

TOXOPLASMOSE CONGÊNITA

Elaborado em 16/01/2012

Lícia Maria Oliveira Moreira –FMUFBa
Depto de Neonatologia da SBP
liciamom@gmail.com

As infecções perinatais afetam 0,5 a 2,5% de todos os nascimentos e constituem um grande problema de saúde pública pela elevada morbi-mortalidade. Infecções neste período não são de fácil diagnóstico, pois mesmo na gestante cursam oligossintomáticas, passando despercebidas ; no recém nascido (RN) a grande maioria é assintomática, com surgimento tardio de manifestações clínicas ou até mesmo de suas seqüelas. Os exames sorológicos mais disponíveis para o concepto, nem sempre são contributórios devido a transferência de anticorpos maternos da classe IgG, daí a necessidade de uma boa anamnese materna, com enfoque na sua história social, exame clínico acurado do RN e avaliação laboratorial do binômio.

A toxoplasmose congênita é uma doença infecciosa que resulta da transferência transplacentária do *Toxoplasma gondii* para o concepto, decorrente de infecção primária da mãe durante a gestação ou por reagudização de infecção prévia em mães imunodeprimidas.

Agente: *Toxoplasma gondii*. Parasita intracelular, descrito no início do século passado na França e no Brasil.(1,2,3,4,5,6)

Tem como fatores de risco: mãe com história de contato com locais contaminados com fezes de gatos, ingestão de leite não pasteurizado, ingestão de carne mal cozida, contato com carne ou ovos crus, se infecta e transmite via transplacentária ao seu concepto.(7)

A toxoplasmose é uma zoonose de distribuição universal e bem freqüente no ser humano, a prevalência varia de região para região, mais comum em países tropicais. O índice de infecção está relacionado a hábitos alimentares, hábitos higiênicos, população de gatos e climas quentes.

Nos Estados Unidos, 15 a 50% das mulheres em idade fértil, têm anticorpos para toxoplasmose. Em Salvador num estudo realizado em fins da década de 70, cerca de 52% das gestantes eram susceptíveis.(7)

Estima-se que nascem 1 a 10 crianças infectadas pelo *Toxoplasma gondii* para cada 10.000 nativos em todo mundo. (8,9,10)

O risco de transmissão materno fetal é em torno de 40% e aumenta com o avançar da gravidez; contudo o grau de comprometimento do concepto é maior no início da gestação.(1,2)

▪ **Risco de Transmissão:**

Primeiro Trimestre: 15% - apresenta repercussões graves no concepto, óbito fetal ou neonatal, seqüelas importantes.

Segundo trimestre: 25% - o recém nascido apresentará manifestações subclínicas

Terceiro Trimestre: 65%- com manifestações sub clínicas e mais raramente um quadro grave de parasitemia.

O risco se aproxima de 100% se a infecção da genitora ocorre no último mês da gestação; parece depender do fluxo sanguíneo placentário, virulência da cepa do *T.gondi*, susceptibilidade genética e carga parasitária que atinge a placenta.

PATOGENIA

A infecção na gestante ocorre geralmente por ingestão do parasita com invasão de células do trato digestivo ou o parasita é fagocitado por leucócitos, seguido de multiplicação intracelular, lise celular e disseminação hematogênica ou linfática. A infecção da gestante é seguida de placentite por via hematogênica, o feto pode ser infectado durante a vida intra-uterina ou no nascimento.(1,2,6,7)

PATOLOGIA:

A necrose é a lesão universal provocada pelo *Toxoplasma gondii*. Na infecção congênita pode haver acometimento da placenta e de vários órgãos (pulmões, coração, ouvidos, rins, músculo estriado, supra-renais, pâncreas, testículos, ovários), sobretudo olhos e sistema nervoso central com reação inflamatória grave, meningoencefalite, necrose, calcificações, formação de cistos. A hidrocefalia é causada pelo processo inflamatório com fenômenos obstrutivos e destruição de tecido cerebral; nos órgãos acometidos pode-se encontrar reação inflamatória, necrose tecidual e parasitos, podendo-se visualizar taquizoitos na fase aguda ou cistos na forma aguda ou na crônica.(1,2,6,7,9)

QUADRO CLÍNICO:

Cerca de 70% das crianças acometidas são assintomáticas ao nascimento; aproximadamente 10% têm manifestação grave nos primeiros dias de vida. Podem apresentar doença multisistêmica ou isoladamente com doença em sistema nervoso e/ou forma ocular.

O quadro pode caracterizar-se por corioretinite, convulsão, micro ou hidrocefalia, calcificações cranianas, icterícia, anemia, hiperproteínaquia, febre, hipotermia, hepatoesplenomegalia, icterícia, vômitos, diarreia, linfadenomegalia, pneumonite, apneia, taquipneia, diátese hemorrágica, rash, catarata, glaucoma, microftalmia. Menos freqüentemente podem apresentar miocardite, hidropsia fetal, retardo mental.

A forma subclínica é a mais comum com história materna, sorologia positiva no RN, alterações leves do líquido e posteriormente surgem sequelas oculares e neurológicas.

As seqüelas neurológicas mais encontradas são hidrocefalia, microcefalia, retardo psicomotor, convulsões, hipertonia muscular, hiperreflexia tendinosa, paralisias; quanto as complicações oftalmológicas pode-se observar microftalmia, sinéquia de globo ocular, estrabismo, nistagmus, catarata.(1,2,3)

O diagnóstico diferencial mais importante é com infecções do grupo TORCHS. A Toxoplasmose congênita caracteriza-se por hidrocefalia, coriorretinite, calcificações intracranianas.(1,2,3)

DIAGNÓSTICO:

1-LABORATÓRIO (exames específicos):

Isolamento direto do parasito (não é feito como rotina).

Teste de Aglutinação (Immunosorbent Agglutination Assay (ISAGA)).

ELISA IgM por captura

I.F.I. ou ELISA IgG seriada do binômio

IgA sérica

Teste de Avidéz IgG

PCR (Reação em Cadeia de Polimerase)

Sabin Feldman

Líquor (citologia, bioquímica, avaliação imunológica)

2-BIOIMAGEM:

Raio-X de ossos do crânio

Ultrassonografia de crânio

Tomografia Computadorizada de crânio

Raio-X de tórax

Ecocardiograma

3-OUTROS:

Estudo anatomopatológico da Placenta

Oftalmoscopia

Audiometria

Hemograma, Perfil hepático, Perfil renal

IgG-a resposta aparece com uma a duas semanas, pico com um a dois meses após a infecção e persiste por toda vida

IgM-aparece com duas semanas, pico em um mês e declina para ficar indetectável em seis a nove meses; não atravessa a placenta e pode haver contaminação com sangue materno portanto repetir em poucos dias o IgM, IgE e IgA. 1

IgA- cai rapidamente, em torno de sete meses. Pode ter maior sensibilidade para neonatos que o IgM.

IgE- sobe e desce rapidamente em menos de quatro meses.

O diagnóstico laboratorial no concepto deve ser feito com a Aglutinação (ISAGA), tem uma sensibilidade de 75 a 80% levando um percentual de 15 a 30% de recém nascidos a ficarem sem confirmação diagnóstica, é mais sensível e específico que ELISA IgM (sens. 29,3%) e IFA IgM .Se não houver disponibilidade em realizar a Aglutinação solicitar o ELISA IgM por captura, mais sensível que o IgM simples, o ELISA IgG quantitativa do binômio ou Imunofluorescência Indireta (IFI) com IgG seriada.

O PCR ainda não está disponível facilmente e tem sido utilizado para exame de líquido amniótico e líquido. Em infecções bem no início da gestação ou na fase final da mesma o IgM pode ser negativo e o PCR tem sua indicação através do encontro de partículas do DNA viral.(1,8,11,12)

**FLUXOGRAMA DE CONDUTA COM RN DE MÃE COM TOXOPLASMOSE
SUSPEITA OU CONFIRMADA**

RN assintomático



**Realizar exames: ELISA IgM e IgG do
binômio, UST, Fundoscopia**



**Exames alterados: realizar estudo do
líquor, função hepática, audiometria,
TC de crânio**



**Criança Infectada - Tratamento por
um ano**



Resultados normais



**Queda progressiva dos títulos de
IgG: Criança Não Infectada**

TRATAMENTO:

.Sulfadiazina - 100mg/kg/dia, v.o. de 12/12horas.

Pirimetamina -2mg/kg/dia via oral por dois dias, cada 12 horas e posteriormente
1mg/kg/dia, dose única diária.

Acido folínico - para combater a ação anti-fólica da pirimetamina, com supressão medular, preconiza-se 5 a 10mg três vezes na semana. Manter por uma semana após a retirada da pirimetamina.

A sulfadiazina e a pirimetamina associadas ao acido folínico são usados por seis meses sob monitoração hematológica semanal e depois mensal.

No segundo período (últimos seis meses) a sulfadiazina é usada diariamente, a pirimetamina em dias alternados (três vezes na semana); se ocorrer neutropenia aumenta-se o acido folínico para 10mg diariamente e em situações graves com leucócitos menor que 500/mm³ interrompe-se a pirimetamina.(2)

Quando há comprometimento do SNC (proteína > 1g/dl) e/ou ocular, associa-se ao tratamento a Prednisona: 0,5mg/kg/dose a cada 12 horas, via oral por quatro semanas. (1.2.10)

Crianças com HIV e infecção congênita por toxoplasmose ao termino do primeiro ano de tratamento, devem fazer uso profilático de pirimetamina, sulfadiazina e acido folínico por tempo indeterminado.(6,9,10)

Nova droga (atovaquona) para atuar na forma cística, com provável impacto no acometimento do sistema nervoso, está em fase final de estudo.(2,12,13)

O tratamento para toxoplasmose in utero ou após nascimento, não tem mostrado impacto significante para doença ocular. (12)

PROGNÓSTICO:

Embora a maioria das crianças infectadas sejam assintomáticas ao nascer, se não tratadas adequadamente desenvolvem sequelas na infância ou na vida adulta. Pacientes oligosintomáticos os benefícios do tratamento estão mais relacionadas à surdez que as manifestações oculares.

Os déficits de aprendizagem estão mais descritos em crianças com microcefalia e não na presença de calcificações. (12,13)

A corioretinite com tratamento, se resolve com duas a três semanas e raramente recidiva na gestação, mas no estudo colaborativo de Chicago o déficit visual em cinco anos de seguimento, ocorreu em 85% das crianças infectadas.(9)

Novas lesões de corioretinite após tratamento têm sido descritas em 24 a 29% das crianças tratadas.(12,13)

Cerca de 80% das crianças infectadas têm função motora normal e 73% têm QI maior que 70 aos quatro anos, comparadas a >80% das crianças não tratadas que têm escore<70. Após resolução da encefalite os anticonvulsivantes podem ser descontinuados.(9)

Num estudo de 105 pacientes por quatro anos divididos em três grupos (doença neurológica,doença generalizada e doença subclínica) crianças estavam normais em 9%,16% e 50% respectivamente .(2)

SEGUIMENTO:

Hemograma com plaquetas e TP com 72 horas, repetir junto a função hepática e renal na primeira e segunda semana de tratamento.Orientar para hemograma semanal no primeiro mês , posteriormente controle mensal e acompanhamento com pediatra geral.

O paciente deverá ter acompanhamento multiprofissional, sobretudo durante o tratamento no primeiro ano de vida:

Infectologista Pediatra-mensalmente até seis meses e posteriormente a cada dois meses até completar um ano.

Oftalmologista - a cada três meses no primeiro ano e posteriormente semestrais até os seis anos

Neurocirurgião - conforme quadro clínico.

Follow up - monitorando o neurodesenvolvimento a cada tres meses.

Fonoaudiólogo - avaliação a cada tres meses.

Fisioterapeuta - para estimulação motora.

PREVENÇÃO:

- .Avaliação sorológica pré gestacional
 - .Triagem sorológica no primeiro trimestre e mensal nas gestantes susceptíveis
 - .Tratar gestantes infectadas
 - .Educação higiênica dietético à gestante:
 - Lavar cuidadosamente frutas e verduras antes do consumo
 - Não ingerir qualquer carne crua ou mal passada
 - Higienizar muito bem as mãos após manipular alimentos
 - Lavar faca e utensílios de cozinha após o uso
 - Evitar beber água não filtrada ou fervida
 - Evitar contato com fezes de gato
 - Evitar mexer em areia e jardins
 - .Triagem neonatal
 - .Investigar recém nascidos de mães soropositivas para HIV
-

Programas de triagem pré-natal têm reduzido a toxoplasmose em países de prevalência elevada como França e Áustria, cujos índices reduziram de 84 para 44% e de 50 para 35% respectivamente.(9,12,13)

A triagem neonatal para toxoplasmose é realizada no Reino Unido, França, Dinamarca, Estados Unidos. (12)

No Brasil a triagem pré natal é feita em alguns estados de modo mais organizado, entretanto num país com diferenças culturais, sócio demográficas e econômicas, estas ações nem sempre conseguem ser uniformes. Temos regiões de alta prevalência (soro prevalência igual ou superior a 40% em mulheres de idade fértil) e temos regiões com taxas bem reduzidas. (5,12)

Em Londrina foi criado o “Programa de Vigilância da Toxoplasmose Adquirida na Gestação e Congênita” em 2006 e após quatro anos já se observou redução de pacientes infectados (63% no número de gestantes e 42% no número de crianças).(5)

Objetivo do Tratamento das Gestantes:

- Diminuir a incidência e a gravidade da infecção fetal

Como tratar a gestante:

Tempo de infecção	Medicamento	Duração
Primeiras 21 semanas	Espiramicina	Até o fim da gestação se o concepto não infectado
Fim do segundo trimestre ou no terceiro trimestre ou infecção fetal confirmada ou altamente suspeita	Sulfadiazina Pirimetamina Ac.folinico	até o fim da gestação

Montoya, Rosso,2005.

- Gestantes soropositivas para Toxoplasma e HIV com contagem de CD4 menor que 200celulas/mm³ devem receber diariamente sulfametoxazol e trimetropim.¹¹

A avaliação isolada do recém nascido pesquisando anticorpos IgM na triagem neonatal, não parece ser a melhor estratégia pois a mãe e o feto não são tratados; entretanto quando é complementar à investigação materna na gestação, torna-se uma ferramenta importante na redução da infecção do concepto.(1,5,6)

O uso da espiramicina reduz em 60% a infecção fetal, seu sucesso está relacionado ao tratamento precoce da infecção materna.(5,11)

Um grande estudo europeu multicêntrico não mostrou evidência que tratamento precoce com espiramicina ou sulfadiazina e pirimetamina teria efeito na transmissão materno fetal, os autores hipotetizaram que a transmissão é logo após a infecção levando a uma janela de oportunidade de tratamento em torno de tres semanas. (12)

Mais recentemente o Ministério da Saúde aprovou a Portaria 2.472 de 30 de agosto de 2010 que inclui a Notificação Compulsória da toxoplasmose aguda gestacional e congênita que certamente permitirá a implantação de programa nacional de prevenção e controle desta infecção tão danosa ao concepto.(1,5,7)

As medidas preventivas têm tido impacto, havendo redução na incidência de infecção congênita.(4,11)

Na França houve uma redução na incidência de toxoplasmose congênita para 0,3 a 0,4/1000 nativos. (13,14)

BIBLIOGRAFIA:

- 1.Fortunov,RM. Congenital Toxoplasmosis In Cloherty,Eichenwald,Stark. Manual of Neonatal Care. 6a ed. Philadelphia ,Lippincott Wiliams & Wilkins,2008:317-322.
2. Remington JS, Klein JO,Nilson CB, Nizet V, Maldonaldo Y. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 7th Ed.,Philadelphia:Elsevier Mosby Saunders,2011.
3. Zotti C.Charrier L,Gicomuzzi M, ,Moiraghi RA, Mombrò M, Fabris C.et al. Use of IgG Avidity test in case definitions of toxoplasmosis in pregnancy. New Microbiol, 2004jan ; 27(1):17-20.
- 4-Breugelmans M,Naessens A,Foulon W. Prevention of toxoplasmosis during pregnancy- an epidemiologic survey over 22 consecutive years. J.Perinat Med,2004;32(3):211-214.
- 5-Lopes-Mori FMR,Breganó RM,Capobiango JD,Inque IT,Reiche EMV,Marimoto HK, et al. Programas de Controle da Toxoplasmose Congênita.Rev Assoc Med Bras , 2011; 57(5): 594-599.
- 6-Navantino,Dias Correa,Alves Jr.,Correa Júnior. Perinatologia Básica.3^a.ed. Rio de Janeiro:Medsj;2006.
- 7-Moreira LMO. Sorologia para Toxoplasmose em uma População de Gestantes da Cidade do Salvador.Tese do Doutorado em Medicina – Universidade Federal da Bahia,1988.

- 8- American Academy of Pediatrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for Perinatal Care. 6th Ed. Washington;2008.
- 9-McLeod R, Boyer K, Harrison T ,Kasza K, Swisher C,Roizen N et al. Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis,1981-2004: the National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study. Clin Infect Dis.2006; 42:1383-1394.
- 10-Red Book- American Academic of Pediatrics-28th Edition,Illinois, 2009:667- 672.
- 11-Montoya JG, Rosso F. Diagnosis and Management of Toxoplasmosis. Clin Perinatol .2005; 32:705-726.
- 12-Petersen P. Toxoplasmosis. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 2007; 12:214-223.
- 13-Méric PG, Franck J, Dumon H, Piarroux R. Prise en charge de la toxoplasmose congénitale en France: données actuelles. Presse Médicale .2010; 39:530-538.
- 14.Boyer KM. Congenital Toxoplasmosis: Current Status of Diagnosis,Treatment and Prevention Seminars in Pediatrics Infectious Diseases.2000; 11:165-171.