

CAPÍTULO 21

TOXOPLASMOSE CONGÊNITA: CLÍNICA, DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PREVENÇÃO, UMA REVISÃO AMPLA DA LITERATURA

ANA LUIZA CRUZ GOMES¹
ANDRÉ SALÚSTIO CABRAL¹
BRUNA ROCHA LANDWOIGT¹
CAROLINA PORTELA MENDES¹
IGOR MATHEUS FERNANDES NÓBREGA¹

1. Discente - Medicina da Universidade Potiguar.

Palavras-chave

Toxoplasmose; Toxoplasmose congênita; Triagem neonatal.

INTRODUÇÃO

A epidemiologia varia de acordo com o risco de infecção primária em mulheres em idade reprodutiva e pode atingir 1 por 1.000 nascidos vivos em algumas áreas da América Latina. O Brasil se encontra entre os países com as taxas mais altas, portanto, trata-se de um tema de grande relevância (GUERINA *et al.*, 2022).

A toxoplasmose é uma doença infecciosa causada pelo *Toxoplasma gondii*, protozoário parasita intracelular com ciclo de vida bifásico único, consistindo em um ciclo sexual que ocorre exclusivamente em felinos e um ciclo assexuado que pode ocorrer em outros animais e humanos (TAVARES & MARINHO, 2015).

Os gatos adquirem a infecção ingerindo oocistos no solo ou cistos teciduais de pequenas presas, os quais tornam-se infecciosos após 24 horas e o gato contaminado pode eliminá-los por até três semanas (TAVARES & MARINHO, 2015).

Humanos que entram em contato com fezes de gato contaminados podem se infectar. Os oocistos se rompem e liberam esporozoítos que se dividem e se tornam taquizoítos, que são característicos do estágio agudo da infecção, se espalham pelo corpo e, se resposta imune adequada, são sequestrados em cistos teciduais e formam bradizoítos, os quais são indicativos do estágio crônico da infecção e podem persistir por toda a vida do indivíduo (TAVARES & MARINHO, 2015).

A infecção geralmente é assintomática em hospedeiros imunocompetentes, porém, doenças graves podem ocorrer no contexto de infecção congênita que é decorrente da transmissão de taquizoítos através da placenta após uma infecção materna primária durante a gravidez, mas pode ocorrer, ainda que raramente, por reativação da doença em uma gestante imunocomprometida (TAVARES & MARINHO, 2015). O risco de transmissão

depende da idade gestacional. À medida que a idade gestacional aumenta, o risco de infecção no feto aumenta, mas a gravidade da doença diminui (TAVARES & MARINHO, 2015). Além do momento da infecção fetal, diferenças genotípicas, virulência das cepas de *T. gondii*, carga parasitária, fatores imunológicos maternos/fetais e respostas do hospedeiro influenciam a gravidade da doença (GUERINA *et al.*, 2022).

Os infectados no segundo e terceiro trimestre geralmente apresentam doença leve ou subclínica no nascimento. Sem tratamento, a maioria dos fetos infectados no início da gravidez morre no útero ou no período neonatal ou desenvolve sequelas graves (TAVARES & MARINHO, 2015). A criança com infecção congênita por *Toxoplasma* corre o risco de complicações associadas à infecção que pode continuar na idade adulta (GUERINA *et al.*, 2022).

O presente estudo visa revisar a literatura disponível acerca da toxoplasmose congênita e trazer o que há de mais recente e relevante sobre a clínica, o tratamento, o diagnóstico, o prognóstico e a prevenção da doença.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura a partir de artigos recuperados em junho de 2023 na base de dados UpToDate. Foram usados os descritores DeCS/MeSH: “*Toxoplasmosis, Congenital*”, “*Communicable Disease Control*” e “*Clinical Evolution*” juntamente com o Operador Booleano “AND”.

Foram usados como critérios de inclusão: artigos em inglês, publicados entre 2022 e 2023, da área de medicina, disponibilizados completos e gratuitamente e que fossem relevantes para a pesquisa. Nesse contexto, como critérios de exclusão, foram excluídos

ensaios clínicos e estudos não condizentes com o objetivo do estudo.

Desta maneira, foram incluídos dois artigos, os quais foram submetidos à leitura. Além disso, foi utilizado um capítulo do livro *Rotinas de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infecciosas e Parasitárias*, que aborda o tema, para auxiliar na composição da revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quadro clínico

O quadro clínico da toxoplasmose congênita é polimorfo, e pode variar de doença neonatal grave, doença leve a moderada, infecção subclínica, sequelas tardias de infecção não diagnosticada e doença clinicamente aparente (GUERINA *et al.*, 2022a).

A infecção sintomática grave geralmente resulta de infecção materna primária durante o primeiro trimestre com achados clínicos múltiplos e inespecíficos podendo atingir o sistema nervoso central, olhos ou ser generalizada (TAVARES & MARINHO, 2015).

A tríade clássica da toxoplasmose congênita é: coriorretinite, hidrocefalia e calcificações intracranianas; porém, ocorre em menos de 10% dos casos (GUERINA *et al.*, 2022a).

Entre neonatos sintomáticos, achados clínicos comuns incluem: coriorretinite, calcificações intracranianas, hidrocefalia, líquido cefalorraquidiano anormal, icterícia, trombocitopenia, anemia, febre, hepatoespleno-megalia, linfadenopatia, pneumonite, erupção cutânea, convulsões, microftalmia e microcefalia (GUERINA *et al.*, 2022a).

A infecção subclínica atinge 70 a 90% dos recém-nascidos, os quais não apresentam manifestações no exame físico de rotina. Nesses casos, a avaliação adicional, incluindo exame do LCR, exame oftalmológico e neuroimagem, é recomendada quando há alto índice de suspeita de infecção congênita. As

anormalidades que podem ser identificadas nesses exames incluem lesões retinianas, pequenas calcificações cerebrais focais e proteína no líquido cefalorraquidiano elevada (TAVARES & MARINHO, 2015). Neste contexto, recém-nascidos com doença congênita leve ou subclínica no nascimento permanecem em risco de sequelas de longo prazo, particularmente se não receberem terapia anti-Toxoplasma prolongada (GUERINA *et al.*, 2022a).

A manifestação tardia mais comum é a coriorretinite, que se apresenta com visão turva indolor. Escotoma, fotofobia e epífora podem estar presentes (TAVARES & MARINHO, 2015). A lesão típica é uma retinite necrosante focal e achados associados podem incluir microftalmia, estrabismo, catarata e nistagmo. Suas complicações incluem perda de visão, descolamento da retina e neovascularização da retina e do nervo óptico, glaucoma e alterações na íris (TAVARES & MARINHO, 2015). Além desta, outras manifestações tardias são: disfunção motora e cerebelar, microcefalia, convulsões, deficiência intelectual, perda auditiva neurossensorial, retardo do crescimento e outras anormalidades endócrinas (GUERINA *et al.*, 2022a).

Diagnóstico da toxoplasmose congênita

A respeito do diagnóstico, a suspeita ocorre com base na sorologia materna, na triagem neonatal ou nas manifestações clínicas. Deve-se suspeitar de infecção congênita em: crianças nascidas de mulheres com evidência de infecção primária por *T. gondii* durante a gestação, bebês nascidos de mulheres imunossuprimidas e com evidência sorológica de infecção passada por *T. gondii* e lactentes com achados clínicos compatíveis ou com teste de triagem positivo para Toxoplasma imunoglobulina M (IgM) (TAVARES & MARINHO, 2015). Os testes sorológicos em pacientes com

possível toxoplasmose congênita devem ser submetidos a avaliação clínica, laboratorial e de imagem adicional para evidência de infecção (GUERINA *et al.*, 2022a).

A avaliação do recém-nascido com suspeita de toxoplasmose inclui a revisão da história materna e sorologia, exame físico completo, incluindo exame neurológico detalhado, exame oftalmológico, punção lombar, neuroimagem, testes para citomegalovírus e outras infecções congênicas, conforme apropriado, e exposição materna (GUERINA *et al.*, 2022a).

A sorologia é o teste inicial para detecção de IgG, IgM e IgA específica para toxoplasma. Deve ser realizada o mais rápido possível após o nascimento com amostras de sangue do bebê e da mãe (TAVARES & MARINHO, 2015). Testes laboratoriais adicionais incluem: hemograma completo com diferencial e contagem de plaquetas, testes de função hepática, creatinina sérica e exame de urina, avaliação para deficiência de glicose-6-fosfatase desidrogenase (G6PD), imunoglobulinas séricas quantitativas (IgG, IgM e IgA) e teste para outras infecções congênicas com citomegalovírus (GUERINA *et al.*, 2022a).

A punção lombar é realizada para obter LCR para proteínas, glicose e contagem de célula, pois a doença pode se manifestar com elevação da proteína ou pleocitose mononuclear do LCR. Em casos de forte suspeita clínica, a reação em cadeia da polimerase (PCR) do *T. gondii* no LCR deve ser realizada e a detecção de *T. gondii* no LCR confirma o diagnóstico (GUERINA *et al.*, 2022a).

A neuroimagem por tomografia computadorizada tem a função de avaliar calcificações intracranianas, espalhadas por todo o cérebro, hidrocefalia e atrofia cortical. Além disso, o exame ocular com acompanhamento oftalmológico de rotina é recomendado (TAVARES & MARINHO, 2015). Recomenda-se avaliação

auditiva e testes de acompanhamento em série se a infecção for confirmada, e o teste diagnóstico de resposta auditiva do tronco encefálico (ABR) pode ser preferido, especialmente em bebês com doença sintomática (GUERINA *et al.*, 2022a).

O diagnóstico no recém-nascido baseia-se na presença de IgM ou IgA específica para toxoplasma ou na detecção molecular de DNA de *T. gondii* no líquido cefalorraquidiano (LCR), aumento do título de IgG anti-Toxoplasma durante o primeiro ano de vida ou em comparação com o da mãe ou IgG positivo após 12 meses de idade (GUERINA *et al.*, 2022a).

A triagem neonatal de rotina para identificar bebês para tratamento precoce foi implementada (TAVARES & MARINHO, 2015). Ela envolve a realização de um imunoenensaio Toxoplasma IgM em amostras de sangue coletadas rotineiramente para triagem metabólica. As triagens positivas são acompanhadas com testes sorológicos do bebê e da mãe para confirmar o diagnóstico (GUERINA *et al.*, 2022a).

Com diagnóstico confirmado ou altamente provável, a terapia antiparasitária é iniciada para bebês < 12 meses. Neonatos com sorologia duvidosa devem começar a ser tratados antes do resultado oficial para diminuição de sequelas a longo prazo (GUERINA *et al.*, 2022a).

Tratamento da toxoplasmose congênita

Com relação ao tratamento, o padrão-ouro é pirimetamina associada à sulfadiazina (ou sulfamerazina ou sulfametazina) e ácido fólico, entretanto, os protocolos de tratamento não são padronizados e há grande variação ao redor do mundo (TAVARES & MARINHO, 2015). No que diz respeito à dose inicial da pirimetamina, é sugerida a dosagem de 2 mg/kg (dose máxima de 50 mg/dose), 1x por dia, durante 2 dias; Após os 2 dias, diminui a dose para 1 mg/kg

(máximo 25 mg/dose), 1x por dia, durante 6 meses e após os 6 meses, altera a frequência para 3x por semana, durante 6 meses (GUERINA *et al.*, 2022b).

A pirimetamina é associada com sulfadiazina 50 mg/kg, 12 em 12h e ácido fólico 10 mg, 3x por semana durante todo o tratamento (GUERINA *et al.*, 2022b).

Durante o tratamento, é preciso atenção ao peso do bebê e à contagem de neutrófilos. Se a contagem estiver abaixo de 500 células/microL, o uso de pirimetamina deve ser suspenso temporariamente (TAVARES & MARINHO, 2015). Com relação aos efeitos adversos, o mais comum da pirimetamina é a neutropenia, que costuma desaparecer com o aumento da dose de ácido fólico. Outros efeitos adversos podem incluir anemia aplástica, hepatotoxicidade, hipersensibilidade além de reações alérgicas com exantemas cutâneos (urticária, dermatite alérgica) (GUERINA *et al.*, 2022b).

É importante fazer a monitorização terapêutica com hemogramas completos durante a terapia a fim de avaliar neutropenia e hemólise induzidas por drogas (para pacientes com deficiência de G6PD). Além disso, também é necessário monitorar a doença, com acompanhamento sorológico, exame oftalmológico e exame neurológico até os 18 meses da criança para evitar sequelas tardias (TAVARES & MARINHO, 2015). Algumas crianças também desenvolvem coriorretinite ativa de início recente, que ocorre além do período inicial de tratamento, e devem ser tratadas com terapia combinada de pirimetamina, ácido fólico e sulfadiazina (GUERINA *et al.*, 2022b).

Em caso de toxoplasmose confirmada ainda durante a gestação, o tratamento, apesar dos potenciais efeitos tóxicos dos quimioterápicos, tem sido recomendado com o propósito de reduzir o risco de infecção fetal, assim como impedir o agravamento das lesões cerebrais

caso a infecção fetal já tenha sido estabelecida (TAVARES & MARINHO, 2015). No primeiro trimestre, o tratamento deve ser iniciado com espiramicina até a décima oitava semana. Apesar de não tratar o feto, concentra-se na placenta e dificulta a transmissão intraútero (GUERINA *et al.*, 2022b).

O prognóstico em lactentes não tratados com toxoplasmose congênita manifestada ao nascimento geralmente é ruim. Isto foi demonstrado em um estudo de 1940, onde 156 pacientes foram analisados. Deles, 152 apresentavam manifestações neurológicas evidentes ou generalizadas da doença, e a mortalidade foi de 12%. Além disso, crianças com infecção subclínica também podem desenvolver comprometimento cognitivo, motor, auditivo e visual. Com relação aos casos de coriorretinite, novas lesões se desenvolveram em até 90% das crianças com infecção congênita por *Toxoplasma* não tratada (GUERINA *et al.*, 2022b).

Com o tratamento correto, precoce e prolongado, o prognóstico é bem melhor, reduzindo o risco de resultados neurológicos e visuais adversos. Entretanto, mesmo tratados, os bebês ainda possuem risco de desenvolver sequelas mais tarde na vida, pois os antiparasitários não erradicam de modo efetivo a forma bradizoíta do olho e do sistema nervoso central (GUERINA *et al.*, 2022b).

Hidrocefalia, doença grave do SNC aparente ao nascer, LCR > 1 g/dL, atrofia cerebral, deficiência visual grave e ciclo de tratamento feito de forma inadequada são fatores que indicam prognóstico ruim (GUERINA *et al.*, 2022b).

Prevenção

No que se refere à prevenção, as principais estratégias são evitar exposição a fontes do protozoário (principalmente mulheres em idade reprodutiva), realizar a triagem materna e fazer

o tratamento pré-natal (GUERINA *et al.*, 2022b).

CONCLUSÃO

Logo, pode-se concluir que a toxoplasmose congênita é uma doença de grande relevância no Brasil. Possui um quadro clínico bastante diverso, o qual pode variar como doença neonatal grave, doença leve a moderada, sequelas tardias de infecção não diagnosticada,

infecção subclínica e doença clinicamente aparente. Assim, é imprescindível lançar mãos de técnicas para detecção, confirmação de diagnóstico e início do tratamento precoce, uma vez que melhoram a clínica do doente e reduzem drasticamente o risco de sequelas graves na vida adulta e a mortalidade, sendo, então, primordiais para que o paciente tenha melhor qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

GUERINA, N.G. *et al.* Congenital toxoplasmosis: clinical features and diagnosis. UpToDate, 2022a.

GUERINA, N.G. *et al.* Congenital toxoplasmosis: treatment, outcome, and prevention. UpToDate, 2022b.

TAVARES, W. & MARINHO, L.A.C. Rotina de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias. 4. ed. Atheneu, 2015.