em cistos teciduais, contribuindo para o controle da infecção, caracterizando a fase crônica (I). Por disseminação hematogênica, os cistos podem se instalar em diversos tecidos, como cérebro, olho, coração, músculo e pulmão (DUBEY et al., 2012; MONTOYA; LIESENFELD, 2004; TU et al., 2018).

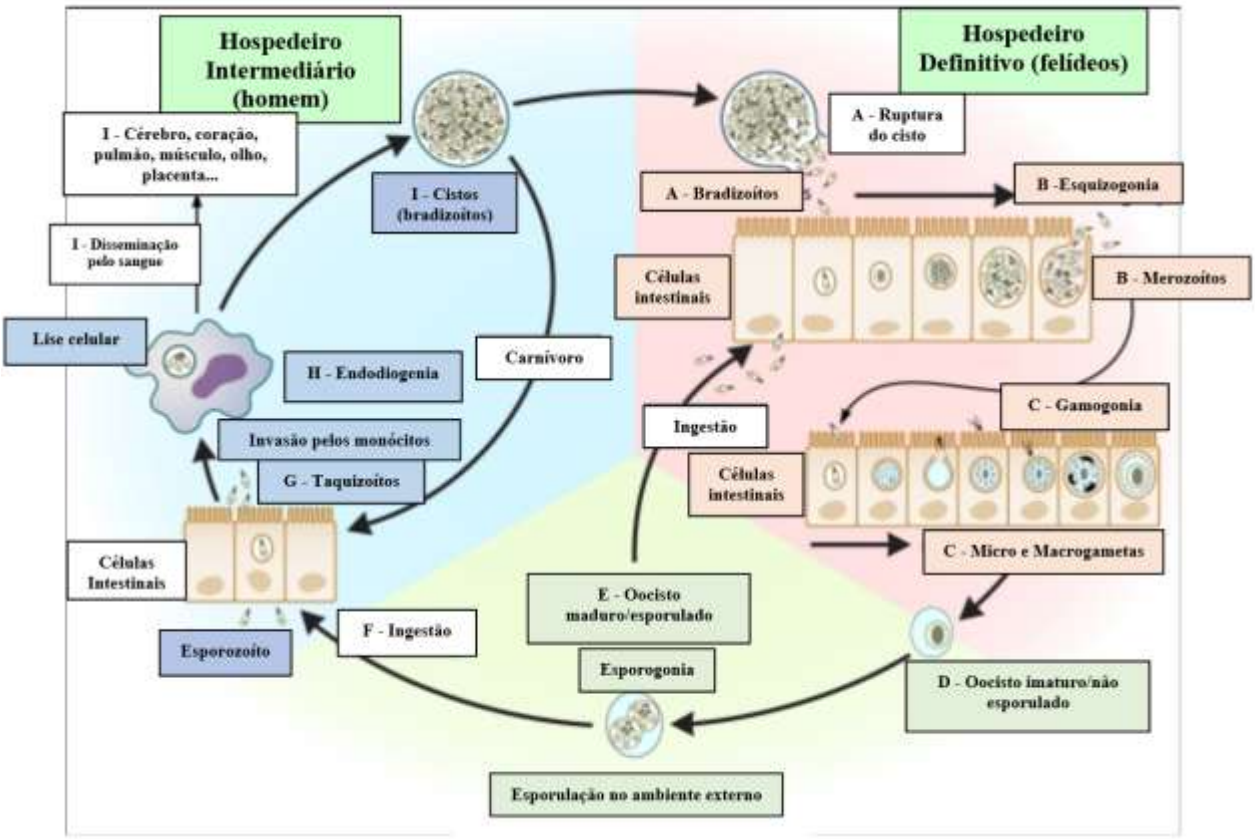

Figura 2. Ciclo Biológico de *T. gondii*. (Fonte: Adaptada de ROBERT-GANGNEUX; DARDÉ, 2012). **A**. Infecção de gatos pelos bradizoítos; **B**. Processo de reprodução

assexuada por esquizogonia, em enterócitos, dando origem aos gametócitos; **C**. Processo de reprodução sexuada por gamegonia e formação de micro e macrogametas; **D**. Geração de oocistos não esporulados e liberação no meio ambiente externo; **E**. Maturação dos oocistos (esporulados) em meio ambiente externo adequado; **F**. Infecção no homem por meio de oocistos maduros; **G**. Diferenciação de esporozoítos em taquizoítos em enterócitos. **H**. Processo de reprodução assexuada por endodiogenia, em enterócitos, dando origem aos taquizoítos; **I**. Evolução de taquizoítos em cistos teciduais contendo bradizoítos.

1.4 Imunopatogênese da Toxoplasmose em Humanos

Sendo *T. gondii* um protozoário intracelular do filo Apicomplexa, as três formas infectantes (taquizoítos, bradizoítos e esporozoítos) são capazes de realizar penetração ativa nas células hospedeiras, por apresentarem complexo apical, localizado na região anterior do parasito. Apesar das etapas da fase aguda da doença não estarem bem caracterizadas em humanos, sabe-se que proteínas estruturais (organelas secretórias especiais – micronemas, roptrias e grânulos densos) do parasito contribuem para a adesão, reconhecimento por receptores da célula alvo, internalização, formação do vacúolo parasitóforo, movimentação do parasito por entre as células e disseminação hematogênica (DUBREMETZ, 2007; KAWAZOE, 2005; NADIPURAM et al., 2016).

Nos estágios iniciais da infecção, os taquizoítos são reconhecidos pelas células da resposta imune inata, como monócitos, neutrófilos, macrófagos e células dendríticas, quando então há internalização dessas formas e formação do vacúolo parasitóforo (MILLER et al., 2009). Nesses vacúolos, os taquizoítos se proliferam intensamente e induzem a ativação de diversos mecanismos efetores inatos. Fagócitos ativados levam à geração de espécies reativas/microbicidas de oxigênio e nitrogênio (DUNAY & SIBLEY, 2010; DUPONT et al., 2012). Além disso, há a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral do tipo alfa (TNF-α) e interleucina-12 (IL-12), como está ilustrado na figura 3 (A). O TNF-α está relacionado à ativação de fatores de transcrição, como o fator nuclear de células B tipo Kappa (NF-κB), contribuindo na resposta pró-inflamatória e pela indução de apoptose de células infectadas via receptores relacionados ao TNF (LENG et al., 2009). A IL-12 promove a ativação de células natural killer (NK) que medeiam a morte das células alvo por citotoxicidade direta e secretam interferon gama (IFN-γ), importante para aumentar os mecanismos microbicidas dos fagócitos (GOLDSZMID et., 2012; SHER et al., 2003; TOSH et al., 2016). De igual modo, o microambiente predominante em IL-12 e IFN-γ, na fase aguda

da infecção, contribui para a diferenciação de um perfil de resposta imune adaptativa de linfócitos T CD4+ do tipo T helper 1 (LTh1) (B) e linfócitos T CD8+ (LT CD8+), (C) caracterizando uma resposta mediada por células, essencial para infecções intracelulares, como na toxoplasmose (STURGE; YAROVINSKY, 2014). Os LTh1 são responsáveis pela produção de IFN- γ, ampliando, portanto, a capacidade microbicida de macrófagos infectados. Os LT CD8+ induzem a morte direta das células-alvo por meio da citotoxicidade dependente de perfurina, granzimas e granulisinas que ativam caspases e morte celular (GAZZINELLI et al., 1993; DUPONT et al., 2012; SHER et al., 2003).

Além disso, as formas extracelulares livres do protozoário induzem a ativação de linfócitos B e produção de anticorpos específicos das classes IgM e IgG principalmente, e de IgE e IgA (Figura 3) (D). Os imunocomplexos formados são responsáveis pela neutralização/opsonização dos parasitos, ativação das proteínas do sistema complemento por via clássica e facilitação da fagocitose (BRIUKHOVETSKA et al., 2020; SIKORSKI et al., 2021). Nesse momento, por meio de mecanismos efetores inatos e adaptativos (celulares e humorais) adequados há considerável diminuição de taquizoítos e controle da infecção.

Ao mesmo tempo, a produção de IL-10 e fator de transformação do crescimento do tipo beta (TGB-β) também podem ter atuação como mecanismo de regulação e tolerância imunológica, evitando reações inflamatórias exageradas. Ao contrário, a forte resposta inflamatória, sem a devida regulação, leva ao dano tecidual e, em gestantes, possivelmente prejudica a imunotolerância no microambiente da placenta, essencial na manutenção da gestação (ARRANZ-SOLÍS et al., 2020; BARBOSA et al., 2015; MELCHOR; EWALD, 2019).

Por outro lado, todos esses fatores de controle da infecção induzem mecanismos de evasão pelo parasito, quando então, alguns taquizoítos sofrem encistamento nos tecidos, se transformando em bradizoítos, uma forma mais resistente do parasito (WEISS; KIM, 2000). Os cistos teciduais de bradizoítos permanecem em estado latente, sem estimular diretamente uma resposta inflamatória e, mesmo em pacientes imunocompetentes, são incapazes de serem eliminados (SULLIVAN; JEFFERS, 2012; TU et al., 2018).

Além da evolução para uma forma de resistência, o parasito de *T. gondii* é capaz de modular a resposta imune do hospedeiro por meio de proteínas secretadas pelas organelas secretórias especiais. Dessa maneira, o parasito pode minimizar os

sinais de migração e ativação de células efetoras, bem como a de secreção de moléculas e citocinas pró-inflamatórias, fugindo da ação do sistema imunológico (BUTCHER et al., 2001; LAMBERT; BARRAGAN, 2010). Além disso, o parasito pode interferir em vias de apoptose, impedindo a morte das células infectadas (CAI et al., 2014; PAYNE et al., 2003).

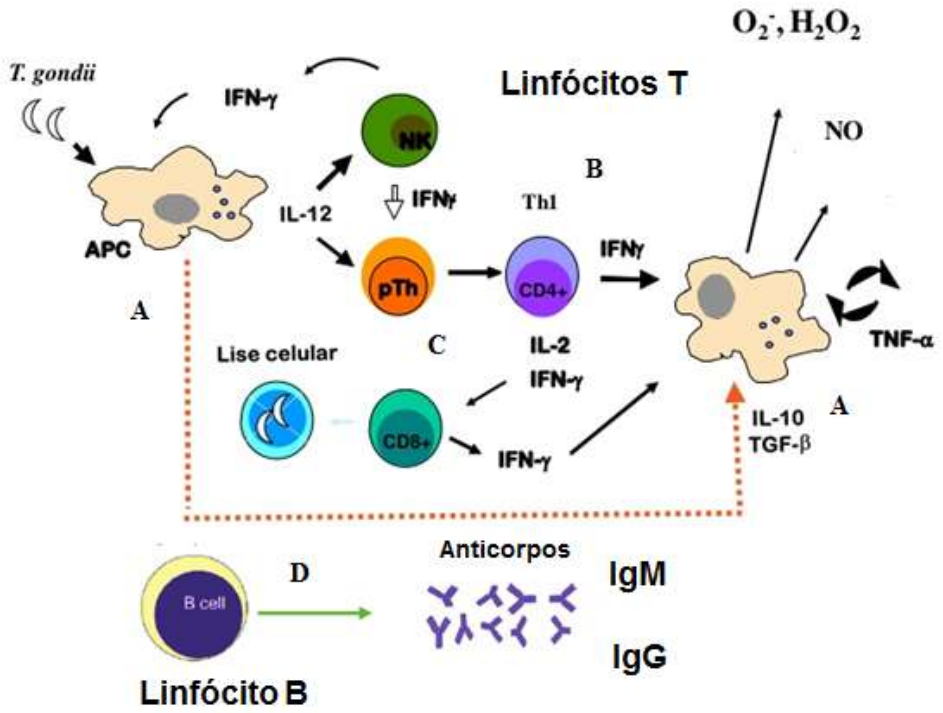

Figura 3. Resposta Imune na Toxoplasmose. **A.** Células do sistema imune inato (macrófagos, células NK e DC) produzem citocinas (IL-12, TNF-α e IFN-γ) e moléculas efetoras (reativos intermediários de nitrogênio e oxigênio). **B. C.** Resposta imune adaptativa do tipo T helper 1 (LTh1) e linfócitos T CD8+ (LT CD8+). **D.** Linfócitos B produzem anticorpos específicos das classes IgM e IgG.

1.5 Características Clínicas da Toxoplasmose em Humanos

A infecção primária por *T. gondii*, quando adquirida, é uma doença que ocorre principalmente de forma crônica e assintomática ou com sintomas leves que podem regredir espontaneamente. Em grupos de indivíduos com comprometimento do sistema imunológico e em gestantes, a toxoplasmose merece atenção, visto que, são maiores as chances de reativação da infecção adquirida anteriormente e de danos irreversíveis nos hospedeiros (ABGRALL et al., 2001; AJZENBERG et al., 2002; AJZENBERG et al., 2009; CAMPBELL et al., 2006). Por outro lado, os raros relatos da doença de forma

disseminada, em pacientes imunocompetentes, mostram que a gravidade da doença depende, além do *status* imunológico, de características genéticas inerentes ao hospedeiro e da virulência da cepa do parasito (ARNOLD et al., 1997; CARME et al., 2002; NUNURA et al., 2010; ROBERT-GANGNEUX; DARDÉ, 2012).

Na fase aguda da toxoplasmose, com o estabelecimento da infecção pela rápida proliferação de taquizoítos e sua disseminação hematogênica, a doença aguda pode se manifestar por meio de sintomas inespecíficos. As manifestações clínicas variam desde febre de curta duração, linfadenopatia cervical ou generalizada de longo prazo, associada à fadiga, cefaleia, mialgia e astenia. Essas manifestações se confundem à outras doenças, com sintomatologia semelhantes, como a mononucleose, e as mononucleoses-*like*: dengue, rubéola, doença de Chagas aguda, entre outras (ROBERT-GANGNEUX; DARDÉ, 2012).

Uma grande preocupação da infecção por *T. gondii* é também voltada às gestantes, uma vez que, a infecção congênita leva à possibilidade de malformação fetal, abortos e manifestações da doença tardiamente, com acometimento principalmente do sistema nervoso central (SNC) e ocular (AJZENBERG et al., 2002; ROBERT-GANGNEUX; DARDÉ, 2012; RORMAN et al., 2006). Embora a maioria dos casos de transmissão congênita da toxoplasmose ocorra de uma infecção primária durante a gestação, a transmissão também pode acontecer por possibilidade de uma reinfecção ou reagudização por *T. gondii*, mesmo em uma gestante “imunizada” (GIUGNO et al., 2020).

Em grupos de indivíduos imunocomprometidos, especialmente, pacientes HIV/Aids sem terapia antirretroviral ou em falha ou em má adesão terapêutica, com baixos valores de linfócitos T CD4+, pacientes em tratamento com imunossupressores e pacientes com doenças neoplásicas, a toxoplasmose pode cursar com reativação da doença. Isso ocorre quando os cistos quiescentes se rompem, liberando os bradizoítos que se convertem em taquizoítos (DUBEY et al., 1998; ABGRALL et al., 2001). Dessa maneira, a reagudização da doença contribui para a reativação imunológica e ação inflamatória (CERUTTI et al., 2020; MONTOYA, JG; LIESENFELD, 2002; WEISS; KIM, 2000). Embora os encistamentos possam ocorrer em qualquer órgão, a retina e o SNC são mais acometidos e, assim, lesões e sequelas graves podem ocorrer por ocasião de reincidências de uma infecção latente (MELZER et al., 2010; ROUGIER et al., 2017; WEISS; KIM, 2000).

A neurotoxoplasmose é então, a principal causa de lesão no SNC em pacientes imunocomprometidos. O quadro clínico pode ocorrer de forma subaguda, com duração de duas a três semanas ou ainda de forma súbita, acompanhada de febre, cefaleia e ataxia. Os sinais e sintomas mais frequentes são alterações sensoriais, hemiparesia ou hemi-hipoestesia, que pode vir acompanhada de outros sinais focais de irritação meníngea (convulsões, confusão mental e acidentes cerebrovasculares) (SACKTOR et al., 2001; SAN-ANDRES et al., 2003; MESQUITA et al., 2010; NOGUI et al., 2009).

Considerando, portanto, que, as manifestações clínicas da toxoplasmose geralmente são inespecíficas ou de forma assintomática, o rastreamento da doença é de grande relevância. O diagnóstico adequado e realizado em tempo oportuno possibilita que complicações neurológicas possam ser tratadas, e para os casos indicados, o esquema profilático possa ser iniciado possibilitando aumento da sobrevida dos pacientes (PAYA et al., 2001).

1.6 Diagnóstico Sorológico da Toxoplasmose em Humanos

O diagnóstico laboratorial da toxoplasmose, em termos gerais, baseia-se na sorologia para a pesquisa de anticorpos específicos contra o parasito. Para isso, a escolha adequada do método/princípio sorológico permitirá a identificação da fase da doença (aguda – infecção recente ou crônica – infecção antiga ou em latência). Da mesma forma, a sorologia é o método que permite o diagnóstico diferencial às outras doenças confundíveis e é o meio habitual para se fazer a triagem em gestantes durante o pré-natal (LIU et al., 2015; MONTOYA, 2002; ROBERT-GANGNEUX; DARDÉ, 2012).

Os principais métodos de sorologia para a toxoplasmose incluem o enzimaimunoensaio (ELISA), eletroquimioluminescência, imunofluorescência indireta, técnica de aglutinação modificado, por inibição da hemaglutinação e Western blot. Em virtude da simplicidade da técnica e por apresentar boa sensibilidade e especificidade, o ensaio de ELISA é o método sorológico mais utilizado na rotina de análises clínicas para a pesquisa de anticorpos específicos. A depender da população a ser testada e da fase da doença, os anticorpos anti *T. gondii* podem ser detectados em fluidos corporais, como líquido cefalorraquidiano (LCR), líquido amniótico e mais usualmente o soro. Assim, na fase inicial da doença, os anticorpos específicos da classe IgM e IgA podem ser detectáveis no soro, por volta de 1 semana após a infecção, com pico máximo de 1

mês. Após esse período, a sua concentração declina rapidamente, mas, há relatos de alguns casos com sororreatividade para IgM de meses. Em seguida, anticorpos específicos da classe IgG são detectáveis, com pico variando entre 4 e 8 semanas. Os primeiros anticorpos IgG são inicialmente de baixa avidez, caracterizando uma fase de transição entre aguda e crônica e, depois de um tempo prolongado de infecção, permanecem os anticorpos IgGs de alta avidez, por toda a vida do paciente. A detecção, bem como a discriminação entre IgG de baixa e alta avidez depende da técnica sorológica a ser utilizada, cujas variações influenciam na definição da fase da doença (BRASIL, 2018; ZHANG et al., 2016).

A depender da manifestação clínica do paciente ou a falta dessa, a detecção de anticorpos específicos pode na maioria das vezes só demonstrar que o paciente teve contato com o protozoário e não indicar infecção ativa. Assim, na maioria dos casos, o diagnóstico deve ser realizado associando-se critérios clínicos, exames de imagem, sorológicos e moleculares quando forem os casos (MONTOYA, 2002; ROBERT-GANGNEUX; DARDÉ, 2012).

O diagnóstico de neurotoxoplasmose pode ser realizado mediante a detecção de anticorpos específicos no LCR e confirmado pela detecção do DNA do protozoário por meio de técnicas de biologia molecular, mediante a reação em cadeia da polimerase (PCR) (BASTIEN, 2002). A detecção da neurotoxoplasmose é crucial já que as complicações neurológicas decorrentes podem ser tratadas e as intervenções terapêuticas proporcionam melhor qualidade de vida e aumento da sobrevida dos pacientes. Além disso, como se trata de uma doença negligenciada, a dificuldade de sistematização no diagnóstico da toxoplasmose demonstra a relevância da epidemiologia local para auxílio no rastreamento e diagnóstico da doença (PEREIRA-CHIOCCOLA et al., 2009; VIDAL et al., 2019).

2. JUSTIFICATIVA

A toxoplasmose é uma doença cosmopolita, com variações de prevalência a depender da região geográfica. Como é uma doença intrinsecamente ligada ao comportamento sociocultural e hábitos de higiene e alimentares, o conhecimento sobre as formas de transmissão e as suas complicações para a saúde são imprescindíveis para o controle da doença.

Uma outra preocupação é em relação a neurotoxoplasmose, uma das causas mais comuns de danos neurológicos focais, que atinge principalmente indivíduos imunocomprometidos. Pacientes com manifestações neurológicas devem ser investigados quanto à infecção por toxoplasmose e HIV.

Dessa maneira, é de grande importância a sorologia e a análise dos fatores de risco associados à probabilidade desta população estar em risco de ter a toxoplasmose e aqueles com alterações neurológicas, de ter neurotoxoplasmose, fazendo-se necessários estudos para o conhecimento da prevalência de casos de toxoplasmose/neurotoxoplasmose em pacientes com queixas neurológicas, a fim de que estratégias de conscientização, prevenção e monitoramento da doença sejam elaboradas e aplicadas à toda população.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Associar os fatores de risco para o desenvolvimento da toxoplasmose, identificar a doença e caracterizar os possíveis isolados de *T. gondii* de pacientes com manifestações neurológicas do município de Jataí/Goiás.

3.2 Objetivos Específicos

a. Identificar os fatores de risco (fatores comportamentais, de hábitos de higiene, sociais e políticos) que podem levar a transmissão por *T. gondii* em pacientes com manifestações neurológicas;
b. Associar os fatores de risco com as variáveis sociais e epidemiológicas;
c. Associar os fatores de risco com o grau de conhecimento sobre a doença;
d. Determinar a reatividade IgM e IgG anti *T. gondii* em amostras séricas e de LCR em pacientes com manifestações neurológicas.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Aspectos Éticos e Grupo de Estudo

Trata-se de um estudo prospectivo, descritivo, de identificação e associação de fatores de risco para toxoplasmose em pacientes que apresentam suspeita de lesão neurológica. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa/Plataforma Brasil (protocolo № 3.440.231) (ANEXO 1) e está de acordo com a resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde que regulamenta pesquisas envolvendo seres humanos.

Os critérios de inclusão deste estudo foram pacientes que se apresentaram ao Hospital das Clínicas (HC) do município de Jataí/Goiás com queixa de alterações neurológicas investigada pela equipe médica do HC, no período de agosto de 2019 a outubro de 2020. Os pacientes foram convidados a participarem do estudo quando um membro da equipe do projeto explicou a finalidade da pesquisa. Os participantes então assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (ANEXO 2). A esses pacientes, uma entrevista baseada em um questionário padronizado foi aplicada a fim de obter dados sobre fatores de risco gerais relacionados ao contato e infecção por *T. gondii* (ANEXO 3).

Como critério de exclusão utilizado foi que indivíduos com menos de 18 anos, com diagnóstico confirmado de perturbação neurológica causada por *T gondii*, seriam excluídos da pesquisa.

4.2 Coleta de Amostras Biológicas

Como parte do protocolo do HC para investigação de distúrbios neurológicos, os servidores responsáveis pelo laboratório de análises clínicas do hospital realizaram coleta de sangue venoso dos pacientes para a realização de diversos exames laboratoriais. Além disso, os médicos responsáveis pela punção liquórica realizaram a coleta do LCR para ser submetido à bateria de exames pelo liquograma de rotina.

Para fins deste estudo, uma alíquota de soro (aproximadamente 500 µL) obtido por separação do sangue venoso e uma alíquota de LCR (aproximadamente 200 µL)

obtido pela punção liquórica foram encaminhadas para o Laboratório Morfofuncional II da Universidade Federal de Jataí, devidamente acondicionadas em caixa térmica com gelo. Estas amostras estão armazenadas a -20° C e foram submetidas aos procedimentos de sorologia para detecção de anticorpos.

4.3 Detecção de Anticorpos pelo método de Enzimaimunoensaio (ELISA)

O teste de ELISA foi realizado para identificação de anticorpos da classe IgM e IgG contra *T. gondii*, mediante princípio de ELISA indireto ou sanduíche de anticorpos e compõe o kit da marca 'SERION ELISA *classic Toxoplasma gondii* IgG/IgM". De acordo com o fabricante, brevemente os procedimentos que se aplicam a esse ensaio incluem: em placas de microcavidades de 96 poços em fundo chato, sensibilizadas previamente com antígenos de *T. gondii*, foram adicionados 100 µL de amostras de soro ou de LCR previamente tratadas com RF-absorbent (*overnight*, geladeira, 1/100) para retirada de IgM derivadas de fator reumatoide que interferem no ensaio. Da mesma forma foram adicionados 100 µL de soro controle negativo e positivo e soro padrão, fornecidos pelo kit. A placa foi incubada em estufa a 37°C (+/- 1 ° C) por 60 minutos (+/- 5 minutos) em câmara úmida. Em seguida, a placa foi lavada quatro vezes com solução de lavagem fornecida pelo kit. Após esse procedimento, 100 µL de conjugado APC fornecido pelo kit foram adicionados (com exceção da cavidade do branco) e a placa foi incubada em estufa a 37°C (+/- 1 ° C) por 30 minutos (+/- 5 minutos) em câmara úmida. Em seguida, a placa foi submetida a mais uma etapa de lavagem para que depois, 100 µL da solução substrato pNPP fossem adicionadas para revelação. A placa foi incubada novamente em estufa a 37°C (+/- 1 ° C) por 30 minutos (+/- 5 minutos) em câmara úmida e depois 100 µL de solução de parada foram adicionados para interromper a reação. A leitura da reação foi realizada em leitora de placas de ELISA (Microplate Readers, Thermo Fisher Scientific) em um comprimento de onda de 405 nm com subtração da leitura obtida na cavidade do branco.

Todas as amostras, assim como os soros controle, padrão e branco, foram testadas em duplicata e a média aritmética da densidade ótica foi utilizada como critério de resultado. A leituras finais foram submetidas aos critérios de controle de qualidade fornecidos pelo fabricante para a conclusão do valor de limiar de reatividade (*cut-off*), sendo que, o *cut-off* para ELISA IgM obtido foi de 0,900 e para ELISA IgG foi e 0,150.

4.4 Análise Estatística

O banco de dados foi transcrito e gerado no *software* Excel, Microsoft 365® contendo as informações socioepidemiológicas obtidas por meio da entrevista e as informações coletadas de prontuários médicos, bem como, as informações de sorologia. As análises estatísticas foram realizadas no *software* BM SPSS *Statistics* versão 26.0.0.0 para a determinação descritiva das variáveis obtidas. Os dados foram apresentados em porcentagem absoluta e relativa, média e desvio padrão. A associação entre as variáveis foi realizada mediante o teste do qui-quadrado (χ^2). O nível de significância adotado foi de $p<0,05$.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Caracterização Socioepidemiológica dos Pacientes

Um total de 15 amostras de sangue e de LCR foram obtidas de um total de 14 pacientes que se apresentaram no HC para investigação de alterações neurológicas. Deste total de pacientes, uma mesma paciente do sexo feminino se apresentou novamente ao HC com queixas sugestivas de alterações neurológicas, em um intervalo de 1 ano. Por esse motivo, há esta "duplicação" de amostra no banco deste estudo.

O quadro 1 mostra a caracterização epidemiológica dos 14 pacientes deste estudo, dos quais, a maioria é do sexo feminino (57,1%), com média de idade de 51,6 anos (variação de 18 – 77 anos de idade) e faixa etária predominante entre 48 e 77 anos de idade. A metade dos pacientes (50%) se declararam solteiros e a maioria (92,9%) dos pacientes tinha sua moradia em área urbana; somente 1 paciente tinha moradia em área rural. A metade dos pacientes apresentaram escolaridade até o ensino fundamental incompleto, seguido de fundamental completo (28,6%), ensino médio completo (14,3%) e médio incompleto (7,1%). A renda familiar mensal dos participantes (57,2%) era de até dois salários-mínimos. Sobre ter conhecimentos gerais em relação à doença "toxoplasmose", a maioria (64,3%) relatou não saber que doença se tratava e 85,7% não sabiam das formas de transmissão.

Quadro 1. Caracterização Epidemiológica dos Pacientes do Estudo.		
Variável	**n**	**%**
Sexo		
Masculino	6	42,9
Feminino	8	57,1
Idade		
18-33	1	7,1
33-48	5	35,7
48-63	4	28,6
63-77	4	28,6
Estado civil		
Casado	6	42,8
Solteiro	7	50,0
União estável	1	7,2
Divorciado	0	0
Residência		
Zona urbana	13	92,9
Zona rural	1	7,1
Grau de instrução		
Fundamental completo	4	28,6
Fundamental incompleto	7	50,0
Médio completo	2	14,3
Médio incompleto	1	7,1
Superior completo	0	0
Superior incompleto	0	0
Renda familiar mensal*		
≥ 1 salário-mínimo	4	28,6
1 – 2 salários-mínimos	4	28,6
2 – 3 salários-mínimos	1	7,1
> 3 salários-mínimos	1	7,1
Conhecimento sobre a toxoplasmose		
Sim	5	35,7
Não	9	64,3
Conhecimento sobre a transmissão de *T. gondii*		
Sim	2	14,3
Não	12	85,7

*número de dados não informados: 4; *T. gondii*: *Toxoplasma gondii*.

Não foi observada associação entre o conhecimento sobre a toxoplasmose e o sexo ($\chi2$=0,026; p=0,872), idade ($\chi2$=1,804; p=0,614), estado civil ($\chi2$=2,240; p=0,326), local de residência ($\chi2$=0,598; p=0,439), renda ($\chi2$=4,000; p=0,261) e grau de instrução ($\chi2$=4,511; p=0,211). O conhecimento sobre a transmissão da toxoplasmose também não apresentou associação com o sexo ($\chi2$=0,049; p=0,825), estado civil ($\chi2$=0,321; p=0,852), local de residência ($\chi2$=0,179; p=0,672), renda ($\chi2$=0,625; p=0,891) e grau de instrução ($\chi2$=2,917; p=0,405). Por outro lado, verificou-se associação entre o conhecimento sobre a toxoplasmose e o conhecimento sobre sua transmissão ($\chi2$=4,200; p=0,040), sendo que todos os indivíduos que conheciam a transmissão da toxoplasmose

também relataram conhecimento geral sobre a doença, e entre o conhecimento sobre a transmissão da toxoplasmose e a idade dos pacientes ($\chi 2$=5,833; p=0,045), sendo que todos os pacientes que relataram conhecer a transmissão a doença apresentaram idade entre 48 e 63 anos.

Em relação às variáveis associadas aos aspectos políticos de saneamento básico, todos os pacientes incluídos neste estudo declararam ter acesso ao saneamento básico, com destino do esgoto da maioria (64,3%) se fazendo em fossas e destino do lixo em seu bairro (em 92,9%) feito por meio de coleta pública. Somente o morador de área rural relatou que faz a prática de queimar o lixo (Quadro 2).

Quadro 2. Aspectos Políticos Estruturais Relacionados à Transmissão por *Toxoplasma gondii*.

Variável	n	%
Origem da água de consumo		
Rede pública	14	100
Tratamento água de consumo		
Filtrada	9	64,3
Fervida	1	7,14
Nenhum	4	28,57
Destino do esgoto		
Rede pública	9	64,3
Fossa	5	35,7
Destino do /lixo		
Coleta pública	13	92,9
Queima	1	7,1

O quadro 3 mostra as variáveis relacionadas à transmissão da doença por avaliação da presença de gatos e de hábitos e comportamentos dos pacientes. Dessa forma, quando os pacientes foram questionados quanto à presença de gatos como animais de estimação em casa, a maioria (78,6%) disse não ter gatos em casa, no entanto desses, 72,7% relataram que gatos errantes aparecem por vezes no quintal de casa. Dos 21,4% dos pacientes que relataram ter gatos em casa, somente o mesmo paciente relatou que seu gato ingere carnes cruas ou malcozidas e frequentemente sai para a rua e volta para sua residência. Dos 14 pacientes, a maioria (57,14%) não relatou manipular terra ou areia.

Quadro 3. Aspectos Relacionados aos Animais de Estimação.		
Variável	**n**	**%**
Possui gatos?		
Sim	3	21,4
Não	11	78,6
Não tem gato, mas aparecem de fora no quintal?*		
Sim	5	45,5
Não	3	27,2
O gato come carnes cruas ou malcozidas?		
Sim	1	33,33
Não	2	66,67
O gato sai de casa/apartamento?		
Sim	1	33,33
Não	2	66,67
Possui cão?		
Sim	9	64,3
Não	5	35,7
O cão fica solto na rua?		
Sim	3	33,33
Não	6	66,67
Manuseia areia e/ou terra?		
Sim	6	42,9
Não	8	57,1

*número de dados não informados: 3.

Não foi observada associação entre o conhecimento sobre a toxoplasmose e a presença de gatos como animais de estimação ($\chi2$=1,593; p=0,207), a alimentação do animal com carnes cruas ou malcozidas ($\chi2$=0,933; p=0,627), o contato com gatos errantes ($\chi2$=0,533; p=0,465), a presença de cães como animais de estimação ($\chi2$=1,659; p=0,198), o acesso frequente do cão à rua ($\chi2$=0,900; p=0,343) e o manuseio de areia ou terra ($\chi2$=0,026; p=0,872). Além disso, também não foi observada associação entre o conhecimento sobre a transmissão da toxoplasmose e a presença de gatos como animais de estimação ($\chi2$=1,131; p=0,287), a alimentação do animal com carnes cruas ou malcozidas ($\chi2$=0,616; p=0,735), o contato com gatos errantes ($\chi2$=0,126; p=0,786), a presença de cães como animais de estimação ($\chi2$=1,750; p=0,186), o acesso frequente do cão à rua ($\chi2$=0,321; p=0,571) e o manuseio de areia ou terra ($\chi2$=1,750; p=0,186).

Em relação aos hábitos alimentares e, portanto, variáveis que podem ser relacionadas com a transmissão do *T. gondii*, por meio da ingestão de oocistos ou cistos de protozoário, o quadro 4 mostra que a maioria relatou que come frutas, verduras e legumes crus, carne crua ou malcozida, linguiças artesanais, faz ingestão de leite em sítio, sem fervê-lo previamente. A metade dos pacientes ocasionalmente se alimenta em restaurantes. E sobre aspectos de higiene, 64,3% relataram que não lavam as mãos antes

das refeições ou que as lavam às vezes e a maioria lava tábuas de corte com água e sabão após seu uso.

Quadro 4. Aspectos Comportamentais dos Pacientes.		
Variáveis	**n**	**%**
Possui horta em casa?		
Sim	2	14,3
Não	12	85,7
Come frutas?		
Frequentemente	7	50,0
Ocasionalmente	4	28,6
Não	3	21,4
Come verduras ou legumes crus?		
Frequentemente	6	42,8
Ocasionalmente	4	28,6
Não	4	28,6
Limpeza das tábuas de cortar após seu uso?*		
Lava só com água	4	28,5
Lava com água e sabão	6	42,8
Não lava	1	7,1
Come carne?		
Sim	13	92,8
Não	1	7,2
Come carne crua ou malcozida?		
Sim	8	57,1
Não	6	42,9
Come quibe cru?* **		
Sim	5	35,7
Não	8	57,1
Come linguiça (artesanal ou caipira)?		
Sim	10	71,4
Não	4	28,6
Toma leite do sítio?		
Sim	8	57,1
Não	6	42,9
Ferve o leite?£		
Sim	3	21,4
Não	4	28,6
Come queijo fresco?		
Sim	8	57,1
Não	3	21,4
Se faz as refeições em algum restaurante com frequência?		
Frequentemente	0	0
Ocasionalmente	7	50,0
Não	7	50,0
Lava regularmente as mãos antes das refeições?		
Sim	4	28,6
Às vezes	5	35,7
Não	5	35,7

*número de dados não informados: 3. ** número de dados não informados: 2. ** número de dado não informado: 1. £ número de dados não informados: 7

Não foi observada associação entre o conhecimento sobre a toxoplasmose e a presença de horta na própria habitação ($\chi2$=1,296; p=0,255), o hábito de comer frutas ($\chi2$=0,009; p=0,923), a ingestão de verduras e legumes crus ($\chi2$=2,438; p=0,118), a limpeza de tábuas de cortar após o uso ($\chi2$=0,625; p=0,429), a ingestão de carne ($\chi2$=0,598; p=0,439), a ingestão de carne crua ou malcozida ($\chi2$=1,659; p=0,198), a ingestão de quibe cru ($\chi2$=0,325; p=0,569), a ingestão de linguiça artesanal ($\chi2$=0,280; p=0,597), a ingestão de leite de sítio ($\chi2$=0,837; p=0,360), o hábito de ferver o leite ($\chi2$=1,215; p=0,270), a ingestão de queijo fresco ($\chi2$=2,357; p=0,125) e o hábito de lavar as mãos regularmente antes das refeições ($\chi2$=1,170; p=0,279). Por outro lado, verificou-se associação entre o conhecimento sobre a toxoplasmose e o hábito de fazer refeições em restaurantes ($\chi2$=4,381; p=0,036), sendo que as mesmas eram praticadas principalmente pelos indivíduos que relataram conhecimento sobre a doença.

Não foi observada associação entre o conhecimento sobre a transmissão da toxoplasmose e a presença de horta na própria habitação ($\chi2$=0,389; p=0,533), o hábito de comer frutas ($\chi2$=1,131; p=0,287), a ingestão de verduras e legumes crus ($\chi2$=0,709; p=0,400), a limpeza de tábuas de cortar após o uso ($\chi2$=0,741; p=0,389), a ingestão de carne ($\chi2$=0,179; p=0,672), a ingestão de carne crua ou mal cozida ($\chi2$=1,750; p=0,186), a ingestão de quibe cru ($\chi2$=1,051; p=0,305), a ingestão de linguiça artesanal ($\chi2$=0,526; p=0,469), a ingestão de leite de sítio ($\chi2$=0,207; p=0,649), o hábito de ferver o leite ($\chi2$=1,556; p=0,212), a ingestão de queijo fresco ($\chi2$=0,917; p=0,338), o hábito de fazer refeições em restaurantes ($\chi2$=0,049; p=0,825) e o hábito de lavar as mãos regularmente antes das refeições ($\chi2$=0,133; p=0,715).

5.2 Determinação de Anticorpos contra *Toxoplasma gondii*

Em relação aos dados sorológicos, nenhuma amostra de soro e nem de LCR apresentou anticorpos da classe IgM e somente uma amostra de LCR apresentou anticorpo IgG anti *T. gondii*. No entanto, a sororreatividade para IgG em amostras séricas foi de 100%.

6. DISCUSSÃO

Entre a década de 60 e 70, com a descrição do ciclo evolutivo de *T. gondii*, o gato foi então apresentado como participante da transmissão de *T. gondii*, por meio da eliminação de oocistos nas suas fezes (HUTCHINSON, 1965, HUTCHINSON et al., 1970). Com a ampliação do conhecimento sobre a doença na década de 90, estudos demostraram que o gato não é o principal transmissor da toxoplasmose. Apenas 1% da população de gatos libera em algum momento da vida oocistos, além de que, essa contaminação ambiental ocorre na primoinfecção (DUBEY et al., 2005; HILL; DUBEY, 2002; TENTER et al., 2001).

Uma minoria dos participantes desse presente estudo relatou ter gatos em casa, no entanto, aproximadamente 80% desses relataram que gatos errantes aparecem por vezes no quintal de casa. Sabe-se que não é o fato de ter gatos domésticos que aumenta o risco de transmissão, mas sim, o fato de ter gatos errantes, que podem se contaminar, quando se alimentam de carcaças contaminadas na região peridomiciliar, associado ao mau manuseio dessas fezes e hábitos de higiene (DUBEY et al., 2012).

Sendo assim, acredita-se que a transmissão e infecção adquirida por *T. gondii* ocorre mais frequentemente por meio de consumo de carnes cruas ou malcozidas contendo cistos e pela ingestão de água e alimentos mal lavados e contaminados com oocistos esporulados (HILL; DUBEY, 2002; TENTER et al., 2001; ROBBINS et al., 2011). Portanto, as formas de transmissão e aquisição da toxoplasmose estão estreitamente relacionadas aos hábitos socioculturais, comportamentais e de higiene da população, associados aos fatores climáticos e geográficos (DUBEY et al., 2012; ROBERT-GANGNEUX; DARDE, 2012).

Basicamente é uma cultura ocidental, a ingestão de carne crua ou malcozida. Estudos realizados na Europa e Estados Unidos da América (EUA) mostraram que o consumo de carne malcozida, principalmente suína e bovina, é o principal fator de risco de infecção por *T. gondii*. Além disso, os riscos de exposição à carnes de aves, porcos, cabras e cordeiros criados livres são mais altos do que aqueles criados em confinamento (BELLUCO et al., 2016; BELLUCO et al., 2018; COOK et al., 2000; GUO et al., 2015; OPSTEEGH et al., 2011). E mesmo que no Brasil a grande maioria das carnes em abatedouros recebam tratamento em salmoura, procedimento do qual é capaz de eliminar os cistos teciduais de *T. gondii*, assim como o congelamento, o tipo de carne

que oferece maior risco para a infecção varia por região e hábitos de consumo e soroprevalência. Estudos de soroprevalência em diferentes regiões brasileiras (Norte, Centro-Oeste, Sudeste e Sul), onde o consumo de carne malcozida é habitual, a sororreatividade foi de 90%, 67%, 48,1%, 73,6%, respectivamente (BOIA et al., 2008; MAREZE et al., 2019; NAKASHIMA et al., 2019; SANTOS et al., 2019).

Nesse presente estudo, a maioria dos pacientes relataram o consumo de carne crua e malcozidas e linguiças artesanais. O município de Jataí, local de estudo desse trabalho, localiza-se na região do sudoeste goiano, e é uma região rica economicamente, atrativa para agricultura e pecuária, com relevo, hidrografia e climas apropriados. Assim, a região de Jataí tem constante migração e circulação de diversas pessoas do Brasil, especialmente indivíduos da região Sul do país, vindos para a produção de soja, milho, sorgo, cana-de-açúcar e manejo de gados e suínos (www.jatai.go.gov.br). Assim, o sudoeste do estado de Goiás é uma região mista dentre hábitos e costumes sociais e culturais, incluindo o consumo de carne malcozida nas refeições, incluído no tradicional churrasco, marca da gastronomia brasileira.

Além disso, os pacientes desse presente estudo relataram também o consumo de frutas e verduras cruas, ingestão de leite sem tratamento e falha na prática rotineira de lavar as mãos antes das refeições. Como todos os estados do Brasil apresentam, em certo momento da estação, clima quente e por vezes úmido, todas as regiões brasileiras, em algum momento do ano, oferecem ambientes favoráveis para a esporulação dos oocistos liberados por gatos. A contaminação por oocistos na água, alimentos mal lavados e nas mãos proveniente de manuseio de terra ou alimentos contaminados sem a proteção de luvas é uma importante fonte de infecção já relatados por estudos brasileiros (BAHIA-OLIVEIRA et al., 2003; HEUKELBACH et al., 2007). No estado do Paraná houve um surto de toxoplasmose, do qual cerca de 400 pessoas se infectaram em água potável contaminada do reservatório da cidade (ALMEIDA et al., 2011).

Neste presente estudo, há uma grande proporção de pacientes com baixo nível de escolaridade (a metade dos pacientes apresentaram escolaridade até o ensino fundamental incompleto) e de baixa renda familiar mensal (mais da metade dos pacientes era de até dois salários-mínimos). Apesar de que não houve associação entre o conhecimento sobre a toxoplasmose e sua forma de transmissão com o grau de instrução, sabe-se que a baixa escolaridade reforça que a desinformação sobre a doença é um importante fator de risco associado na manutenção da transmissão, diagnóstico e tratamento tardios. Além disso, o baixo nível escolar está diretamente associado às 30

condições socioeconômicas desfavoráveis, em que limita o acesso aos serviços de saúde (AVELAR et al., 2018; DIAS et al., 2011). Isso demonstra a necessidade de ações de educação em saúde. Por outro lado, houve associação entre o conhecimento sobre a toxoplasmose e o conhecimento sobre sua transmissão. Se todos os indivíduos que relataram conhecimento sobre a transmissão da toxoplasmose também relataram conhecimento geral sobre a doença, as medidas preventivas de transmissão da doença não estão sendo eficientemente aplicadas.

Todos os pacientes desse estudo apresentaram sororreatividade ao protozoário de T. gondii, mostrando que todos apresentaram contato e infecção pelo protozoário em algum momento da vida. Os participantes desse estudo eram, teoricamente, imunocompetentes, identificados mediante avaliação clínica e exame físico realizados pela equipe de profissionais de saúde do HC, aliada à sorologia negativa ao HIV. Mesmo a única paciente soropositiva ao HIV desse estudo apresentava boa contagem de linfócitos T CD4+ e sem outras manifestações clínicas. Sendo a toxoplasmose de ocorrência predominantemente assintomática e, 100% dos pacientes desse estudo com sorologia positiva ao protozoário de T. gondii, acredita-se que o número de indivíduos infectados possa ser maior que aquele divulgado pelas notificações. Além disso, apesa do fato de que neurotoxoplasmose atinja predominantemente indivíduos imunocomprometidos, há descrição de complicações da doença, inclusive de neurotoxoplasmose em indivíduos imunocompetentes (LIMA et al., 2021; RAMACHANDRAN et al., 2014). Sugere-se, portanto, que pacientes com queixas neurológicas, mesmo que com aparente sistema imune competente, devam ser investigados quanto à infecção por T. gondii, já que esses pacientes tiveram contato com o protozoário e encontram-se em risco de desenvolver complicações seguidas de uma possível imunossupressão.

A única amostra reativa no LCR desse presente estudo é de uma paciente de 39 anos que relata ter noção da doença toxoplasmose, mas relata não conhecer suas formas de transmissão. Como se sabe que possa haver resultados falso-negativos para anticorpos, a depender da fase da doença, o ideal é que todas as amostras de LCR fossem submetidas ao ensaio molecular para detecção do DNA do protozoário. Até o momento, infelizmente, não foi possível a otimização da técnica de PCR em nosso laboratório, embora, o estudo terá continuidade para a genotipagem e caracterização de possíveis cepas de T. gondii na amostra biológica desses pacientes.

O conjunto dos resultados desse trabalho demonstram presença de fatores de risco que possam levar à toxoplasmose, e mostram possíveis falhas nas políticas 31 públicas de saúde. A toxoplasmose é de grande importância em saúde pública, e em função de seu considerável impacto em pacientes imunocomprometidos como doença oportunista e em gestantes, podendo levar à má formação fetal e aborto, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda o levantamento de dados epidemiológicos e medidas de prevenção e controle da doença (ROBERT-GANGNEUX; DARDÉ, 2012).

No Brasil, a rotina de sorologia para a toxoplasmose se faz principalmente no período gestacional a fim de se evitar a infecção congênita e em pacientes imunossuprimidos (transplantados, em tratamento com quimioterápicos e pacientes com HIV/AIDS) devido principalmente ao risco de complicações decorrentes da infecção ou sua reativação. Apesar disso, o serviço de saúde deve oferecer informações referentes aos cuidados no manuseio de alimentos e hábitos de higiene, como medidas preventivas da doença. Informações básicas devem ser repassadas à toda a população, especialmente aquelas em situação de risco de ter a doença, como por exemplo, lavar as mãos antes das refeições e antes de levar as mãos à boca e após manipular alimentos, lavar bem frutas, legumes e verduras, não ingerir carnes cruas, malcozidas ou mal passadas (incluindo embutidos), evitar provar a carne enquanto está sendo cozida, lavar com água e sabão as tábuas de corte, pias, facas e outros materiais que entrarem em contato com a carne não cozida, não consumir leite e seus derivados crus, não pasteurizados; evitar contato com o solo e terra em jardins sem o uso de luvas e lavar bem as mãos após, evitar contado com fezes de gato, lavar todos os dias a caixa de areia dos felinos, incinerar as fezes do gato, alimentar o gato com ração ou carne bem cozida, combater roedores e fazer controle da população felina (BRASIL, 2015).

Em termos gerais, destaca-se que a educação em saúde é uma importante estratégia para reduzir a exposição e transmissão ao protozoário de T. gondii e controlar a doença. Partindo do fato de que o tratamento da toxoplasmose não é eficaz para todos os pacientes e as chances de reativação existem mesmo em pessoas apresentando IgG sérica, sem sintomatologia e não há ainda, até esse momento vacinas como medida de profilaxia. Dessa maneira destaca-se que a atenção básica em saúde, por meio de programas que envolvem conscientização e mudanças de hábitos de vida, programas de capacitação de profissionais de saúde que atendam primariamente a população de difícil acesso aos serviços de saúde compõem meios de prevenção primária de extrema importância para minimizar a disseminação da toxoplasmose e suas complicações.

7. CONCLUSÃO

Vários fatores de risco foram identificados entre pacientes com queixas neurológicas, que incluem fatores associados aos hábitos de sociais e culturais de higiene;

Houve associação entre o conhecimento sobre a toxoplasmose e o conhecimento sobre sua transmissão;

Houve associação entre o conhecimento sobre a toxoplasmose e o hábito de fazer refeições em restaurantes, sendo que as mesmas eram praticadas principalmente pelos indivíduos que relataram conhecimento sobre a doença;

Todos os pacientes apresentaram sororreatividade IgG contra *T. gondii* por ELISA;

Uma única amostra de LCR apresentou reatividade IgG contra *T. gondii* por ELISA e essa paciente relatou ter noção da doença, mas não de suas formas de transmissão.

REFERÊNCIAS

ABGRALL, S; RABAUD, C; COSTAGLIOLA, D. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era. **Clin Infect Dis**, v.33, p.1747-55, 2001.

ALMEIDA, MJ; OLIVEIRA, LHH; FREIRE, RL; NAVARRO, IT. Socio-political aspects of toxoplasmosis epidemic in Santa Isabel do Ivaí, Paraná State, Brazil. **Cien Saude Colet**, v.16, p.1363-73, 2011.

ARNOLD, SJ; KINNEY, MC; MCCORMICK, MS; DUMMER, S; SCOTT, MA. Disseminated toxoplasmosis. Unusual presentations in the immunocompromised host. **Arch Pathol Lab Med**, v.121, p.869-73. 1997. ARRANZ-SOLÍS, D; MUKHOPADHYAY, D; SAEIJ, JJP. Toxoplasma Effectors that Affect Pregnancy Outcome. Trends Parasitol, v.21, p.S1471-4922, 2020.

AJZENBERG, D; COGNÉ, N; PARIS, L; BESSIÈRES, MH; THULLIEZ, P; FILISETTI, D; PELLOUX, H; MARTY, P; DARDÉ, ML. Genotype of 86 Toxoplasma gondii isolates associated with human congenital toxoplasmosis, and correlation with clinical findings. **J Infect Dis**, v.186, p.684-9, 2002.

AJZENBERG D; YERA, H; MARTY, P; PARIS, L; DALLE, F; MENOTTI, J; ALBERT, D; FRANCK, J; BESSIÈRES, MH; QUINIO, D; PELLOUX, H; DELHAES, L; DESBOIS, N; THULLIEZ, P; ROBERT-GANGNEUX, F; KAUFFMANNLACROIX, C; PUJOL, S; RABODONIRINA, M; BOUGNOUX, ME; CUISENIER, B; DUHAMEL, C; DUONG, TH; FILISETTI, D; FLORI, P; GAY-ANDRIEU, F; PRATLONG, F; NEVEZ, G; TOTET, A; CARME, B; BONNABAU, H; DARDÉ, ML; VILLENA, I. Genotype of 88 Toxoplasma gondii isolates associated with toxoplasmosis in immunocompromised patients and correlation with clinical findings. **J Infect Dis**, v.199, p.1155–67, 2009.

AVELAR, JB; SILVA, MG; REZENDE, HHA; STORCHILO, HR; AMARAL, WM; XAVIER, IR; AVELINO, MM; CASTRO, AM. Epidemiological factors associated with Toxoplasma gondii infection in postpartum women treated in the public healthcare system of Goiânia, State of Goiás, Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.51, p.57-62, 2018.

BAHIA-OLIVEIRA, LM; JONES, JL; AZEVEDO-SILVA, J; ALVES, CCF; ORÉFICE, F; ADDISS, DG. Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brazil. **Emerg Infect Dis**, v.9, p55-62, 2003.

BARBOSA, BF; LOPES-MARIA, JB; GOMES, AO; ANGELONI, MB; CASTRO, AS; FRANCO, OS; FERMINO, ML; ROQUE-BARREIRA, MC; IETTA F; MARTINS-FILHO, AO; SILVA, DAO; MINEO, JR; FERRO, EAV. IL10, TGF beta1, and IFN gamma modulate intracellular signaling pathways and cytokine production to control Toxoplasma gondii infection in BeWo trophoblast cells. **Biol Reprod**, v.92, p.1-13, 2015.

BASTIEN P. Molecular diagnosis of toxoplasmosis. **T Roy Soc Trop Med Hyg**, v.96, p.205-15, 2002.

BELLUCO, S; MANCIN, M; CONFICONI, D; SIMONATO, G; PIETROBELLI, M; RICCI, A. Investigating the determinants of Toxoplasma gondii prevalence in meat: a systematic review and meta-regression. **PLoS One**, v.11, p.1-24, 2016.

BELLUCO, S; PATUZZI, I; RICCI, A. Bovine meat versus pork in Toxoplasma gondii transmission in Italy: A quantitative risk assessment model. **Int J Food Microbiol**, v.23, p.1-11, 2018.

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: Ministério da Saúde; 2018. 31 p.

BRIUKHOVETSKA, D; OHM, B; MEY, FT; ALIBERTI, J; KLEINGARN, M; HUBER-LANG, M; KARSTEN, CM; KÖHL, J. C5aR1 Activation Drives Early IFN-γ Production to Control Experimental Toxoplasma gondii Infection. **Front Immunol**, v.8, p.1-9, 2020.

BOIA, MN; CARVALHO-COSTA, FA; SODRÉ, FC; PINTO, GM; AMENDOEIRA, MR. Seroprevalence of Toxoplasma gondii infection among indian people living in Iauareté, São Gabriel da Cachoeira, Amazonas, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop**. Sao Paulo, v.50, p.17-20, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. Toxoplasmose. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em; <http://bvsms.saude.gov.br/dicas-emsaude/2125-toxoplasmose>. Acesso em 01 de julho de 2021.

BUTCHER, BA; KIM, L; JOHNSON, PF; DENKERS, EY. Toxoplasma gondii tachyzoites inhibit proinflammatory cytokine induction in infected macrophages by

preventing nuclear translocation of the transcription factor NF-kappa B. J Immunol, v.167, p.2193-201, 2001.

CAI, Y; CHEN, H; MO, X; TANG, Y; XU, X; ZHANG, A; LUN, Z; LU, F; WANG, Y; SHEN, J. Toxoplasma gondii inhibits apoptosis via a novel STAT3-miR-17-92-Bim pathway in macrophages. **Cell. Signal**, v.26, p.1204-12, 2014.

CAMPBELL, AL; GOLDBERG, CL; MAGID, MS; GONDOLESI, G; RUMBO, C; HEROLD, BC. First case of toxoplasmosis following small bowel transplantation and systematic review of tissue-invasive toxoplasmosis following noncardiac solid organ transplantation. **Transplantation**, v.81, p.408-17, 2006.

CARME, B; BISSUEL, F; AJZENBERG, D; BOUYNE, R; AZNAR, C; DEMAR, M; BICHAT, S; LOUVEL, D; BOURBIGOT, AM; PENEAU, C; NERON, P; DARDÉ, ML. Severe acquired toxoplasmosis in immunocompetent adult patients in French Guiana. **J Clin Microbiol**, v.40, p.4037-44, 2002.

CASTRO, PDJ; DUBEY, JP. Toxoplasma gondii – the facts. **Companion anim**, v.24, p.770-71, 2019.

CERUTTI, A; BLANCHARD, N; BESTEIRO, S. The bradyzoite: a key developmental stage for the persistence and pathogenesis of toxoplasmosis. **Pathogens**, v.9, p.1-21, 2020.

COOK, AJC; GILBERT, RE; BUFFOLANO, W, ZUFFEREY, J; PETERSEN, E; JENUM, PA; FOULON, W; SEMPRINI, AE; DUNN, DT. Sources of Toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. **Brit Med J**, v.321, p.142-7, 2000.

DIAS, RCF; LOPES-MORI, FMR; MITSUKA-BREGANO, R; Dias, RAF; TOKANO, DV; REICHE, EMV; FREIRE, RL; NAVARRO, IT. Factors Associated to Infection by Toxoplasma gondii In Pregnant Women Attended in Basic Health Units in the City of Rolândia, Paraná, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop**. Sao Paulo, v.53, p.185-91, 2011.

DUBREMETZ JF. Rhoptries are major players in Toxoplasma gondii invasion and host cell interaction. Cell Microbiol, v.9. p.841-8, 2007.

DUBEY, JP; GRAHAM, DH; BLACKSTON, CR; LEHMANN, T; GENNARI, SM; RAGOZO, AMA; NISHI, SM; SHEN, SK; KWOK, OCH; HILL, DE; THULLIEZ. Biological and genetic characterisation of Toxoplasma gondii isolates from chickens (Gallusdomesticus) from São Paulo, Brazil: unexpected findings. **Int J Parasitol**, v.32, p.99-105, 2002.

DUBEY, JP. Toxoplasmosis - A waterborne zoonosis. **Vet Parasitol**, v.126, p. 57-72, 2004.

DUBEY, JP; LAGO, EG; GENNARI, SM, SU, C, JONES, JL. Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology. **Parasitology**, v.139, p.1375-1424, 2012.

DUBEY, JP; LINDSAY, DS; SPEER, CA. Structures of Toxoplasma gondii tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. **Clin Microbiol Rev**, v.11, p.267-99, 1998.

DUNAY IR, SIBLEY LD. Monocytes mediate mucosal immunity to Toxoplasma gondii. **Curr Opin Immunol**, v.22, p.461-66, 2010.

DUPONT, DC; CHRISTIAN, DA; HUNTER, CA. Immune response and immunopathology during toxoplasmosis. **Semin Immunopatol**, v.34, p.793-813, 2012.

FERREIRA, AM.; VITOR, RWA. Aspectos Taxonômicos e Evolutivos. In: SOUZA, W; BELFORT JR, R, comp. **Toxoplasmose & Toxoplasma gondii [online]**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014, p.21-31.

FERREIRA, MU; FORONDA, AS; SCHUMAKER, TTS. **In: Fundamentos Biológicos da Parasitologia Humana.** São Paulo: Editora Manole, 2003, p.156.

FRENKEL, JK; KIER, AB; WAGNER, JE; HOLZWORTH, J. Protozoan diseases. In: HOLZWORTH, J. Diseases of the cat. **Medicine & Surgery**. Philadelphia, W.B.Saunders, 1987, p.359.

GAZZINELLI, RT; HIENY, S; WYNN, TA; WOLF, S; SHER A. Interleukin 12 is required for the T lymphocyte-independent induction of interferon gamma by an intracellular parasite and induces resistance in T-cell-deficient hosts. **Proc Natl Acad Sci**, v.90, p.6115-9, 1993.

GIUGNO, S; MONTELEONE, MM; INSALACO, G; LEANZA, G; PALUMBO, M; LEANZA, V. Congenital toxoplasmotic chorioretinitis following reinfection. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v.251, p.263-5, 2020.

GOLDSZMID, RS; CASPAR, P; RIVOLLIER, A; WHITE, S; DZUTSEV, A; HIENY, S; KELSALL, B; TRINCHIERI, G; SHER A. NK cell-derived interferon-γ orchestrates cellular dynamics and the differentiation of monocytes into dendritic cells at the site of infection. **Immunity**, v. 29, p.1047-59, 2012.

GUO, M; BUCHANAN, RL; DUBEY, JP; HILL, DE; LAMBERTINI, E; YING, Y; GAMBLE, HR; JONES, JL; PRADHAN, AK. Qualitative assessment for Toxoplasma

gondii exposure risk associated with meat products in the United States. J Food Prot, v.78, p.2207-19, 2015.

HEUKELBACH, J; MEYER-CIRKEL, V; MOURA, RCS; GOMIDE, M; QUEIROZ, JAN; SAWELJEW, P; LIESENFELD, O. Waterborne toxoplasmosis, northeastern Brazil. **Emerg Infect Dis**, v.13, p:287-89, 2007.

HILL, DE; CHIRUKANDOTH, S; DUBEY, JP. Biology and epidemiology of Toxoplasma gondii in man and animals. **Anim Health Res Rev**, v.6, p.41-61, 2005.

HILL, DE; DUBEY, JP. Toxoplasma gondii: transmission, diagnosis and prevention. Clinical Microb and Infect, v.8, p.634-640, 2002.

HUTCHISON, WM. Experimental transmission of Toxoplasma gondii. **Nature**, v.206, p.961-2, 1965.

HUTCHISON, WM; DUNACHIE, JF; SIIM, JC; WORK, K. Coccidian-like nature of Toxoplasma gondii. **Br Med J**, v.1, p.142-4, 1970.

JANKU, J. Pathogenesa a pathologicka anatomie tak nazveneho vrozeneho kolobomu zlute skvrny v oku normalne velikem a mickrophtalmickem s nalezem parasitu v sitnici. **Cas Lek Ces**, v.62, p.1021-7, 1923.

KAWAZOE U. Toxoplasma gondii. In: NEVES, DP, **Parasitologia Humana**. São Paulo: Editora Atheneu, 2005, p.163-172.

LAMBERT, H; BARRAGAN, A. Modelling parasite dissemination: host cell subversion and immune evasion by Toxoplasma gondii. **Cell Microbiol**, v.12, p.292-300, 2010.

LENG, J; BUTCHER, BA; EGAN, CE; ABDALLAH, DSA; DENKERS, EY. Toxoplasma gondii prevents chromatin remodeling initiated by TLR-triggered macrophage activation. **J Immunol**, v.182, p.489-97, 2009.

LIMA, KDF; QUEIROZ, ALG; TEIXEIRA, HS; BONSI, VM; INADA, BSY; LANCELLOTTI, CLP; BAÊTA, AM. An atypical case of neurotoxoplasmosis in immunocompetent patient. **Radiol Case Rep**, v.16, p.1766-9, 2021.

LIU, Q; WANG, ZD; HUANG, SY; ZHU, XQ. Diagnosis of toxoplasmosis and typing of Toxoplasma gondii. **Parasit & Vectors**, v.8, p.2-14, 2015.

LIMA, TS; LODOEM, MB. Mechanisms of Human Innate Immune Evasion by Toxoplasma gondii. **Front Cell Infect Microbiol**, v.16.p., 2019.

LUFT, BJ; BROOKS, RG; CONLEY, FK; MCCABE, RE; REMINGTON, JS. Toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. **JAMA**, v.17, p.913-7, 1984.

MAREZE, M; BENITEZ, AN; BRANDÃO, APD; PINTO-FERREIRA, F; MIURA, AC; MARTINS, FDC; CALDART, ET; BIONDO, AW; FREIRE, RL; MITSUKABREGANÓ, R; NAVARRO, IT. Socioeconomic vulnerability associated to Toxoplasma gondii exposure in southern Brazil. **PLoS One**, v.14, p.1-14, 2019

MELCHOR, SJ; EWALD SE. Disease Tolerance in Toxoplasma Infection. **Front Cell Infect Microbiol**, v.6, p.1-9, 2019.

MELZER, TC; CRANSTON, HJ; WEISS, LM; HALONEN, SK. Host cell preference of Toxoplasma gondii cysts in murine brain: A confocal study. **J. Neuroparasitol**, v.1, p.1-12, 2010.

MESQUITA, RT; ZIEGLER, AP; HIRAMOTO, RM; VIDAL, JE; CHIOCCOLA VLP. Real-time quantitative PCR in cerebral toxoplasmosis diagnosis of Brazilian human immunodeficiency virus-infected patients. **Journal of Medical Microbiology**, v.59, p.641-7, 2010.

MILLER, CM; BOULTER NR; IKIN RJ; SMITH, NC. The immunobiology of the innate response to Toxoplasma gondii. Int J Parasitol, v.39, p.23-39, 2009.

MONTOYA, JG; LIESENFELD, O. Toxoplasmosis. **The Lancet**, v.363, p 1965-76, 2004.

MORRISSETTE, NS; AJIOKA, JW. The early years of Toxoplasma research: What's past is prologue. **Int. J. Parasitol**, v.39, p. 865-9, 2009.

NAKASHIMA, F; PARDO, VS; MIOLA, MP; MURATA, FHA; PADUAN, N; LONGO, S.M; DE MATTOS, CCB; PEREIRA-CHIOCCOLA, VL; RICCI, O; DE MATTOS, LC. Serum IgG Anti-Toxoplasma gondii Antibody Concentrations Do Not Correlate Nested PCR Results in Blood Donors. **Front Cell Infect Microbiol**, v.9, p.1-6, 2020.

NADIPURAM, SM; KIM, EW; VASHISHT, AA; LIN, AH; BELL, HN; COPPENS, I; WOHLSCHLEGEL, JA; BRADLEY PJ. In Vivo Biotinylation of the Toxoplasma Parasitophorous Vacuole Reveals Novel Dense Granule Proteins Important for Parasite Growth and Pathogenesis. **mBio**, v.2. p.1-15, 2016.

NOGUI, FLN; MATTAS, S; JUNIOR, GT; LEWI, DS. Neurotoxoplasmosis diagnosis for HIV-1 patients by real-time PCR of cerebrospinal fluid. **Braz J Infect Dis**, v.13, p.18-23, 2009.

NUNURA, J; VÁSQUEZ, T; ENDO, S; SALAZAR, D; RODRIGUEZ, A; PEREYRA, S; SOLIS, H. Disseminated toxoplasmosis in an immunocompetent patient from Peruvian Amazon. **Rev Inst Med Trop**, Sao Paulo, v. 52, p.107-10, 2010.

OPSTEEGH, M; PRICKAERTS, S; FRANKENA, K; EVERS, EG. A quantitative microbial risk assessment for meatborne Toxoplasma gondii infection in The Netherlands**. Int. J. Food Microbiol**, v.150, p.103-14, 2011.

PASSOS, ADC; BOLLELA, VB; FURTADO, JMF; LUCENA, MM; BELLISSIMORODRIGUES, F; PAULA, JS; MELO, LVL; RODRIGUES; MLV. Prevalence and risk factors of toxoplasmosis among adults in a small Brazilian city. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.51, p.781-7, 2018.

PAYA, E; NOEMÍ, I; TASSARA, R; CATALÁN, P; AVILÉS, CL. Prophylaxis against Toxoplasma gondii disease in pediatric and adult patients undergoing solid organ and hematopoietic stem cells transplantation. **Rev Chilena Infectol**, v.29, p.37-9, 2001.

PAYNE, TM; MOLESTINA, RE; SINAI, AP. Inhibition of caspase activation and a requirement for NF-kappa B function in the Toxoplasma gondii-mediated blockade of host apoptosis. **J Cell Sci**, v.116, p.4345-58, 2003.

PEREIRA-CHIOCCOLA, VL; VIDAL, JE; SU, C. Toxoplasma gondii infection and cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients**. Future Microbiol**, v.4, p.1363-79, 2009.

PREFEITURA DE JATAÍ. Disponível em: < http://www.jatai.go.gov.br> Acesso em 01 de julho de 2021.

RAMACHANDRAN, R; RADHAN, P; ANAND, R; SUBRAMANIAN, I; SANTOSHAM, R; SAI, V. CNS toxoplasmosis in an immunocompetent individual. **Radiol Case Rep**, v.9, p.1-14, 2014.

ROBBINS, JR; ZELDOVICH, VB; POUKCHANSKI, A; BOOTHROYD, JC; BAKARDJIEV, AI. Tissue barriers of the human placenta to infection with Toxoplasma gondii. **Infect Immun**, v.80, p.418-28, 2011.

ROBERT-GANGNEUX F; DARDÉ ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. **Clin Microbiol Rev**, v.25, p.264-96. 2012. Erratum in Clin Microbiol Rev, v.25, p.583, 2012.

RORMAN, E; ZAMIR, CH; RILKIS, I; BEN-DAVID, H. Congenital toxoplasmosis--prenatal aspects of Toxoplasma gondii infection. Reprod Toxicol, v.21, p.458-72, 2006.

ROUGIER, S; MONTOYA, JG; PEYRON, F. Lifelong persistence of Toxoplasma cysts: A questionable dogma? **Trends Parasitol**, v.33, p.93-101, 2017.

SACKTOR, N; LYLES, RH; SKOLASKY, R; KLEEBERGER, C; SELNES, OA; MILLER, EN; BECKER, JT; COHEN, B; MCARTHUR, JC; MULTICENTER AIDS

COHORT STUDY. HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. Neurology, v.56, p.257-60, 2001.

SAN-ANDRES, FJ; RUBIO, R; CASTILLA, J; PULIDO, F; PALAO, G, PEDRO, I; COSTA, JR; PALACIO, AD. Incidence of acquired immunodeficiency syndrome associated opportunistic diseases and the effect of treatment on a cohort of 1115 patients infected with human immunodeficiency virus, 1989-1997. **Clinical Infectious Diseases**, v.36, p.1177-85, 2003.

SANTOS, ALC; TRETTEL, ACP; RIBEIRO, LJBB; VASCONCELLOS, ML; ZENAZOKENAE, LE; ATANAKA SANTOS, M; LEMOS, ERS; AMENDOEIRA, MRR. Serological study on toxoplasmosis in the Haliti-Paresi community of the Utiariti indigenous territory, Campo Novo do Parecis, Mato Grosso, Brazil. **Parasite Epidemiol Control**, v.21, p.1-7, 2019.

SHER, A; COLLAZZO, C; SCANGA, C; JANKOVIC, D; YAP, G; ALIBERTI, J. Induction and regulation of IL-12-dependent host resistance to Toxoplasma gondii. **Immunol Res**, v.27, p.521-8, 2003.

SIKORSKI, PM; COMMODARO, AG; GRIGG, ME. A Protective and Pathogenic Role for Complement During Acute Toxoplasma gondii Infection. **Front Cell Infect Microbiol**, v.11, p.1-9, 2021.

SPLENDORE, A. Un nuovo protozoa parassita de conigli encontrado nelle lesion anotomiche dùne malattiache ricorda in moltoprinti il kalazar Dellùomo: notapreliminaire. **Ver. Soc Sci**, v.3, p.109-112, 1908.

STRANG, AGGF; FERRARI, RG; DO ROSÁRIO, DK; NISHI, L; EVANGELISTA, FF; SANTANA, PL; DE SOUZA, AH; MANTELO, FM; GUILHERME, ALF. The congenital toxoplasmosis burden in Brazil: Systematic review and meta-analysis. **Acta Trop**, v.211, 2020.

STURGE, CR; YAROVINSKY, F. Complex immune cell interplay in the gamma interferon response during Toxoplasma gondii infection. **Infect Immun**, v.82, p.3090-7, 2014.

SULLIVAN Jr, WJ; JEFFERS, V. Mechanisms of Toxoplasma gondii persistence and latency. **FEMS Microbiol Rev**, v.36, p.717-33, 2012.

TENTER, AM; HECKEROTH, AR; WEISS, LM. Toxoplasma gondii: from animals to humans. **Int J Parasitol**, v. 30, p. 1217-58, 2000. Review erratum in: Int. J. Parasitol, v.31, p. 217-220, 2001.

TORRES, C. Sur une nouvelle maladie de l'homme, charactérisée par la présence d'une parasite intracellulaire, très proche de Toxoplasma et de l'Encephalitozoon, dans le tissu musculaire cardique, les muscles du squelette, le tissu cellulair sourcutane et le tissu ne. **Comptes Rendus Biologies**, v.97, p. 1778-81, 1927.

TU, V; YAKUBU, R; WEISS, LM. Observations on bradyzoite biology. **Microbes Infect**, v.20, p.9-10, 2018.

TOSH, KW; MITTEREDER, L; BONNE-ANNEE, S; HIENY, S; NUTMAN, TB; SINGER, SM; SHER, A; JANKOVIC D. The IL-12 Response of Primary Human Dendritic Cells and Monocytes to Toxoplasma gondii Is Stimulated by Phagocytosis of Live Parasites Rather Than Host Cell Invasion**. J Immunol**, v.196, p.345-56, 2016.

TU, V; YAKUBU, R; WEISS, LM. Observations on bradyzoite biology. **Microbes Infect**, v.20, p.466-76, 2018.

VIDAL, JE. HIV-Related Cerebral Toxoplasmosis Revisited: Current Concepts and Controversies of an Old Disease. **J Int Assoc Provid AIDS Care**, v.18, p.1-20, 2019.

WEISS, LM; KIM, K. The development and biology of bradyzoites of Toxoplasma gondii. **Front Biosci**, v.5, p.391-405, 2000.

ZHANG, K; LIN, G; HAN, Y; LI, J. Serological diagnosis of toxoplasmosis and standardization. **Clin Chim Acta**, v.461, p. 83-9, 2016.

ANEXO 1 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UFG - UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS - REGIONAL DE JATAÍ

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA NEUROTOXOPLASMOSE EM PACIENTES QUE VIVEM COM HIV EM JATAÍ - GO

Pesquisador: HANSTTER HALLISON ALVES REZENDE

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 10509719.5.0000.8155

Instituição Proponente: Universidade Federal de Goias - UFG - Regional Jataí

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.440.231

Apresentação do Projeto:

A toxoplasmose é uma doença causada pelo parasito Toxoplasma gondii, é um parasito cosmopolita e possui como hospedeiro definitivo o gato, e como hospedeiros intermediários outros mamíferos, aves e eventualmente acomete o ser humano. As principais formas de transmissão ocorrem pela ingestão de suas formas evolutivas contidas na carne mal cozida, em alimentos não higienizados, água contaminada e transplacentária, sendo um risco para a gestação.

O vírus HIV pertence a família dos retrovírus com capacidade de infectar diversas espécies. É uma doença sexualmente transmissível, sendo a principal forma de contrair a doença. Indivíduos portadores do HIV são imunocompetentes, promovendo condições propícias para infecções secundárias causadas por outros agentes, como o Toxoplasma gondii. A neurotoxoplasmose em pacientes HIV+ é comum, e é uma das principais causas de mortes nesses indivíduos por infecções oportunistas. Diante disso, o objetivo do trabalho é avaliar a prevalência da neurotoxoplasmose em pacientes que vivem com o vírus HIV no município de Jataí – GO. Serão coletadas amostras de soro e liquido cefalorraquidiano de pacientes que derem entrada em hospitais da cidade com pedido médico para realização do exame liquorgrama. O paciente será convidado a participar da pesquisa, será aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e em seguida um questionário com hábitos comportamentais e sociais que são fatores de risco para infecção por Toxoplama gondii e HIV. As amostras obtidas serão encaminhadas para o Laboratório de Bioquímica Clínica e Líquidos Corporais da Universidade Federal de Goiás – Regional Jataí, onde

Endereço: Campus Cidade Universitária, BR 364, Km 193, nº 3800
Bairro: SETOR ESTRELA DALVA **CEP:** 75.801-615
UF: GO **Municipio:** JATAI
Telefone: (64)3606-8303 **E-mail:** cep.rej.ufg@gmail.com

serão realizados testes sorológicos e moleculares para detecção do T. gondii. Além disso, será feita avaliação dos prontuários dos pacientes e de exames de imagem para serem correlacionados com a coinfecção neurotoxoplasmose/HIV. Espera-se que através deste estudo seja identificado qual a prevalência de indivíduos portadores do vírus HIV possui coinfecção com neurotoxoplasmose no município de Jataí – GO.

Este trabalho trata-se de um estudo caso-controle para avaliar a prevalência de neurotoxoplasmose em indivíduos portadores do vírus HIV no município de Jataí – Goiás. Para isso, os indivíduos são esclarecidos sobre a pesquisa e os que concordarem participar de forma voluntária assinarão ao TCLE. Os pacientes irão responder a um questionário relacionado à fatores de risco para a coinfecção neurotoxoplasmose/HIV e neste apresentará hábitos comportamentais e sociais que são fatores de risco para transmissão destas doenças. As variáveis que serão analisadas incluem os antecedentes dos pacientes; condições de saneamento; contato com animais; hábitos comportamentais como fatores de risco para Toxoplasmose e HIV; comportamento sexual; sorologia para toxoplasmose e HIV.

A pesquisa pretende demonstrar que a provável causa de pertubações neurológicas em pacientes que vivem com HIV é a neurotoxoplasmose, que será demonstrada por meio de marcadores sorológicas e moleculares.

Metodologia Proposta: Os participantes serão pacientes em investigação de alterações neurológicas atendidos no Hospital das Clínicas Dr. Serafim de Carvalho, no município de JATAÍ, Goiás. A realização do cálculo amostral não será realizado, pois o serviço de referência recebe os pacientes de forma espontânea, dessa forma, todos serão convidados a participar, pelo número de atendimento de casos suspeitos pelo setor, a expectativa de atendimento é de cerca de 50 pacientes. Os pacientes irão responder um questionário relacionado à fatores de risco para a coinfecção neurotoxoplasmose/HIV. As variáveis que serão analisadas incluem: antecedentes dos pacientes; condições de saneamento; contato com animais; hábitos comportamentais como fatores de risco para Toxoplasmose e HIV; comportamento sexual; sorologia para toxoplasmose e HIV. As amostras de sangue e líquido cefalorraquidiano serão obtidas destes pacientes hospitalizados no Hospital das Clínicas Serafim de Carvalho no município de Jataí – Goiás. Por meio do pedido médico para análise do líquido cefalorraquidiano (liquorgrama), serão incluídos pacientes portadores do vírus HIV e HIV negativos. Estas amostras coletadas serão devidamente identificadas, armazenadas e encaminhadas para o Laboratório de Bioquímica Clínica e Líquidos Corporais da Universidade Federal de Goiás – Regional Jataí para realização das análises sorológicas e moleculares. Além das análises supracitadas, será feito a avaliação dos prontuários

Endereço: Campus Cidade Universitária, BR 364, Km 193, nº 3800
Bairro: SETOR ESTRELA DALVA **CEP:** 75.801-615
UF: GO **Município:** JATAI
Telefone: (64)3606-8303 **E-mail:** cep.rej.ufg@gmail.com

dos pacientes para verificar a quantificação da carga viral e a relação de linfócitos TCD4+/ TCD8+, geralmente indivíduos HIV positivos com contagens de CD4+ < 200 células/mm³ são mais susceptíveis a infecções oportunistas. Será feito a análise dos exames de imagem na busca por regiões hipodensas com a presença de edema, característicos de neurotoxoplasmose (BASAVARAJU, 2018). A partir disso, o resultado das análises moleculares e sorológicas serão correlacionadas com a avaliação do prontuário do paciente para confirmação diagnóstica. 1. Sorologia por ELISAO teste de ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) é um teste com alta sensibilidade e especificidade com aplicação no diagnóstico de diversas doenças. Essa técnica permite que ocorra reações por meio de enzimas específicas, ligadas covalentemente a anticorpos, que ao encontrar determinado antígeno promoverá a mudança de cor do meio. Se o antígeno alvo não for detectado pelos anticorpos, não haverá reação e consequentemente a solução encontrada nas microplacas será incolor (UCHÔA et al., 1999). A leitura é feita em espectrofotômetro e posteriormente faz-se a análise estatística dos achados. Será utilizado um kit comercial para a realização dos testes de confirmação para a presença de anticorpos anti – T. gondii, no qual será pesquisado as imunoglobulinas das classes IgM e IgG que serão indicadores de qual fase aguda e crônica respectivamente, nas amostras de soro e líquido cefalorraquidiano de pacientes portadores e não portadores do vírus HIV. 2.Teste de avidez da IgGO teste de avidez da IgG é baseado na intensidade com que os anticorpos se ligam ao antígeno. Os anticorpos com alta avidez definem uma infecção crônica, enquanto os de baixa avidez infecção aguda (CAMARGO, M. et al., 1991). Ao submeter as amostras ao teste de avidez a interpretação será feita de acordo com as recomendações do kit. 3.Diagnóstico molecular pela Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)A PCR (Polymerase Chain Reaction) é uma técnica de biologia molecular que será utilizada para a pesquisa do Toxoplasma gondii nas amostras de líquido cefalorraquidiano dos portadores do vírus HIV. Primeiramente será feita a extração do material genético utilizando o kit comercial BIOPUR®. Para a identificação do T. gondii será utilizado os iniciadores: Toxo-B5 e Toxo-B6 . Estes primers amplificam fragmentos de DNA do gene B1. Após esse procedimento a combinação destes materiais serão encaminhados a um equipamento denominado termociclador para amplificação.

Critério de Inclusão: Serão incluídos indivíduos HIV (+) e HIV (-) com quadro neurológico em investigação pelos infectologistas, que concordarem em participar da pesquisa assinando o TCLE, realizando a coleta sanguínea e do líquor para os testes laboratoriais e respondendo ao questionário.

Critério de Exclusão: Serão excluídos pacientes que não apresentam quadro neurológico em investigação pela infectologia, pacientes com quadro neurológico em investigação que não foi

solicitado o exame de líquor, ou ainda, pacientes que não concordaram em participar da pesquisa.
Metodologia de Análise de Dados: A análise estatística será realizada utilizado o software SPSS, para definir a prevalência de indivíduos coinfectados neurotoxoplasmose/HIV de forma descritiva, e também avaliar os fatores de risco por meio da medida de associação Odds Ratio.
Desfecho Primário: O desfecho primário desta pesquisa é o diagnóstico laboratorial da Neurotoxoplasmose em indivíduos que vivem com HIV que apresentam alterações neurológicas em investigação. Com isso será determinada a prevalência da neurotoxoplasmose nestes indivíduos.
Tamanho da Amostra no Brasil: 50
Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc)? Sim
Detalhamento: Serão analisados os prontuários dos participantes, em relação aos exames laboratoriais anteriores, como a dosagem de carga viral e a análise de
linfócitos. Além disso, serão colhidas informações a respeito dos medicamentos em uso e laudos de diagnóstico por imagem para posteriores
análises dos resultados.
Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco? Não
Início da coleta de amostras biológicas, processamento e realização do dos testes laboratoriais: 01/07/2019

Objetivo da Pesquisa:
Objetivo da Pesquisa:
Objetivo Primário:
Avaliar a prevalência de neurotoxoplasmose em pacientes que vivem com o vírus HIV no município de Jataí-GO.

Objetivo Secundário:
- Identificar a presença de imunoglobulinas IgG e IgM nas amostras de soro e líquido cefalorraquidiano.
- Realizar o teste de avidez da IgG para identificar qual a fase da infecção.
- Identificar a presença do DNA de T. gondii por meio do método molecular PCR.- Relacionar a contagem de linfócitos TCD4+ e TCD8+ e carga viral com a coinfecção toxoplasmose/HIV.

Endereço: Campus Cidade Universitária, BR 364, Km 193, nº 3800
Bairro: SETOR ESTRELA DALVA **CEP:** 75.801-615
UF: GO **Município:** JATAI
Telefone: (64)3606-8303 **E-mail:** cep.rej.ufg@gmail.com

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O pesquisador esclarece sobre a possibilidade de riscos físicos e afirma que "a pesquisa não oferece riscos diretos aos pacientes, nem quaisquer danos físicos, pois as coletas das amostras biológicas serão realizadas para elucidação diagnóstica pelo médico assistente. E somente serão coletadas amostras quando solicitadas pela equipe médica".

O pesquisador também reconhece que "riscos psicológicos podem ocorrer pelo incômodo ao responder o questionário, porém a entrevista será realizada de maneira individualizada com a maior discrição pelos pesquisadores".

Benefícios:

O pesquisador afirma que "os pacientes serão beneficiados diretamente pela complementação diagnóstica realizada pelos pesquisadores, que irão oferecer certos testes laboratoriais, como os moleculares, que não são oferecidos pelo município. Além disso, contribuirá indiretamente com o avanço no diagnóstico da neurotoxoplasmose".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa que pretende correlacionar a provável causa de perturbações neurológicas em pacientes que vivem com HIV com a neurotoxoplasmose. A amostra é composta de 50 participantes, pacientes HIV (+) e HIV (-) com quadro neurológico em investigação pelos infectologistas do Hospital das Clínicas de Jataí GO. A metodologia prevê a coleta de material biológico para análises suplementares e a aplicação de um questionário ao paciente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

• Comprovante de Recepção: Recebido em 29/03/2019 às 14:27.

• Folha de rosto: A folha de rosto é assinada pelo pesquisador e pelo Chefe da Unidade Acadêmica Especial de Ciências da Saúde, Regional Jataí da UFG.

• Termo de anuência: O Termo de anuência apresentado é assinado pelo Secretário Municipal de Saúde de Jataí, GO.

• Termo de compromisso: Está anexado e com a assinatura original de todos os membros da equipe de pesquisa.

• Projeto de pesquisa: Está anexado.

• Cronograma: Anexado.
• TCLE: Anexado.

Recomendações:
Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:
O projeto apresenta justificativa e metodologias pertinente e exequíveis e em relação às últimas pendências:

1. A descrição dos riscos precisa detalhar os riscos físicos e psicológicos em que os participantes estarão expostos em decorrência da coleta de material biológico e da aplicação do questionário;
RESPOSTA: "As solicitações foram atendidas na alteração do projeto e do TCLE, destacadas em amarelo".
ANÁLISE: Foi verificado no texto do projeto e do TCLE referência à possíveis riscos físicos, mas não há referências suficientes à riscos psicológicos decorrentes da participação no projeto de pesquisa, em especial quanto ao ato de responder perguntas de caráter íntimo e pessoal constantes no questionário. Deste modo, considera-se que a solicitação de adequação foi apenas parcialmente atendida.
RESPOSTA POSTERIOR: "Todas as alterações realizadas no projeto e no TCLE foram destacadas em turquesa no word, e as novas versões dos documentos serão anexadas na plataforma."
ANÁLISE: Solicitação de adequação atendida.

2. A descrição dos riscos também precisa apresentar de forma detalhada as estratégias que os pesquisadores deverão adotar para que se minimizem os riscos associados à coleta de material biológico e à aplicação do questionário;
RESPOSTA: "As solicitações foram atendidas na alteração do projeto e do TCLE, destacadas em amarelo".
ANÁLISE: Foi verificado no texto do projeto e do TCLE que a participação no projeto não acarretará riscos físicos, portanto não se fazendo necessárias estratégias de se minimizar estes riscos, mas não está prevista nenhuma estratégia detalhadas à se minimizar possíveis danos psicológicos decorrentes da participação no projeto de pesquisa, em especial quanto ao ato de responder perguntas de caráter íntimo e pessoal constantes no questionário. Deste modo, considera-se que

a solicitação de adequação foi apenas parcialmente atendida.
RESPOSTA POSTERIOR: "Todas as alterações realizadas no projeto e no TCLE foram destacadas em turquesa no word, e as novas versões dos documentos serão anexadas na plataforma."
ANÁLISE: Solicitação de adequação atendida.

3. O pesquisador precisa informar a origem dos equipamentos e insumos utilizados no desenvolvimento do projeto e/ou a origem de qualquer outro aporte financeiro a ser utilizado no projeto.
RESPOSTA: "É de inteira responsabilidade do coordenador da pesquisa a viabilidade financeira para a execução do projeto, e não compete ao CEP solicitar esclarecimentos sobre a disponibilidade ou não de insumos ou estrutura. Entretanto, informo que no projeto foi demonstrado o custo total desta pesquisa, bem como a viabilidade em relação aos equipamentos no laboratório, e na plataforma Brasil foi informado "financiamento próprio", reiterando ser de inteira responsabilidade do pesquisador".
ANÁLISE: A Resolução MS/CNS Nº 466, de 12 de dezembro de 2012 esclarece que "II.11 - patrocinador - pessoa física ou jurídica, pública ou privada que apoia a pesquisa, mediante ações de financiamento, infraestrutura, recursos humanos ou apoio institucional". Também a mesma resolução diz "X - DO PROCEDIMENTO DE ANÁLISE ÉTICA; X.1 - DA ANÁLISE ÉTICA DOS CEP
DAS COMPETÊNCIAS; 2. encaminhar, após análise fundamentada, os protocolos de competência da CONEP, observando de forma cuidadosa toda a documentação que deve acompanhar esse encaminhamento, conforme norma operacional vigente, incluindo a comprovação detalhada de custos e fontes de financiamento necessários para a pesquisa" Ainda, na mesma resolução "X.3 - DAS DISPOSIÇÕES COMUNS AOS CEP E À CONEP: 6. o CEP poderá, se entender oportuno e conveniente, no curso da revisão ética, solicitar informações, documentos e outros, necessários ao perfeito esclarecimento das questões, ficando suspenso o procedimento até a vinda dos elementos solicitados". Quanto ao pesquisador responsável, a Resolução MS/CNS 466 afirma que "XI – DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL, XI.1 - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais; XI.2 - Cabe ao pesquisador: e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento". Deste modo "solicitar esclarecimentos sobre a disponibilidade ou não de insumos ou estrutura" ou qualquer outra informação que for considerada relevante é da competência do CEP ou do CONEP e considera-se que a solicitação de adequação não foi atendida.

RESPOSTA POSTERIOR: "Foi realizada uma melhor explicação a respeito da origem dos insumos e equipamentos para a realização da pesquisa no projeto, destacado em turquesa. Reitero que os laboratórios possuem os equipamentos para a realização dos testes laboratoriais, e que os insumos serão adquiridos com financiamento próprio dos pesquisadores (Informado na plataforma Brasil). Inclusive os materiais que serão utilizados já foram adquiridos pelos mesmos, não gerando qualquer ônus para a UFG."
ANÁLISE: Solicitação de adequação atendida.

4. Observações sobre o TCLE:
(a) As explicações sobre o projeto no TCLE, inclusive justificativa, objetivos e procedimentos utilizados, precisam ser escritos de forma mais clara e em termos mais didáticos e acessíveis aos participantes da pesquisa;
RESPOSTA: "As sugestões foram atendidas e destacadas em amarelo".
ANÁLISE: As informações básicas sobre o projeto no TCLE (justificativa, objetivos e procedimentos utilizados) não estão apresentadas de forma clara e em termos didáticos e acessíveis aos participantes da pesquisa. Deste modo considera-se que a solicitação de adequação não foi atendida.
RESPOSTA POSTERIOR: "As explicações sobre o projeto foram melhor descritas no TCLE, destacadas em turquesa, com uma linguagem bastante acessível aos participantes."
ANÁLISE: Solicitação de adequação atendida.

(b) A abordagem do participante, assim como a leitura e a explicação do TCLE, e o consentimento do participante, devem ser feitos antes do início da participação do paciente. Desta forma essa informação precisa ser ajustada no TCLE;
RESPOSTA: "As sugestões foram atendidas e destacadas em amarelo".
ANÁLISE: As informações sobre a estratégia de abordagem do participante, assim como será realizada a leitura e a explicação do TCLE, e como será obtido o consentimento do participante, não estão descritas de forma clara nem no projeto, nem no TCLE, e precisam ocorrer antes do início da participação do paciente. Deste modo considera-se que a solicitação de adequação não foi atendida.
RESPOSTA POSTERIOR: "Foi ajustada no projeto o local de abordagem dos pacientes, no TCLE foi informado sobre a leitura e explicação do documento, destacado em turquesa."
ANÁLISE: Solicitação de adequação atendida.

(c) O TCLE precisa informar ao participante sobre possíveis riscos psicológicos que possa estar exposto, em especial à aplicação do questionário;

RESPOSTA: "As sugestões foram atendidas e destacadas em amarelo".

ANÁLISE: Não foram verificadas informações no TCLE sobre possíveis riscos psicológicos que possa estar exposto, em especial à aplicação do questionário. Deste modo considera-se que a solicitação de adequação não foi atendida.

RESPOSTA POSTERIOR: "Foi melhor explicado no TCLE sobre os riscos psicológicos pelo constrangimento ao responder as questões de cunho íntimo, além disso foi informada a possibilidade do participante não responder todas as questões."

ANÁLISE: Solicitação de adequação atendida.

Considerações Finais a critério do CEP:

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa/CEP-UFG Regional Jataí considera o presente protocolo APROVADO, o mesmo foi considerado em acordo com os princípios éticos vigentes. Reiteramos a importância deste Parecer Consubstanciado, e lembramos que o(a) pesquisador(a) responsável deverá encaminhar ao CEP-UFG Regional Jataí o Relatório Final baseado na conclusão do estudo e na incidência de publicações decorrentes deste, de acordo com o disposto na Resolução CNS n. 466/12. O prazo para entrega do Relatório é de até 30 dias após o encerramento da pesquisa, prevista para dezembro de 2020.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1303485.pdf	10/06/2019 19:18:44		Aceito
Outros	carta_pendencias2.pdf	10/06/2019 19:18:15	HANSTTER HALLISON ALVES REZENDE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_neurotoxoplasmose_cep3.pdf	10/06/2019 19:17:48	HANSTTER HALLISON ALVES REZENDE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle3.pdf	10/06/2019 19:17:26	HANSTTER HALLISON ALVES REZENDE	Aceito

Outros	carta_pendencias.pdf	14/05/2019 08:26:08	HANSTTER HALLISON ALVES REZENDE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle2.pdf	14/05/2019 08:25:46	HANSTTER HALLISON ALVES REZENDE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_neurotoxoplasmose_cep2.pdf	14/05/2019 08:25:31	HANSTTER HALLISON ALVES REZENDE	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	29/03/2019 10:51:18	HANSTTER HALLISON ALVES REZENDE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	29/03/2019 10:51:10	HANSTTER HALLISON ALVES REZENDE	Aceito
Outros	questionario_coleta.pdf	26/03/2019 19:50:29	HANSTTER HALLISON ALVES REZENDE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	certidao_ata_cisau.pdf	26/03/2019 19:50:14	HANSTTER HALLISON ALVES REZENDE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia_sms.pdf	26/03/2019 19:45:26	HANSTTER HALLISON ALVES REZENDE	Aceito
Outros	curriculo_rosangela.pdf	26/03/2019 19:45:02	HANSTTER HALLISON ALVES REZENDE	Aceito
Outros	curriculo_isamarianny.pdf	26/03/2019 19:44:42	HANSTTER HALLISON ALVES REZENDE	Aceito
Outros	curriculo_lais.pdf	26/03/2019 19:44:29	HANSTTER HALLISON ALVES REZENDE	Aceito
Outros	curriculo_leticia.pdf	26/03/2019 19:44:16	HANSTTER HALLISON ALVES REZENDE	Aceito
Outros	curriculo_helio.pdf	26/03/2019 19:44:05	HANSTTER HALLISON ALVES REZENDE	Aceito
Outros	curriculo_ludimila.pdf	26/03/2019 19:43:50	HANSTTER HALLISON ALVES REZENDE	Aceito
Outros	curriculo_anamaria.pdf	26/03/2019 19:43:26	HANSTTER HALLISON ALVES REZENDE	Aceito

Endereço: Campus Cidade Universitária, BR 364, Km 193, nº 3800
Bairro: SETOR ESTRELA DALVA **CEP:** 75.801-615
UF: GO **Município:** JATAI
Telefone: (64)3606-8303 **E-mail:** cep.rej.ufg@gmail.com

Outros	curriculo_hanstter.pdf	26/03/2019 19:42:44	HANSTTER HALLISON ALVES REZENDE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_neurotoxoplasmose_cep.pdf	26/03/2019 19:42:22	HANSTTER HALLISON ALVES REZENDE	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	26/03/2019 19:42:04	HANSTTER HALLISON ALVES REZENDE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_compromisso_pesquisadores.pdf	23/03/2019 19:08:22	HANSTTER HALLISON ALVES REZENDE	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

JATAI, 05 de Julho de 2019

Assinado por:
MARCIA SANTOS ANJO REIS
(Coordenador(a))

Endereço: Campus Cidade Universitária, BR 364, Km 193, nº 3800
Bairro: SETOR ESTRELA DALVA **CEP:** 75.801-615
UF: GO **Município:** JATAI
Telefone: (64)3606-8303 **E-mail:** cep.rej.ufg@gmail.com

ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
REGIONAL JATAÍ
UNIDADE ACADÊMICA ESPECIAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE BIOMEDICINA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Você/Sr./Sra. está sendo convidado (a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa intitulada "**PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA NEUROTOXOPLASMOSE EM PACIENTES QUE VIVEM COM HIV EM JATAÍ – GO**". Meu nome é Prof. Dr. Hanstter Hallison Alves Rezende, sou o pesquisador responsável, e a acadêmica de Biomedicina Isa Marianny Ferreira Nascimento Barbosa, nossa área de atuação é a Biomedicina.

Inicialmente iremos fazer a leitura do TCLE, esclarecendo qualquer dúvida sobre a pesquisa e seu conteúdo, após receber os esclarecimentos e as informações a seguir, se você aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está impresso em duas vias, sendo que uma delas é sua e a outra pertence ao (à) pesquisador(a) responsável.

Esclareço que em caso de recusa na participação você não será penalizado(a) de forma alguma. Mas se aceitar participar, as dúvidas *sobre a pesquisa* poderão ser esclarecidas pelos pesquisadores responsáveis, via e-mail (hanstter@gmail.com e isaa656@gmail.com e, inclusive, sob forma de ligação a cobrar, através do seguinte contato telefônico: (62) 98222-2759. Ao persistirem as dúvidas *sobre os seus direitos* como participante desta pesquisa, você também poderá fazer contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa** da Universidade Federal de Goiás-Regional Jataí, pelo telefone (64)3606-8337.

1. Informações Importantes sobre a Pesquisa:

A pesquisa "**PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA NEUROTOXOPLASMOSE EM PACIENTES QUE VIVEM COM HIV EM JATAÍ – GO**", tem como objetivo avaliar a prevalência de neurotoxoplasmose em pacientes portadores do vírus HIV. A neutoxoplasmose é uma doença infecciosa que acomete o sistema nervoso central (cérebro), provocada pelo parasito *Toxoplasma gondii*, que ao realizar a infecção pode gerar inúmeros comprometimentos, principalmente em pessoas que vivem com o vírus HIV. Dessa forma, é importante que se saiba qual a prevalência da doença no município ´de Jataí-GO, para que haja um diagnóstico precoce afim de evitar maiores danos ao indivíduo, melhorando a sua qualidade de vida.

Após a realização dos seus exames de rotina solicitados pelo médico pela equipe do Laboratório de Análises Clínicas em sua amostra de sangue e líquor, e caso você concorde em participar dessa pesquisa, suas as amostras serão encaminhadas ao Laboratório de Bioquímica Clínica e Líquidos Corporais da Universidade Federal de Goiás, para realização de mais exames específicos. Nesse caso serão realizados os testes para pesquisa de anticorpos e também testes moleculares para auxiliar na confirmação ou descartar a neurotoxoplasmose. A opção de participação é totalmente voluntária, caso não queira, não sofrerá nenhuma restrição aos exames que foram solicitados

Você também está sendo convidado a responder um questionário sobre fatores de risco para a coinfecção HIV/neutoxoplasmose, que incluem perguntas relacionadas as suas condições de saneamento; contato com animais; hábitos comportamentais como fatores de risco para Toxoplasmose e HIV; comportamento sexual; sorologia para toxoplasmose e HIV.

A pesquisa não lhe oferecerá nenhum risco físico adicional, por utilizar amostras previamente coletadas pela equipe do hospital que é treinada para essa atividade. Porém é importante salientar que todo procedimento técnico de coleta de amostras biológicas é invasivo, podendo gerar desconforto. Com esta pesquisa pode-se gerar danos psicológicos pelo constrangimento ao responder questões íntimas, mas a aplicação do questionário será

BR 364, KM 195, número 3800, Prédio do Curso de Biomedicina e Enfermagem
Telefone: (64) 3606-8320

realizada somente com você, em um local reservado, provavelmente no seu próprio quarto de isolamento. Além disso, você terá total liberdade em não responder qualquer questão que considere constrangedora. Garantindo a integridade dos seus valores culturais, sociais, morais, religiosos e éticos. As respostas das perguntas também serão registradas de forma confidencial, cuja identificação será apenas seu número de registro.

Além da realização dos exames complementares, os dados do seu prontuário também serão analisados, para verificar sua contagem de linfócitos, seus exames de imagem e qualquer teste laboratorial anterior. Na coleta dos dados do prontuário será garantida confidencialidade, seu nome em nenhuma fase do processo será exposto, sendo identificado com o número de registro.

Ao participar da pesquisa você irá se beneficiar com a confirmação ou exclusão diagnóstica da neurotoxoplasmose, que pela disponibilidade de recursos diagnósticos no município é realizada de forma presuntiva, sem a confirmação por métodos laboratoriais. Com a realização das técnicas específicas, incluindo os testes moleculares, a elucidação diagnóstica será mais precisa e rápida, propiciando um tratamento específico para a provável infecção neurológica. Além de se beneficiar diretamente com o diagnóstico, os dados da pesquisa contribuirão com o aperfeiçoamento do diagnóstico da neurotoxoplasmose.

Todas as informações da pesquisa se tornarão públicas, sendo favoráveis ou não, porém todas as informações que por ventura poderiam identificar os participantes não serão apresentadas. Todos os procedimentos da pesquisa serão confidenciais, e a utilização do sistema de identificação por número de registro minimiza tal probabilidade.

Sua participação é de caráter voluntário, não haverá qualquer tipo de gratificação financeira e não lhe gerará custos. Caso você tenha qualquer dano por sua participação é garantido seu ressarcimento de quaisquer despesas decorrente da sua participação pelos pesquisadores, além disso é garantido seu de reparação por indenização, tanto danos imediatos ou futuros.

Após ler com atenção este documento e esclarecido as dúvidas, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine as duas folhas deste documento e rubrique em todas as folhas, que está em duas vias. Também será assinado pelos pesquisadores responsáveis pela pesquisa. Uma via é sua e a outra do pesquisador.

1.2 Consentimento da Participação da Pessoa como Sujeito da Pesquisa:

Eu, ..., inscrito(a) sob o RG/CPF/n.º de prontuário/n.º de matrícula ....., abaixo assinado, concordo em participar do estudo intitulado "....". Informo ter mais de 18 anos de idade, e destaco que minha participação nesta pesquisa é de caráter voluntário. Fui, ainda, devidamente informado(a) e esclarecido(a), pelo pesquisador(a) responsável ....., sobre a pesquisa, os procedimentos e métodos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação no estudo. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer

momento, sem que isto leve a qualquer penalidade. Declaro, portanto, que concordo com a minha participação no projeto de pesquisa acima descrito.

Jataí, ... de ..... de .....

_____

Assinatura por extenso do(a) participante

_____

Assinatura por extenso do(a) pesquisador(a) responsável

Testemunhas em caso de uso da assinatura datiloscópica

_____

_____

ANEXO 3 – QUESTIONÁRIO

Nome da UBS: _____data: _____/____/____

Nome do entrevistador: _____

PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA NEUROTOXOPLASMOSE EM PACIENTES QUE VIVEM COM HIV EM JATAÍ – GO

N° de IDENTIFICAÇÃO (NI): 1__1__1__1__1__1__1__1__1

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

NOME DO PACIENTE:_____

DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____ IDADE: _____ SEXO: M ( ) F ()

ESTADO CIVIL: ( ) 1. Casado(a) ( ) 2. Solteiro(a) ( ) 3. Amasiado(a) ( ) 4. Divorciado(a) ( )

RUA:_____n°_____BAIRRO: _____

CIDADE: _____ TELEFONE: (__1 __) 1__1__1__1__1__1 - 1__1__1__1__1__1

RESIDENCIA: ( ) 1. zona urbana ( ) 2. zona rural

NOME DA MÃE DO PACIENTE:_____

ANTECEDENTES DO PACIENTE:

Possui algum conhecimento sobre a Toxoplasmose? ( ) 1. Sim ( ) 2. Não

Conhece as formas de transmissão da Toxoplasmose? ( ) 1. Sim ( ) 2. Não Quais são?

_____

É HIV positivo? ( )1. Sim ( ) 2. Não

Conhece as formas de transmissão do HIV? ( ) 1. Sim ( ) 2. Não Quais são?

_____

Possui histórico de transfusão de sanguínea? ( ) 1. Sim ( ) 2. Não

Já fez uso compartilhado de seringas e agulhas? ( ) 1. Sim ( ) 2. Não

GRAU DE INSTRUCAO:

( ) 1. Fundamental completo (1a a 8a série) ( ) 2. Fundamental incompleto

( ) 3. Médio completo (1a ao 3a colegial ( ) 4. Médio incompleto

( ) 5. Superior completo ( ) 6. Superior incompleto

RENDA FAMILIAR MENSAL? R$ ____ QUAL O Nº DE PESSOAS NA CASA: ___

TRABALHA FORA? ( ) 1. Sim ( ) 2. Não Qual a atividade?_____

SANEAMENTO

Qual a origem da água de consumo?
( ) 1.Rede publica ( ) 2.Poço ( ) 3.Mina ( ) 4. Rio/Córrego

Qual o tratamento da água para consumo?

( ) 1. Filtrada ( ) 2. Fervida ( ) 3. Outro, qual? _____ ( ) 4. Nenhum.

Qual o destino do esgoto?

( ) 1. Rede Pública ( ) 2. Fossa ( ) 3.Céu Aberto ( ) 4. Rio/Córregos

Qual o destino do lixo de sua casa?
( ) 1. Coleta Pública ( ) 2. Terreno baldio ( ) 3. Quintal ( ) 4. Queima
Possui horta em casa?
( ) 1. Sim ( ) 2. Não
E você que prepara os alimentos?
( ) 1. Sim ( ) 2. Não ( ) 3. Às vezes

ANIMAIS

Possui gatos? ( ) 1. Sim ( ) 2. Não

Quantos gatos possui? ( ) 1. Um gato ( ) 2. dois gatos ( ) 3. Mais que dois gatos

Possui gato com até um ano de idade ( ) 1. Sim ( ) 2. Não

O gato sai de casa/apartamento: ( ) 1. Sim ( ) 2. Não

O gato e alimentado com carnes cruas ou mal passadas? ( ) 1. Sim ( ) 2. Não

Não tem gato, mas aparecem outros gatos, de fora, no quintal? ( ) 1. Sim ( ) 2. Não

Possui cão? ( ) 1. Sim ( ) 2. Não

O cão fica solto na rua? ( ) 1. Sim ( ) 2. Não

HABITOS DE COMPORTAMENTO

TOXOPLASMA

Você mexe com areia/ terra? ( ) 1. Sim ( ) 2. Não

Você tem habito de pescar/nadar? ( ) 1.Rios ( ) 2.Lagos/Lagoas ( ) 3.Represas/Açudes ( ) 4. Não

Você come carne? ( ) 1. Sim ( ) 2. Não

Come carne crua ou mal passada? ( ) 1. Sim ( ) 2. Não

Qual o tipo de carne do item anterior? ( ) 1. Boi ( ) 2. Porco ( ) 3. Carneiro ( ) 4. Frango

Você come quibe cru: ( ) 1. Sim ( ) 2. Não

Você come churrasco mal passado? ( ) 1. Sim ( ) 2. Não

Após cortar a carne como limpa a tabua para depois cortar uma verdura? ( ) 1. Lava com água ( ) 2. Lava com água e sabão ( ) 3. Não lava

Você come frutas? ( ) 1. Frequente ( ) 2. Ocasional ( ) 3. Não

Você come verduras e legumes crus? ( ) 1. Frequente ( ) 2. Ocasional ( ) 3. Não

Você toma leite do sitio: ( ) 1. Sim ( ) 2. Não Ferve este leite: ( ) 1. Sim ( ) 2. Não

Qual a origem deste leite? ( ) 1. Vaca ( ) 2. Cabra Você come queijo fresco? ( ) 1. Sim ( ) 2. Não

Você come linguiça (artesanal ou caipira)? ( ) 1. Sim ( ) 2. Não

Você faz refeições em restaurantes com que frequência? ( ) 1. Frequente ( ) 2. Ocasional ( ) 3. Não

Você lava regularmente as mãos antes das refeições? ( ) 1. Sim ( ) 2. Às vezes ( ) 3. Não

HIV

SANGUÍNEA

Você é usuário de drogas injetadas? ( )1. Sim ( )2. Não

Já teve relações sexuais com usuários de drogas injetadas? ( )1. Sim ( ) 2. Não

Você já fez o uso compartilhado de perfurocortantes? ( )1. Sim ( )2. Não

OCUPACIONAL

Você já teve contato direto com fluidos corporais e secreções potencialmente infectantes? 1. ( ) Sim ( ) 2. Não

Você já teve algum acidente causado por perfurocortantes contaminados? ( ) 1. Sim ( ) 2. Não

Você já teve algum acidente onde houve a exposição em mucosas? ( ) 1. Sim ( ) 2. Não

Você já teve algum acidente onde houve a exposições cutâneas (pele não íntegra)? ( ) 1. Sim ( ) 2. Não

---

SOBRE RELAÇÕES SEXUAIS

Você já teve relações sexuais? ( ) 1. Sim ( ) 2. Não
Iniciou a vida sexual quando? ( ) 1. Antes dos 15 anos ( ) 2. Depois dos 15 anos
Você é ativo sexualmente? ( ) 1. Sim ( ) 2. Não

Você já teve relações sexuais com indivíduos HIV positivo? ( ) 1. Sim ( ) 2. Não
Você já teve relações sexuais menstruada? ( ) 1. Sim ( ) 2. Não
Você teve relações sexuais com mulheres menstruadas? ( ) 1. Sim ( ) 2. Não
Você já teve relações sexuais com profissionais do sexo? ( ) 1. Sim ( ) 2. Não
Você tem algum histórico de violência sexual? ( ) 1. Sim ( ) 2. Não

Você possui parceiro fixo? ( ) 1. Sim ( ) 2. Não
Qual número de parceiro? ( ) 1 – 3 ( ) 4 – 6 ( ) Mais de 6 ( ) Nenhum
Qual a frequência das relações sexuais nos últimos meses? ( ) 1. Diariamente ( ) 2. Semanalmente ( ) 3. Nenhum

Você usa camisinha na relação sexual estável? ( ) 1. Sim ( ) 2. Não
Você usa camisinha na relação sexual eventual? ( ) 1. Sim ( ) 2. Não
*estável – parceiro fixo
*eventual – mais de um parceiro

Qual sua orientação sexual? ( ) 1. Heterossexual ( ) 2. Homossexual ( ) 3. Bissexual ( ) 4. Transsexual

Práticas sexuais:
Sexo vaginal ( ) 1. Sim ( ) 2. Não
Sexo oral com proteção ( ) 1. Sim ( ) 2. Não
Sexo oral sem proteção ( ) 1. Sim ( ) 2. Não
Sexo anal com proteção ( ) 1. Sim ( ) 2. Não
Sexo anal sem proteção ( ) 1. Sim ( ) 2. Não
Masturbação mútua ( ) 1. Sim ( ) 2. Não
Masturbação individual ( ) 1. Sim ( ) 2. Não

Nenhuma pratica acima ( ) 1.

SOROLOGIA PARA TOXOPLASMOSE

Data da coleta _____/_____/_____

IgG: 1. Reagente 2. Não Reagente Valor _____

IgM: 1. Reagente 2. Não Reagente Valor _____

SOROLOGIA PARA HIV
1.Reagente ( ) 2. Não Reagente

ANOTAÇÕES: