

Condução da toxoplasmose gestacional

Management of gestational toxoplasmosis

Emmanuelle Luana Voltolini Tafner Ruiz de Moraes¹, Fábio Roberto Ruiz de Moraes¹

RESUMO

A toxoplasmose é uma doença proveniente do *Toxoplasma gondii*, um protozoário que tem os felinos como seu hospedeiro definitivo e os mamíferos e aves como seu hospedeiro intermediário. Tem um curso benigno e autolimitado quando acomete um indivíduo imunocompetente, no entanto a infecção durante a gestação acarreta até 50% de chance de toxoplasmose congênita, podendo causar danos severos ao feto. A virulência dos genótipos encontrados nas Américas Central e do Sul é a mais alta, comparada a Europa e América do Norte, tendo a doença um comportamento mais agressivo. Os estudos relatam a diminuição da infecção fetal em até 60% com o uso da espiramicina, usada ainda na profilaxia. Este artigo discute sobre a triagem materna pré-natal e sua necessidade, a profilaxia e o tratamento da infecção fetal ainda intraútero, com o objetivo de diminuir a transmissão vertical e as sequelas neonatais com suas implicações ao longo da vida.

ABSTRACT

Toxoplasmosis it is a disease originating from *Toxoplasma gondii*, a protozoan that has felines as its ultimate host and mammals and birds as its intermediate host. Has a benign and self-limiting course when affects immunocompetent individual, however, infection during pregnancy leads 50% chance of congenital toxoplasmosis and can cause severe damage to the fetus. The virulence of genotypes found in Central and South America is the highest compared to Europe and North America, having the disease a more aggressive behavior. Studies report a reduction in fetal infection 60% with the use spiramycin still used for prophylaxis. This article discusses prenatal maternal screening, prophylaxis and treatment of fetal infection still in utero with the objective of decreasing vertical transmission and neonatal sequelae with their lifelong implications.

Descritores

T. Gondii; Teste de avidéz; Infecção fetal; Amniocentese; Espiramicina; Sulfadiazina; Pirimetamina

Descritores

T. Gondii; Greed test; Fetal infection; Amniocentesis; Spiramycin; Sulfadiazine; Pyrimethamine

Submetido:

02/09/2019

Aceito:

03/12/2019

1. Universidade Federal do Tocantins, Palmas, TO, Brasil.

Conflito de interesses:

Nada a declarar.

Autor correspondente:

Emmanuelle Luana Voltolini Tafner Ruiz de Moraes

Quadra 109 Norte, Avenida NS-15, ALCNO-14, Plano Diretor Norte, 77001-090, Palmas, TO, Brasil. manluanatafner@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é causada pelo parasita intracelular obrigatório *Toxoplasma gondii*.⁽¹⁾ É um protozoário coccídeo que infecta um terço da população mundial, sendo uma doença de alta infecciosidade e baixa patogenicidade. A toxoplasmose adquire enorme relevância quando ocorre durante a gestação pelo risco de transmissão vertical.⁽²⁾

O *T. gondii* existe em três formas: o esporozoítio (em oocistos esporulados), que é lançado apenas nas fezes de hospedeiros definitivos; o taquizoítio (uma forma de divisão rápida observada na fase aguda da infecção); e o bradizoítio (uma forma de crescimento lento observada dentro de cistos teciduais).⁽³⁾ Tem como seu hospedeiro definitivo o felino e como seus hospedeiros intermediários aves e mamíferos.

O homem é geralmente infectado pelo consumo de carne crua ou malcozida contaminada com cistos ou pela ingestão de água, alimentos ou solo contaminados com oocistos de *T. gondii*.⁽²⁾

A toxoplasmose congênita (TC) ocorre devido à transferência placentária do *T. gondii* para o concepto, principalmente quando a mulher adquire pela primeira vez toxoplasmose (infecção aguda) durante a gravidez, podendo chegar a 50% sem tratamento⁽¹⁾ e em menor proporção, quando ocorre uma reinfecção ou reativação de um toxoplasma previamente adquirido em mulheres imunodeprimidas.⁽³⁾

A infecção materna aguda geralmente é assintomática ($\geq 80\%$ dos casos). Quando os sintomas da infecção ocorrem, eles são tipicamente inespecíficos e leves: febre, calafrios, suores, dores de cabeça, mialgias, faringite, hepatoesplenomegalia e/ou uma erupção maculopapular difusa não purulenta. Os episódios febris geralmente duram de dois a três dias.

A linfadenopatia é o sintoma mais comum. É tipicamente bilateral, simétrica, não dolorosa e cervical.⁽⁴⁾ Diferente da febre, pode persistir por semanas.

Existem três genótipos principais de *T. gondii* (tipos 1, 2 e 3), cuja prevalência varia em diferentes áreas geográficas. Na Europa e na América do Norte, a grande maioria dos pacientes está infectada com genótipos menos virulentos; na América do Sul e na América Central, os genótipos mais virulentos são prevalentes e associados a uma taxa mais alta e maior gravidade da doença materna após a infecção.⁽⁵⁾ A gravidade da infecção congênita também pode ser afetada pelo genótipo de *T. gondii*.

A transmissão do neonato ocorre pelos taquizoítos que cruzam a placenta a partir da circulação materna durante a primoinfecção.⁽³⁾

A taxa de transmissão vertical do toxoplasma cresce proporcionalmente à idade gestacional, sendo de 14% no primeiro trimestre, de 29% no segundo e de 59% no terceiro, mas pode chegar a 80% no termo.⁽⁶⁾ A gravidade da infecção fetal depende da idade gestacional; no início da gestação, a taxa de infecção fetal é pequena. No entanto, quando ocorre, as manifestações clínicas são graves, podendo resultar na morte do feto e no aborto espontâneo.⁽²⁾

TRIAGEM MATERNA

A maioria das infecções se apresenta de maneira assintomática, e o diagnóstico é feito por meio de sorologia. Em áreas de alta prevalência da toxoplasmose, onde se inclui o Brasil, o rastreamento de rotina tem resultado em diminuição da doença congênita. O momento ideal para realizar o exame é no período pré-concepcional.⁽⁶⁾ No entanto, para as pacientes que não foram rastreadas no período pré-gestacional, a pesquisa de anticorpos deverá ser realizada na primeira consulta de pré-natal.⁽⁶⁻⁹⁾

Os anticorpos da classe IgG (imunoglobulina G) surgem após duas semanas do início da infecção, atingem o pico com seis a oito semanas e persistem por período indeterminado. Por sua vez, os anticorpos da classe IgM (imunoglobulina M) podem ser detectados precocemente, com uma semana de infecção, desaparecendo

em aproximadamente 12 semanas.⁽³⁾

Na gestação, a interpretação dos resultados é difícil, pois a presença do anticorpo IgM não é diagnóstico definitivo de doença aguda. A detecção de IgM no soro materno pode corresponder à doença aguda, reação cruzada com outros anticorpos IgM circulantes ou persistência após uma infecção pregressa.⁽⁶⁾ Diante dessas dificuldades, segue interpretação de resultados de sorologia de IgM e IgG para toxoplasmose.

GESTANTES SUSCETÍVEIS (IGG E IGM NÃO REAGENTES)

A ausência de anticorpos IgG e IgM específicos para *T. gondii* identifica as pacientes suscetíveis. Para essas gestantes, deverão ser ofertadas orientações sobre como evitar a doença e repetir a sorologia mensalmente ou pelo menos em cada trimestre até o final da gestação.

As seguintes orientações devem ser fornecidas:

1. Não ingerir carnes cruas ou malcozidas.
2. Toda carne deve ser cozida até atingir temperatura superior a 67 °C.
3. A água deve ser tratada ou fervida.
4. Lavar frutas e verduras adequadamente.
5. Usar luvas para manipular carnes cruas.
6. Não utilizar a mesma faca para cortar carnes e outros vegetais ou frutas.
7. Proteger os alimentos de moscas e baratas.
8. Ferver e pasteurizar o leite antes do consumo.
9. Evitar contato com qualquer material que possa estar contaminado com fezes de gatos; como solo, gramados e caixas de areia.
10. Alimentar os gatos domésticos com carnes bem-cozidas ou rações comerciais e lavar diariamente o local onde ocorre o depósito de suas fezes; com essa medida, o oocisto não se torna infectante, visto que necessita de no mínimo 24 horas, em temperatura ambiente, para atingir a fase infectante.⁽⁸⁻¹⁴⁾

GESTANTES IMUNES (IGG REAGENTE E IGM NÃO REAGENTE)

A presença de anticorpos IgG reagente e IgM não reagente mostra as gestantes que já tiveram contato prévio com o toxoplasma. Se elas possuem imunidade preservada, não há risco de reativação, por isso não representam preocupação com a transmissão fetal.^(1,8) As pacientes com imunossupressão devem ser acompanhadas em pré-natal de alto risco com medidas de prevenção secundárias.⁽⁸⁾ É possível ocorrer a transmissão transplacentária por reativação da infecção, logo, faz-se necessário o acompanhamento com investigação apropriada por um infectologista.⁽⁹⁾

GESTANTES COM IGG NÃO REAGENTE E IGM REAGENTE (IGG- E IGM+)

Infecção muito recente ou IgM falso-positivo.⁽⁹⁾ Repetir a sorologia em duas a três semanas e iniciar imediatamente a profilaxia para transmissão vertical com espiramicina, na dose de 3 g ou 9.000.000 UI ao dia, até o resultado dessa segunda amostra.⁽¹⁰⁾ O IgG reagente no novo resultado traduz a infecção aguda, então mantém-se a espiramicina e deve-se realizar a pesquisa da infecção fetal após 18 semanas de gestação.⁽⁸⁾ Se a segunda amostra mantiver o mesmo resultado com IgG não reagente e IgM reagente, representa um falso-positivo. Essa paciente pode ser acompanhada pelo pré-natal do baixo risco exclusivamente, sem o uso de espiramicina.⁽⁶⁾

Infecção muito recente ou IgM falso-positivo.⁽⁹⁾ Repetir a sorologia em duas a três semanas e iniciar imediatamente a profilaxia para transmissão vertical com espiramicina, na dose de 3 g ou 9.000.000 UI ao dia, até o resultado dessa segunda amostra.⁽¹⁰⁾ O IgG reagente no novo resultado traduz a infecção aguda, então mantém-se a espiramicina e deve-se realizar a pesquisa da infecção fetal por meio da PCR (reação em cadeia da polimerase) no líquido amniótico com a amniocentese após 18 semanas de gestação.⁽⁸⁾

Se a segunda amostra mantiver o mesmo resultado com IgG não reagente e IgM reagente, representa um falso-positivo. Essa paciente pode ser acompanhada pelo pré-natal do baixo risco exclusivamente, sem uso de espiramicina.⁽⁶⁾

GESTANTES COM IGG REAGENTE E IGM REAGENTE (IGG+ E IGM+)

Há a possibilidade de infecção durante a gestação. Em todos os casos suspeitos da doença na gestação, recomenda-se o início imediato da profilaxia da transmissão vertical com espiramicina, na dose de 3 g ou 9.000.000 UI ao dia (dois comprimidos por via oral, três vezes ao dia), até descartar o caso como doença aguda, e se isso não for possível, deve-se mantê-la até final da gravidez.⁽⁶⁾

A presença de IgM nem sempre representa quadro agudo. Pode corresponder a um resultado falso-positivo de IgM ou à persistência da imunoglobulina após infecção passada. Essas gestantes devem ser encaminhadas para serviços de medicina fetal.⁽⁶⁾

Para as mulheres que são inicialmente rastreadas no final do primeiro trimestre e têm IgM e IgG positivos, a probabilidade de que a infecção tenha ocorrido após a concepção é de 1% a 3%, dependendo do teste utilizado.⁽¹¹⁾

Para estabelecer se os anticorpos IgM e IgG positivos refletem infecção recente ou crônica ou um resultado falso-positivo, testes de confirmação devem ser obtidos como teste de avididade, avaliação seriada dos títulos de IgG ou outros ensaios de pesquisa de IgM como ELISA de captura ou imunofluorescência indireta.^(8,11)

A avididade de IgG foi introduzida no rastreamento das infecções, porque avalia a afinidade entre o anticorpo da classe IgG e o antígeno, uma vez que a afinidade do anticorpo pelo antígeno tende a aumentar com o intervalo de tempo.⁽¹⁰⁾

A alta avididade de IgG, então, é uma característica da infecção crônica (> 4 meses de idade). Portanto, quando se verifica alta avididade em gestantes que apresentam IgG e IgM positivos já na primeira amostra coletada no primeiro trimestre de gestação, conclui-se que a toxoplasmose foi adquirida antes da concepção.⁽⁹⁾

A presença de baixa avididade de IgG associada ao resultado positivo de IgM e IgG sugere uma infecção recente, adquirida durante a gestação ou antes dela, pois baixos índices de avididade podem durar até um ano. Nesses casos, a repetição da sorologia após duas a três semanas pode mostrar elevação dos títulos dos anticorpos IgM e IgG, evidenciando uma infecção aguda, ou mostrar títulos estáveis de IgG e persistentemente baixos de IgM, mostrando que a infecção ocorreu há alguns meses e estamos diante de IgM residual. É importante destacar que, na gestante, a associação entre baixa avididade de IgG e títulos elevados de IgM e IgG é fortemente sugestiva de infecção aguda adquirida na gestação.⁽⁹⁾ Nesses casos, deve-se manter a espiramicina e realizar a pesquisa de infecção fetal.⁽⁸⁾

PESQUISA DE INFECÇÃO FETAL

PCR do líquido amniótico

A importância da coleta do líquido amniótico está na possibilidade da detecção do parasita no líquido amniótico e na modificação do tratamento com a utilização de drogas que atravessam a barreira placentária e que sejam parasiticidas. A amniocentese está indicada nos casos de soroconversão diagnosticada na repetição da sorologia, na presença de quadro clínico materno com confirmação pela sorologia, nos casos com alterações ultrassonográficas sugestivas de toxoplasmose congênita e nos casos com provável infecção aguda na gravidez.⁽⁸⁾ A amniocentese e a PCR do líquido amniótico têm boa acurácia, e essa associação tornou-se o exame de escolha para o diagnóstico de infecção fetal (a análise de PCR tem sensibilidade de 92%).⁽¹²⁾ O período para coleta do líquido amniótico compreende 18^(6,8,9,14) a 32 semanas,⁽¹³⁾ e a quantidade da amostra fica em torno de 20 mL. A sensibilidade do teste é maior quando realizado após a 21ª semana de gestação.⁽⁶⁾ Após as 32 semanas, faz-se o tratamento sem a investigação. Nas gestantes HIV positivas e com hepatites ativas, contraindica-se o procedimento, devido ao risco de transmissão vertical do vírus.⁽¹³⁾ Se a pesquisa resultar negativa, recomendam-se a manutenção da espiramicina até o final da gestação e exame ultrassonográfico mensal. Com o resultado positivo no líquido amniótico, considera-se o feto infectado e inicia-se o tratamento com esquema triplice (pirimetamina + sulfadiazina + ácido fólico), que será descrito adiante.

Ultrassonografia

O exame ultrassonográfico sem alterações é tranquilizador, porém não é possível excluir a infecção fetal, pois as alterações ultrassonográficas aparecem em aproximadamente 28% dos fetos infectados.⁽⁶⁾

Os achados ultrassonográficos clássicos associados à infecção fetal são:⁽¹⁵⁾

1. Hidrocefalia (por estenose do aqueduto de Sylvius) e/ou ventriculomegalia;
2. Calcificações intracranianas;
3. Aumento da circunferência abdominal (pela hepatoesplenomegalia);
4. Ascite fetal;
5. Aumento da espessura da placenta.⁽¹⁵⁾

A ultrassonografia fetal pode ser útil para fornecer informações diagnósticas e prognósticas.⁽¹⁶⁾ Alguns achados ultrassonográficos como a dilatação dos ventrículos cerebrais (ventriculomegalia) e a presença de catarata são sinais associados a um mau prognóstico fetal. Eles surgem como seqüela do processo inflamatório que já ocorreu, destruindo os tecidos; no caso da dilatação ventricular, o parênquima é substituído por liquor; no caso da catarata, as lesões da câmara posterior do olho (coriorretinite) aparentemente se transmitem ao cristalino, causando sua opacificação. A terapia pré-natal parece não melhorar significativamente o prognóstico em ambos os casos.⁽¹⁵⁾

PROFILAXIA DA INFECÇÃO FETAL

A espiramicina alcança níveis muito altos de tecidos na placenta. Em estudos usando controles históricos, a incidência de TC foi reduzida em 60%.^(17,18) Sendo assim, todas as gestantes com diagnóstico de infecção aguda, incluindo os casos suspeitos e que aguardam confirmação sorológica, devem receber a profilaxia a partir do momento em que foi feita a hipótese de infecção aguda até o parto. Sendo descartada a infecção aguda, a profilaxia deverá ser suspensa.⁽¹³⁾ As gestantes imunes (IgG reagente e IgM não reagente) não necessitam da profilaxia,⁽⁶⁾ exceto se houver imunossupressão, devido ao risco de reativação da doença.

Esquema terapêutico

Espiramicina – 500 mg (1.500.000 UI) – 2 comprimidos via oral (VO) a cada 8 horas.⁽¹³⁾

Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais incluem náuseas, vômitos, diarreia e reações de pele (prurido, erupção cutânea, urticária).

Monitoramento

Não é necessário monitoramento laboratorial.

TRATAMENTO DA INFECÇÃO FETAL

Quando a infecção fetal foi confirmada após um procedimento invasivo, deve-se instituir o tratamento com sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico até o final da gestação.^(10,13) Nos casos de soroconversão tardia (acima de 32 semanas), quando não está indicado o procedimento invasivo para a pesquisa do parasita, devido ao alto risco de transmissão vertical, também se inicia o tratamento com esquema tríplice. Nos casos em que haja soroconversão, quadro clínico com confirmação sorológica e alteração ultrassonográfica associada a toxoplasmose, em locais sem condições de procedimento invasivo, torna-se necessário o tratamento para infecção fetal, mesmo sem a sua confirmação.^(3,8) Essas drogas são contraindicadas no primeiro trimestre, devendo ser iniciadas somente a partir da 16ª semana; até esse período, usar espiramicina.

Esquema terapêutico^(3,6,8)

- Sulfadiazina 500 mg – 2 comprimidos VO a cada 8 horas – dose diária: 3,0 g
- Pirimetamina 25 mg – 1 comprimido VO a cada 12 horas – dose diária: 50 mg/dia
- Ácido folínico (leucovorina) 10 a 20 mg – 1 comprimido antes do almoço (ATENÇÃO: ácido fólico não é substituto adequado.)

Efeitos colaterais

A pirimetamina é um antagonista do ácido fólico que pode causar supressão da medula óssea relacionada à dose, resultando em anemia, leucopenia e trombocitopenia. É teratogênica em animais quando administrada em grandes doses.⁽³⁾ A sulfadiazina, outro antagonista do ácido fólico, funciona sinergicamente com a pirimetamina contra taquizoítos de *T. gondii* e também pode causar supressão da medula óssea e insuficiência renal aguda reversível.^(5,8,16)

Monitoramento

Durante o tratamento, a realização de hemograma materno a cada duas semanas e, na presença de alterações como a anemia megaloblástica, o tratamento deve ser suspenso e substituído pela profilaxia com espiramicina.⁽⁶⁾ Além disso, devem ser feitas avaliações de vitalidade fetal pela ultrassonografia em busca de sinais de anemia fetal, como a hidropisia fetal.⁽¹³⁾

REFERÊNCIAS

1. Avelino MM, Amaral WN, Rodrigues IM, Rassi AR, Gomes MB, Costa TL, et al. Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs. *BMC Infect Dis.* 2014;14:33. doi: 10.1186/1471-2334-14-33
2. Gontijo da Silva M, Clare Vinaud M, Castro AM. Prevalence of toxoplasmosis in pregnant women and vertical transmission of *Toxoplasma gondii* in patients from basic units of health from Gurupi, Tocantins, Brazil, from 2012 to 2014. *PLoS One.* 2015;10(11):e0141700. doi: 10.1371/journal.pone.0141700

- Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, eds. Infectious diseases of fetus and newborn infant. 6th ed. Philadelphia (PA): Elsevier Saunders; 2006. p. 947-1091.
- Gilbert R, Gras L; European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. BJOG. 2003;110(2):112-20. doi: 10.1016/s1470-0328(02)02325-x
- Behnke MS, Dubey JP, Sibley LD. Genetic mapping of pathogenesis determinants in *Toxoplasma gondii*. Annu Rev Microbiol. 2016;70:63-81. doi: 10.1146/annurev-micro-091014-104353
- Melo NR, Fonseca E. Medicina fetal. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.
- Walcher DL, Comparsi B, Pedroso D. Toxoplasmose gestacional: uma revisão. Rev Bras Anál Clín. 2016;48(2):323-7. doi: 10.21877/2448-3877.201600273
- Andrade JQ, Amorim Filho AG, Francisco RP. Toxoplasmose e gravidez. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2018. (Protocolo Febrasgo – Obstetrícia, nº 67/Comissão Nacional Especializada em Medicina Fetal).
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de notificação e investigação: toxoplasmose gestacional e congênita. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2018.
- Urbanetz AA. Ginecologia e obstetrícia Febrasgo para o médico residente. Barueri: Manole; 2016.
- Villard O, Breit L, Cimon B, Franck J, Fricker-Hidalgo H, Godineau N, et al. Comparison of four commercially available avidity tests for *Toxoplasma gondii*-specific IgG antibodies. Clin Vaccine Immunol. 2013;20(2):197-204. doi: 10.1128/CI.00356-12
- Tabile PM, Teixeira RM, Pires MC, Fuhrmann IM, Matras RC, Toso G, et al. Toxoplasmose gestacional: uma revisão da literatura. Rev Epidemiol Controle Infecç. 2015;5(3):158-62.
- Amorim Filho AG, Andrade JQ. Toxoplasmose. In: Zugaib M, Bittar RE, Francisco RPV. Protocolos assistenciais: clínica obstétrica FMUSP. 5ª ed. São Paulo: Atheneu; 2015. p. 289-95.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégias. Gestaçao de alto risco: manual técnico. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2012.
- Pastore AR. Ultrassonografia em ginecologia e obstetrícia. 2ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2010.
- Maldonado YA, Read JS; Committee on Infectious Diseases. Diagnosis, treatment, and prevention of congenital toxoplasmosis in the United States. Pediatrics. 2017;139(2):e20163860. doi: 10.1542/peds.2016-3860
- Silva BCT, Gonçalves DD, Lopes LF, Diegas PHF, Teixeira VS, Esteves APVS. Toxoplasmose congênita: estratégias de controle durante o pré-natal. Rev Cad Med. 2019;2(1):16-26.
- Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. Clin Infect Dis. 2008;47(4):554-66. doi: 10.1086/590149