

	Doc. Nº 01
PROTOCOLO DE ATENDIMENTO A GESTANTES COM TOXOPLASMOSE – CAISM/UNICAMP	Data de emissão: Ago/2008 Atualização: Set/2020

TOXOPLASMOSE NA GRAVIDEZ

A toxoplasmose é uma doença infecciosa causada pelo parasita *toxoplasma gondii*, que apresenta como hospedeiro definitivo o gato. O homem e outros animais poderão ser infectados ao ingerirem qualquer alimento contaminado com o agente. O homem poderá apresentar contaminação ao ingerir alimentos contaminados com fezes de gatos (contato com animais de estimação, falta de higiene ao lidar com fezes dos gatos, etc.) ou ao ingerir carne mal cozida, contaminados com o toxoplasma.

A ocorrência da infecção no Brasil é variável com áreas endêmicas como a região Sul e Centro-Oeste (> 70% da população com evidência sorológica de contato) e outras regiões com menor ocorrência como o Sudeste (SP com mais de 50% da população suscetível). De maneira geral, áreas pobres e rurais apresentam a maior prevalência.

A preocupação da toxoplasmose na gestação é a ocorrência da infecção fetal levando a sequelas neurológicas graves; no Brasil é a principal causa de cegueira congênita.

Como regra, apenas infecção aguda ou reagudizada pelo *T. gondii* pode resultar em infecção fetal. Gestantes com outras condições que determinem imunodepressão (HIV, corticoterapia prolongada, etc.) são as únicas consideradas sujeitas a reagudização (nestas pacientes a sorologia deve ser realizada periodicamente).

Para que ocorra a infecção fetal é necessário que a gestante apresente infecção aguda durante a gravidez com presença de parasitemia que alcance a placenta e posteriormente o ambiente fetal.

DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO MATERNA QUE SIGNIFICA RISCO FETAL:

Como mais de 90% das infecções agudas na gestação são assintomáticas, o diagnóstico da toxoplasmose aguda na gravidez se baseia em rastreamento sorológico laboratorial.

De maneira geral, após o contato com o toxoplasma, o indivíduo infectado apresentará a detecção de anticorpos de classe IgM, em média, 2 semanas após esse contato. O aparecimento do anticorpo de classe IgG geralmente ocorre também após duas semanas

	Doc. Nº 01
PROTOCOLO DE ATENDIMENTO A GESTANTES COM TOXOPLASMOSE – CAISM/UNICAMP	Data de emissão: Ago/2008 Atualização: Set/2020

do início do aparecimento da IgM. A presença de IgM pode ocorrer por até 2 anos após a aquisição da infecção, o que a torna um pobre marcador de infecção recente. Assim, o padrão ouro de diagnóstico da infecção aguda é a soroconversão, ou seja, aparecimento de anticorpos de classe IgG e IgM em indivíduo previamente negativo. Entretanto, essa situação não é a mais frequente na rotina de pré-natal.

A situação mais comum na rotina obstétrica é a detecção de uma sorologia com presença de anticorpos de classe IgM e IgG positivos. O que ocorre é que o anticorpo de classe IgM permanece positivo por até 2 anos após a infecção aguda sendo um pobre marcador de doença recente. Na tentativa de confirmar ou afastar uma infecção recente, indica-se a realização do teste de avides de anticorpos de classe IgG. Essa técnica é uma excelente ferramenta para afastar infecção recente em uma única amostra. A presença de uma alta avides de anticorpos de classe IgG (maior que 30% pela técnica de Vidas ou alta definida pelo KIT do laboratório que foi utilizado) sugere que a infecção tenha ocorrido há mais de 16 a 20 semanas. Assim, a presença de uma avides alta em idade gestacional abaixo de 16 semanas afasta a ocorrência de infecção aguda durante a gravidez.

Em contrapartida, a presença de avides baixa (menos que 20% pela técnica de Vidas) não determina com segurança a presença de infecção recente, já que 50% das avides poderão persistir baixa por até 1 ano. Assim, a presença de avides de IgG baixa sugere, mas não confirma a presença de infecção aguda. Entretanto, pela falta de marcadores mais específicos, frente à presença de uma avides baixa, a paciente será conduzida como infecção recente provável, levando às mesmas medidas de uma que tenha apresentado soroconversão.

Há um protocolo francês que sugere que, frente a uma avides baixa, ela deva ser repetida em 2 semanas. Se houver aumento da avides (dobrar) trata-se de infecção recente. Se ela permanecer com a mesma titulação, deve ser decorrente de falsa positividade (casos em que a avides permanece baixa por até de 1 ano). Entretanto, não avaliação consistente dessa afirmativa e essa conduta não é realizada regularmente em nenhum serviço obstétrico.

Oura dúvida diagnóstica é a pesquisa de infecção reagudizada em indivíduos imunodeprimidos. Nessa população, a presença de positividade do IgM ou ascensão significativa de IgG pode ser sugestiva de infecção com risco de acometimento fetal. Entretanto, não há na literatura definição de qual a variação da titulação que seria sugestiva de reagudização com parasitemia materna, sendo que alguns autores consideram o aumento de 2 diluições pela técnica de imunofluorescência. Reforce-se que

	Doc. Nº 01
PROTOCOLO DE ATENDIMENTO A GESTANTES COM TOXOPLASMOSE – CAISM/UNICAMP	Data de emissão: Ago/2008 Atualização: Set/2020

atualmente o rastreamento sorológico é realizado pela técnica imunoenzimática (ELISA), na qual não é conhecida qual seria a variação significativa.

Assim, a detecção de IgM faz diagnóstico de possível toxoplasmose recente; permanece positiva por quatro meses habitualmente, mas em alguns casos é detectada apenas algumas semanas e, em outros, por até um ano. A dinâmica da IgG é variável, podendo demorar para retornar a títulos baixos. A realização do teste de avididade de IgG auxilia na determinação de possível infecção recente, mas não ajuda a confirmá-la. Sendo assim, muitas vezes trataremos como infecção recente alguma situação provável e não confirmada da infecção aguda!

Frente a uma possível infecção recente na gestante há risco de transmissão vertical com acometimento fetal. Como o toxoplasma é uma parasita grande, a TV será maior quanto mais avançada a idade gestacional. O risco observado de infecção fetal está ao redor de 5% se a infecção acontecer no primeiro trimestre, estará ao redor de 30% se ela acontecer no segundo trimestre e acima de 60% se ocorrer no terceiro trimestre. A taxa de TV média ao longo da gestação está ao redor de 29% (Walon *et al.*, 2016).

O acometimento fetal com sequelas e malformações será maior quanto mais precoce ocorrer na gestação, já que afetará a embriogênese se o feto for acometido no primeiro trimestre. Assim, a presença de infecção com grandes malformações como hidrocefalia severa e retardo mental grave geralmente decorre de uma infecção adquirida no início da gestação. Já a retinocoroidite apresenta uma ocorrência média ao redor de 20% durante qualquer período gestacional e é a forma mais comum na infecção no Brasil. Sabe-se que as cepas brasileiras do toxoplasma exibem uma maior afinidade pela parte ocular.

DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO FETAL:

Frente a uma possível infecção recente na gravidez, deve ser realizada a pesquisa da infecção fetal. Sabe-se que primeiramente ocorre uma infecção placentária para, posteriormente ocorrer o acometimento fetal. Assim, poderá ser observada infecção placentária sem infecção fetal; entretanto, para o feto ser acometido, necessariamente precisa ocorrer previamente a infecção placentária.

Se forem observadas malformações estruturais na avaliação ecográfica, com lesões sugestivas de infecção fetal, o diagnóstico do acometimento do feto estará fechado. Assim, na avaliação ecográfica poderá ser observada dilatação dos ventrículos laterais, aumento da espessura da placenta, necrose cerebral focal, ascite, hepatomegalia e calcificação

	Doc. Nº 01
PROTOCOLO DE ATENDIMENTO A GESTANTES COM TOXOPLASMOSE – CAISM/UNICAMP	Data de emissão: Ago/2008 Atualização: Set/2020

intracraniana, além de hidropisia fetal. A maior parte dos fetos acometidos no 3o trimestre, entretanto, não apresenta alterações na ecografia.

Assim, o método considerado padrão ouro no diagnóstico da infecção fetal é a pesquisa do parasita no líquido amniótico por biologia molecular. Recomenda-se a realização de punção de líquido amniótico para PCR para toxoplasmose a partir da 18ª semana de gestação. A punção deve ser realizada preferencialmente, no mínimo, 2 semanas após a possível infecção materna.

Recomenda-se seguimento ecográfico idealmente quinzenal a qualquer paciente que tenha apresentado infecção aguda durante a gravidez.

PROFILAXIA DA INFECÇÃO FETAL

O objetivo da profilaxia não é tratar fetos já infectados, mas prevenir a passagem do parasita para a circulação fetal. Será mantido tal esquema até que se confirme a infecção fetal ou até o final da gestação, nos casos em que a infecção fetal for descartada.

Já há dados que sugerem que o uso da espiramicina em gestantes com toxoplasmose aguda possa reduzir a TV em até 50% dos casos. Assim, todas as gestantes com diagnóstico de infecção aguda, incluindo os casos suspeitos e que aguardam confirmação sorológica devem receber a profilaxia com espiramicina (dose recomendada de 3g ao dia, divididas em 2 comprimidos a cada oito horas) a partir do momento da suspeita diagnóstica até sua definição ou, se confirmada, até o parto. Será realizada a suspensão da medicação nos casos em que for descartada a infecção aguda materna ou quando for confirmada a infecção fetal pela punção de líquido amniótico. Nas situações em que o PCR de líquido amniótico for negativo, será mantida a espiramicina até o final da gestação.

TRATAMENTO DA INFECÇÃO FETAL

Caso a pesquisa do líquido amniótico apresente PCR positivo ou a avaliação ecográfica demonstre a presença de alterações fetais compatíveis com a infecção congênita, o tratamento fetal deve ser instituído, já que a espiramicina não alcança o ambiente fetal.

Assim, recomenda-se que, após a detecção de um PCR positivo em líquido amniótico ou a presença de sinais ecográficos, ou ainda, a presença de soroconversão tardia (após 32 semanas) seja realizado o tratamento com a associação de sulfadiazina, primetamina e ácido folínico.

As doses recomendadas são:

	Doc. Nº 01
PROTOCOLO DE ATENDIMENTO A GESTANTES COM TOXOPLASMOSE – CAISM/UNICAMP	Data de emissão: Ago/2008 Atualização: Set/2020

- **Sulfadiazina – 500mg- 2cp a cada 8hs**
- **Pirimetamina – 25mg – 1cp a cada 12hs**
- **Ácido fólico – 15mg- 1 cp ao dia.**

Pela alta toxicidade desse esquema é recomendada a realização de hemograma materno a cada 2 semanas para rastreamento de anemia, assim como doppler de artéria cerebral média no feto para detecção de possível anemia fetal. Caso seja identificada qualquer uma dessas alterações, sugere-se a suspensão do esquema e manutenção de espiramicina profilática até o parto. Tais drogas não devem ser utilizadas no 1º trimestre, pelos riscos de malformações fetais na exposição à derivados da sulfa.

PREVENÇÃO DA INFECÇÃO MATERNA

Em gestantes suscetíveis, devem ser realizadas orientações de medidas higiênico-dietéticas para prevenção da aquisição da infecção. São elas:

- não comer carnes mal passadas;
- dar preferência a carnes congeladas;
- beber sempre água filtrada ou previamente fervida;
- lavar bem frutas, legumes e verduras previamente à ingestão;
- lavar bem as mão ao manipular carnes cruas;
- evitar contato com fezes de gatos;
- higienizar bem as mão após lidar com gatos;
- usar luvas ao manipular terra ou jardim;
- fazer limpeza diária do recipiente para fezes de gatos.

RECOMENDAÇÕES PRINCIPAIS:

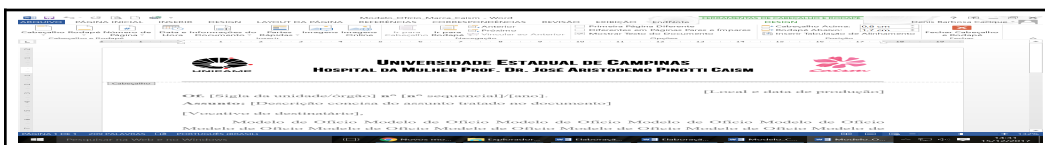
Em gestantes suscetíveis, realizar seguimento sorológico a cada 2 meses, com reforço das medidas higiênico-dietéticas;

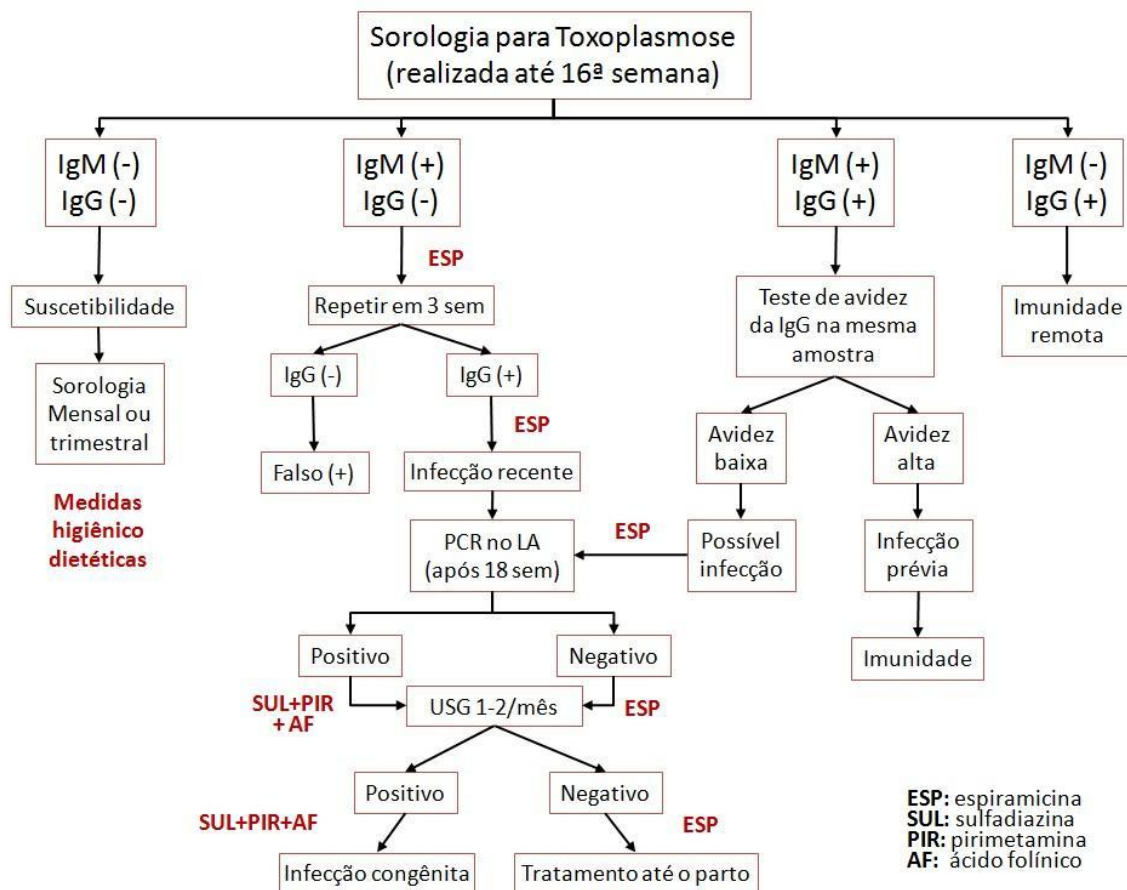
Em gestantes suscetíveis com quadro clínico sugestivo (febre, mal-estar, linfadenomegalia, rash cutâneo) realizar sorologia com IgM e IgG e introduzir espiramicina até a confirmação diagnóstica;

Para pacientes com suspeita de infecção aguda (IgM e IgG positivos com baixa avidéz), iniciar espiramicina e encaminhar para confirmação sorológica e ecográfica. Se confirmada infecção recente, indicar punção de líquido amniótico

	Doc. Nº 01
PROTOCOLO DE ATENDIMENTO A GESTANTES COM TOXOPLASMOSE – CAISM/UNICAMP	Data de emissão: Ago/2008 Atualização: Set/2020

para investigação da infecção fetal (entre 17 e 32 semanas); se **PCR positivo** em líquido amniótico, iniciar tratamento fetal com a associação **sulfadiazina + pirimetamina + ácido folínico**; se PCR negativo manter espiramicina até o parto.

	Doc. Nº 01
PROTOCOLO DE ATENDIMENTO A GESTANTES COM TOXOPLASMOSE – CAISM/UNICAMP	Data de emissão: Ago/2008 Atualização: Set/2020



	Doc. Nº 01
PROTOCOLO DE ATENDIMENTO A GESTANTES COM TOXOPLASMOSE – CAISM/UNICAMP	Data de emissão: Ago/2008 Atualização: Set/2020

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo de notificação e investigação: Toxoplasmose gestacional e congênita. Brasília, 2018. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_notificacao_investigacao_toxoplas_mose_gestacional_congenita.pdf. Acesso em 08 de setembro de 2020.

European Multicenter Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT). Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. BJOG, 2003; 110: 112-20.

Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet, 2004; vol 363, June 12, pp1965-76.

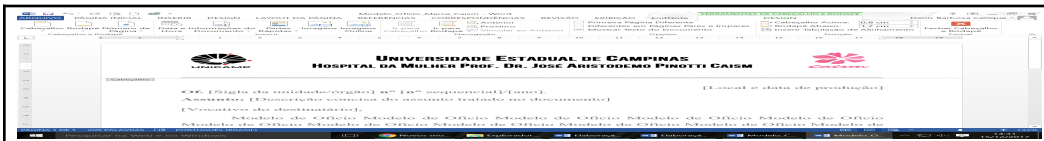
Montoya JS, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. Clin Infect Dis, 2008; 47: 554-65.

The SYROCOT. Systematic review on congenital toxoplasmosis study group. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. Lancet 2007; 13: 115-22.

	Doc. Nº 01
PROTOCOLO DE ATENDIMENTO A GESTANTES COM TOXOPLASMOSE – CAISM/UNICAMP	Data de emissão: Ago/2008 Atualização: Set/2020

Quadro 1: Conduta recomendada de acordo com resultados de sorologias de IgM e IgG para toxoplasmose, realizadas durante o período gestacional. (Modificado de Manual do Ministério da Saúde sobre toxoplasmose na gestação, 2018)

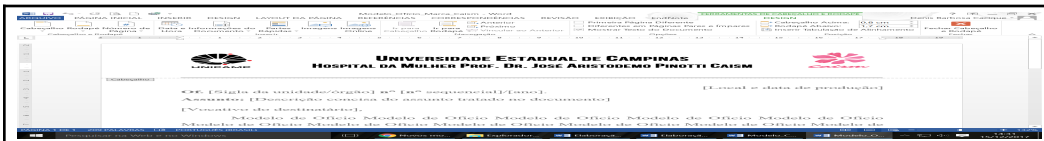
Situação	Resultados		Interpretação
	IgG	IgM	
Sorologia realizada até 16 semanas	Reagente	Não Reagente	Imunidade remota Gestante com doença antiga ou toxoplasmose crônica
	Não Reagente	Não Reagente	Suscetibilidade Reforçar medidas de prevenção
	Reagente	Reagente	Possibilidade de infecção durante a gestação. Realizar teste de avidéz de IgG na mesma amostra: - Se avidéz alta: infecção prévia a gestação - Se avidéz baixa: possibilidade de infecção na gestação
	Não Reagente	Reagente	Infecção muito recente ou falso positivo Repetir sorologia em 3 semanas; se IgG positivar é infecção aguda confirmada
Sorologia após as 16 semanas	Reagente	Não Reagente	Imunidade remota Gestante com doença antiga ou toxoplasmose crônica
	Não Reagente	Não Reagente	suscetibilidade
	Reagente	Reagente	Possibilidade de infecção na gestação
	Não Reagente	Reagente	Infecção muito recente ou falso positivo Repetir sorologia em 3 semanas; se IgG positivar é infecção aguda confirmada
Sorologias posteriores, realizadas na gestante com sorologia inicialmente negativa	Reagente	Não Reagente	Possibilidade de IgG falso positivo na amostra anterior. Provável imunidade remota
	Não Reagente	Não Reagente	suscetibilidade
	Reagente	Reagente	Infecção durante a gestação
	Não Reagente	Reagente	Infecção muito recente ou IgM falso positivo Repetir sorologia em 3 semanas; se IgG positivar é infecção aguda confirmada

	Doc. Nº 01
PROTOCOLO DE ATENDIMENTO A GESTANTES COM TOXOPLASMOSE – CAISM/UNICAMP	Data de emissão: Ago/2008 Atualização: Set/2020

Quadro 2. Esquemas de tratamento da toxoplasmose na gestação



Elaborado por: Helaine Milanez, Giuliane Jesus Lajos e Eliana Amaral	Data: ago/2008 Revisado: 09/2020
--	-------------------------------------

	Doc. Nº 01
PROTOCOLO DE ATENDIMENTO A GESTANTES COM TOXOPLASMOSE – CAISM/UNICAMP	Data de emissão: Ago/2008 Atualização: Set/2020

Aprovação Direção: Helaine Milanez	Data: 08/09/2020
------------------------------------	------------------