

PROBLEMAS RELACIONADOS AOS MEDICAMENTOS NO TRATAMENTO EM MULHERES GRÁVIDAS COM TOXOPLASMOSE: IMPLICAÇÕES PARA O BINÔMIO MÃE-FILHO PORTADORES

Ana Caroline Cardoso de Oliveira¹, Bruna de Sousa Martins², Stephanie Veras dos Santos², José Eduardo Gomes Arruda¹, Marcella Kelly Costa de Almeida²

¹ Universidade Federal do Pará, ² Universidade da Amazônia

E-mail para correspondência: carol_cardoso1@hotmail.com

Submetido em: 01/06/2021 e aprovado em: 02/08/2021

RESUMO

Introdução: A toxoplasmose é uma doença causada pelo protozoário intracelular *Toxoplasma gondii*. O modo de infecção mais comum é por via oral por ingestão de água e alimentos malcozidos contaminados com oocistos. Esse parasita quando acomete a gestante, pode desencadear uma infecção congênita, onde podem ocorrer desde malformações até mesmo a morte do feto. **Objetivo:** O presente estudo visa analisar os problemas relacionados aos medicamentos (PRM's) em mulheres grávidas que passaram por tratamento para a toxoplasmose. **Métodos:** Com a finalidade de fazer uma revisão integrativa para identificar as reações adversas e/ou efeitos colaterais mais relatadas do tratamento medicamentoso em grávidas portadoras de toxoplasmose, apontando com maior prevalência os efeitos nocivos das drogas. **Resultados e discussões:** A terapêutica envolve droga de ação parasitostática e poderá ser administrado em uma associação com o esquema tríplice de parasiticidas. Reações de hipersensibilidade podem ocorrer com a associação de Pirimetamina e Sulfadiazina. A tríplice produz anemia aplástica e neutropenia. A sulfadiazina e a pirimetamina funcionam simultaneamente, demonstrando maior eficácia contra a forma taquizoíta do parasita. O ácido fólico evita a toxicidade da pirimetamina sem atividade contra o toxoplasma. **Conclusão:** Com o diagnóstico da toxoplasmose, o uso das medicações de acordo com protocolo bem como a adesão ao tratamento podem ser fundamentais para a diminuição ou evitar os PRMs nas pacientes. A falta de informação e por conta das reações adversas muitas gestantes acabam não aderindo o tratamento até o final.

Palavras-chave: Toxoplasmose, Tratamento, Efeitos Adversos, Gestantes.

ABSTRACT

Introduction: Toxoplasmosis is a disease caused by the intracellular protozoan *Toxoplasma gondii*. The most common mode of infection is orally through ingestion of water and undercooked food contaminated with oocysts. This parasite, when it affects the pregnant woman, can trigger a congenital infection, where it can occur from malformations to the death of the fetus. **Aims:** The present study aims to analyze the problems related to medications (MRPs) in pregnant women who have undergone treatment for toxoplasmosis. **Methods:** In order to carry out an integrative review to identify the most reported adverse reactions and/or side effects of drug treatment in pregnant women with toxoplasmosis, pointing out with greater prevalence the harmful effects of drugs. **Results and discussions:** The therapy involves a parasitostatic drug and can be administered in association with the triple parasiticide regimen. Hypersensitivity reactions can occur with the combination of Pyrimethamine and Sulfadiazine.

The triple produces aplastic anemia and neutropenia. Sulfadiazine and pyrimethamine work simultaneously, showing greater efficacy against the tachyzoite form of the parasite. Folinic acid prevents the toxicity of pyrimethamine without activity against toxoplasma. Conclusion: With the diagnosis of toxoplasmosis, the use of medications according to the protocol as well as adherence to treatment may be essential to reduce or avoid PRMs in patients. The lack of information and due to the adverse reactions many pregnant women end up not adhering to the treatment until the end.

Key-words: Toxoplasmosis, Treatment, Adverse Effects.

INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma antroprotozoose causada pelo parasita protozoário *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*). A infecção ocorre em diferentes tipos de células hospedeiras, tanto em humanos quanto em animais⁽¹⁾. Foi descrito pela primeira vez por Nicolle e Manceau, em 1909, ao encontrarem um roedor (*Ctenodactylus gondii*) infectado⁽²⁾.

O modo de infecção mais comum é por via oral por ingestão de água e alimentos mal cozidos contaminados com oocistos de *T. gondii*⁽³⁾. Os felídeos são hospedeiros definitivos, e se contaminam ao ingerir os cistos que estão nos tecidos dos animais, principalmente de roedores e pássaros. Após essa ingestão passam a eliminar os oocistos não esporulados nas fezes por um período médio de quinze dias. Esses levam de um a cinco dias para se esporular, tornando-se infectantes. A maior parte dos mamíferos e aves pode se infectar como hospedeiro intermediário, incluindo o homem⁽⁴⁾.

Para o homem, a contaminação mais preocupante é a congênita/vertical⁽⁵⁾. Os sintomas são variáveis e associados ao estágio da infecção (agudo ou crônico), podendo manifestar alterações como linfadenopatia cervical indolor, acompanhado de febre⁽⁶⁾. Em caso mais graves da doença pode ocorrer miocardite, meningoencefalite, e se houver evolução pode ainda resultar na morte do hospedeiro, com maior prevalência em fetos⁽⁷⁾.

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*. O diagnóstico de infecção fetal poderá ser realizado por meio da PCR (Reação em cadeia da polimerase), em tempo real, no líquido amniótico^(8,9). Se a toxoplasmose for identificada no feto, deverá ser iniciado o tratamento precocemente, assim que houver comprovação laboratorial da toxoplasmose adquirida na gestação⁽¹⁰⁾.

O objetivo geral deste estudo foi realizar uma revisão integrativa da literatura para identificar os problemas relacionados aos medicamentos (PRMs) utilizados no tratamento

farmacoterapêutico da toxoplasmose em gestantes, destacando as implicações para o binômio mãe-filho portadores da doença.

MÉTODOS

Foi realizado uma revisão integrativa da literatura no período de abril a dezembro de 2019, desenvolvida a partir de estudos já publicados. Para seleção das amostras foi utilizado como critério de inclusão, artigos científicos indexados nas bases de dados PubMed e Scielo nos últimos 20 anos, escritos nos idiomas inglês, português e espanhol, com qualquer desenho de estudo, relatando o tratamento farmacoterapêutico e os possíveis PRM's em grávidas com toxoplasmose, em qualquer período gestacional.

Foram excluídos estudos que fugiram do tema desta pesquisa. Os dados apresentados obedecem aos PRMs apenas dos medicamentos com maior prevalência definido no estudo analisado. Após a análise obedecendo dos critérios de inclusão e exclusão, os artigos selecionados compreenderam os anos de 2002 a 2018.

A busca foi realizada a partir dos descritores tratamento toxoplasmose, problemas relacionados aos medicamentos, efeitos adversos, reação adversas e efeitos colaterais em pacientes gestantes, binômio mãe-filho com toxoplasmose. Os descritores foram associados para ampliar a busca pelos artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a seleção foi obtido um total de 33 estudos para esta revisão, onde foram excluídos 12 artigos, sendo 6 por não ter intervenção em gestantes e 6 artigos por não conter uma metodologia esclarecedora ao tema proposto. Obedecendo os critérios de inclusão foram selecionados 21 artigos. As análises encontradas estão contidas no quadro 1 em ordem cronológica dos anos de publicação.

Quadro 1- Artigos selecionados, com seus respectivos autores, títulos, desenho da amostra, objetivos, métodos de avaliação e resultados.

AUTORES E ANO DE PUBLICAÇÃO	TÍTULO	DESENHO DO ESTUDO E AMOSTRA	OBJETIVOS	MÉTODO DE AVALIAÇÃO	RESULTADOS
Stanford RM, et al. 2002 ⁽¹¹⁾	Antibióticos para toxoplásmicretinocoroidite	O estudo de Revisão Sistemática baseada em evidências.	O objetivo foi para determinar a eficácia do tratamento com antibiótico sistêmico para retinite por toxoplasmose.	Foram incluídos estudos randomizados controlados de pacientes de qualquer idade com retinocoroidite que era provável que seja o resultado da toxoplasmose.	Os efeitos adversos dos medicamentos Pirimetamina e Sulfadiazinano tratamento possíveis incluem: diminuição de plaquetas e glóbulos brancos do sangue, sintomas gastrointestinais, erupções cutâneas, ou outros fenômenos alérgicos.
Bosch-Driessen LH, et al. 2002 ⁽¹²⁾	A Prospective, Randomized Trial of Pyrimethamine and Azithromycin Vs Pyrimethamine and Sulfadiazine for the Treatment of Ocular Toxoplasmosis	Estudo randomizado prospectivo com 46 pacientes com toxoplasmose ocular.	Comparar os efeitos de dois regimes de tratamento, um dos quais incluiu azitromicina, no tratamento de toxoplasmose ocular com risco de perda de visão.	Foi realizada uma avaliação da inflamação intraocular, antes e após o tratamento com todos os efeitos adversos.	Os efeitos adversos foram mais frequentes no grupo pirimetamina e sulfadiazina (P <0,04), e três pacientes nesse grupo tiveram que interromper o tratamento.
Diniz EM, Vaz FAC. 2003 ⁽¹³⁾	Qual é a recomendação atual para o tratamento da Toxoplasmose Congênita?	É um estudo prospectivo de revisão da literatura.	Objetivo do estudo é evidenciar o tratamento	O método utilizado através de estudo de revisão. Com os melhores tratamentos	O resultado do estudo diz que prevenção da toxoplasmose congênita é de

AUTORES E ANO DE PUBLICAÇÃO	TÍTULO	DESENHO DO ESTUDO E AMOSTRA	OBJETIVOS	MÉTODO DE AVALIAÇÃO	RESULTADOS
			atual da Toxoplasmose Congênita.	utilizados na época do estudo: Pirimetamina (daraprim) via oral associada à sulfadiazina via oral, ácido folíni, via oral.	fundamental importância para um melhor controle da infecção evitando as graves sequelas que podem ocorrer no feto e no RN.
Petersen E. 2007 ⁽¹⁴⁾	Toxoplasmosis	Estudo randomizado prospectivo com 1260 gestantes.	Compreender a doença e debater os estudos recentes.	Foram utilizados exames sorológicos para o teste de avidéz.	Das 550 crianças infectadas não foi encontrada nenhuma evidência que o tratamento pré-natal reduziu significativamente o risco de manifestações clínicas
Vanii T, et al. 2008 ⁽¹⁵⁾	Congenital toxoplasmosis: public health policy concerns	O estudo observacional de revisão exploratória.	O objetivo do inquérito sorológico pré-natal para toxoplasmose é identificar e tratar a infecção materna mais rapidamente possível, a fim de evitar a toxoplasmose congênita.	O método utilizado foi evidenciar prevalência nascimento de faixas de toxoplasmose Congênita de 1 / 10.000 nascidos vivos na Suécia e Massachusetts, EUA, 3 / 10.000 no Brasil a uma estimativa	Os resultados da 1ª meta-análise avaliando o efeito do tempo e tipo de tratamento pré-natal sobre a transmissão de mãe para filho de infecção e manifestação clínica antes da idade de um ano, publicado

AUTORES E ANO DE PUBLICAÇÃO	TÍTULO	DESENHO DO ESTUDO E AMOSTRA	OBJETIVOS	MÉTODO DE AVALIAÇÃO	RESULTADOS
				de 10 / 10.000 na França.	recentemente pelo estudo. Os autores descobriram nenhuma evidência de que o tratamento de pré-natal reduz significativamente o risco de manifestações clínicas de toxoplasmose congênita (OR ajustado para tratado vs não tratado 1,11, IC de 95% 0,61-2,02).
Soheilian M, et al. 2010 ⁽¹⁶⁾	Randomized Trial of Intravitreal Clindamycin and Dexamethasone versus Pyrimethamine, Sulfadiazine, and Prednisolone in Treatment of Ocular Toxoplasmosis	Estudo clínico prospectivo, randomizado, com máscara simples. Participantes: Um total de 68 pacientes com toxoplasmose ocular.	Comparar a eficácia da injeção intravítrea de clindamicina e dexametasona com o tratamento clássico para toxoplasmose ocular.	68 pacientes com toxoplasmose ocular ativa foram divididos aleatoriamente em 2 tratamentos grupos: 34 no grupo clindamicina intravítrea mais dexametasona (IVCD) e 34	81 pacientes foram recrutados para o estudo. Seis pacientes no grupo IVCD e 5 pacientes no grupo CT foram perdidos no seguimento. Além disso, no grupo CT, uma erupção cutânea grave se

AUTORES E ANO DE PUBLICAÇÃO	TÍTULO	DESENHO DO ESTUDO E AMOSTRA	OBJETIVOS	MÉTODO DE AVALIAÇÃO	RESULTADOS
				<p>no grupo de tratamento clássico (CT). Intervenção: O grupo IVCD recebeu 1 a 3 injeções de 1 mg de clindamicina intravítrea e 400 mg de dexametasona, e o grupo CT recebeu 6 semanas de tratamento com pirimetamina e sulfadiazina mais prednisolona. Os anticorpos antitoxoplasmose (imunoglobulina [Ig] M e IgG) foram medidos usando um ensaio imunoabsorvente ligado a enzima.</p>	<p>desenvolveu em 1 caso e trombocitopenia se desenvolveu em 1 caso durante o curso do tratamento. Nestes 2 casos, os medicamentos foram descontinuados e os pacientes foram excluídos do estudo.</p>
Kaye A, et al. 2011 ⁽¹⁷⁾	Toxoplasmose: Diagnóstico, Tratamento e Prevenção em Lactentes congenitamente Exposed	É um estudo clínico e Prospectivo de revisão.	O objetivo é analisar a epidemiológico, os fatores de risco e tratamento das	O método utilizado foi rever a epidemiologia, fisiopatologia, transmissão, fatores de risco, apresentação	Observou-se que o Tratamento Padrão para Toxoplasmose Congênita é: Pirimitetamina mais a

AUTORES E ANO DE PUBLICAÇÃO	TÍTULO	DESENHO DO ESTUDO E AMOSTRA	OBJETIVOS	MÉTODO DE AVALIAÇÃO	RESULTADOS
			gestantes com Toxoplasmose.	clínica, métodos de diagnóstico, e tratamento da toxoplasmose e enfatizam o papel educação e investigação clínica.	Sulfadiazina e o ácido Folinico (LeucoVorin), essas medicações mostraram-se eficazes em um estudo prospectivo randomizado que revelou sinais de efeitos adversos.
Rajapakse S, et al. 2013 ⁽¹⁸⁾	Antibiotics for human toxoplasmosis: a systematic review of randomized trials	Estudo de uma revisão sistemática. 14 ensaios.	O objetivo foi avaliar o perfil de segurança do tratamento à base de pirimetamina para as três principais manifestações de Toxoplasma: encefalite toxoplasmática (TE), toxoplasmose ocular e toxoplasmose congênita.	Publicações no Medline, Embase e Scopus, usando as palavras-chave 'toxoplasma' ou 'toxoplasmático' ou 'toxoplasmose' ou 'toxoplasma'.	A pirimetamina-sulfadiazina é uma terapia eficaz para o tratamento da toxoplasmose congênita.
Capobiango JD, et al. 2014 ⁽¹⁹⁾	Congenital toxoplasmosis in a reference center of Paraná, Southern Brazil	O estudo incluiu uma coorte retrospectiva de 236 médicos registros de	O objetivo é informar, padronizar e orientar os gestão de profissionais médicos no atendimento à	O método utilizado foi por banco de dados de análise estatística de gestantes com	Os dados reforçam a importância do diagnóstico e tratamento de toxoplasmose adquirida durante a gravidez

AUTORES E ANO DE PUBLICAÇÃO	TÍTULO	DESENHO DO ESTUDO E AMOSTRA	OBJETIVOS	MÉTODO DE AVALIAÇÃO	RESULTADOS
		suspeita de toxoplasmose congênita do Ambulatório de Referência em Doenças Infecciosas Pediátricas, para toxoplasmose congênita.	gestante mulheres com toxoplasmose suspeita ou confirmada e crianças com toxoplasmose congênita.	toxoplasmose e critérios de diagnóstico.	para reduzir a ocorrência de toxoplasmose congênita e suas complicações na criança.
Nogueira V, Liverani M. 2014 ⁽²⁰⁾	Toxoplasmose ocular	O Estudo é retrospectivo. Revisão do tipo descritivo.	O Objetivo deste estudo é fazer uma revisão sobre os efeitos da Toxoplasmose Ocular.	O método de diagnóstico foi desenvolvido para serem usados nas apresentações atípicas da doença, de especial importância na abordagem aos doentes imunodeprimidos.	Os efeitos secundários da terapêutica clássica, o elevado número de comprimidos diários necessário para cumprir as doses referidas (diminuindo a confiança ao tratamento) e a dificuldade de obtenção destes fármacos fez proliferar a procura de um

AUTORES E ANO DE PUBLICAÇÃO	TÍTULO	DESENHO DO ESTUDO E AMOSTRA	OBJETIVOS	MÉTODO DE AVALIAÇÃO	RESULTADOS
					regime alternativo. E na realidade o trimetoprim-sulfametoxazol, aclindamicina, a azitromicina, a minociclina e a espiramicina, tem demonstrado eficácia semelhante a clássica.
Helfenstein M, et al. 2015 ⁽²¹⁾	Ocular Toxoplasmosis: Therapy-Related Adverse Drug Reactions and Their Management	Estudo retrospectivo, analisamos dados de pacientes com TO que foram observados em 49 pacientes.	O objetivo deste estudo foi determinar a frequência e o tipo de efeitos colaterais da terapia anti-toxoplasmose.	Análise de dados de pacientes com TO, que foram examinados consecutivamente entre dezembro de 2011 e dezembro de 2015 na Clínica de Olhos do Hospital Universitário de Zurique, na Suíça. Os critérios de inclusão foram presença de OT ativo e acompanhamento adequado > 4 semanas O teste	No total, 49 pacientes apresentaram pelo menos um episódio de TO ativo. Em 54 (83,0%) dos 65 episódios tratados, foi utilizado o regime clássico. Dos 37 pacientes que receberam tratamento clássico, 9 (24,3%) desenvolveram pelo menos uma reação adversa a medicamentos que levou à

AUTORES E ANO DE PUBLICAÇÃO	TÍTULO	DESENHO DO ESTUDO E AMOSTRA	OBJETIVOS	MÉTODO DE AVALIAÇÃO	RESULTADOS
				sorológico toxoplasmático, foi realizada uma análise de anticorpos contra o toxoplasma gondii.).	descontinuação do medicamento, incluindo creatinina elevada (5,4%), enzimas hepáticas elevadas (5,4%), vômitos (5,4%), erupção cutânea (5,4%) e edema facial (2,7%).
Bernardo WM, et al. 2015 ⁽²²⁾	Issulfadiazinealoneequivalent (benefitandharm) tospiramycintotreatacutetoxoplasmosis in thefirsttrimesterofpregnancy?	Revisão sistemática com 224 artigos.	Avaliar opção de tratamento seguro para a mãe e o feto, principalmente com relação a sulfadiazina.	Comparação de tratamento da toxoplasmose aguda no primeiro trimestre de gravidez.	Nenhum estudo comparou a espiramicina com a sulfadiazina, usou a sulfadiazina como opção de tratamento isolada
Simões L, 2015 ⁽⁴⁾	ToxoplasmaGondii e Gestação: Características da Toxoplasmose e sinais, diagnóstico e a Importância da Doença na Saúde Pública. Revisão	O Estudo é descritivo, uma revisão da literatura.	O objetivo da revisão foi fazer um estudo sobre a Toxoplasma Gondii e suas características da doença como sinais e diagnóstico em pacientes gestantes.	Foram revisados artigos científicos disponíveis online, de forma completa e gratuita, obtido através dos descritores utilizados e discutidos na presente revisão tópicos relacionados com as características da	Como a maioria das infecções nas gestantes (80%-90% dos casos) e nos recém-nascidos são assintomáticas, o diagnóstico, depende de testes laboratoriais para o adequado tratamento dos

AUTORES E ANO DE PUBLICAÇÃO	TÍTULO	DESENHO DO ESTUDO E AMOSTRA	OBJETIVOS	MÉTODO DE AVALIAÇÃO	RESULTADOS
				toxoplasmose, toxoplasmose congênita, sinais clínicos, exames, diagnóstico e a importância da doença na saúde pública.	casos na gestação e de toxoplasmose congênita, diminuindo os riscos de morbidades e sequelas para o concepto.
Souza JM, et al. 2015 ⁽²³⁾	DRESS syndrome in ophthalmicpatients	Estudo randomizado prospectivo para sobre a síndrome de Dress.	Informar sobre os medicamentos que causam a síndrome de Dress.	Foram utilizados 2 casos de pacientes que apresentaram a síndrome.	os oftalmologistas devem estar cientes das complicações farmacológicas potencialmente graves da síndrome de DRESS.
Torquato NF. 2016 ⁽²⁴⁾	Tratamento para toxoplasmose em gestantes.	Revisão bibliográfica, descritas em livros, artigos e revistas disponíveis nos sites da Scielo E Biblioteca Júlio B. FAEMA.	O trabalho busca analisar as informações existentes sobre o tratamento da toxoplasmose.	Foi desenvolvido a partir de um levantamento de dados, um estudo característico sobre o que se tem disponível referente à toxoplasmose.	A pesquisa permitiu a obtenção de dados para a avaliação proposta sobre a toxoplasmose.

AUTORES E ANO DE PUBLICAÇÃO	TÍTULO	DESENHO DO ESTUDO E AMOSTRA	OBJETIVOS	MÉTODO DE AVALIAÇÃO	RESULTADOS
Barrios P, et al. 2016 ⁽²⁵⁾	Infección de transmisión vertical por <i>Toxoplasma gondii</i> : seguimiento de los hijos de mujeres con primoinfección en una institución de asistencia médica colectiva; 2010-2015	O Estudo descritivo em mulheres grávidas com infecção por <i>Toxoplasma gondii</i> .	Objetivo: descrever o acompanhamento de filhos de mulheres com primoinfecção por <i>Toxoplasma gondii</i> durante a gravidez, encaminhadas a uma Policlínica de Infectologia da Uruguayan Medical entre dezembro de 2010 e maio de 2015.	Foi utilizado para detectar a pré- infecção Testes de Imunofluorescência indireta de IgG e IgM específicas e Avididade em Mulheres com Primoinfecção por <i>T. gondii</i> durante a gravidez	A primo-infecção foi diagnosticada em 34 mulheres. A maioria controlou adequadamente a gravidez e nenhuma apresentou infecção pelo HIV, sífilis ou chagas. A TC foi confirmada em 3 crianças nascidas a termo, com peso adequado, filhos de mulheres com infecção primária, adquiridas no terceiro trimestre e tratadas com espiramicina. 1 apresentava coriorretinite, os outros eram assintomáticos. Em toda a IgM foi negativa, o diagnóstico foi confirmado com uma curva de IgG. Todos receberam

AUTORES E ANO DE PUBLICAÇÃO	TÍTULO	DESENHO DO ESTUDO E AMOSTRA	OBJETIVOS	MÉTODO DE AVALIAÇÃO	RESULTADOS
					piremetamina, sulfadiazina e ácido fólico sem efeitos adversos.
Zuluaga LM, et al. 2017 ⁽²⁶⁾	Efecto del tratamiento prenatal con espiramicina en la frecuencia de retinocoroiditis por toxoplasmosis congénita en una cohorte colombiana	Foi realizado um estudo descritivo de série de casos observacionais. Uma série prospectiva de pacientes com toxoplasmose gestacional foi avaliada durante 3 anos de acompanhamento.	O objetivo é descrever a relação entre o tratamento com espiramicina durante a gravidez em mães com toxoplasmose gestacional e a apresentação de toxoplasmose ocular em recém-nascidos.	Avaliação de acompanhamento de pacientes com toxoplasmose gestacional durante 3 anos no Serviço de Retinologia da Clínica Universitária Bolivariana de Medellín.	23 mães foram registradas com diagnóstico de toxoplasmose na gravidez. O tratamento com espiramicina durante a gravidez na toxoplasmose da gravidez reduziu o risco relativo de apresentar a doença no recém-nascido em 96% (IC95% 33-100%).
Borges TR, et al. 2017 ⁽²⁾	Toxoplasmose e suas repercussões oftalmológicas – uma revisão	O estudo é prospectivo em pacientes com Toxoplasmose.	O objetivo destacar repercussões oftalmológicas da toxoplasmose, abordando,	O método utilizado foi uma revisão da literatura em pacientes com toxoplasmoses.	A pirimetamina pode causar efeitos secundários gastrointestinais, dermatológicos e

AUTORES E ANO DE PUBLICAÇÃO	TÍTULO	DESENHO DO ESTUDO E AMOSTRA	OBJETIVOS	MÉTODO DE AVALIAÇÃO	RESULTADOS
			para isso, aspectos correlacionados à epidemiologia, à fisiopatologia, à clínica oftalmológica, ao diagnóstico, ao tratamento e às complicações.		hematológicos, incluindo leucopenia e trombocitopenia. A sulfadiazina provoca reações de hipersensibilidade, incluindo, mais comumente, as erupções cutâneas.
Ben-Harari RR, et al. 2017 ⁽⁵⁾	Adverse Event Profile of Pyrimethamine-Based Therapy in Toxoplasmosis: A Systematic Review	Estudos randomizados, observacionais, prospectivos / retrospectivos e de coorte foram elegíveis. 31 estudos foram incluídos com um total de 2975 pacientes.	O objetivo foi avaliar o perfil de segurança do tratamento à base de pirimetamina para as três principais manifestações de Toxoplasma: encefalite toxoplasmática (TE), toxoplasmose ocular e toxoplasmose congênita.	Os bancos de dados PubMed, Cochrane Library e Google Scholar foram pesquisados até 1º de agosto de 2016	Destes, 13 estavam em toxoplasmose congênita (n = 929), 11 em toxoplasmose ocular (n = 1284) e sete em TE (n = 687). Nas manifestações, a descontinuação do tratamento relacionado a eventos adversos (EA) e / ou alteração na terapia envolveu 37% dos pacientes e ocorreu em 55% dos estudos: 100% para

AUTORES E ANO DE PUBLICAÇÃO	TÍTULO	DESENHO DO ESTUDO E AMOSTRA	OBJETIVOS	MÉTODO DE AVALIAÇÃO	RESULTADOS
					toxoplasmose ocular, 57,1% para TE e 61,5% para toxoplasmose congênita
Ribeiro ACM, et al. 2017 ⁽²⁷⁾	Identificação de Problemas Relacionados a medicamentos apresentados durante o tratamento Farmacoterapêutico das gestantes com Toxoplasmose da Cidade de Campos dos Goytacazes,RJ	Estudo foi do tipo observacional transversal com coleta de dados por meio de observação de prontuários e entrevista com 30 gestantes diagnosticadas com toxoplasmose.	O objetivo do presente estudo foi identificar os Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRMs) apresentados pelas pacientes gestantes com toxoplasmose atendidas no Centro de Referência de toxoplasmose da cidade de Campos dos Goytacazes.	O procedimento para coleta de dados foi dividido em duas etapas, a primeira etapa foi a realização de entrevistas e medicamentos utilizados para tratamento de toxoplasmose. E a outra etapa medicamentos que causaram desconfortos durante o tratamento pelo(s) medicamento(s); PRMs identificados.	Medicamento ideal para a doença, foi observado que a Espiramicina causou 65% dos efeitos adversos nas gestantes, Esquema Tríplice 20% e a Clindamicina 15%.
Belk K, et al. 2018 ⁽⁶⁾	Patient and treatment pathways for toxoplasmosis in the United States: data analysis of the Vizient Health Systems Data from 2011 to 2017	Este estudo foi uma análise retrospectiva de dados de pacientes internados e ambulatoriais não	O objetivo foi analisar as manifestações clínicas da toxoplasmose e as variações e informações e tratamento limitadas de	Análise de dados de pacientes internados de aproximadamente 400 hospitais nos EUA. Esse banco de dados com	Os regimes baseados em pirimetamina são favorecidos em relação ao TMP-SMX, apresentam taxas mais altas de alta para

AUTORES E ANO DE PUBLICAÇÃO	TÍTULO	DESENHO DO ESTUDO E AMOSTRA	OBJETIVOS	MÉTODO DE AVALIAÇÃO	RESULTADOS
		identificados, usando dados do Vizient Health System Em 4.736 pacientes.	incidência nos EUA. Baseados em pirimetamina e trimetoprim-sulfametoxazol em hospitalizações por toxoplasmose.	pagamento total representa 41 estados e inclui mais de 50 milhões de visitas anuais de instalações acadêmicas e não acadêmicas.	casa e taxas mais baixas de troca.

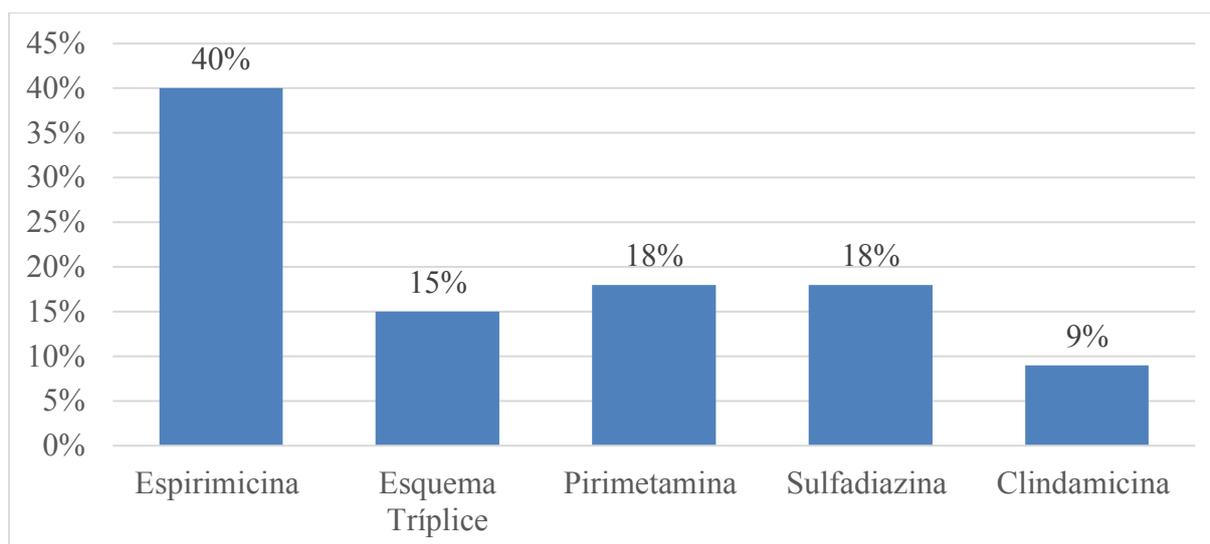
Fonte: Os autores.

A importância de um protocolo e um acompanhamento farmacoterapêutico durante as consultas pré-natais pode evitar possíveis efeitos adversos e uso de medicamentos desnecessários. A terapêutica envolve o protocolo de tratamento com o uso da Pirimetamina associada a sulfadiazina e juntamente com Ácido Fólico podendo incluir em períodos alternados a Espiramicina e se for necessário substituir a sulfadiazina e/ou a espiramicina pela clidamicina. Os efeitos colaterais mais comuns são rash cutâneo e distúrbio gastrointestinal. De acordo com Zuluagaet e colaboradores⁽²⁶⁾ que realizaram um estudo descritivo com uma série de gestantes com toxoplasmose, o tratamento com a espiramicina durante a gravidez reduziu o risco do recém-nascido de contrair a doença. Já Ribeiro e colaboradores⁽²⁷⁾, realizaram sua pesquisa através de prontuários e entrevista com gestantes, identificando os principais PRMs observados durante a terapia.

Estudos anteriores, apontam que o tratamento farmacoterapêutico para toxoplasmose pode apresentar alguns PRMs, como possíveis reações adversas, efeitos colaterais, e outras reações indesejáveis. Para Borges e colaboradores⁽²⁾ a pirimetamina pode causar efeitos secundários gastrointestinais e dermatológicos, mas os eventos adversos mais preocupantes são hematológicos, incluindo leucopenia e trombocitopenia. A sulfadiazina acarreta riscos de reações de hipersensibilidade, incluindo, mais comumente, as erupções cutâneas.

A figura 1 mostra os medicamentos mais utilizados durante o protocolo farmacoterapêutico em gestantes com toxoplasmose e sua incidência de reações adversas, onde o uso da espiramicina no 1º trimestre de gestação corresponde a maior taxa com 40% dos PRMs encontrados. Seguindo o protocolo (esquema tríplice) a partir da 18ª semana de gestação, observa-se a incidência de 15% dos efeitos adversos, como reações de hipersensibilidade as drogas. Por falta de orientações farmacoterapêuticas, as gestantes relatam que por sentirem reações adversas, acabam abandonando o tratamento de esquema tríplice, passando a tomar os medicamentos de forma individualizada por acreditarem que poderão diminuir os efeitos⁽²⁷⁾. A não adesão do tratamento correto pode desencadear um índice maior das reações adversas, pois como mostra a figura 1, a pirimetamina e a sulfadiazina com o uso individualizado apresentam a mesma proporção de 18% das reações adversas, já a clidamicina foi responsável por 9% dos PRMs⁽⁴⁾.

Figura 1. Distribuição da incidência de reações adversas dos medicamentos utilizados em gestantes com toxoplasmose



Fonte: os autores.

É primordial que a gestante tome medidas preventivas como fazer o pré-natal com a realização de exames sorológicos para detecção precoce da doença. Caso a gestante seja diagnosticada com toxoplasmose aguda, é primordial o acompanhamento farmacoterapêutico durante a gestação e até mesmo se necessário após o parto pode evitar os PRMs e uso de medicamentos desnecessários⁽²⁶⁾.

Os PRM'S mais encontrados nos estudos foram manifestações clínicas pelo uso dos medicamentos (Esquema Tríplice) em grávidas, como reações de hipersensibilidade, erupções cutâneas e manifestações gastrointestinais e a mais preocupante são os eventos adversos hematológicos, incluindo leucopenia e trombocitopenia⁽²⁾. Alguns estudos apontam que a drogas podem desencadear efeitos de toxicidade ao feto⁽⁴⁾.

CONCLUSÃO

De acordo com estudos, quanto mais precoce for o diagnóstico da toxoplasmose menos o risco de transmissão vertical. Só devem fazer do esquema tríplice medicamentoso as pacientes com confirmação da infecção congênita, alternando com a espiramicina até o final da gestação. Quando se faz uso da sulfadiazina e pirimetamina no segundo e terceiro trimestre de gestação, pode diminuir a divisão nuclear do parasita diminuindo as implicações ao feto. Foi verificado

nesta revisão, que alguns autores também citam o uso de corticosteroides para diminuir a inflamação causada pela replicação do parasita.

O uso de medicamentos tem um papel importante na prevenção, manutenção e recuperação da saúde do paciente, no entanto, apesar desses benefícios a prescrição e a utilização incorreta de medicamentos constituem uma das principais causas de complicações à saúde, uso irracional dos medicamentos, não adesão ao tratamento, falhas na farmacoterapia, ocasionando os PRMs.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vargas CSG. Títulos de anticorpo da classe IgG anti-Toxoplasma gondii (Nicolle et Manceaux, 1908) e de oocistos em fezes de gatos de rua (*Felis catus* Linnaeus, 1758) em Curitiba, Paraná. Dissertação de Mestrado em Ciências Veterinárias. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2006.
2. Borges RT, Corrêa DF, Brito PDAN, Rocha LB, Araújo FMS, Souza BA. Toxoplasmose e suas repercussões oftalmológicas – uma revisão. *Revista de Medicina e Saúde de Brasília*. 2017; 6(2): 9-26.
3. Monteiro ACB, Pieri JL, Rodrigues AG, Ribeiro BF, Silva JBMS. Incidência de Sorologia Positiva para *Toxoplasma Gondii* no Centro Universitário Amparense. *UIFIA*. 2012; 1-13.
4. Simões L, Favaron PO, Anunciação ARA, Miglino MA. *Toxoplasma Gondii* e Gestação: Características da Toxoplasmose, Sinais Clínicos, Diagnóstico e a Importância na Saúde Pública. *Revista Científica de Medicina Veterinária*. 2015; 25(XIII): 1679-7353.
5. Bem-Harari RR, Goodwin E, Casoy J. Adverse Event Profile of Pyrimethamine-Based Therapy in Toxoplasmosis: A Systematic Review. *Ver Drugs R D*. 2017; 4(17): 523-544.
6. Belk K, Connolly MP, Schlesinger L, Bem-Harari RR. Patient and treatment path ways for toxoplasmosis in the United States: data analysis of the Vizient Health Systems Data from 2011 to 2017. *Pathog Glob Health*. 2018; 112(8): 428-437.
7. Sp sito EF, Oliveira SM. Divulgação Técnica Toxoplasmose. Instituto Biológico, Centro de Pesquisa e Desenvolvimento de Sanidade Animal. 2009; 1(71): 13-15.
8. Cantos GA, Prando MD, Siqueira MV, Teixeira RM. Toxoplasmose: Ocorrência de anticorpos antitoxoplasma gondii e diagnóstico. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2000; 46(4): 335-41.
9. Brasil. Caderno de atenção ao pré-natal toxoplasmose. Secretaria de Estado de Saúde do Paraná. Curitiba; 2015.

10. Mitsuka- Bregano R, Lopes-Mori FMR, Navarro IT. Toxoplasmose Adquirida na gestação e congênita: Vigilância em saúde, diagnóstico, tratamento e condutas. 1. ed. Londrina: Eduel; 2010.
11. Stanford MR, See SE, Jones LV, Gilbert RE. Antibiotics for toxoplasmic retinochoroiditis: na evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2003; 110(5): 926-931.
12. Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttorp-Schulten MS, Ruvven RL, Klok AM, Hoyng CB, Rothova A. A prospective, randomized Trial of pyrimethamine and azithromycin VS pyrimethamine and sulfadiazine for the treatmentof ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 2002; 134(1): 34-40.
13. Diniz EMA, Vaz FAC. Qual é a recomendação atual para o tratamento da toxoplasmose congênita. *Revista Associação Medicina Brasileira*. 2003; 49(1): 1-23.
14. Petersen E. Toxoplasmosis. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2007, 12(3); 214-223.
15. Vanni T, Ribeiro RA, Varella IS, Fonsca BAL. Congenital Toxoplasmosis: Public Health Policy Concerns. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2008; 12(2): 107.
16. Soheilian M, Ramezani A, Azimzadeh A, Sadoughi MM, Dehghan MH, Shahghadami R et al. Randomized Trial of intra vitreal clindamycin and dexamethasone versus pyrimethamine, sulfadiazine, and prednisolone in treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology*. 2011; 118(1): 134-41.
17. Kaye A. Toxoplasmosis: Diagnosis, Treatment, and Prevention in Congenitall y ExposedInfants. *J. Pediatr Health Care*. 2011; 25(6): 355-364.
18. Rajapakse S, Shovanthan MC, Samaranayke N, Chaturaka R, Sumadhva D. Antibiotics for human toxoplasmosis: a systematic review of randomized trials. *Pathog Glob Health*. 2013; 107(4): 162-169.
19. Capobiangoa JD, Mitsuka-Bregano R, Navarro IT, Rezende CPN, Casella AMB, Mori-Lopes FMR, Pagliari S, Inoue IT, Reiche EMV. Congenital toxoplasmosis in a reference center of Paraná, Southern Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2014; 18(4): 364-371.
20. Nogueira V, Liverani M. Toxoplasmose Ocular. *Oftalmologia*. 2014; 38(4): 225-232.
21. Helfenstein M, Zweifel S, Barthelmes D, Meier F, Fehr J, Boni C. Ocular Toxoplasmosis: Therapy-Related Adverse Drug Reactions and Their Management. *Klinische Studie Background*. 2017; 234(4): 556-560.
22. Bernardo WM, Chinzon M, Chavez FGB. Is sulfadiazine al one equivalent (benefit and harm) to spiramycin to treatacute toxoplasmosis in the first trimester of pregnancy?. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2015; 61(6): 495-496.

23. Souza JM, Nascimento H, Belfort RJ. Dress Syndrome in Ophthalmic Patients. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2016; 79(3): 192-194.
24. Torquato NF. Tratamento para Toxoplasmose em gestantes. Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Farmácia. Ariquemes: Faculdade de Educação e Meio Ambiente; 2016.
25. Barrios P, Más M, Barloco AL, Sayagues B, Giachetto G. Infección de transmisión vertical por *Toxoplasma gondii*: seguimiento de los hijos de mujeres con primoinfección en una institución de asistencia médica colectiva; 2010-2015. *Archivos de Pediatría del Uruguay*. 2016; 87(1): 20-25.
26. Zuluaga LM, Hernández JC, Castano CF, Donado JH. Efecto del tratamiento prenatal con espiramicina en la frecuencia de retinocoroiditis por toxoplasmosis congénita en una cohorte colombiana. *Biomédica*. 2017; 37(1): 86-91.
27. Ribeiro ACM, Ferreira JS. Identificação de Problemas relacionados a medicamentos apresentados durante o Tratamento Farmacoterapêutico das Gestantes com Toxoplasmose da Cidade de Campos dos Goytacazes, RJ. *Revista Científica da FMC*. 2017; 3(12): 27-33.