

SUPERINTENDENCIA DE VIGILÂNCIA, PROMOÇÃO E PROTEÇÃO À SAÚDE
DIRETORIA DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS E NÃO TRANSMISSÍVEIS
GERENCIA DE DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS
ÁREA DE ACESSORAMENTO DAS DOENÇAS DE VEICULAÇÃO HÍDRICA E ALIMENTAR

**NOTA TÉCNICA Nº 01/2018 – SES/SVPPS/DVEDTNT/GDT
MANEJO CLÍNICO E NOTIFICAÇÃO DOS CASOS DE TOXOPLASMOSE
CONGÊNITA (CID 10 – P37.1)**

Assunto: Alerta para o manejo clínico e notificação dos casos de toxoplasmose congênita (**CID 10 – P37.1**)

Autores: **Adriana Cavalcante Ferreira Morciego Garcia** – Diretora da Vigilância Epidemiológica das Doenças Transmissíveis e Não Transmissíveis; **Hájussa Fernandes Garcia** - Gerente das Doenças Transmissíveis; **Ana Silvia Ribeiros Luz Vargas** – Técnica da Área de Assessoramento da DVHA; **Janaína de Sousa Menezes** – Assessora Técnica da Área de Assessoramento da DVHA e **Simone Dias Rodrigues** - Técnica da Área de Assessoramento da DVHA.

INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é causada pelo protozoário ***Toxoplasma gondii*** (*T. gondii*) um parasita intracelular obrigatório. É uma zoonose altamente disseminada e de ampla distribuição geográfica, sendo uma das infecções parasitárias mais comuns em humanos. O ***Toxoplasma gondii*** possui um ciclo de vida complexo com dois hospedeiros, os felídeos, como hospedeiros definitivos, e o homem, mamíferos e aves, como hospedeiros intermediários. A infecção possui distribuição geográfica mundial e alta prevalência sorológica, no entanto 90% dos casos são assintomáticas e o caso de doença clínica são menos freqüente (KRAVETZ; FEDERMAN, 2005).

Apesar da elevada freqüência de infecções inaparentes, a toxoplasmose pode manifestar-se como uma doença sistêmica severa, como ocorre na forma congênita. A mãe ao infectar-se pela primeira vez durante a gestação pode apresentar uma parasitemia temporária e infectar o feto (DUBEY, 1977) com danos de diferentes graus de gravidade, dependendo da virulência da cepa do parasita, da capacidade da resposta imune da mãe e do período gestacional em que a mulher se encontra, resultando, inclusive, em morte fetal ou em graves sintomas clínicos (DUNN et al., 1999).

A infecção pelo ***T. gondii*** pode ocorrer por três vias principais: **Fecal-oral** - ingestão de oocistos eliminados nas fezes de gatos, presente na água contaminada, no solo, areia, frutas e verduras. Os oocistos podem ser disseminados pelo ambiente por meio de baratas, moscas e formigas; **Carnivorismo** - pelo consumo de carnes e produtos de origem animais (principalmente de suínos, caprinos e ovinos) crus ou mal cozidos contendo cistos teciduais; **Transplacentária** - via circulação materno-fetal,



com a passagem de taquizoítas presentes, em grande número, na circulação materna durante a fase aguda da infecção.

Na toxoplasmose congênita, o parasita atinge o conceito por via transplacentária causando danos com diferentes graus de gravidade dependendo dos fatores com virulência, cepa do parasita, da capacidade da resposta imune da mãe e também do período gestacional em que a mulher se encontra, podendo resultar em morte fetal ou em graves sintomas clínicos (DUNN et al., 1999).

O risco de infecção fetal aumenta com a idade gestacional, porém, a gravidade das seqüelas diminui com ela, sendo as formas subclínicas neonatais próprias da infecção no terceiro trimestre da gestação. (DESMONTS; COUVREUR, 1974). O período gestacional mais crítico ocorre entre a 10ª e 26ª semana, momento em que a placenta já é grande para se infectar e, ao mesmo tempo, o feto é imaturo e pode sofrer danos importantes (DUNN et al., 1999; MARTÍN, 2004).

De acordo com o trimestre gestacional da primoinfecção materna, a patogenicidade pode ser:

- **Infecção materna no primeiro trimestre de gestação:** normalmente ocorre morte fetal.
- **Infecção materna no segundo e terceiro trimestre de gestação:** pode ocorrer prematuridade e ocasionar a chamada tétrade de Sabin: microcefalia, retinocoroidite, calcificações cerebrais e deficiência mental (SABIN, 1942).

DIAGNÓSTICO DA TOXOPLASMOSE CONGENITA

Diagnóstico Pré-Natal da Infecção Congênita

Os testes convencionais para o estabelecimento do diagnóstico fetal da toxoplasmose incluem a identificação direta do parasita ou a inoculação de líquido amniótico e/ou sangue do cordão umbilical em camundongos, assim com a cultura de células que, apesar de apresentarem 100% de especificidade, requerem maior tempo para a obtenção do resultado e demonstram baixa sensibilidade (ABBOUD et al., 1997; DORANGEON et al., 1990; HOHLFELD et al., 1989).

A ultrassonografia mensal é recomendada para todas as gestantes com diagnóstico suspeito ou confirmada de toxoplasmose aguda. Os achados ultrassonográficos são sugestivos, mas não confirmam toxoplasmose congênita, e incluem dilatação ventricular uni ou bilateral, ascite, calcificações intracranianas ou



intra-hepáticas, hepatomegalia e esplenomegalia (REMYINGTON et al., 2006; FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2005; SANTANA; ANDRADE; MORON, 2003).

Assim na impossibilidade de realização do diagnóstico fetal, deve-se fazer o tratamento com **PIRIMETAMINA** e **SULFADIAZINA** a partir da 18ª semana de gestação, pois a toxoplasmose congênita pode causar danos graves ao feto. (REMYINGTON et al., 2006).

Diagnóstico Pós-Natal da Infecção Congênita

Todas as gestantes com diagnóstico confirmado ou suspeito de infecção aguda devem ter seus filhos avaliados ainda na maternidade para se proceder à confirmação da infecção congênita e instituir o tratamento. A confirmação da infecção congênita é feita com a realização de teste sorológica em amostras de sangue do recém-nascido.

O diagnóstico sorológico no recém-nascido é particularmente difícil devido à alta concentração de anticorpos IgG maternos que atravessam a barreira transplacentária e atingem o sangue dos recém-nascidos.

CLASSIFICAÇÃO DOS CASOS TOXOPLASMOSE CONGÊNITA DE ACORDO COM A SOROLOGIA SEGUNDO LEBECH et al (1996):

CASO SUSPEITO
✓ Criança com anticorpo IgG reagente; ✓ Criança sintomática ou não cuja mãe apresentou toxoplasmose no curso da gestação; ✓ Criança que nasce com sinais e sintomas da doença: icterícia, linfonodopatia, hepatoesplenomegalia, microcefalia, hidrocefalia, convulsões, baixo peso, prematuridade, retinocoroidite, calcificação cerebrais, nistagmo, estrabismo, alterações do líquido cefalorraquidiano.
CASO CONFIRMADO
Criança sintomática ou não que apresenta pelo menos uma das situações: ✓ IgM ou IgA reagente após uma semana de vida; ✓ Níveis séricos de IgG persistentemente elevados ou em ascensão; ✓ Criança onde se confirma presença de <i>T. gondii</i> em tecido placentário ou fetal em cultivo de tecido ou bioensaio; ✓ Criança cuja mãe apresentou PCR positiva no líquido amniótico.
CASO EM INVESTIGAÇÃO
✓ Criança com níveis séricos de IgG em declínio e IgM não reagente após o sétimo dia de vida.
CASO DESCARTADO
✓ Criança com duas amostras de IgG não reagentes, com intervalo mínimo de três



semanas e IgM não reagente.

PROTOCOLO TERAPEUTICO PARA A TOXOPLASMOSE CONGÊNITA

O tratamento da toxoplasmose congênita está dividido em quatro protocolos (Quadro 1, 2, 3 e 4):

Quadro 1 – Protocolo terapêutico de criança assintomática de mãe confirmada ou suspeita na gravidez (REMINGTON et al., 2006)

PERÍODO	TRATAMENTO
Nos primeiros meses (até a definição do diagnóstico)	PIRIMETAMINA (Doraprin). - Dose de ataque: 2 mg/kg/dia, de 12/12 horas, por dois dias (via oral). - Dose de manutenção: 1mg/kg/dia (máximo de 25mg), uma vez ao dia (via oral)
➤ <i>Em caso de toxicidade, ver o esquema terapêutico para criança no quadro 3.</i>	

Observações:

- Investigar o caso e reavaliar a necessidade de continuar o tratamento.
- As medicações podem ser manipuladas em solução com cuidados de formulação e validade máxima de sete dias, nas concentrações: **SULFADIAZINA** – 100 mg/ml, **PIRIMETAMINA** – 2mg/ml, **ÁCIDO FOLÍNICO** – 10 mg/ml.
- Recém - nascido pré - termo assintomático com dúvida no diagnóstico materno, deve iniciar tratamento com **ESPIRAMICINA** (dose: 100 mg/kg/dia de 12/12 horas).

Quadro 2 – Protocolo terapêutico de criança com toxoplasmose congênita confirmada (REMINGTON et al., 2006).

PERÍODO	TRATAMENTO
Até dois meses de idade	PIRIMETAMINA (Doraprin). Dose de ataque: 2 mg/kg/dia, de 12/12 horas, por dois dias – por via oral. Dose de manutenção: 1 mg/kg/dia (máximo de 25 mgt), uma vez ao dia – por via oral.
	SULFADIAZINA (Sulfadiazina). Dose: 100 mg/kg/dia, 12/12 horas – por via oral.
	ÁCIDO FOLÍNICO (Leucovorin cápsulas de 15 mg ou manipulado). Dose: 10 a 15 mg a cada três dias – via oral.
Nos 10 meses seguintes até completar 1 ano	PIRIMETAMINA (Doraprin). Dose de ataque: 1 mg/kg/dia, (dose máximo 25 mg). Nas segundas, quartas e sextas feiras, sempre em uma dose ao dia – por via oral.
	SULFADIAZINA (Sulfadiazina). Dose: 100 mg/kg/dia, de 12/12 horas – por via oral.
	ÁCIDO FOLÍNICO (Leocovorin 15 mg ou manipulado) Dose: 10 a 15 mg, a cada três dias – via oral.



- **Em caso de toxicidade, ver o esquema terapêutico para criança no quadro 3.**

Observações:

- Em casos graves pode – se estender o tratamento diário com **PIRIMETAMINA** em até seis meses, com posterior administração em dias alternados, até completar um ano de tratamento.

Quadro 3 – Protocolo terapêutico de criança com toxicidade medular grave (REMLINGTON et al., 2006).

PERÍODO	TRATAMENTO
ESPIRAMICINA até normalização laboratorial. (Hemoglobina > 8g/dL; Neutrófilos > 500mm ³ ; Plaquetas > 50.000 mm ³). (Suspender PIRIMETAMINA e SULFADIAZINA)	ESPIRAMICINA (Rovamicina). Dose: 100mg/kg/dia, de 12/12 horas – por via oral. Aumentar a dose do ácido fólico para 15 a 30 mg/dia.

Observações:

- Considerar alternância de **ESPIRAMICINA** (três semanas) com **SULFADIAZINA + PIRIMETAMINA + ÁCIDO FOLÍNICO** (quatro semanas), caso haja recorrência de toxicidade medular.
- Considerar que a **ESPIRAMICINA** pode causar alargamento de QT - parâmetro eletrocardiográfico que representa a duração da sístole elétrica (contração cardíaca), medindo a quantidade de tempo requerida para a despolarização e repolarização ventricular, desde o início do complexo QRS até o final da onda T -, pois a espiramicina pode causar alargamento de QT (alteração da atividade elétrica do coração que se caracteriza por um prolongamento do intervalo QT). Realizar Eletrocardiograma (ECG) no primeiro dia de uso da **ESPIRAMICINA** e depois, de 15 em 15 dias, até 45 dias de vida. Caso seja necessário manter mais tempo de uso da **ESPIRAMICINA**, realizar ECG mensal se não houver alterações ou queixas clínicas.

Quadro 4 - Protocolo terapêutico para criança com **Retinocoroidite** ativa e/ou proteína no líquido cefalorraquidiano ≥ 1g/dL (REMLINGTON et al., 2006).

PERÍODO	TRATAMENTO
Acrescentar ao esquema tríplice até a regressão do processo inflamatório com posterior redução gradual da dose até sua suspensão.	PREDINISONA (Meticorten). Dose: 1,0 mg/kg/dia, de 12/12 horas – por via oral (associado ao esquema tríplice).

CONTROLE DOS EFEITOS ADVERSOS DO ESQUEMA TRÍPLICE CONGÊNITA

- A **SULFADIAZINA** e a **PIRIMETAMINA** são drogas antagonistas do ácido fólico e a utilização diária dela implica distúrbios hematológicos.



- É indispensável que o tratamento seja acompanhado de realização periódica de hemograma completo e contagem de plaquetas.
- Os efeitos tóxicos causados pela **PIRIMETAMINA** podem produzir distúrbios como: **depressão reversível e gradual da medula óssea, deficiência do ácido fólico, anemia megaloblástica, discrasias sanguíneas**, entre outros.
- O **ÁCIDO FOLÍNICO** por sua vez deve ser administrado concomitantemente, como medida preventiva destes distúrbios.
- Durante o acompanhamento hematológico, se o paciente apresentar alterações como: **neutropenia, plaquetopenia, leucopenia ou pancitopenia**, o tratamento com **PIRIMETAMINA** e **SULFADIAZINA** *deve ser suspenso até a normatização dos exames laboratoriais*.
- Na eventualidade do uso destes antibióticos, o bebê deve ser submetido a um ECG para verificar se não é portador de aumento de intervalo de QT, situação em que pode ocorrer arritmia cardíaca com o uso desta classe de antibiótico.

ORIENTAÇÕES

1. É imprescindível a realização do exame sorológico em **TODOS** os recém-nascidos de mães com toxoplasmose suspeita ou confirmada tendo em vista que a maioria dos casos de toxoplasmose congênita é assintomática.
2. Imprescindível anotar no **Cartão da Gestante** e/ou **Cartão da Criança** todos os resultados de exames laboratoriais, com data, métodos utilizados e seus respectivos valores de referência, início de tratamento, medicamento e esquema terapêutico utilizado.
3. De acordo o **RENAME – 2017**, a aquisição da **ESPIRAMICINA** que se encontra sob a responsabilidade dos municípios, será adquirida pelo Ministério da Saúde no ano de 2018. Vale ressaltar que, o insumo encontra-se em processo de licitação para aquisição do mesmo. Diante do exposto, **é de responsabilidade dos municípios manterem a aquisição do insumo até a conclusão da aquisição e liberação pelo Ministério da Saúde**.
4. A obrigatoriedade da notificação **É DE QUALQUER PROFISSIONAL DE SAÚDE**, através do preenchimento da **Ficha de Notificação/Conclusão do SINAN**.
5. É de obrigatoriedade dos municípios realizarem a investigação em ficha paralela de **Investigação de Toxoplasmose Gestacional e Congênita do FormSUS** elaborado pelo Estado/SVPPS.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA



O Ministério da Saúde normatiza a **Portaria Nº. 204/2016**, no qual inclui a toxoplasmose gestacional e congênita como de **Notificação Compulsória Semanal - NCS**, realizada em até 7 (sete) dias, diante do conhecimento da ocorrência da doença ou agravo suspeito ou confirmado, observando-se, também, as normas técnicas estabelecidas pela SVS/MS.

O município deve notificar os casos de **Toxoplasmose Gestacional (CID 10 – O98. 6 - Doenças causadas por protozoários complicando a gravidez)** e **Toxoplasmose Congênita (CID 10 – P37.1)** na **“Ficha Individual de Notificação”**, definida pelo SINAN. Para melhoria das investigações, a Área de Assessoramento das DVHA's implantou o formulário de investigação específico para toxoplasmose gestacional e congênita para que todo caso suspeito e/ou confirmado deverá ser informado via FormSUS, através dos links:

FICHA DE INVESTIGAÇÃO DE TOXOPLASMOSE GESTACIONAL
http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=30639
FICHA DE INVESTIGAÇÃO DE TOXOPLASMOSE CONGÊNITA
http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=30788

TODA GESTANTE E CRIANÇA COM SUSPEITA DE INFECÇÃO GESTACIONAL E/OU CONGÊNITA devem ser encaminhadas à Referência Hospitalar/Gestação de Alto Risco de sua região para confirmação laboratorial e/ou tratamento (**os casos confirmados de infecção ativa deveram ser tratados de acordo com os critérios técnicos já estabelecidos**).

Conforme a **Portaria Nº 1.000/2013** que habilitou a Maternidade Dona Regina Siqueira Campos, com sede em Palmas – TO, como integrante do Sistema Estadual de Referência Hospitalar Tipo 2 para atendimento à Gestação de Alto Risco, atendendo a região Macro Sul do Estado.

E a **Portaria Nº 1.395/2016**, habilitou o Hospital Dom Orione, com sede em Araguaína – TO, como integrante do Sistema Estadual de Referência Hospitalar Tipo 2 para atendimento à Gestante de Alto Risco, atendendo a região Macro Norte do Estado.

Esclarecimentos, favor entrar em contato com a Área de Assessoramento da DVHA através do telefone: (63) 3218-3317 e/ou pelo e-mail: mdda.saude@gmail.com

REFERÊNCIAS

ABBOUD, P. et al. Screening for congenital toxoplasmosis: pregnancy outcome after prenatal diagnosis in 221 cases. *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction*, v. 26, n. 1, p. 40 – 46. 1997.

DESMONTS, G; COUVREUR, J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *The New England Journal of Medicine*, v.290, n. 20, p. 1110 – 1116. 1974.



DORANGEON, P. et al. Passage transplacentaire de l'association pyriméthamine – sulfadoxine lors Du traitement antenatal de la toxoplasmose congénitale. *La Presse Medicale*, v. 19, n. 44, p. 2036. 1990.

DUBEY, J. P. et al. *Toxoplasma, Hammondia, Besnoitia, Sarcocystis* and others tissue cyst-forming coccidian of man and animals. In: KREIER, J.P. *Parasitic Protozoa*. New; Academic Press. V. 3, p. 101. 1977.

DUNN, D. et al. Mother – to – child transmission of toxoplasmosis: Risk estimates for clinical counseling. *Lancet*, v. 353, n. 9167, p. 1829 – 1833. 1999.

FIGUEIRÓ-FILHO, E. A. et al. Toxoplasmose aguda: estudo da frequência, taxa de transmissão vertical e relação entre os testes diagnósticos materno-fetais em gestantes em Estado da região Centro-Oeste do Brasil. *Revista Brasileira de ginecologia e Obstetrícia*, v. 27, p. 442 – 449. 2005.

HOHLFELD, P. et al. Fetal toxoplasmosis: outcome of pregnancy and infant follow – up after in útero treatment. *Journal of Pediatric*, v. 115, n. 5, p. 765 – 769. 1989.

KRAVETZ, J. D.; FEDERMAN, D. G. Toxoplasmosis in pregnancy. *The American Journal of Medicine*, v. 118, p. 212 – 218. 2005.

LEBECH, M. et al. Classification system and case definitions of *Toxoplasma gondii* infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, v. 15, n. 10, p. 799 – 805. 1996.

MARTÍN, F. C.; Toxoplasmosis congenital. Uma enfermidade com demasiados interrogantes. *Annales de Pediatrie*, v. 61, n. 2, p. 115 – 117. 2004.

REMINGTON JS, MCLEOD R, THULLIEZ P, DESMONTS G. Toxoplasmosis. In: REMINGTON JS, KLEIN JO, WILSON CB, BAKER CJ, eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 6.ed. Philadelphia: Elsevier – Saunders, 2006. P. 948 – 1091.

SABIN, A. B. Toxoplasmosis: recently recognized disease. *Advances in Pediatrics*, v. 1, p. 1 – 54. 1942.

SANTANA, R. M.; ANDRADE, F. M.; MORON, A. R. Infecções TORCH e gravidez. In: Prado FC, Ramos J, Ribeiro do Valle J, editores. *Atualização Terapêutica*. 21.ed. São Paulo: Artes Médicas, p. 1111 – 1112. 2003.

PALMAS - TO, 09 de março de 2018.

Atenciosamente,


HÁJUSSA FERNANDES GARCIA
Gerente de Doenças Transmissíveis
Assistente de Doenças Transmissíveis
Mat.: 000624-5 / SESAU-TO


ADRIANA CAVALCANTE FERREIRA MORCIEGO GARCIA
Diretora de Vig. Epidemiológica das Doenças Transmissíveis e Não Transmissíveis
Diretora de Doenças Transmissíveis
Mat.: 07100-1


LUCIANA FERREIRA MARQUES DA SILVA
Superintendente de Vigilância, Promoção e Proteção à Saúde
Superintendente de Vigilância
Promoção e Proteção à Saúde
Mat.: 1002953

