

CADERNO DE ATENÇÃO AO PRÉ-NATAL TOXOPLASMOSE

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

Michele Caputo Neto
Secretário de Estado da Saúde

Sezifredo Paz
Diretor Geral

Márcia Huçulak
Superintendente de Atenção à Saúde

Shunaida Namie Sonobe
Departamento de Atenção Primária à Saúde

Equipe Técnica da Divisão de Atenção à Saúde da Criança e do Adolescente

Cibele Domingues Prado da Luz
Iolanda Novadzki
Luciana Hatschbach
Maria Angélica Curia Cerveira
Tatiana Gomara Neves

Instituições de Revisão e Apoio

Inácio Teruo Inoue – UEL

Italmar Teodorico Navarro – UEL

Jaqueline Dario Capobiango – UEL

Regina Mitsuka Breganó – UEL

Suzan Alves do Patrocínio – CEMEPAR

Elizabeth El Hajjar Droppa - LACEN/PR

Marcela Castilho Peres – SESA/PR - 15ªRS

Ana Lucia Falavigna Guilherme – DAC/UEM

Lourenço Tsunetomi Higa – HUM/UEM

Elizabeth Eriko Ishida – HUM/UEM

Dora Yoko Nozaki Goto – CEPI/SVS/SESA

Andrea Maciel de Oliveira Rossoni – HC/UFPR

Renato Sbalqueiro – HC/UFPR

Adriana Blanco – SPP

Marion Burger – SPP

Tony Tannus Tahan – HC/UFPR

APRESENTAÇÃO

SAÚDE PARA TODO PARANÁ!

Levar saúde para todos os paranaenses é um desafio que demanda comprometimento de gestores e profissionais de saúde de todos os municípios. Adotar novas formas de gestão, melhorar processos de trabalho e rever procedimentos faz parte da rotina de quem tem a função de cuidar da vida no Paraná.

É com esse olhar que a Secretaria de Estado da Saúde desenvolveu os “Cadernos de Atenção à Saúde”, nos quais são detalhados os protocolos das redes Mãe Paranaense e Paraná Urgência para apoiar as equipes de saúde dos municípios da Região Metropolitana de Curitiba.

O conjunto de “Cadernos” constitui ferramenta essencial para a atuação em Redes de Atenção, política pública de saúde do Paraná que tem se mostrado eficaz.

Queremos que cada profissional se aproprie dos conteúdos disponibilizados nessa coleção e que juntos possamos cada vez mais interferir para melhorar os índices de saúde do Paraná.

Michele Caputo Neto
Secretário de Estado da Saúde

SUMÁRIO

1. JUSTIFICATIVA	7
2. OBJETIVOS.....	7
2.1 OBJETIVO GERAL.....	7
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	7
3. TOXOPLASMOSE ADQUIRIDA NA GESTAÇÃO	7
3.1 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	7
3.1.1 DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO MATERNA	7
3.1.2 DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO FETAL.....	8
3.2 MEDIDAS PROFILÁTICAS (PREVENÇÃO PRIMÁRIA)	8
3.3 INTERPRETAÇÃO DE RESULTADOS LABORATORIAIS	8
3.4 DEFINIÇÃO DE CASO DE TOXOPLASMOSE ADQUIRIDA NA GESTAÇÃO	9
3.5 TRATAMENTO DA TOXOPLASMOSE ADQUIRIDA NA GESTAÇÃO	9
4. TOXOPLASMOSE CONGÊNITA	11
4.1 DEFINIÇÃO DE CASO DE TOXOPLASMOSE CONGÊNITA	11
4.2 CONDUTA COM O RECÉM-NASCIDO	11
4.2.1 DEFINIR DIAGNÓSTICO MATERNO	11
4.2.2 INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR EM FILHO DE MÃE COM TOXOPLASMOSE AGUDA	11
4.2.3 INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR EM FILHO DE MÃE COM TOXOPLASMOSE DUVIDOSA (SUSPEITA) ..	12
4.3 TRATAMENTO DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA	12
5. DISPONIBILIDADE DE MEDICAMENTOS NO SUS	14
6. VIGILÂNCIA EM TOXOPLASMOSE	14
APÊNDICE I	18
TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO	18
APÊNDICE II.....	19
RELATÓRIO MÉDICO ESPECÍFICO PARA SOLICITAÇÃO DE MEDICAÇÃO PARA TRATAMENTO DA TOXOPLASMOSE ADQUIRIDA NA GESTAÇÃO	19
RELATÓRIO MÉDICO ESPECÍFICO PARA SOLICITAÇÃO DE MEDICAÇÃO PARA TRATAMENTO DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA.....	21
REFERÊNCIAS	23

1. JUSTIFICATIVA

A toxoplasmose é uma zoonose que adquire especial relevância para a saúde pública quando a mulher se infecta, pela primeira vez, durante a gestação pelo risco elevado de transmissão vertical e acometimento fetal.

Na Rede de Atenção Materno Infantil do Paraná, está previsto o rastreamento sorológico no pré-natal para identificar gestantes suscetíveis à toxoplasmose e detectar precocemente os casos de infecção aguda recente, visando prevenir a transmissão fetal por meio de tratamento oportuno.

Desde 2006, a Secretaria de Estado de Saúde (SESA) do Paraná vem adotando ações programáticas conforme as Diretrizes Clínicas, Laboratoriais e Terapêuticas da Toxoplasmose Congênita, documento aprovado na Comissão Intergestora Bipartite (Deliberação CIB nº. 072/06).

No Paraná, a partir de 2003 a toxoplasmose tornou-se notificação compulsória como toxoplasmose não especificada. Em 2007 foi acrescido o campo gestante para diferenciar os casos ocorridos durante a gestação (SinanNet/DVIEP/CEPI/SVS/SESA, 2014). Entre 2007 a 2013 foram notificados 1.507 casos suspeitos de toxoplasmose na gestação, dos quais 1.147 foram confirmados. Neste mesmo período foram notificados 110 casos suspeitos de toxoplasmose congênita (CID P37.1), sendo 79 casos confirmados (SinanNet/DVIEP/CEPI/SVS/SESA, 2014). Em ambas as situações, não houve padronização dos métodos complementares para a confirmação diagnóstica.

A necessidade de normatizar a abordagem diagnóstica e terapêutica da doença aguda no período gestacional ou de toxoplasmose congênita justificaram a elaboração desta diretriz.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Padronizar a atenção à saúde da gestante paranaense com toxoplasmose adquirida na gestação, com a finalidade de evitar a toxoplasmose congênita.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar as gestantes suscetíveis à toxoplasmose, visando a adoção de medidas de prevenção primária.

Detectar precocemente os casos de toxoplasmose aguda na gestação, a fim de proporcionar o tratamento adequado com o objetivo de prevenir a transmissão fetal.

Implementar a notificação no SINAN dos casos de toxoplasmose.

Normatizar a abordagem clínica e terapêutica frente ao recém-nascido com o diagnóstico de toxoplasmose congênita.

3. TOXOPLASMOSE ADQUIRIDA NA GESTAÇÃO

A gestante adquire a doença por meio da ingestão de oocistos em água e alimentos contaminados (vegetais e frutas), cistos em carnes mal passadas, ou em locais onde eventualmente possa haver fezes de felinos (terra, areia), que são os únicos hospedeiros definitivos de *T. gondii* (BRASIL^b, 2012).

Mais de 90% dos casos são assintomáticos, portanto o diagnóstico clínico é de pouca valia. Fundamental para o diagnóstico é a coleta de sangue para a detecção dos anticorpos da classe IgG e IgM, o mais precocemente possível, particularmente no início do primeiro trimestre, crucial na orientação terapêutica. Se possível, a informação de sorologias anteriores realizadas pelas gestantes auxilia no diagnóstico. Os métodos laboratoriais mais utilizados são os ensaios enzimáticos imunológicos (ELISA-MEIA), que são extremamente sensíveis para detecção de anticorpos (MONTROYA; REMINGTON, 2008).

A toxoplasmose congênita pode causar aborto e danos neurológicos e/ou oculares ao feto, incluindo a micro ou macrocefalia, hidrocefalia, calcificações cerebrais, retardo mental, estrabismo e convulsões. (BAQUERO-ARTIGAO, 2012; FIGUEIRÓ-FILHO, 2007 apud Vidigal et al, 2002). A maioria das crianças nascidas infectadas pode se apresentar normal ao nascer (REMYNGTON, 2011) e desenvolver sequelas na infância ou adolescência (LOPES-MORI, 2011; BAQUERO, 2012), sendo a coriorretinite, principal causa de cegueira em crianças com toxoplasmose congênita (GILBERT, 2008).

3.1 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A escolha do laboratório do município/consórcio deverá atender a Resolução SESA nº 368/2013 que estabelece critérios mínimos de qualidade e biossegurança para a habilitação de laboratórios clínicos e analíticos em saúde que prestam serviços ao SUS.

3.1.1 DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO MATERNA

O diagnóstico materno baseia-se, primeiramente, na triagem sorológica para anticorpos IgG anti-*T.gondii* por meio do método Elisa (ensaio imunoenzimático) indireto e a pesquisa de IgM anti-*T.gondii* por meio do método Elisa de captura.

A sorologia deverá ser solicitada no início do 1º trimestre de gestação (IgM e IgG), se a gestante for suscetível (IgM e IgG não reagentes), a sorologia deverá ser repetida no início dos 2º e 3º trimestres gestacionais. Em pacientes que

apresentem resultado IgM e IgG positivos deverá ser solicitado o teste de avides para IgG, preferencialmente na mesma amostra. Caso IgM não reagente e IgG reagente, quando realizados precocemente, indica doença antiga não sendo necessário repetir o exame durante a gestação (exceto em pacientes com imunodeficiência).

A gestante que apresentar infecção por *T. gondii*, por meio da pesquisa de anticorpos IgM reagentes, em qualquer trimestre gestacional, deverá ser iniciado o tratamento na Atenção Primária e simultaneamente ser encaminhada para Referência de Alto Risco da Rede Mãe Paranaense, mantendo o acompanhamento concomitante na Unidade de Atenção Primária à Saúde.

3.1.2 DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO FETAL

O diagnóstico de infecção fetal poderá ser realizado por meio da PCR (Reação em cadeia da Polimerase), em tempo real, no líquido amniótico (BRASIL, 2012). Ressalta-se que as técnicas utilizadas não são padronizadas e não há consenso na literatura quanto ao protocolo mais adequado, uma vez que há possibilidade de falso positivo e falso negativo. (MONTROYA; REMINGTON, 2008)

Como o risco de perda fetal relacionado à amniocentese é maior antes de 16 semanas, recomenda-se que esta seja realizada preferencialmente entre 17 a 21 semanas. (FEBRASGO,2011)

Quando a mulher tem testes sorológicos comprovando ou altamente suspeitos de toxoplasmose aguda adquirida durante a gravidez, ou quando há evidência de acometimento fetal na ultrassonografia obstétrica, poderá ser realizada a pesquisa de DNA do *Toxoplasma* no líquido amniótico. (BRASIL, 2013)

3.2 MEDIDAS PROFILÁTICAS (PREVENÇÃO PRIMÁRIA)

- Lavar as mãos com água corrente e sabonáceos ao manipular alimentos.
- Lavar bem frutas, legumes e verduras antes de ingeri-las.
- Evitar a ingestão de carnes cruas, mal cozidas ou mal passadas, incluindo quibe cru e embutidos (linguiça, salame, copa e outros).
- Evitar manuseio direto com solo, incluindo jardins, parques, caso seja necessário, usar luvas e lavar bem as mãos após a atividade.
- Evitar o contato com fezes de gato.
- Após manusear a carne crua, lavar bem as mãos e toda a superfície que entrou em contato com o alimento inclusive os utensílios utilizados.
- Não consumir leite e seus derivados crus, não

pasteurizados.

- A caixa de areia dos gatos deve ser limpa, preferencialmente, por outra pessoa, todavia se não for possível, deve-se limpá-la e trocá-la diariamente utilizando luvas e pás de lixo.
- Alimentar os gatos com carne cozida ou ração, não permitindo que os mesmos façam a ingestão de animais caçados.
- Lavar bem as mãos após o contato com os animais, sempre utilizando água corrente e sabonáceos (BRASIL^a, 2012).

ATENÇÃO: As gestantes em uso de imunossuppressores (corticóides e quimioterápicos) ou com risco para imunossupressão por HIV/AIDS, deverão seguir as medidas profiláticas de prevenção primária pelo risco de reinfecção em portadores da infecção crônica e que apresentem disfunção imunológica. (MINISTÉRIO DA SAÚDE^b, 2012; FIGUEIRÓ-FILHO, 2007 apud MOZZATTO, PROCIA-NOY, 2003)

3.3 INTERPRETAÇÃO DE RESULTADOS LABORATORIAIS

(adaptado de FEBRASGO,2011)

- Interpretação 1: IgG e IgM negativas: SUSCETIBILIDADE → orientar prevenção primária e realizar seguimento sorológico trimestral.

Soroconversão impõe tratamento.

- Interpretação 2: IgG positiva e IgM negativa: IMUNIDADE (infecção progressa).
- Interpretação 3: IgG negativa e IgM positiva: PROVÁVEL INFECÇÃO RECENTE, repetir sorologia em 21 dias → se resultar igual, sem relevância clínica. **Se ambas positivas → soroconversão.**
- Interpretação 4: IgG e IgM positivas: PROVÁVEL INFECÇÃO AGUDA. **Afastar IgM residual solicitando teste de avides para anticorpos IgG:**
- Avides fraca ou intermediária: DOENÇA RECENTE, iniciar o tratamento e encaminhar para referência de gestação alto risco.
- Avides forte: Idade Gestacional (IG) > 16 semanas → INFECÇÃO RECENTE.

Idade Gestacional (IG) ≤ 16 semanas → DOENÇA ANTIGA.

OBSERVAÇÃO:

- Do ponto de vista da atenção ao recém nascido, é importante a realização do teste de avides mesmo após a 16ª semana, considerando que quando o exame é colhido após 16 semanas de gestação, um índice elevado de avides indica

apenas que a infecção foi adquirida no mínimo 3 a 4 meses antes. Nessa situação, as únicas conclusões possíveis são que o risco de transmissão vertical pode ser mais baixo e a chance de dano ao feto, mais elevada (BRASIL, 2013).

- Nos casos com sorologias indeterminadas e/ou teste de avidéz intermediário deverão fazer nova coleta em 03 semanas para elucidação diagnóstica.

3.4 DEFINIÇÃO DE CASO DE TOXOPLASMOSE ADQUIRIDA NA GESTAÇÃO

(adaptado de BRASIL, 2013)

- **Infecção aguda materna comprovada (CASO CONFIRMADO)**
Soroconversão durante o período gestacional
- Detecção do DNA do toxoplasma em líquido amniótico por PCR
- **Infecção aguda materna provável (SUSPEITA)**
- IgM e IgG reagentes, baixo índice de avidéz (em qualquer IG)
Aumento progressivo dos títulos de IgM e IgG
- IgM reagente com história clínica sugestiva de doença aguda
- **Infecção materna possível**
- IgM e IgG reagentes com avidéz alta ou indeterminada (> 16 sem IG)
- IgM e IgG reagentes, em qualquer IG, sem teste de avidéz
- **Infecção materna improvável**
- IgG reagente e IgM reagente ou não com avidéz alta (< 16 sem IG)
- **Infecção materna adquirida na gestação ausente (CASO DESCARTADO)**
- IgG e IgM não reagentes durante toda a gestação/parto (suscetível)
- IgG reagente antes da gravidez (exceto em imunodeficientes)
- IgM reagente, sem aparecimento de IgG (falso positivo)

3.5 TRATAMENTO DA TOXOPLASMOSE ADQUIRIDA NA GESTAÇÃO

O tratamento deverá ser instituído tão precoce quanto possível, assim que houver comprovação laboratorial da toxoplasmose adquirida na gestação. A terapêutica envolve droga de ação parasitostática (Espiramicina) que atua sobre a infecção placentária e uma associação de parasiticidas (Sulfadiazina e Pirimetamina com Ácido Folínico) que eliminam os agentes que atravessaram a barreira placentária e que atingiram o líquido amniótico e/ou o feto.

Iniciar com Espiramicina de forma contínua até a 16ª semana de gestação (FLUXO I e II - pg 12 e 13).

A partir da 16ª semana de gestação, substituir a espiramicina por esquema SPAF (Sulfadiazina, Pirimetamina e Ácido Folínico) até a 34ª semana gestacional, substituindo o SPAF pela espiramicina.

O Quadro I sintetiza o esquema terapêutico preconizado para toxoplasmose aguda (recente) em gestantes, nas Unidades situadas em regiões onde não há possibilidade de realização de pesquisa de PCR em tempo real no líquido amniótico. (FEBRASGO, 2011).

Em regiões onde há possibilidade de realização de diagnóstico de infecção fetal, por meio da PCR em tempo real no líquido amniótico, obtido por amniocentese realizada preferencialmente entre 17 a 21 semanas pode-se optar pelo seguinte esquema terapêutico: Iniciar com Espiramicina, se gestação até 18ª semana. Após a 18ª semana de gestação, iniciar com esquema tríplice: Sulfadiazina, Pirimetamina e Ácido Folínico (SPAF), até obtenção do resultado da PCR em tempo real (FLUXO III - pg 14).

Se resultado da PCR em tempo real positivo, continuar com esquema tríplice (SPAF) até o final da gestação. Se resultado da PCR negativo, manter esquema terapêutico com Espiramicina, até o final da gestação. (REMLINGTON, 2011)

Na toxoplasmose adquirida após a 30ª semana da gestação, o risco de infecção fetal é alto o suficiente para dispensar procedimentos de diagnóstico fetal e indicar o início imediato do tratamento em esquema tríplice (SPAF). (MINISTÉRIO DA SAÚDE^b, 2012).

Acompanhar com USG fetal mensal ou a critério médico e se houver alteração fetal como hidrocefalia, calcificações cerebrais, ascite, alterações de ecotextura hepática e esplênica indicam a reintrodução do esquema SPAF até o final da gestação. (MINISTÉRIO DA SAÚDE^b, 2012)

QUADRO I: Esquema terapêutico para toxoplasmose aguda na gestação, quando não há possibilidade de confirmar infecção fetal no líquido amniótico, por meio do PCR em tempo real.

IDADE GESTACIONAL	MEDICAMENTO	POSOLOGIA
Até 16ª semana	Espiramicina	3 gramas / dia (6 comp de 500 mg ou 1.500.000UI) 2 cp via oral de 8/8h.
Entre 17ª e 33ª semana	Sulfadiazina	4 gramas / dia (08 cp de 500 mg) 2 cp via oral de 6/6h
	Pirimetamina	Dose de ataque: 2 cp via oral de 12/12h, nos dois primeiros dias (100 mg ao dia). Dose de manutenção: 2 cp via oral 24/24h , a partir do 3º dia.
	Ácido Fólnico	1 comprimido(15 mg) via oral ao dia.
A partir da 34ª semana	Espiramicina	3 gramas/ dia (6 comp de 500 mg ou 1.500.000 UI) 2 cp via oral de 8/8h

Fonte: Adaptado de MITSUKA-BREGANÓ et al 2010; REMINGTON, 2006 e CURITIBA, 2012.

OBSERVAÇÕES:

- O Ácido Fólnico é associado à administração de Pirimetamina para a prevenção de mielotoxicidade, devendo ser mantido até uma semana após término do uso de Pirimetamina (FEBRASGO, 2011).
- Hemogramas seriados maternos devem ser realizados, 15 dias após o início do tratamento e mensalmente para monitorizar a toxicidade medular. Se alterado, solicitar retorno ao Ambulatório de Referência de Gestação de Alto Risco. (FEBRASGO, 2011)
- A pirimetamina é teratogênica e não deve ser utilizada no primeiro trimestre da gestação. (BRASIL, 2006)
- Nos casos de intolerância gastrointestinal efetiva ou alterações hematológicas, deverá ser realizado diagnóstico diferencial quanto à hiperemese gravídica para descartar ou confirmar a possibilidade de reação adversa do medicamento. Na impossibilidade de uso de sulfadiazina e pirimetamina, deve-se fazer uso contínuo de espiramicina ou considerar esquemas terapêuticos alternativos a critério médico. (CURITIBA, 2004, MITSUKA-BREGANÓ et al 2010)

4. TOXOPLASMOSE CONGÊNITA

O risco de infecção fetal está relacionado à idade gestacional em que ocorreu a doença, sendo maior no terceiro trimestre e no período periparto (até 80%). Entretanto, o risco de lesões fetais graves é maior nas infecções maternas precoces, se a soroconversão ocorreu no primeiro trimestre gestacional, há 75% de chance da criança apresentar manifestações clínicas até os três primeiros anos de vida. (FEBRASGO, 2011)

As alterações mais encontradas em recém-nascidos com toxoplasmose congênita são: coriorretinite, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, icterícia, anemia, anormalidades líquóricas, estrabismo, crises convulsivas, erupção cutânea, hidrocefalia, calcificações cerebrais, macro ou microcefalia, restrição do crescimento intrauterino, prematuridade, distermias e sangramentos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Especificamente, as lesões oculares com perda progressiva e irreversível da visão poderão ser encontradas, não somente no período neonatal, mas se instalarem ao longo da adolescência ou vida adulta. (BAQUERO-ARTIGAO, 2012)

A toxoplasmose congênita deve ser compreendida no conceito de vigilância à saúde do recém-nascido, em uma abordagem que inicia antes do nascimento da criança, com a atenção à saúde da gestante até a identificação do recém-nascido (RN) de risco; captação por parte da equipe da unidade básica de saúde desta criança após alta hospitalar e concomitante seguimento em ambulatório de referência. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011)

4.1 DEFINIÇÃO DE CASO DE TOXOPLASMOSE CONGÊNITA

O diagnóstico sorológico no recém-nascido é dificultado pela presença de anticorpos de classe IgG maternos transferidos por via transplacentária durante a gestação. Os títulos de testes sorológicos para detecção de IgG no RN são semelhantes aos títulos maternos no momento do parto. Títulos na criança quatro ou mais vezes maiores que os títulos maternos podem sugerir infecção congênita (preferencialmente em testes realizados pelo mesmo ensaio e em paralelo com o da mãe). Mas isso não é comum e pode acontecer em crianças não infectadas. Os anticorpos IgG de transferência materna são gradativamente degradados pela criança ao longo do primeiro ano de vida. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011 apud ANDRADE, G.M.Q., 2006).

Toxoplasmose Congênita Confirmada Comprovada

(BRASIL, 2013; AAP, 2012; Mãe Curitibana, 2012)

- Crianças com IgM reagente, entre dois dias e seis meses de idade.

- Crianças que, durante o acompanhamento, apresentem persistência ou aumento de IgG após 1 mês de vida, independentemente da presença de sinais ou sintomas da doença.
- Crianças com sinais e/ou sintomas sugestivos de toxoplasmose congênita, filhos de mães com doença aguda e crianças com IgG reagente para toxoplasmose, após exclusão de outras possíveis etiologias (sífilis, citomegalovírus, rubéola).
- Presença de Toxoplasma em tecido placentário.

Toxoplasmose Congênita Suspeita (Provável)

(Mãe Curitibana, p. 193, 2012)

- Crianças sintomáticas ou não, filhos de mãe com toxoplasmose recente ou de tempo ignorado durante a gestação.
- Crianças nascidas de mães com toxoplasmose adquirida na gestação, independentemente da presença de sinais e sintomas da doença, com comprovação da transmissão vertical por avaliação de IgG pareadas mãe-filho, com títulos na criança quatro ou mais vezes superior aos títulos maternos.
- Crianças cujas mães apresentarem PCR positiva para toxoplasmose no líquido amniótico.
- Crianças com sintomatologia e somente com IgG positiva (independente da história materna)
- Crianças assintomáticas, com mães portadoras de toxoplasmose aguda ou duvidosa e somente com IgG positiva.

4.2 CONDUTA COM O RECÉM-NASCIDO

4.2.1 Definir diagnóstico materno

- **Mãe com doença aguda:**
 - Soro conversão na gestação IgM e IgG não reagentes e posteriormente reagentes¹
 - IgM reagente e IgG não reagente e após ambos reagentes¹
 - IgM e IgG reagentes com avidéz fraca ou indeterminada em qualquer momento da gestação.
- **Mãe com doença duvidosa (suspeita):**
 - IgM e IgG reagentes, sem realização de avidéz ou com avidéz forte realizada após 17 semanas de gestação.

4.2.2 Investigação complementar em filho de mãe com toxoplasmose aguda

(adaptado de REMINGTON, 2011; Mãe Curitibana, 2012)

- Sorologia para toxoplasmose (IgG, IgM).
- Hemograma com plaquetas: avaliar anemia, plaquetopenia ou eosinofilia.

- Perfil hepático (TGO e TGP. se alterados, solicitar-GT, fosfatase alcalina e bilirrubinas).
- Nos casos confirmados (IgM + no RN ou algum outro exame alterado): coletar LCR (citobioquímico).
- USG crânio (transfontanelar), se alterada TC crânio.
- Exame oftalmológico (fundoscopia): idealmente na 1ª semana de vida, antes de iniciar o tratamento.
- Teste da Orelhinha (exame de emissão otoacústica evocada)

4.2.3 Investigação complementar em filho de mãe com toxoplasmose duvidosa (suspeita)

- Sorologia para toxoplasmose (IgG, IgM).
- Se IgG > 200 Solicitar: USG crânio e fundo de olho.
- Se IgG ≤ 200 Não é necessário completar investigação.
- Hemograma com plaquetas.
- Perfil hepático (TGO, TGP e GT).
- Nos casos confirmados (IgM + ou algum outro exame alterado): coletar LCR (citobioquímico).
- Iniciar tratamento com esquema tríplice (SPAF) somente se houver alterações nos exames complementares.

4.3 TRATAMENTO DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA

(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013)

O tratamento inicia-se na fase antenatal, quando a infecção do feto é confirmada ou altamente suspeita (após resultado positivo na PCR em tempo real realizada no líquido amniótico ou detecção de anormalidades características na ultrassonografia obstétrica), sendo indicado o uso da associação de sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico pela mãe para tratamento fetal.

Após o nascimento, sugere-se iniciar o tratamento imediatamente em recém-natos com toxoplasmose adquirida na gestação (comprovada, provável ou suspeita).

As drogas recomendadas para o tratamento da toxoplasmose congênita são sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico, utilizados de forma continuada durante 12 meses, para casos confirmados ou que não foi possível a exclusão da infecção, independente da presença de sinais e/ou sintomas da doença.

Havendo presença de coriorretinite em atividade ou de hiperproteinorraquia (proteína no líquido acima de 1.000mg/dL), deve-se associar prednisona ou prednisolona, mantida até que ocorra melhora do quadro. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013 apud MCLEOD, R. et al. Congenital toxoplasmosis, 2006). O Quadro II detalha os medicamentos utilizados para tratamento da toxoplasmose congênita durante o primeiro ano de vida:

QUADRO II: Esquema terapêutico para Toxoplasmose Congênita durante o primeiro ano de vida.

MEDICAMENTO	POSOLOGIA
Sulfadiazina (cp 500 mg)	100 mg/kg/dia via oral de 12/12h, durante 01 ano. Recomenda-se observar cuidadosamente a icterícia clínica e, se necessário, monitorar os níveis de bilirrubina.
Pirimetamina (cp 25 mg)	Dose de ataque: 2 mg/kg/dia via oral de 12/12h durante 2 dias. Dose de manutenção: 1 mg/kg/dia via oral de 24/24h, durante 2 meses (ou até seis meses, dependendo da intensidade do acometimento). A seguir, 1 mg/kg via oral de 24/24h, três vezes por semana (2 ^a , 4 ^a e 6 ^a feiras) até completar 01 ano.
Ácido Fólico ¹ (cp 15 mg)	10 mg via oral de 24/24h, três vezes por semana (2 ^a , 4 ^a e 6 ^a feiras) até completar 01 ano. Na ocorrência de efeitos colaterais: <ul style="list-style-type: none"> • Se <1000 neutrófilos/mm³ e/ou Hb <10 e/ou plaquetas < 150.000 aumentar a dose para 15 mg diários (até 20 mg/dia). • Se < 500 neutrófilos/mm³ e/ou Hb <8,0 e/ou plaquetas < 50.000 suspender a pirimetamina, sulfadiazina e iniciar espiramicina até a recuperação medular. Manter esta medicação por mais uma semana após interrupção do uso da pirimetamina. O ácido fólico não deve ser utilizado em substituição ao ácido fólico.
Espiramicina ² (cp 500 mg ou cp 1.500.000 UI)	100 mg/kg/dia via oral de 12/12h.
Prednisona (cp 5 mg ou 20 mg) OU Prednisolona (cp 20 mg ou 3 mg/ml)	1 mg/kg/dia via oral 12/12h, se houver retinocoroideite em atividade e/ou se proteinorraquia > ou = 1.000mg/dl. Realizar retirada gradual, após estabilização do processo inflamatório. Utilizar sempre em associação com sulfadiazina e pirimetamina.

NOTA:1. Ácido Fólico é associado ao tratamento para prevenir e tratar a toxicidade medular da pirimetamina.

2. Espiramicina é recomendada para criança com toxicidade medular grave (até a normalização laboratorial). (REMINGTON et al, apud MITSUKA-BREGANÓ et al, 2010)
3. Recomenda-se a realização semanal de exames hematológicos durante o primeiro mês de tratamento. Havendo a estabilização da contagem de neutrófilos periféricos, a avaliação hematológica pode ser espaçada a cada duas semanas, durante um mês e, a seguir, mantida mensalmente até o final do tratamento. A periodicidade dos exames deve ser reavaliada a cada nova consulta, de acordo com exames laboratoriais.

FONTE: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013 apud ANDRADE, G.M.O; TONELLI, E., 2006; MICLEOD, R. et al. Congenital toxoplasmosis, 2006

Os medicamentos acima estão disponíveis apenas sob a forma de comprimidos. É recomendável a preparação de soluções em farmácias de manipulação com as seguintes concentrações:

- Sulfadiazina 100mg/ml (prazo de validade de 30 dias)
- Pirimetamina 02mg/ml (prazo de validade de 30 dias)
- Ácido Fólnico 02mg/ml (prazo de validade de 30 dias)

5. DISPONIBILIDADE DE MEDICAMENTOS NO SUS

A Portaria GM/MS nº 1.555, de 30/07/13, dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

O CBAF destina-se à aquisição de medicamentos e insumos, incluindo-se aqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, no âmbito da Atenção Básica à Saúde.

Os Municípios são responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos do CBAF, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente.

Os medicamentos constantes do esquema terapêutico desta diretriz (Ácido Fólnico 15 mg, Espiramicina 500 mg, Pirimetamina 25 mg e Sulfadiazina 500 mg), constam da RENAME vigente e do Elenco de Referência Estadual de Medicamentos e Insumos do CBAF (Deliberação da Comissão Intergestores Bipartite CIB/PR nº 507, de 26/12/13), portanto são de responsabilidade de aquisição dos municípios paraenses.

Do mesmo modo, a contratualização da Farmácia de Manipulação é de responsabilidade do município, que deve organizar-se de forma a garantir às crianças o medicamento manipulado logo após o nascimento.

A Farmácia de Manipulação contratualizada pelo município deverá atender o disposto na Resolução da Diretoria Colegiada/ANVISA – RDC nº 67/2007 que “Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias”.

Em anexo encontram-se os modelos de documentos necessários para o processo de tratamento: Termo de Consentimento Informado; Relatório Médico Específico para a Solicitação de medicamento para o tratamento da toxoplasmose adquirida na gestação e Solicitação de medicamento para o tratamento da toxoplasmose congênita.

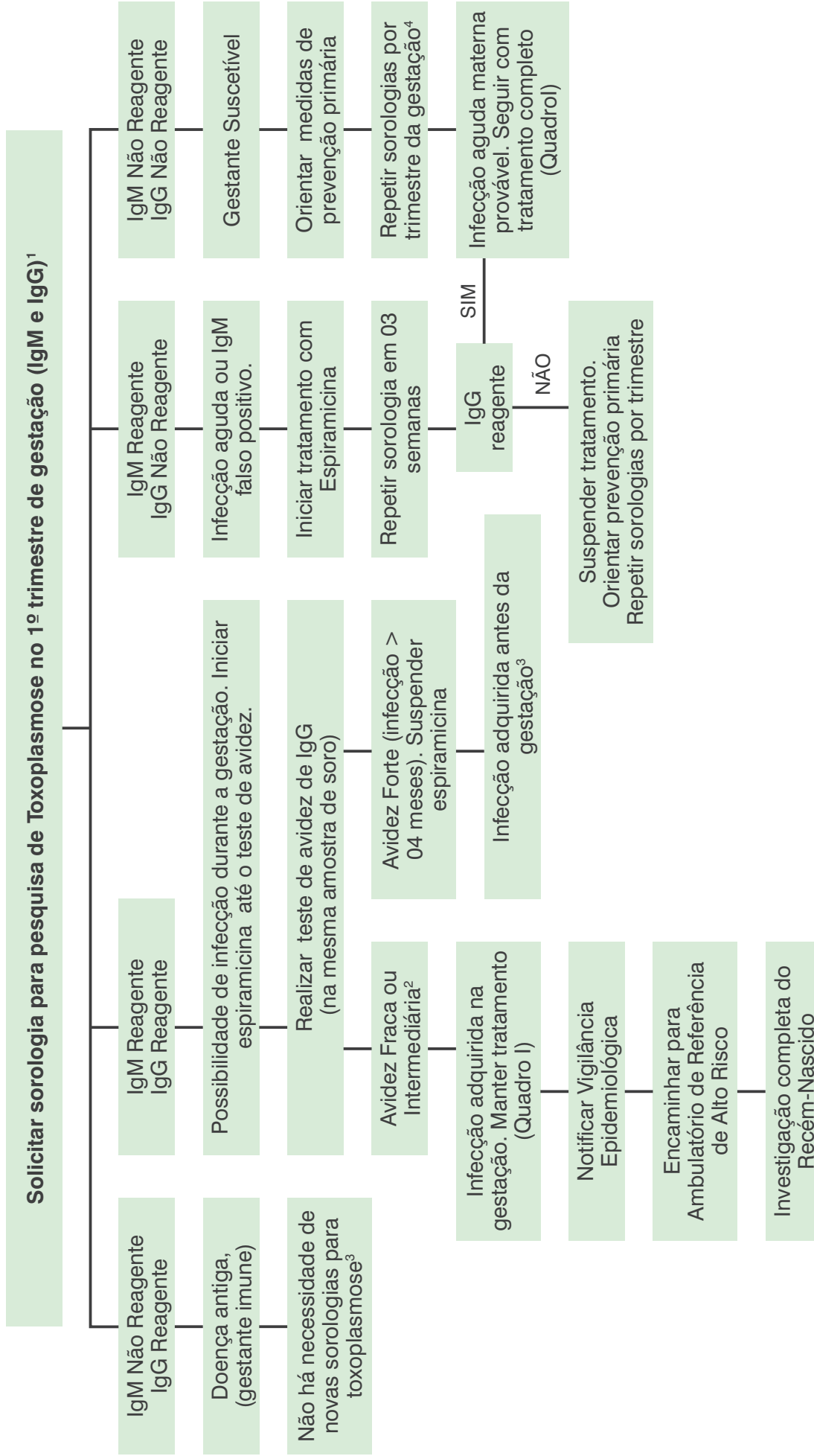
6. VIGILÂNCIA EM TOXOPLASMOSE

A partir de 2011, a notificação da toxoplasmose adquirida na gestação e congênita passou a ser compulsória no Brasil, conforme consta no Anexo III da Portaria GM/MS nº 104 de 25/01/2011, sendo incluída na Lista de Notificação Compulsória em Unidades Sentinelas - LNCS13. No Estado todas as fontes notificadoras foram consideradas sentinelas registrando a inclusão da ocorrência dos casos. No Brasil o Ministério da Saúde reeditou recentemente esta legislação na Portaria GM/MS nº 1271/2014, a ser regulamentada em norma técnica específica.

No programa SinanNet a notificação individual de casos suspeitos ou confirmados da toxoplasmose adquirida na gestação deverá ser realizada com o CID O98.6 (Doenças Causadas por Protozoários complicando a Gravidez, o Parto e Puerpério). A notificação individual de toxoplasmose congênita deverá ser realizada com o CID P37.1. Os demais casos de Toxoplasmose deverão ser notificados com o CID B58.9 toxoplasmose não especificada (agravo de interesse estadual).

Neste contexto, torna-se importante manter a experiência bem sucedida do Paraná, caminhando na direção do aprimoramento da informação epidemiológica. Recomenda-se aos municípios a implementação do registro de casos suspeitos adotando a sistematização do encerramento da investigação no SINAN, conforme os critérios de confirmação preconizados nesta Diretriz.

FLUXO I: Fluxograma para gestantes com sorologias realizadas até 16 semanas IG



Nota: 1. O LACEN-PR ou laboratório prestador de serviço deverá devolver o resultado deste exame, no máximo em até 10 dias do recebimento.

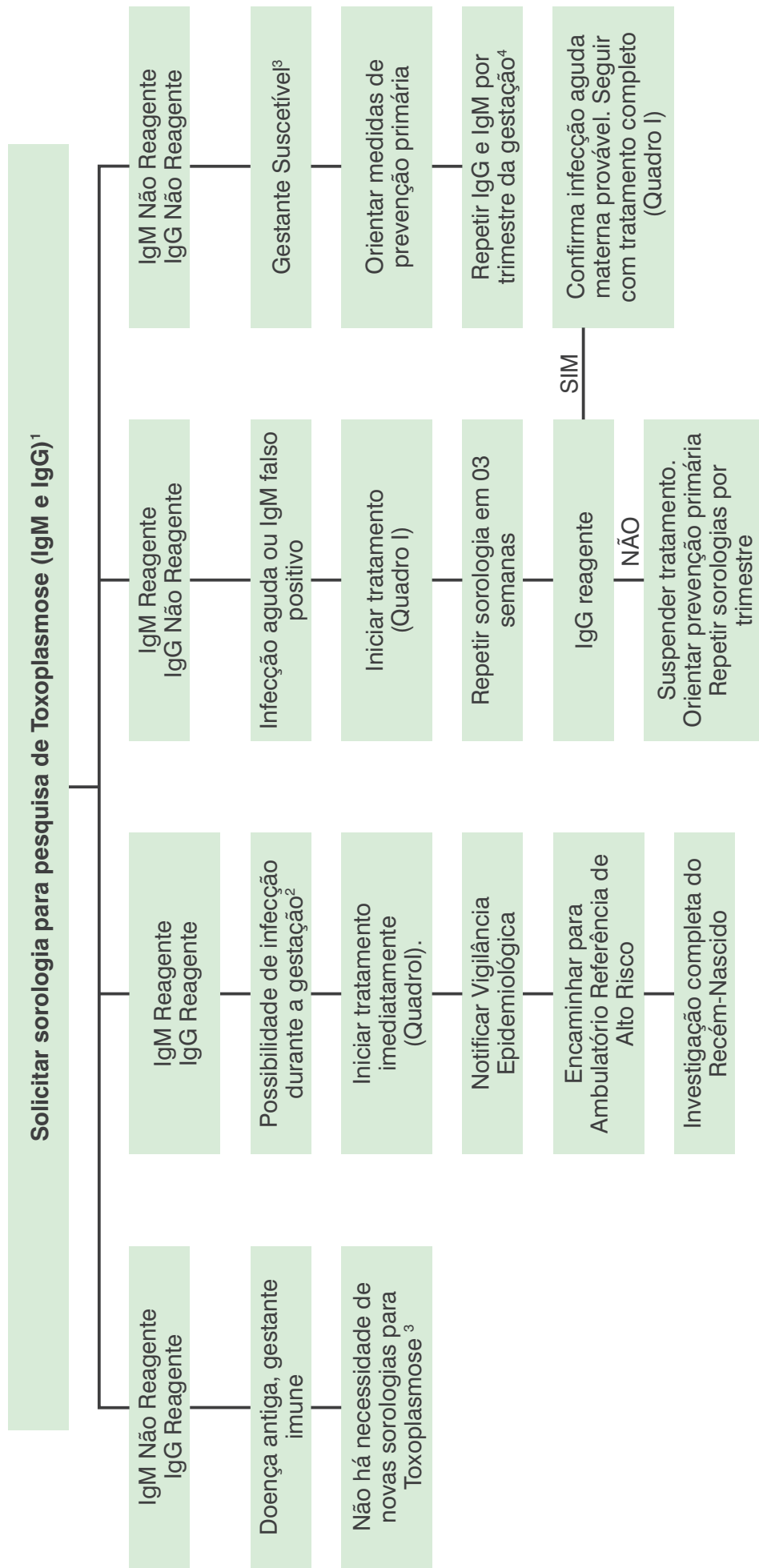
2. No caso de ser avidéz fraca ou intermediária, o LACEN-PR deverá comunicar imediatamente às Vigilâncias Epidemiológicas das Regionais de Saúde que o resultado está disponível no Gerenciador de Ambiente Laboratorial - GAL.

3. Gestantes usuárias de imunossuppressores ou com risco para imunossupressão como HIV/AIDS, deverão ser orientadas quanto às medidas de prevenção primária.

4. Repetir sorologias no 2º e 3º trimestres, se a gestante for suscetível, conforme Linha Guia Mãe Paranaense.

FONTE: Adaptado de Ministério da Saúde. Manual Técnico de Gestão de Alto Risco, 2012; e de MITSUKA-BREGANÓ, et al. Toxoplasmose adquirida na gestação e congênita, 2010.

FLUXO II: Fluxograma para gestantes com sorologias realizadas após 16 semanas IG



Nota: 1. O LACEN-PR ou laboratório prestador de serviço deverá devolver o resultado deste exame, no máximo em até 10 dias do recebimento.

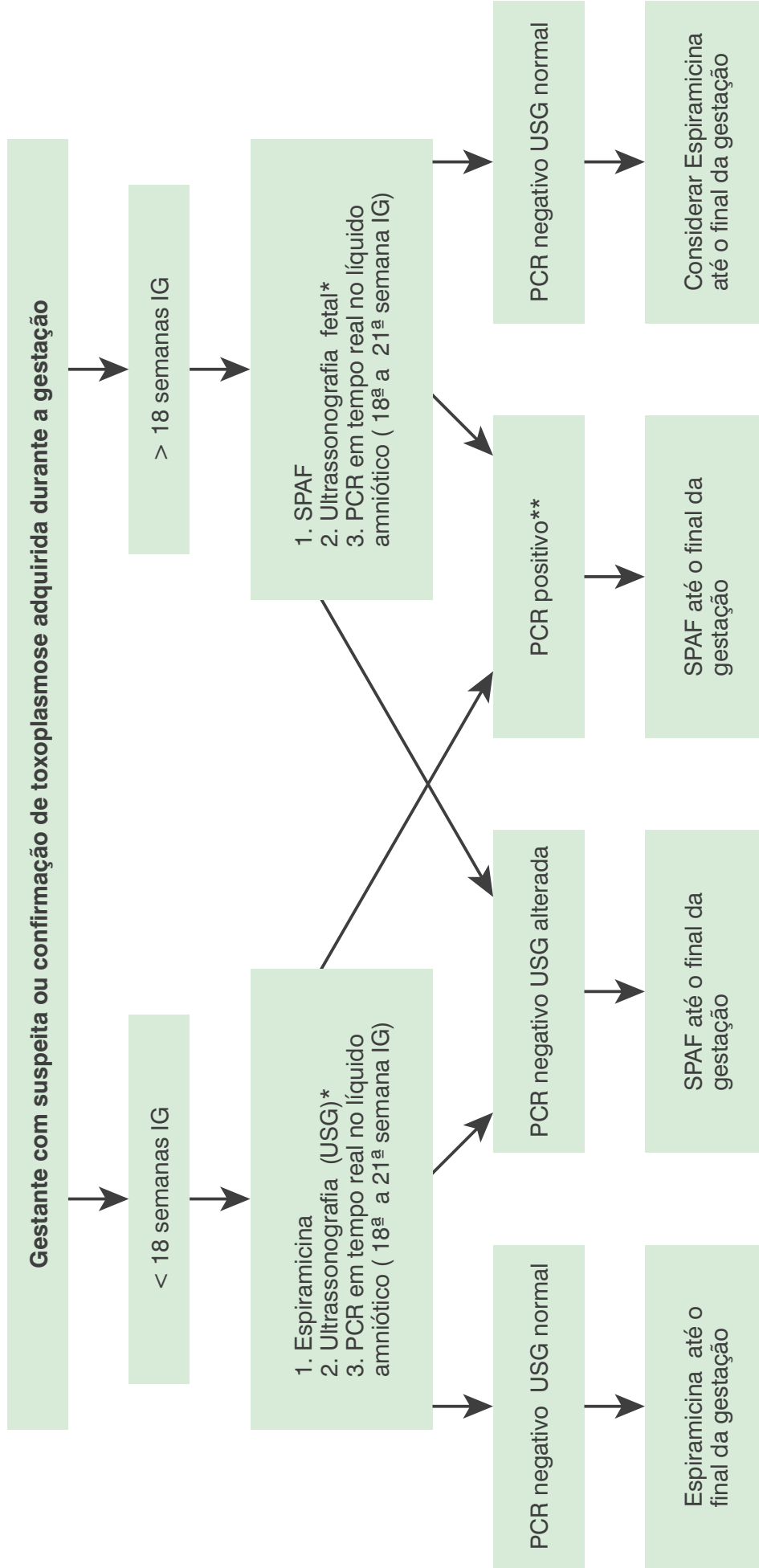
2. No caso de ser avidez fraca ou intermediária, o LACEN-PR deverá comunicar imediatamente às Vigilâncias Epidemiológicas das Regionais de Saúde que o resultado está disponível no Gerenciador de Ambiente Laboratorial - GAL.

3. Gestantes usuárias de imunossupressores ou com risco para imunossupressão como HIV/AIDS, deverão ser orientadas quanto às medidas de prevenção primária.

4. Repetir sorologias no 2º e 3º trimestres, se a gestante for suscetível, conforme Linha Guia Mãe Paranaense.

FONTE: Adaptado de Ministério da Saúde. Manual Técnico de Gestão de Alto Risco, 2012; e de MITSUJKA-BREGANÓ, et al. Toxoplasmose adquirida na gestação e congênita, 2010.

FLUXO III: Fluxograma para toxoplasmose confirmada ou suspeita durante a gestação, com PCR em tempo real no líquido amniótico



FONTE: Adaptado de REMINGTON. *Management of Toxoplasma gondii Infection during Pregnancy*, 2011

NOTA: * 01 exame a cada dois meses (MINISTÉRIO DA SAÚDE^b, 2012).

** Tratar, independente do resultado do USG.

APÊNDICE I

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Tratamento Toxoplasmose Adquirida na Gestação

Eu _____

(nome completo da gestante), abaixo identificada e firmada declaro ter sido informada claramente sobre todas as indicações, contraindicações, principais efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos Espiramicina, Sulfadiazina, Pirimetamina e Ácido Folínico, indicados para o tratamento da toxoplasmose adquirida na gestação.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____

CRM _____

(nome completo do médico prescritor).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos pelos eventuais efeitos indesejáveis decorrentes.

Assim declaro que:

Fui claramente informada de que os medicamentos que passo a receber podem trazer os seguintes benefícios:

- Espiramicina: impede ou retarda a passagem do *Toxoplasma gondii* para o feto, diminuindo ou evitando o acometimento do mesmo, até a 16ª semana de gestação.
- Pirimetamina e Sulfadiazina: esta associação é utilizada no tratamento da toxoplasmose, evitando ou diminuindo as sequelas congênitas.
- Ácido Folínico: em uso concomitante com a Pirimetamina, evita o efeito tóxico da Pirimetamina, prevenindo a depressão medular causada por esta droga, evitando assim a anemia subsequente.

Fui também claramente informada a respeito dos seguintes potenciais efeitos colaterais, contraindicações e riscos:

- Reações de hipersensibilidade podem ocorrer com a associação de Pirimetamina e Sulfadiazina, como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.
- Possíveis efeitos adversos da Sulfadiazina: cefaléia, febre, tontura, letargia, anorexia, diarreia, náusea, vômitos, hepatite, gota, nefrite, intersticial, necrose tubular, discrasias sanguíneas, hematúria, reação alérgica, prurido, fotossensibilidade, hipotireoidismo. Pode causar danos à criança (Kernicterus).
- Possíveis efeitos adversos da Pirimetamina: lesões cutâneas, dor de garganta, palidez, glossite ou púrpura, como sintomas iniciais de hipersensibilidade. Em doses elevadas ou prolongadas pode causar efeitos adversos hematológicos, como resultado de deficiência de ácido fólico.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, mas que comunicarei ao médico se houver esta tomada de decisão, sem que este fato implique em qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, para fins de pesquisa, desde que assegurado o anonimato.

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

Paciente: _____

Documento de identidade: _____

Idade: _____ Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____

Telefone: () _____

Responsável legal (quando for o caso) _____

Documento de identidade do responsável legal: _____

Assinatura do paciente ou do responsável legal: _____

Médico responsável: _____ CRM: _____

UF: _____ Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____

Telefone: () _____

Assinatura e carimbo do médico: _____ Data: ___/___/___

APÊNDICE II

Modelo de solicitação de medicamento para o tratamento da toxoplasmose adquirida na gestação e toxoplasmose congênita

RELATÓRIO MÉDICO ESPECÍFICO PARA SOLICITAÇÃO DE MEDICAÇÃO PARA TRATAMENTO DA TOXOPLASMOSE ADQUIRIDA NA GESTAÇÃO

1. DADOS DA GESTANTE:

Nome:	Nº notificação (SISVAN)
Semana gestacional:	Idade:
Regional de Saúde:	Município:

2. RESULTADOS DE EXAMES:

IgG () Reagente () Não Reagente Data da coleta: ___/___/___
 IgM () Reagente () Não Reagente () Indeterminado ___ Data da coleta: ___/___/___
 Teste de Avidéz () Fraca () Intermediária () Forte ___ Data da coleta: ___/___/___
 PCR Líquido Amniótico () Reagente () Não Reagente _____ Data da coleta: ___/___/___
 Observações: _____

(Declarar se houve dificuldades na realização dos exames)

3. TRATAMENTO:

3.1. Medicamentos prescritos:

Medicamento	Posologia
Ácido Fólnico cp 15 mg (AF)	
Espiramicina cp 500mg ou 1.500.000 UI (E)	
Pirimetamina cp 25 mg (P)	
Sulfadiazina cp 500 mg (S)	

3.2. Esquema de tratamento (marcar com X)

Semana gestacional	AF	E	P	S
Gestante SEM pesquisa de PCR no líquido amniótico				
Até 16ª semana				
A partir da 16ª sem. até o parto				
Gestante COM pesquisa de PCR no líquido amniótico				
Até 18ª semana				
A partir da 18ª sem. até o parto				

4. JUSTIFICATIVA PARA PRESCRIÇÃO EM DESACORDO COM AS DIRETRIZES CLÍNICAS, LABORATORIAIS E TERAPÊUTICAS PARA TOXOPLASMOSE ADQUIRIDA NA GESTAÇÃO E/OU JUSTIFICATIVA PARA DIAGNÓSTICO TARDIO:

5. DADOS DO MÉDICO:

Médico Solicitante: _____ CRM: _____

Assinatura e Carimbo: _____ Data: ____/____/____

Nome do Estabelecimento de Saúde: _____

Endereço do Estabelecimento: _____

RELATÓRIO MÉDICO ESPECÍFICO PARA SOLICITAÇÃO DE MEDICAÇÃO PARA TRATAMENTO DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA

1. DADOS DA CRIANÇA:

Nome da criança:	nº notificação (SISVAN)
Nome da mãe:	Idade:
Regional de Saúde:	Município:

2. RESULTADOS DE EXAMES:

IgG () Reagente () Não Reagente Data da coleta: ___/___/___

IgM () Reagente () Não Reagente () Indeterminado_ Data da coleta: ___/___/___

IgA () Reagente () Não Reagente () Indeterminado_ Data da coleta: ___/___/___

PCR Líquido Amniótico () Positivo () Negativo () Não Realizado_ Data da coleta: ___/___/___

Observações: _____

(Declarar se houve dificuldades na realização dos exames)

3. TRATAMENTO:

3.1. Medicamentos prescritos:

Apresentação do medicamento	Posologia
Ácido Fólico cp 15 mg (AF)	
Espiramicina cp 500mg ou 1.500.000 UI (E)	
Pirimetamina cp 25 mg (P)	
Sulfadiazina cp 500 mg (S)	
Prednisona (PRED) (cp de 5 mg ou cp de 20 mg) ou Prednisolona (PRED-L) (cp 20 mg ou 1mg/ml ou 3 mg/ml)	

3.2. Esquema de tratamento (marcar com X)

Idade	Peso da criança	AF	E	P	S	PRED	PRED-L
1º mês							
2º mês							
3º mês							
4º mês							

4. JUSTIFICATIVA PARA PRESCRIÇÃO EM DESACORDO COM AS DIRETRIZES CLÍNICAS, LABORATORIAIS E TERAPÊUTICAS PARA TOXOPLASMOSE ADQUIRIDA NA GESTAÇÃO E/OU JUSTIFICATIVA PARA DIAGNÓSTICO TARDIO:

5. DADOS DO MÉDICO:

Médico Solicitante: _____ CRM: _____

Assinatura e Carimbo: _____ Data: ____/____/____

Nome do Estabelecimento de Saúde: _____

Endereço do Estabelecimento: _____

REFERÊNCIAS

1. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Red Book: 2012. Report of the Committee on Infectious Diseases. Pickering LK. Ed. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.
1. BAQUERO-ARTIGAO et al. Guia de La Sociedad Espanola de Infectologia Pediátrica para El diagnóstico y tratamiento de La toxoplasmosis congênita; 2013
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Atenção à Saúde do Recém-Nascido. Guia para os Profissionais de Saúde. Intervenções Comuns, Icterícia e Infecções. vol 2 Brasília, 2013. 167 p.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Atenção à Saúde do Recém-Nascido. Guia para os profissionais de Saúde. Cuidados Gerais. vol 1, Brasília, 2011. 195 p.
4. BRASIL^a. Ministério da Saúde. Atenção ao Pré-Natal de Baixo Risco. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Caderno de Atenção Básica nº 32. Brasília, 2012. 320 p.
5. ____^b. Ministério da Saúde. Gestação de Alto Risco: Manual Técnico. 5^a ed. Brasília, 2012. 301 p.
6. _____. Ministério da Saúde. Fiocruz. Instituto de Tecnologia em Fármacos. Memento Terapêutico. Série B. Textos Básicos de Saúde. Brasília, 2006. 302 p.
7. CASTILHO-PELLOSO MP, FALAVIGNA DLM e FALAVIGNA-GUILHERME AL. Suspeita de toxoplasmose aguda em gestantes. Rev. Saúde Pública. 2007, fev. vol.41, no.1, p.27-34. ISSN 0034-8910.
8. CURITIBA. Secretaria Municipal de Saúde. Programa Mãe Curitibana. Curitiba; 2004.
9. FEBRASGO. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Manual de Gestação de Alto Risco, 2011. 220 p.
10. FIGUEIRÓ-FILHO, E. A.; Junior C. N.; Celso; Almeida, G. B. et al. Toxoplasmose aguda: revisão de métodos diagnósticos baseada em evidências e proposta de protocolo de seguimento durante a gestação. Femina;35(11):723-729, nov. 2007
11. GILBERT RE, FREEMAN K, LAGO EG, BAHIA-OLIVEIRA LMG, TAN HK, WALLON M, ET AL. Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. Plos Negl Trop Dis 2008; 2:277.
12. HIGA LT, ROSSINI RC, GARCIA JL, SU C, FALAVIGNA-GUILHERME AL. Toxoplasma gondii genotypes isolated from pregnant women with follow-up of infected children, southern Brazil. Trans R S Trop Med Hyg. 108, 244-246, 2014.
13. LAGO EG. Carta de Búzios: Proposta para o controle da toxoplasmose no Brasil. Scientia Medica 20: 5-8, 2010.
14. LOPES-MORI, F.M.R; MITSUKA-BREGANÓ,R.; CAPOBIANGO, J.D, et al. Programas de controle da toxoplasmose congênita. Londrina: Universidade Estadual de Londrina; 2011
15. MITSUKA-BREGANÓ, R; LOPES-MORI, F.M.R.; NAVARRO, I.T. Toxoplasmose adquirida na gestação e congênita. Vigilância em saúde, diagnóstico, tratamento e condutas. Eduel, 2010. 62 p.
16. MONTOYA JG, REMINGTON JS. Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. Clin Infect Dis. 2008; Aug 15; 47(4):554-66.
17. PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde. SESA. [Internet]. Rede Mãe Paranaense. COMSUS. HOSPSUS. 2012 [cited 2013 Nov 30]. Available at: <http://www.sesa.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=2892;2890;2802>.
18. PHAN, L.; KASZA, K.; JALBRZIKOWSKI, J.; NOBLE, A. G; LATKANY, P; KUO A.; MIELER, W.; MEYERS, S.; RABIAH, P; BOYER, K.; SWISHER, C.; METS, M.; ROIZEN N.; CEZAR, S.; SAUTTER, M.; REMINGTON, J.; MEIER, P. Longitudinal study of new eye lesions in children with toxoplasmosis who were not treated during the first year of life. American Journal of Ophthalmology, v. 146, p. 375-384, 2008.
19. REMINGTON J.S. et al. Toxoplasmosis. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 7 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.

