

NOTA TÉCNICA N° Assunto: Orientações sobre tratamento de toxoplasmose aguda Santa Maria/RS, 30 de abril de 2018

TOXOPLAMOSE AGUDA EM NAO GESTANTES:

Quem tratar: A toxoplasmose aguda é tipicamente autolimitada e a maioria dos adultos não gestantes, imunocompetentes, não necessita de tratamento. No entanto, sugerimos tratamento para aqueles **com sintomas graves ou prolongados** (por exemplo, além de algumas semanas) e **aqueles com evidência de pneumonite, miocardite, meningoencefalite, uveíte posterior ou polimiosite** [1,2].

Existem dados limitados para apoiar o benefício do tratamento em pacientes imunocompetentes. A melhor evidência vem de um Ensaio clínico randomizado de 46 pacientes com linfadenite toxoplásmica, onde os pacientes receberam sulfametoxazol-trimetoprim (SMX-TMP; um agente alternativo para o tratamento da toxoplasmose) ou placebo durante um mês. No final do tratamento, os pacientes tratados com SMX-TMP eram mais propensos a ter uma resposta clínica e sorológica (ou seja, resolução de adenopatia e IgM < 6 UI) em comparação com aqueles que receberam placebo (65 versus 13%) [3].

Os regimes antimicrobianos usados para tratar indivíduos imunocompetentes são os mesmos daqueles usados em pacientes imunocomprometidos; no entanto, a duração é menor. Um dos seguintes esquemas orais que é tipicamente administrado por duas a quatro semanas:

Pirimetamina (100 mg de dose de ataque seguida de 50 mg por dia) mais sulfadiazina (1000 mg de 6/6 horas) mais ácido folínico (15 mg por dia);

OU

Pirimetamina (100 mg de dose de ataque seguida de 50 mg por dia) mais clindamicina (300 mg de 6/6 horas) mais ácido folínico (15 mg por dia).

Se a pirimetamina não estiver disponível, o SMX-TMP (5 mg/kg de trimetoprim administrados por via intravenosa ou oral duas vezes ao dia) pode ser administrado por duas a quatro semanas. Estudos em pacientes com linfadenite e doença ocular suportam o uso de SMX-TMP como um agente alternativo [3,4]. Em pacientes com alergia a sulfonamidas, a atovaquona isolada (750 mg quatro vezes ao dia) deve ser iniciada e a dessensibilização com sulfa deve ser tentada naqueles sem história de reação grave (por exemplo, síndrome de Stevens Johnson). Tais pacientes poderão posteriormente receber SMX-TMP.

Outros regimes alternativos incluem um curso de duas a quatro semanas de:

Pirimetamina (100 mg de dose de ataque seguida de 50 mg por dia) mais atovaquona (750 mg de 6/6 horas) mais ácido folínico (15 mg por dia);

OU

Pirimetamina (dose de ataque de 100 mg, seguida de 50 mg por dia), mais azitromicina (500 mg por dia) mais ácido folínico (15 mg por dia).

Referencias:

1. Georgiev VS. Management of toxoplasmosis. Drugs 1994; 48:179.
2. Holland GN, Muccioli C, Silveira C, et al. Intraocular inflammatory reactions without focal necrotizing retinochoroiditis in patients with acquired systemic toxoplasmosis. Am J Ophthalmol 1999; 128:413.
3. Alavi SM, Alavi L. Treatment of toxoplasmic lymphadenitis with co-trimoxazole: double-blind, randomized clinical trial. Int J Infect Dis 2010; 14 Suppl 3:e67.
4. Silveira C, Muccioli C, Nussenblatt R, Belfort R Jr. The Effect of Long-term Intermittent Trimethoprim/Sulfamethoxazole Treatment on Recurrences of Toxoplasmic Retinochoroiditis: 10 Years of Follow-up. Ocul Immunol Inflamm 2015; 23:246.

TOXOPLASMOSE OCULAR:

A toxoplasmose ocular é tratada com agentes similares aos usados para doença sistêmica. A duração depende da resposta clínica. Para certos pacientes, a terapia antimicrobiana deve ser administrada em combinação com glicocorticoides. O regime preferido para adultos não gestantes com coriorretinite é o SPAF: pirimetamina (100 mg) mais sulfadiazina (2 gramas) administrados em dose única no primeiro dia de tratamento, seguido por pirimetamina (50 mg por dia) mais sulfadiazina (1000 mg de 6/6 horas) mais ácido fólico (15 mg por dia) por um período mínimo de seis semanas. Se um regime contendo pirimetamina não puder ser usado, administra-se SMX-TMP F (800 mg / 160 mg) duas vezes ao dia por seis semanas [5]. Após as primeiras seis semanas, administra-se a terapia com um comprimido de SMX-TMP F (800 mg /160 mg) tomado em dias alternados durante um ano. Este regime supressivo encontrou redução de risco de doença recorrente [6].

Glicocorticoide adjuvante – para pacientes com inflamação vítrea significativa e vasculite retiniana visando ajudar a preservar a visão. Não há dados definitivos para orientar a melhor maneira de administrar glicocorticoide [7]. Normalmente inicia-se com prednisona (40 mg uma vez ao dia) três dias após o início da terapia antimicrobiana. Atrasa-se a terapia com glicocorticoide em três dias para reduzir a carga do organismo e minimizar a probabilidade de que o glicocorticoide exacerbe a infecção. Esta abordagem tem sido utilizada em ensaios clínicos que avaliam diferentes regimes de tratamento para doenças oculares [5,8]. Continua-se com dose diária de 40 mg até a inflamação desaparecer no olho, e o polo posterior do vítreo se normalizar, o que pode levar algumas semanas. Depois disso, reduz-se o glicocorticoide (por exemplo, prednisona 30 mg por uma semana, 20 mg por uma semana, 10 mg por duas semanas, 5 mg por duas semanas).

Duração do tratamento - Pacientes com doença ocular devem ser tratados por um período mínimo de seis semanas. Achados oculares que apoiam a descontinuação do tratamento incluem resolução da inflamação e retinite. A atividade da lesão e a cessação da vasculite na angiografias de fluorescência também são úteis para ajudar a determinar se o tratamento pode ser interrompido.

Referencias:

5. Soheilian M, Sadoughi MM, Ghajarnia M, et al. Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 2005; 112:1876.
6. Felix JP, Lira RP, Zacchia RS, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo to reduce the risk of recurrences of *Toxoplasma gondii* retinochoroiditis: randomized controlled clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2014; 157:762.
7. Jasper S, Vedula SS, John SS, et al. Corticosteroids as adjuvant therapy for ocular toxoplasmosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;:CD007417
8. Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttrop-Schulten MS, et al. A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 2002; 134:34.

TOXOPLASMOSE EM GESTANTES:

Quando ocorre infecção aguda por toxoplasma na gestação ou a infecção é reativada, parasitas podem ser transmitidos da mãe para o feto, resultando em toxoplasmose congênita. A frequência da toxoplasmose congênita aumenta quanto maior a idade gestacional no momento da infecção materna, mas a frequência de sequelas graves no feto é maior quando a infecção é adquirida cedo na gestação.

O diagnóstico da toxoplasmose em gestantes assintomáticas que apresentam sorologias de rastreio positivas é complicado pois determinar se a infecção ocorreu previamente ou durante a gestação é um ponto crítico, e testes falso positivos são comuns. Para mulheres com sorologia positiva IgM e IgG no final do primeiro trimestre, a probabilidade de que a infecção ocorreu depois da concepção é de 1 a 3 % [9]. Nesse caso, para estabelecer se a infecção é recente ou crônica, ou resultado falso-positivo, solicita-se teste de avidéz.

Quando infecção primária durante a gestação é confirmada ou fortemente suspeita, o principal objetivo do diagnóstico do comprometimento fetal é guiar a escolha terapêutica. O melhor método para o diagnóstico fetal pré-natal é a realização de PCR DNA para *Toxoplasma gondii* no líquido amniótico coletado por amniocentese [10]. Porém, esse método está em desuso pelos riscos ao feto. Se há transmissão fetal, o tratamento pré-natal reduz o risco de sequelas neurológicas severas [11].

A escolha do tratamento é baseada na idade gestacional no momento do diagnóstico.

Mulheres < 18 semanas de gestação ao diagnóstico:

Iniciar Espiramicina (1 g três vezes ao dia, sem alimentos) [12,13] até 18 semanas. Após substituir tratamento por Pirimetamina (100 mg/dia por dois dias seguida de 50 mg por dia) mais Sulfadiazina (75 mg/kg de dose de ataque seguida de 4 g por dia, fracionadas em 2 g de 12/12 horas, ou em 1 g de 6/6 horas) mais ácido folínico (15 mg por dia) [14] continuados até o parto.

Mulheres > 18 semanas de gestação ao diagnóstico:

Iniciar Pirimetamina (100 mg/dia por dois dias seguida de 50 mg por dia) mais Sulfadiazina (75 mg/kg de dose de ataque seguida de 4 g por dia, fracionadas em 2 g de 12/12 horas, ou em 1 g de 6/6 horas) mais ácido folínico (15 mg por dia) [14]. Manter até o parto.

Outras drogas:

SMX-TMP (5 mg/kg de trimetoprim duas vezes ao dia). Pode ser administrado em mulheres intolerantes a pirimetamina [15]. Manter até o final da gestação apesar do risco de kernicterus no recém-nascido.

Azitromicina (500 mg uma vez ao dia, sem alimentos) como alternativa a espiramicina.

Azitromicina (500 mg uma vez ao dia, sem alimentos) como alternativa a sulfadiazina, combinada com Pirimetamina (100 mg de dose de ataque seguida de 50 mg por dia), mais ácido folínico (15 mg por dia) [8].

Clindamicina (600 mg quatro vezes ao dia) como alternativa a sulfadiazina, combinada com Pirimetamina (100 mg de dose de ataque seguida de 50 mg por dia), mais ácido folínico (15 mg por dia) [16].

Referencias:

9. Gras L, Gilbert RE, Wallon M, et al. Duration of the IgM response in women acquiring *Toxoplasma gondii* during pregnancy: implications for clinical practice and cross-sectional incidence studies. *Epidemiol Infect* 2004; 132:541.

10. de Oliveira Azevedo CT, do Brasil PE, Guida L, Lopes Moreira ME. Performance of Polymerase Chain Reaction Analysis of the Amniotic Fluid of Pregnant Women for Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis: A Systematic Review and Meta- Analysis. *PLoS One* 2016; 11:e0149938.

11. Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, et al. Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med* 2010; 7.

12. Paquet C, Yudin MH, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35:78.

13. Forestier F, Daffos F, Rainaut M, et al. [Fetomaternal therapeutic follow-up of spiramycin during pregnancy]. *Arch Fr Pediatr* 1987; 44:539.

14. Maldonado YA, Read JS, COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics* 2017; 139.

15. Derouin F, Jacqz-Aigrain E, Thulliez P, et al. Cotrimoxazole for prenatal treatment of congenital toxoplasmosis? *Parasitol Today* 2000; 16:254.

16. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, et al. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 22:268.