

Ampliação do uso do teste do pezinho para
a detecção da toxoplasmose congênita

Nº 516

Fevereiro/2020



produto/procedimento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Ampliação do uso do teste do pezinho
para a detecção da toxoplasmose
congenita

Brasília – DF
(2020)



2020 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório Técnico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE –
CMATS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração de Estudos

Nayara Castelano Brito

Revisão

Edison Vieira de Melo Junior

Clementina Corah Lucas Prado

Isis Polianna Silva Ferreira

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos – Diretora DGITIS/SCTIE/MS



LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Florest plot do diagnóstico por Imunofluorescência Indireta (IFI)	28
Figura 2. Florest plot do diagnóstico por Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	29
Figura 3. Florest plot do diagnóstico por immunosorbent agglutination assay (ISAGA)	30
Figura 4. Diagrama de tornado.....	49
Figura 5. Impacto na razão de custo efetividade incremental com a variação da probabilidade de soroprevalência	49
Figura 6. Projeção da população de nascidos vivos de 2019 a 2024.....	51
Figura 7. Árvore de decisão	82

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Taxa de transmissão e prevalência de toxoplasmose congênita entre filhos de mulheres com infecção aguda em relação à idade gestacional no momento da infecção materna	8
Quadro 2. Cinética das imunoglobulinas para diagnóstico da toxoplasmose gestacional e da toxoplasmose congênita.....	10
Quadro 3. Conduta recomendada frente resultados de sorologia de igm e igg para toxoplasmose	11
Quadro 4. Estratégias de busca utilizada nas bases de dados científicas	27
Quadro 5. Características do modelo de análise de custo-efetividade.....	37
Quadro 6. Características da análise de impacto orçamentário	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Prevalência da toxoplasmose congênita no Brasil.....	14
Tabela 2. Estudos que avaliaram a eficácia do tratamento de recém-nascidos com toxoplasmose congênita para o desfecho de perda auditiva	20
Tabela 3. Estudos que avaliaram a eficácia do tratamento de recém-nascidos com toxoplasmose congênita para o desfecho de sequelas neurológicas.....	21
Tabela 4. Estudos que avaliaram a eficácia do tratamento de recém-nascidos com toxoplasmose congênita para o desfecho de manifestações oculares	22
Tabela 5. Pergunta estruturada para elaboração do RELATÓRIO (PICO)	26
Tabela 6. Sumário de resultados do teste de Imunofluorescência Indireta (IFI) para detecção de toxoplasmose congênita	28
Tabela 7. Sumário de resultados do teste de imunofluorescência indireta (ifi) para detecção de toxoplasmose congênita	29
Tabela 8. Sumário de resultados do teste de immunosorbent agglutination assay (isaga) para detecção de toxoplasmose congênita	30
Tabela 9. Visão geral da sensibilidade e especificidade dos testes sorológicos para <i>Toxoplasma</i> no período neonatal	31
Tabela 10. Peso ganho por semestre no primeiro ano de vida de um criança	40
Tabela 11. Probabilidades utilizadas no modelo econômico	42
Tabela 12. Custos de tratamento para comprometimento cognitivo severo	43



Tabela 13. Custos de tratamento para comprometimento cognitivo leve	43
Tabela 14. Custos de tratamento para deficiência visual grave	44
Tabela 15. Custos de tratamento para deficiência visual	44
Tabela 16. Custos de tratamento para deficiência auditiva	45
Tabela 17. Estimativas de custo para desfechos de toxoplasmose congênita	45
Tabela 18. resultados	46
Tabela 19. Custo total da triagem neonatal para toxoplasmose congênita	47
Tabela 20. Custo total estimado da triagem pré-natal	47
Tabela 21. Análise de custo-efetividade	48
Tabela 22. População de nascidos vivos segundo datasus	51
Tabela 23. Impacto orçamentário da triagem neonatal de toxoplasmose – Cenário 1	52
Tabela 24. População do cenário 2	53
Tabela 25. Impacto orçamentário da triagem neonatal de toxoplasmose – Cenário 2	53
Tabela 26. Impacto orçamentário da triagem neonatal de toxoplasmose – Cenário 3	53



SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	1
LISTA DE QUADROS.....	1
LISTA DE TABELAS.....	1
1. RESUMO EXECUTIVO	4
2. A DOENÇA.....	7
2.1. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	7
2.2. TRATAMENTO RECOMENDADO	17
Eficácia do tratamento dos neonatos com toxoplasmose congênita	19
2.3. PROFILAXIA E FATORES DE RISCO	23
3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA AVALIADA	25
4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	25
4.1 Diagnóstico sorológico em neonatos	27
4.2 Programas de triagem neonatal no Brasil.....	32
4.3 Programas de triagem neonatal no mundo	35
5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	37
5.3 Resultados	45
6. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	50
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	54
8. RECOMENDAÇÕES PRELIMINAR DA CONITEC	55
9. CONSULTA PÚBLICA	56
Contribuições sobre experiência ou opinião.....	56
Contribuições técnico-científicas.....	60
Avaliação global das contribuições	66
10. RECOMENDAÇÃO FINAL	66
11. DECISÃO.....	67
12. REFERÊNCIAS	68
13. ANEXO	81
ANEXO 1	81
ANEXO 2	82



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da Conitec foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e



Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da Conitec, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto Federal nº 7.646/2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ampliação do uso do teste do pezinho para a detecção da toxoplasmose congênita

Indicação: Toxoplasmose congênita

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde

Contexto: A toxoplasmose congênita (TC) é uma doença infecciosa que resulta da transferência transplacentária do *Toxoplasma gondii* para o concepto, decorrente de infecção primária da mãe durante a gestação. Os recém-nascidos que apresentam manifestações clínicas podem ter sinais no período neonatal ou nos primeiros meses de vida. Esses casos costumam ter, com mais frequência, sequelas graves, como acometimento visual em graus variados, sequelas neurológicas, anormalidades motoras e surdez. A prevalência de toxoplasmose é alta no Brasil, podendo variar de 64,9 % a 91,6 %, dependendo da região. Uma porcentagem alta (50-80%) das mulheres em idade fértil são IgG positivas. Entre 20-50% das mulheres em idade reprodutiva são suscetíveis (IgG e IgM negativas) e estão em risco de adquirir a infecção na gestação. Estudos realizados no Brasil mostraram que nascem entre 5-23 crianças infectadas a cada 10.000 nascidos vivos. A inclusão da toxoplasmose no teste de pezinho, complementar à triagem materna, no Brasil, foi sugerida por vários especialistas. Segundo Neto e colaboradores, embora a eficácia a longo prazo do tratamento da TC não tenha sido bem estabelecida, a disponibilidade de diagnósticos confiáveis, a logística funcional e criação de redes para triagem, a gravidade das sequelas e a prevalência muito alta da doença, fazem da triagem neonatal para TC uma alternativa a nenhuma triagem.

Pergunta: O teste de rastreamento da toxoplasmose congênita através da pesquisa de anticorpos IgM anti-*Toxoplasma gondii* no sangue colhido em papel filtro é seguro, efetivo e eficiente o suficiente para modificar as condutas e os desfechos imediatos e em longo prazo nos pacientes diagnosticados?

Evidências científicas: Segundo dados de estudo nacional a triagem neonatal identificou casos de infecção não detectados pela obtenção de apenas uma ou duas amostras de soro de mulheres grávidas para sorologia de *T. gondii*, principalmente quando a infecção foi adquirida no final da gravidez. O teste sorológico para diagnóstico da TC que apresentou maior desempenho foi o ISAGA (*immunosorbent agglutination assay*) com a sensibilidade variando de 54-87% e a especificidade de 77,7-100%. Não há estudos randomizados avaliando a terapia antiparasitária em lactentes e as evidências são oriundas de estudos observacionais. Comparado



com os controles históricos (não tratados ou tratados por um mês), o tratamento combinado por 12 meses foi associado a melhores resultados neurológicos, cognitivos e auditivos e prevenção de novas lesões oculares.

Avaliação econômica: Sem qualquer triagem na população, o custo por nascimento seria de R\$ 11,42, ou cerca de R\$ 33.555.477,36 para todos os nascimentos no Brasil no ano de 2018. A ampliação do teste de pezinho para toxoplasmose congênita, incluindo custos da triagem e do tratamento durante o primeiro ano de vida, teria um custo de R\$ 8,19 por nascimento e um custo total de R\$ 24.064.742,52 para todos os nascimentos. A triagem pré-natal apresentou maior custo entre as estratégias testadas, R\$ 57,96 por nascimento, incluindo a triagem realizada nos três trimestres da gravidez, o tratamento da gestante e da criança. Em um ano, o custo total da triagem pré-natal seria de R\$ 170.304.331,68. A realização da triagem neonatal implicaria em R\$ 13.516.216,8 de custos salvos em comparação com não fazer nenhuma triagem. Considerando o desfecho sequela relacionado à TC evitada, apesar da triagem neonatal apresentar menor custo ela foi menos eficaz que a triagem pré-natal. A relação custo-efetividade incremental em 1 ano foi de R\$ 50,02 por sequelas da TC evitadas em comparação à triagem neonatal. A não realização de qualquer triagem foi dominada pelas triagens avaliadas.

Avaliação de Impacto Orçamentário: No primeiro cenário, considerando o custo por nascido vivo de R\$ 8,19 obtido na avaliação econômica, o impacto orçamentário (IO) seria em torno de R\$ 23,9 milhões. Considerando uma taxa de transmissão materno-fetal de 18,5% identificada em estudo epidemiológico brasileiro, o IO entre os cinco anos foi de aproximadamente R\$ 55 milhões e considerando uma taxa de transmissão inferior de 3,5% o impacto ficaria aproximadamente R\$ 54 milhões. O último cenário considerou a prevalência de toxoplasmose congênita de 6/10.000 nascidos vivos obtendo um IO seria em torno de R\$ 55,44 à R\$ 55,56 milhões.

Experiência Internacional: As estratégias de prevenção da toxoplasmose, adotadas pelos vários sistemas públicos de saúde, não são uniformes entre os vários países. A triagem neonatal foi adotada na Polônia, Dinamarca e em algumas cidades dos EUA, países com baixa prevalência de toxoplasmose congênita. Países com alta incidência da infecção, como a França, a Áustria e a Eslovênia, adotaram a triagem pré-natal. No Reino Unido, onde a toxoplasmose congênita é considerada rara, não há qualquer programa de triagem sorológica universal.



Considerações finais: A TC é um importante problema de saúde, prevalente no Brasil (5-23 crianças infectadas a cada 10.000 nascidos vivos) e associada frequentemente a graves sequelas. A detecção de IgM no período neonatal diagnostica a toxoplasmose congênita em mais de 80% dos casos. O tratamento precoce parece reduzir os danos causados pela doença. A pesquisa de IgM anti-T. gondii para triagem neonatal já foi aplicada em diferentes regiões no Brasil e a relação custo/benefício do diagnóstico precoce é favorável na ausência de triagem pré-natal bem executada.

Recomendações Preliminar da Conitec: A Conitec, em sua 84ª reunião ordinária, no dia 04 de dezembro de 2019, recomendou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à ampliação no SUS do teste de pezinho para detecção da toxoplasmose congênita. Foi considerado que a toxoplasmose congênita é um problema de saúde pública e que o diagnóstico e tratamento precoce possuem potencial para redução das sequelas da doença em crianças.

Consulta Pública: O Relatório de Recomendação da Conitec foi disponibilizado por meio da Consulta Pública nº 84/2019 entre os dias 02/01/2020 e 21/01/2020. Foram recebidas 244 contribuições, sendo 110 técnico-científicas e 134 contribuições de experiência ou opinião. Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação preliminar.

Recomendação Final: Os membros da Conitec presentes na 85ª reunião ordinária, no dia 05 de fevereiro de 2020, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a ampliação do uso do teste do pezinho para a detecção da toxoplasmose congênita. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 507/2020.

Decisão: Ampliar o uso do teste do pezinho para a detecção da toxoplasmose congênita, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme a Portaria nº 5, publicada no Diário Oficial da União nº 44, seção 1, página 130, em 5 de março de 2020.



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A toxoplasmose é uma antroponose causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii* (T. gondii), de distribuição mundial, acometendo um terço da população. O parasita é intracelular obrigatório, sendo os hospedeiros intermediários: humanos, pássaros, roedores e outros animais e os felídeos, os hospedeiros definitivos (1). As formas infectantes que o parasito apresenta durante o ciclo biológico são: taquizoítos, forma proliferativa do parasita; bradizoítos e esporozoítos, liberados pelos oocistos. Oocistos são produzidos exclusivamente no intestino delgado dos felinos e são liberados em suas fezes, contaminando assim os recursos hídricos e o solo. A infecção da toxoplasmose pode ser adquirida ou congênita. As formas de contaminação da toxoplasmose adquirida consistem mais frequentemente na ingestão de cistos presentes em carnes cruas ou mal cozidas, ingestão de oocistos presentes em fezes de felídeos que contaminam alimentos e água, manipulação de terra contaminada, entre outros (2,3). Clinicamente, a infecção por T. gondii pode passar despercebida ou causar sinais e sintomas que variam dependendo do estado imunológico do paciente e do quadro clínico - por exemplo, paciente imunodeprimido, toxoplasmose ocular, na gravidez ou congênita.

A toxoplasmose adquirida durante a gestação apresenta especial relevância pelos danos causados ao desenvolvimento do feto. Cerca de 2/3 das gestantes não apresentam sinais clínicos e quando sintomática, a toxoplasmose gestacional aguda se manifesta por febre, artralgia, mialgia, adenomegalias, cefaleia, hepatomegalia, exantema maculopapular e uma minoria pode apresentar coriorretinite (4).

Quando a infecção ocorre durante a gravidez, o T. gondii pode ser transmitido da mãe para o feto (transmissão vertical) e pode levar à toxoplasmose congênita (TC). Na transmissão vertical o parasita atinge o conceito por via transplacentária causando danos de diferentes graus de gravidade, dependendo da virulência da cepa do parasita, da capacidade da resposta imune da mãe e do período gestacional em que a mulher se encontra. A taxa de transmissão do parasita materno-fetal após a infecção aguda é de zero, quando a infecção por T. gondii foi adquirida vários meses (o número exato é incerto) antes da gravidez, para cerca de 2%, quando adquiridos na época da concepção. Um ponto importante é que a taxa de transmissão permanece baixa por várias semanas, aproximadamente 10, após o início da gravidez. Após a



décima semana de gestação, há um aumento acentuado da incidência de infecção congênita em relação à idade gestacional, chegando a 80% nas semanas finais da gravidez. Em contraste, a gravidade da doença no feto varia inversamente com a idade gestacional, com sinais clínicos graves no primeiro trimestre e a possibilidade de doença leve ou nenhum sintoma nos estágios posteriores da gestação (5–7), pois a maturação imunológica teve tempo para se desenvolver.

Um resumo dos dados apresentados é mostrado no Quadro 1, em que porcentagens de risco são dadas, para sugerir uma faixa de magnitude e não necessariamente dados exatos. Também deve ser notado que os dados usados neste quadro foram obtidos de mulheres que em sua maioria receberam tratamento para toxoplasmose (espiramicina) durante a gravidez, assim, o resultado nos fetos pode ser mais grave, tanto para as taxas de transmissão quanto para a gravidade da infecção, em gestantes não tratadas (7).

QUADRO 1. TAXA DE TRANSMISSÃO E PREVALÊNCIA DE TOXOPLASMOSE CONGÊNITA ENTRE FILHOS DE MULHERES COM INFECÇÃO AGUDA EM RELAÇÃO À IDADE GESTACIONAL NO MOMENTO DA INFECÇÃO MATERNA

Semanas de gestação quando ocorre a infecção materna	Taxa de transmissão (incidência de infecção congênita)	Prevalência de toxoplasmose congênita (leve, moderada ou grave) entre fetos ou lactentes com infecção congênita	Risco para a mãe de dar à luz uma criança com infecção congênita grave
Meses antes da gravidez	0	≥80%	Baixo risco (Baixa taxa de transmissão)
Concepção	2%	Alta prevalência	
10 semanas	3%	≥80%	Alto risco
24 semanas		≥80%	
30 semanas	↓	20%	Baixo risco (infecção congênita é frequente, mas geralmente leve)
Nascimento		↓	
	≥80%	6%	

Adaptada de: WILSON, Christopher B. et al. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn E-Book: Expert Consult-Online and Print. Elsevier Health Sciences, 2010



Manifestação clínica

Um amplo espectro de apresentações clínicas no feto e recém-nascido tem sido descrito, variando desde a morte até a completa ausência de sinais clínicos. Os fatores que provavelmente influenciam a incidência e a gravidade dos sinais clínicos incluem idade gestacional, genética do hospedeiro e parasita, tamanho do inóculo, forma infectante do parasita (cisto tecidual de oócitos) e tratamento materno (8–10).

A maioria das crianças com infecção congênita pelo *T. gondii* apresentam normalidade clínica ao nascimento, pois os sinais ou sintomas não foram reconhecidos e outros sinais se manifestam semanas, meses ou anos mais tarde. A infecção congênita por *T. gondii* pode ocorrer em uma das quatro formas: (1) doença grave neonatal; (2) uma doença (grave ou leve) ocorrendo nos primeiros meses de vida; (3) seqüela ou reativação de uma infecção previamente não diagnosticada durante a infância, a infância ou a adolescência; ou (4) infecção subclínica (7).

As manifestações clínicas na criança incluem coriorretinite, encefalite, trombocitopenia, convulsões, perímetro cefálico anormal (microcefalia, macrocefalia e hidrocefalia), nistagmo, hipotonia, paralisia, espasticidade, calcificações intracranianas ou hepáticas, deficiência psicomotora ou intelectual, hepatoesplenomegalia, ascite, pericardite, pneumonite, diarreia, hipotermia, icterícia, petéquias, erupção cutânea, convulsões, perda auditiva ou retardo de crescimento intrauterino. Manifestações neurológicas no recém-nascido podem estar presentes como única manifestação da infecção ou associado a outros sintomas da doença disseminada (11–14).

Seqüelas de longo prazo incluem retardo psicomotor, deficiência visual e auditiva (potencialmente levando à cegueira e surdez). O comprometimento visual é a seqüela mais comum e estima-se que 85% apresentarão cicatrizes de retinocoroidite nas primeiras décadas de vida e 50% evoluirão com anormalidades neurológicas, afetando significativamente a qualidade de vida de crianças infectadas congenitamente. Embora os casos mais graves sejam diagnosticados durante o primeiro mês de vida, a doença grave pode, por vezes, tornar-se óbvia apenas no segundo ou terceiro mês de vida (15,16).

Diagnóstico

Considerando-se que tanto as gestantes quanto os recém-nascidos (RN) infectados são usualmente assintomáticos, a realização de exames laboratoriais torna-se imprescindível para



investigação e definição diagnóstica. Classicamente, o diagnóstico laboratorial da toxoplasmose tem se baseado na pesquisa de anticorpos contra o parasito através de testes sorológicos. A sorologia específica no curso da infecção possibilita a identificação do período da infecção, seja de infecção recente, em fase aguda, ou de infecção antiga em fase de latência ou crônica (7).

Vários testes sorológicos são utilizados para a detecção de diferentes classes de anticorpos, ou seja, IgG, IgM, IgA e IgE, em fluidos corporais, principalmente soro (7). Os anticorpos IgM anti-T. gondii são detectáveis cerca de 1 semana após o início da infecção, geralmente aparecem antes da IgG e declinam mais rapidamente, por isso, sua detecção é muito útil para determinar a presença de infecção recente. Em alguns pacientes, entretanto, esses anticorpos permanecem positivos por muito tempo, podendo prejudicar a estimativa da duração da infecção (17). Os anticorpos IgG surgem geralmente após uma a duas semanas da infecção pelo T. gondii, atingem um pico (normalmente em quatro a oito semanas, mas há casos em que o pico pode ser postergado até 36 semanas), declinam de forma variável e permanecem positivos por toda a vida (18). No Quadro 2 estão detalhados a cinética das imunoglobulinas para diagnóstico da toxoplasmose gestacional e da toxoplasmose congênita.

QUADRO 2. CINÉTICA DAS IMUNOGLOBULINAS PARA DIAGNÓSTICO DA TOXOPLASMOSE GESTACIONAL E DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA

Tipo	Viragem sorológica	Características
GESTACIONAL	IgM – positiva cinco a 14 dias após a infecção	IgM – pode permanecer 18 meses ou mais. Não deve ser usado como único marcador de infecção aguda. Em geral, não está presente na fase crônica, mas pode ser detectado com títulos baixos (IgM residual).
	IgA – positiva após 14 dias da infecção	IgA – detectável em cerca de 80% dos casos de toxoplasmose, e permanece reagente entre três e seis meses, apoiando o diagnóstico da infecção aguda.
	IgG – aparece entre sete e 14 dias; seu pico máximo ocorre em aproximadamente dois meses após a infecção.	IgG – declina entre cinco e seis meses, podendo permanecer em títulos baixos por toda a vida. A presença da IgG indica que a infecção ocorreu.
CONGÊNITA	IgM ou IgA maternos não atravessam a barreira transplacentária	IgM ou IgA – a presença confirma o caso, mas a ausência não descarta. IgA – útil para identificar infecções congênicas
	IgG materno atravessa a barreira transplacentária	IgG – deve-se acompanhar a evolução dos títulos de IgG no primeiro ano de vida.

Fonte: Brasil, 2018 (19)



O diagnóstico sorológico no RN é dificultado pela presença de anticorpos de classe IgG maternos transferidos por via transplacentária durante a gestação. Em geral, os títulos de testes sorológicos para detecção de IgG no RN são bastante semelhantes aos títulos maternos no momento do parto. Já os anticorpos de classe IgM não atravessam a barreira placentária e, portanto, são indicativos de toxoplasmose congênita quando encontrados no RN. Entre os testes sorológicos disponíveis no Brasil, o ELISA de captura de IgM é considerado o de melhor sensibilidade e deve ser preferencialmente utilizado, pois evita testes falso-negativos ou falso-positivos quando há excesso de IgG passivamente adquirida da mãe ou produzida pelo feto (20).

Documentos oficiais do Ministério da Saúde recomendam realização da triagem sorológica em todas as gestantes, principalmente em lugares onde a prevalência é elevada. Os exames devem ser realizados no 1º trimestre da gestação e mais outros dois testes. Se a gestante suscetível for proveniente de região de alta endemicidade, ela deverá ter rastreamento adicional, com pesquisa de anticorpos IgM e IgG a cada dois ou três meses, com método enzimático, para detectar uma possível infecção aguda durante a gravidez (19,21,22).

Conforme a interpretação sorológica, os manuais técnicos do Ministério da saúde (MS) recomendam cuidados específicos do pré-natal e necessidade de encaminhar para o serviço especializado em pré-natal de alto risco. A conduta, conforme o primeiro resultado dos anticorpos IgG e IgM, é sumarizada no Quadro 3.

QUADRO 3. CONDUTA RECOMENDADA FRENTE RESULTADOS DE SOROLOGIA DE IGM E IGG PARA TOXOPLASMOSE



Situação	Resultados		Interpretação
	IgG	IgM	
Primeira sorologia no 1º trimestre da gestação	Positiva / reagente	Negativa / não reagente	Imunidade remota. Gestante com doença antiga ou toxoplasmose crônica.
	Negativa / não reagente	Negativa / não reagente	Suscetibilidade. Realizar ações de prevenção.
	Positiva / reagente	Positiva / reagente	Possibilidade de infecção durante à gestação. Realizar avides de IgG na mesma amostra: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Avides forte/alta: Infecção adquirida antes da gestação. ▪ Avides fraca/baixa: Possibilidade de infecção durante a gestação.
	Negativa / não reagente	Positiva / reagente	Infecção muito recente ou IgM falso positivo. Repetir a sorologia em três semanas, se o IgG positivar, a infecção na gestante será confirmada.
Primeira sorologia após o 1º trimestre da gestação	Positiva / reagente	Negativa / não reagente	Imunidade remota. Gestante com doença antiga ou toxoplasmose crônica.
	Negativa / não reagente	Negativa / não reagente	Suscetibilidade
	Positiva / reagente	Positiva / reagente	Possibilidade de infecção durante à gestação.
	Negativa / não reagente	Positiva / reagente	Infecção muito recente ou IgM falso positivo.
Sorologias subsequentes na gestante inicialmente suscetível	Positiva / reagente	Negativa / não reagente	Possibilidade de IgG falso negativo na amostra anterior. Provável imunidade remota.
	Negativa / não reagente	Negativa / não reagente	Suscetibilidade.
	Positiva / reagente	Positiva / reagente	Infecção durante a gestação.
	Negativa / não reagente	Positiva / reagente	Infecção muito recente ou IgM falso positivo.

Fonte: Brasil, 2018 (19)

Em RN, de acordo com o Manual Técnico de Gestação de Alto Risco do MS, na presença de infecção aguda materna, deverá ser investigada a possibilidade de infecção fetal através da



pesquisa do *T. gondii* no líquido amniótico e todo recém-nascido cuja mãe teve diagnóstico comprovado ou suspeita de toxoplasmose adquirida na gestação deve ser submetido à investigação completa para o diagnóstico da toxoplasmose congênita, incluindo exame clínico e neurológico, exame oftalmológico completo com fundoscopia, exame de imagem cerebral, exames hematológicos e de função hepática (22). Os casos suspeitos ou prováveis seriam (19):

- RN ou lactente menor que seis meses cuja mãe era suspeita, provável ou confirmada para toxoplasmose gestacional;
- RN ou lactente menor que seis meses com clínica compatível para toxoplasmose e IgG anti-*T. gondii* reagente;
- RN ou lactente menor que seis meses com exames de imagem fetal ou pós-parto compatível com toxoplasmose e IgG anti-*T. gondii* reagente.
- Sorologia (s) indeterminada (s) ou não reagente (s) para IgM e/ou IgA anti-*T. gondii* até seis meses de idade e IgG anti-*T. gondii* em títulos estáveis;
- Evoluiu ao óbito antes de realizar exames confirmatórios;
- Manifestações clínicas ou exames de imagem compatíveis com toxoplasmose congênita e IgG anti-*T. gondii* reagente com IgM ou IgA anti-*T. gondii* não reagentes e que não tenha coletado exames laboratoriais que excluam outras infecções congênitas antes de completar 12 meses de idade.

Epidemiologia

A toxoplasmose é encontrada em quase todos os países, de vários climas e condições sociais, com níveis variáveis no percentual de testes positivos (7).

A prevalência de toxoplasmose é alta no Brasil, podendo variar de 64,9 % a 91,6 %, dependendo da região. Uma porcentagem alta (50-80%) das mulheres em idade fértil são IgG positivas. Entre 20-50% das mulheres em idade reprodutiva são suscetíveis (IgG e IgM negativas) e estão em risco de adquirir a infecção na gestação. Estudos realizados no Brasil mostraram que nascem entre 5-23 crianças infectadas a cada 10.000 nascidos vivos (23). Essa incidência é bem mais elevada do que as encontradas em países europeus, como Suíça (4.3 por 10.000 nascidos vivos), França (3 por 10.000 nascidos vivos), Dinamarca (2.1 por 10.000), e Suécia (0.73 por 10.000 nascidos vivos) (24).



Neto e colaboradores realizaram um estudo onde foram avaliadas amostras de sangue de 800.164 neonatos recebidas de todos os estados brasileiros entre 1995 e 2009. Foi observada uma prevalência global de toxoplasmose congênita no Brasil de 1/1.613 (6/10.000). A distribuição da prevalência em cada estado variou de 1/5,447 a 1/495 (2/10.000 a 20/10.000) sendo o Pará e Rondônia (20/10.000) os estados de maior prevalência e Rio Grande do Norte e Mato Grosso do Sul os de menores prevalência (2/10.000). Não foram detectados nenhum caso no Amazonas e Acre (25).

A Tabela 1 resume os estudos de prevalência da toxoplasmose congênita identificada através da triagem neonatal. A maioria desses relatórios basearam-se na determinação de anticorpos IgM sangue coletado em papéis de filtro. A prevalência variou entre as regiões estudadas de 3,3 a 13/10.000 nascidos vivos. Na maior amostragem envolvendo 800.164 crianças de 27 estados em Brasil, observou-se uma prevalência geral de toxoplasmose congênita no país de 1/1.613, variando de 1/1.547 a 1/495 (2/10.000 a 20/10.000) em diferentes estados (25).

TABELA 1. PREVALÊNCIA DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA NO BRASIL

Ano da amostra	Lugar	Casos/ Nº testados	Prevalência/10000 nascidos vivos (IC 95%)	Teste IgM	Referência
1995-2002	Vários estados no Brasil	195/364.130	5 (5-6)	MEIA	Neto (2004) (26)
1998	Campos dos Goytacazes/RJ	5/2550	20 (7-43)	ELFA	Bahia-Oliveira (2001) (27)
2001-2002*	Passo Fundo RS	1/1250	8 (0,2-44,5)	ELFA	Mozzatto (2003) (28)
2001	Ribeirão Preto/SP	5/15.162	3,3 (1,0-7,7)	EIA	Carvalho (2005) (29)
2002	Porto Alegre/RS	7/10000	6 (2-13)	ELFA	Lago (2007) (30)
2002-2003	Porto Alegre/RS	3/2476	12 (6-21)	ELFA	Lago (2009) (31)
2003-2004	Belo Horizonte/MG	20/ 30.808	6 (4-10)	ELFA	de Andrade (2008) (32)
1995-2009	Vários estados no Brasil	496/800.164	6 (6-7)	MEIA	Neto (2010) (33)
2006-2007	Minas Gerais	190/146.307	13 (11-15)	ELFA	Vasconcelos-Santos (2009) (34)
2009	Belém/PA	1/1000	10 (0,5-49)	ELFA	Bichara (2012)
2009	Sergipe	6/15.204	4 (1,4-8,0)	ELFA	Melo (2012)
2004-2014	Porto Alegre/RS	82/741	6 (3,02-8,91)	IFI	Bischoff (2016) (35)

* Amostra coletada por sangue de cordão em pesquisa de triagem em uma sala de parto. Imunofluorescência indireta (IFI), Microparticle Enzyme Immunoassay (MEIA) e o Enzyme-Linked Fluorescent Assay (ELFA).

Programas de triagem pré-natal



As estratégias de prevenção da toxoplasmose, adotadas pelo sistema público de saúde, não são uniformes entre os vários países e nem mesmo dentro de um país. Países com alta incidência da infecção, como a França, a Áustria e a Eslovênia, implantaram programas de triagem pré-natal, enquanto que países com baixa incidência têm adotado a triagem neonatal como a Dinamarca e a Polônia. Os EUA e o Reino Unido, onde a TC é considerada rara, não adotam nenhum programa de triagem sorológica universal (36).

O objetivo dos programas pré-natal é instituir medidas preventivas para mulheres soronegativas e assegurar o diagnóstico e o tratamento precoce da infecção adquirida durante a gestação e, assim, garantir a diminuição da taxa de transmissão vertical e/ou danos ao desenvolvimento fetal (37).

A França e a Áustria foram os pioneiros na criação de programa de triagem pré-natal da toxoplasmose. Na França desde 1992, as mulheres grávidas que não são imunes à toxoplasmose são testadas mensalmente até o parto enquanto que a Áustria implantou os testes adicionais no segundo e terceiro trimestre de gestação. Adicionalmente, as mulheres recebem educação em saúde sobre os métodos de prevenção. Se os exames sorológicos indicarem infecção aguda, o tratamento materno é iniciado com espiramicina na tentativa de prevenir a transmissão para o feto (9). Outros países, como a Alemanha, a Suíça, a Itália e a Bélgica, também realizam uma extensa triagem durante a gravidez, mas tal triagem não se estende a todo o território desses países (36).

A triagem pré-natal universal no começo da gestação apresenta vantagens como:

- permitir a prevenção primária – educar mães soronegativas a fim de evitar a infecção (38);
- identificar gestantes com infecção aguda assintomática – poderia iniciar tratamento em tempo adequado e aumentar os cuidados com o feto e o neonato (38);
- detectar casos de soroconversão ou reinfecção materna – por meio do monitoramento sorológico das gestantes (39–41);

No Brasil, a prevalência da toxoplasmose materna é alta e a triagem pré-natal é sugerida como política pública não obrigatória, sendo oferecida gratuitamente em algumas regiões como os estados do Mato Grosso do Sul e Minas Gerais e as cidades de Curitiba, no Estado do Paraná e Porto Alegre, no Estado do Rio Grande do Sul (36). No Mato Grosso do Sul a triagem pré-natal garantida pelo programa de Proteção à Gestante do Estado de Mato Grosso do Sul (PEPG/MS)



e é dividida em duas fases, sendo que na primeira, logo no início da gestação, onde é ofertada a realização de quinze exames dentre eles, o de toxoplasmose. A segunda etapa a coleta é efetuada a partir da 28ª semana de gestação (<http://www.ipedapae.org.br/triagem-pre-natal>).

Em Minas Gerais o Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita de Minas Gerais (PCTC-MG) recomenda um teste preferencialmente na 12ª semana de gestação e caso a gestante seja suscetível, isto é, apresente testes sorológicos (IgG e IgM) não-reagentes para a parasitose, o teste deve ser repetido durante o pré-natalⁱ. A triagem neonatal é realizada complementando a triagem pré-natal. Durante os cinco anos de programa, foram testadas 537.515 gestantes e 318.300 recém-nascidos. Entre as gestantes rastreadas, 45,72% apresentava infecção anterior à gestação, 52,19% era suscetível à infecção pelo *T. gondii* e 1,13% apresentava provável infecção aguda na gestaçãoⁱⁱ.

O Programa de Proteção à Gestante em Goiás recomenda repetir trimestralmente se for IgG não reagenteⁱⁱⁱ. No Estado de São Paulo é sugerido no Manual Técnico do Pré-Natal e Puerpério, que a gestante deve fazer um teste de sorologia e repetir trimestralmente se for IgG não reagente^{iv}. Algumas cidades como Curitiba e Londrina, por meio dos programas Mães Curitibanas e Programa de Vigilância da Toxoplasmose Adquirida na Gestação e Congênita, oferecem a sorologia no 1º trimestre, e se a gestante for suscetível (IgG e IgM não reagentes), deve-se repetir os exames no 2º e 3º trimestre. Em caso de doença antiga (IgM não reagente e IgG reagente ou avidéz forte ou alta), não é necessário repetir o exame durante a gestação^v. O Programa está implantado em outros municípios do estado do Paraná, além de Curitiba como Rolândia, Cambé, Cascavel, Palotina e Jesuítas, e está em fase de implantação em Ibiporã e Maringá (36). O Programa Porto Alegre Cuidando da Mãe e do Bebê de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, a sorologia para toxoplasmose (IgM e IgG) é realizada na 1ª Consulta ou 1º trimestre e como em Curitiba e Londrina, se a gestante for IgM ou IgG não reagentes no 1º trimestre os exames devem ser repetidos no 2º e 3º trimestre^{vi}.

ⁱ https://www.nupad.medicina.ufmg.br/arquivos/A03_Secao02_Diagnostico_Tratamento.pdf

ⁱⁱ Comunicação pessoal com infectologista do Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita no Nupad

ⁱⁱⁱ <http://www.saude.go.gov.br/?biblioteca=pre-natal>

^{iv} http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/destaques/atencao-a-gestante-e-a-puerpera-no-sus-sp/manual-tecnico-do-pre-natal-e-puerperio/manual_tecnicoii.pdf

^v <http://www.saude.curitiba.pr.gov.br/index.php/programas/mae-curitibana>

^{vi} http://lproweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/sms/usu_doc/protocolo_pre_natal_2015.pdf



Alguns autores apontam que, embora a triagem pré-natal seja defendida por alguns especialistas como essencial para a redução da toxoplasmose congênita, apresenta algumas limitações descritas abaixo (36):

- Taxa de resultados IgM falso-positivos de 1,3% - causa ansiedade na mãe e sua família e reduz as expectativas positivas com relação à nova criança;
- Há discussões sobre o benefício do tratamento antenatal e a falta de um grupo controle não triado dificulta a determinação da proporção do declínio da toxoplasmose congênita atribuível aos programas de triagem;
- Custo e dificuldades na implantação da triagem, sendo o custo maior em países onde a prevalência é menor devido ao maior número de gestantes soronegativas que necessitariam de repetição da sorologia durante a gestação.

Com base nessas considerações, alguns especialistas recomendam, para países em que a prevalência e a incidência são baixas, a triagem sorológica deve ser realizada apenas em mulheres consideradas de alto risco de se infectar por comer carne crua ou que tenham contato com o solo, associada às medidas de prevenção primária ou a triagem neonatal (36).

A triagem neonatal adotada na Polônia, Dinamarca e em algumas cidades dos EUA, países com baixa prevalência de toxoplasmose congênita, consiste no diagnóstico da infecção neonatal pela detecção de IgM específico para o toxoplasma no teste de triagem neonatal ou "teste do pezinho". Alguns autores ressaltam, que a triagem neonatal oferece vantagens, como menor custo e relativa simplicidade, além de permitir o estudo de grandes amostras. Além disso, muitas mulheres não fazem o pré-natal regularmente, e quando a gestante adquire a infecção após a realização da última sorologia, fase em que a taxa de transmissão fetal é maior, o caso pode ser detectado pela triagem neonatal (36). A triagem neonatal será detalhada posteriormente na seção de evidências.

2.2. Tratamento recomendado

As gestantes que apresentarem suspeita de infecção por *T. gondii* adquirida durante a gestação devem ser imediatamente tratadas com espiramicina, na dose de 1g (3.000.000 UI), de 8 em 8 horas, via oral. A espiramicina não atravessa a barreira placentária, mas tem o efeito de impedir ou retardar a passagem do *Toxoplasma gondii* para o feto, diminuindo ou evitando o seu acometimento (21,22,42).



Confirmada a infecção aguda até a 16ª semana de gestação, iniciar espiramicina imediatamente e manter seu uso contínuo durante o 1º trimestre de gestação. Após a 16ª semana, substituir a espiramicina pelo tratamento tríplice materno: sulfadiazina (1.500mg de 12/12 horas, por via oral), pirimetamina (25mg de 12/12 horas, por via oral) e ácido fólico (15mg por dia), este imprescindível para a prevenção de aplasia medular causada pela pirimetamina. Esse tratamento deve ser mantido até o parto, exceto se realizada punção do líquido amniótico e o resultado for negativo para pesquisa do parasito (PCR), circunstância em que a espiramicina pode ser mantida até o parto. Nas infecções agudas adquiridas após a 16ª semana de gestação, recomenda-se instituir imediatamente o tratamento tríplice materno, que deve ser mantido até o parto. Durante o tratamento, as gestantes devem ser monitoradas com relação à toxicidade dos medicamentos (21,22,42).

Em relação aos RN, é recomendado que todos com diagnóstico de TC comprovada devem receber tratamento durante 12 meses, independentemente da presença de sinais e/ou sintomas da doença. As drogas recomendadas atualmente para tratamento da toxoplasmose congênita são sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico, utilizados continuamente durante todo o primeiro ano de vida. Havendo presença de retinocoroidite em atividade ou de hiperproteinorraquia (proteína no liquor cima de 1.000mg/dL), deve-se associar prednisona ou prednisolona, que deve ser mantida até que ocorra melhora do quadro (20,42).

Os medicamentos utilizados para tratamento da TC durante o primeiro ano de vida estão listados abaixo:

QUADRO 4. TRATAMENTO DA TOXOPLASMOSE

Medicamento	Posologia
Sulfadiazina[§] (comprimidos de 500mg)	100mg/kg/dia divididos em 2 doses diárias, durante 1 ano
Pirimetamina[§] (comprimidos de 25mg)	1mg/kg/dia em 1 dose diária, durante dois a seis meses, dependendo da intensidade do acometimento. A seguir, 1mg/kg três vezes por semana, até completar 1 ano de utilização do medicamento
Ácido fólico[§] (comprimidos de 15mg)	10mg administrados três vezes por semana. Na ocorrência de neutropenia: se <1000 neutrófilos/mm ³ , aumentar a dose para 20mg diários se <500 neutrófilos/mm ³ , suspender a pirimetamina até que ocorra recuperação. Manter por mais uma semana após interrupção do uso da pirimetamina
Prednisona ou prednisolona	1mg/kg/dia em duas doses diárias se houver retinocoroidite em atividade e/ou se proteinorraquia ≥ 1000mg/dL. Utilizar sempre em associação com sulfadiazina e pirimetamina.



Realizar retirada gradual após estabilização do processo inflamatório

Fonte: Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde/ Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas (20).

Dados de estudos observacionais prospectivos e retrospectivos forneceram informações sobre a associação de tratamento pré-natal e diminuição da transmissão materno-fetal, o que levou à adoção de exames de rotina em muitos países. Uma metanálise de dados de pacientes individuais do grupo de estudo de revisão sistemática sobre TC (SYROCOT), publicada em 2007, revelou que, o tratamento iniciado dentro de três semanas após a soroconversão reduziu a transmissão de mãe para filho em comparação com o tratamento iniciado após 8 ou mais semanas (*odds ratio* ajustada [OR] 0,48, IC95% 0,28 -0,80; $p = 0,05$). Em 550 recém-nascidos infectados identificados por triagem pré-natal ou neonatal, não foram encontradas evidências de que o tratamento pré-natal reduziu significativamente o risco de manifestações clínicas (OR ajustado para tratados versus não tratados 1,11, IC 95% 0,61-2,02) (43). No entanto, alguns estudos observacionais mostraram a associação do tratamento pré-natal (início imediato do tratamento) com a prevenção da doença sintomática no RN (44–46). No Brasil, uma análise de 296 RN mostrou que quando as gestantes infectadas não foram submetidas a tratamento adequado, o risco de infecção grave no RN aumentou significativamente (47). Apesar dos resultados positivos apresentados, até a presente data não há estudos de alta qualidade avaliando os efeitos do tratamento pré-natal na apresentação clínica dos RN infectados.

EFICÁCIA DO TRATAMENTO DOS NEONATOS COM TOXOPLASMOSE CONGÊNITA

A terapêutica do recém-nascido (RN) é feita com pirimetamina e sulfadiazina que atuam sinergicamente contra o *Toxoplasma gondii*, mas, como estes medicamentos são depressores medulares, a terapêutica deve ser complementada com a administração de ácido folínico com o intuito de prevenção da mielotoxicidade, devendo ser mantido até 1 semana após o término do uso de pirimetamina (7). As doses recomendadas são: pirimetamina - 2mg/kg/dia durante 2 dias e, em seguida, 1 mg/kg/dia por 2 meses ou 6 meses, dependendo da gravidade das manifestações clínicas, e, depois, 1mg/kg/dia 3x/semana até completar 12 meses de tratamento; sulfadiazina - 100mg/kg/dia de 12/12h durante 12 meses; ácido folínico - 10 mg ao dia, três vezes por semana durante 12 meses. (7). Não há estudos randomizados avaliando a terapia antiparasitária em lactentes e as evidências são oriundas de estudos observacionais (48–



51). Abaixo estão descritos os estudos que avaliaram a eficácia do tratamento de crianças com toxoplasmose congênita.

Perda auditiva

Por se tratar de uma doença que conhecidamente pode deixar sequelas neurológicas, visuais e auditivas em uma criança, não há estudos comparando crianças tratadas e não tratadas, pois seria antiético não as tratar. Na ausência destes estudos são utilizados dados de coortes históricas com dados de crianças não tratadas ou tratadas não adequadamente. Apenas um estudo avaliou esta comparação e os resultados mostraram que em crianças com tratamento limitado ou nenhum tratamento, a prevalência de perda auditiva foi de 28%. Em crianças com tratamento por 12 meses e iniciado antes dos 2,5 meses de idade, a prevalência foi de 0% (Tabela 2).

TABELA 2. ESTUDOS QUE AVALIARAM A EFICÁCIA DO TRATAMENTO DE RECÉM-NASCIDOS COM TOXOPLASMOSE CONGÊNITA PARA O DESFECHO DE PERDA AUDITIVA

Estudo	População	Período avaliado	Resultados
McGee 1992 (52)	30 bebês e crianças	0-6 anos	20% apresentaram perda auditiva do tipo condutora leve a moderada associada à otite média. Nenhum bebê teve perda auditiva neurossensorial
Guerina 1994 (53)	50 bebês	0-6 anos	4% com coriorretinite ativa, 15% com cicatrizes da retina sem inflamação ativa, (9 com doença da retina, sendo 7 com lesões maculares com comprometimento visual unilateral). 3/30 sem doença da retina inicial, após 1 ano ou mais foram observadas novas lesões
McLeod 2006 (49)	120 bebês	0-1 ano	Tratamento de 24 crianças sem doença neurológica: resultados auditivos anormais em nenhuma criança, Tratamento de 96 crianças com TC grave: resultados auditivos anormais em nenhuma criança
Brown 2009 (54)	5 estudos	-	Em crianças com tratamento limitado ou nenhum tratamento, a prevalência de perda auditiva foi de 28%. Em crianças com tratamento por 12 meses e iniciado antes dos 2,5 meses de idade, a prevalência foi de 0%.

Um estudo transversal incluiu 106 crianças diagnosticadas com toxoplasmose congênita, através do Programa de Triagem Neonatal do Estado de Minas Gerais (PNTN-MG). As crianças receberam tratamento precoce, iniciados antes dos 2,5 meses de idade. A análise dos dados mostrou audição normal em 60 crianças (56,6%), enquanto 13 crianças (12,3%) apresentaram perda auditiva condutiva, quatro crianças (3,8%) apresentaram perda auditiva neurossensorial e 29 crianças (27,4%) apresentaram disfunção auditiva central. Houve



associação entre problemas auditivos e déficits de linguagem (55). Outro estudo em Minas, 30.808 crianças (cerca de 97% dos nascidos vivos) foram rastreadas e 20 foram identificadas com toxoplasmose congênita. Das 20 crianças, 19 foram avaliadas por testes auditivos, sendo quatro com comprometimento neurossensorial (21,1%). Entre as crianças com déficit neurossensorial (n = 4), a perda auditiva foi grave e profunda em uma, moderada em uma e leve em duas crianças; e assimétrico em apenas uma das crianças com envolvimento bilateral. Na presente investigação, dentre as 16 crianças tratadas adequadamente, duas apresentaram déficit auditivo, mas apenas uma apresentou uma importante perda funcional (32).

Envolvimento do sistema nervoso central e avaliação neurológica

Em um estudo envolvendo 56 crianças, ao 1 ano de idade, as calcificações diminuíram ou se resolveram em 30 (75%) e permaneceram estáveis em 10 (25%) desses bebês tratados. Dez (33%) dos 30 bebês cujas calcificações diminuíram e sete (70%) dos 10 bebês com calcificações estáveis receberam tratamento antimicrobiano menos intensivo do que os outros bebês tratados. Um pequeno número de crianças que não foram tratadas ou tratadas por um mês ou menos tiveram calcificações intracranianas que aumentaram ou permaneceram estáveis durante o primeiro ano de vida (56) (Tabela 3).

TABELA 3. ESTUDOS QUE AVALIARAM A EFICÁCIA DO TRATAMENTO DE RECÉM-NASCIDOS COM TOXOPLASMOSE CONGÊNITA PARA O DESFECHO DE SEQUELAS NEUROLÓGICAS

Estudo	População	Período avaliado	Resultados
Guerina 1994 (60)	50 bebês	0-6 anos	25% ^{oo} com níveis elevados de proteína (100 a 569 mg/dl). 46 submetidos à tomografia computadorizada do crânio: 20% com calcificações intracranianas no córtex cerebral ou nas regiões periventriculares (ou ambas) e 2% ventriculomegalia
Roizen 1995 (48)	36 bebês	0-10 anos	6 com convulsões perinatais, 2 desenvolveram novas convulsões aos 3 e 5 anos de idade. As anormalidades tonais e motoras normalizaram ao 1 ano de idade em 12/ 20 lactentes. 23/29 (79%) tinham MDI de 102 ± 22 (59 a 140)
Patel 1996 (56)	56 crianças	0-1 ano	40 com calcificações intracranianas, após 1 ano, as calcificações diminuíram ou se resolveram em 30 (75%) e permaneceram estáveis em 10 (25%). 2 não tratados tiveram aumento das calcificações intracranianas
McLeod 2006 (49)	120 bebês	0-1 ano	24 crianças sem doença neurológica: (1) resultados cognitivos e neurológicos anormais em todos, exceto uma criança (4%), (2) diminuição do intervalo no QI (≥15 pontos) em 4% das crianças (1/24). Tratamento de 96 crianças com TC grave: (1) resultados neurológicos e/ou cognitivos anormais em 27%



das crianças (18/66), (b) diminuição do intervalo no QI (≥ 15 pontos) em 16 % de crianças (9/55)

∞ 32 submetidos à avaliação do líquido cefalorraquidiano

Manifestações oculares

Um estudo envolvendo 76 recém-nascidos tratados com pirimetamina e sulfadiazina por aproximadamente um ano e 18 indivíduos não tratados durante o primeiro ano de vida (pacientes históricos), mostrou que cicatrizes coriorretinianas foram os achados oculares mais comuns em todos os pacientes (58% dos pacientes tratados e 82% dos pacientes históricos). Cicatrizes maculares estavam presentes em 54% dos pacientes tratados e em 76% dos pacientes históricos. A acuidade visual na presença de lesões maculares variou de 20/20 a 20/400. Dos pacientes acompanhados a partir do período do recém-nascido e tratados, 29% apresentaram deficiência visual bilateral, com acuidade visual para o melhor olho menor que 20/40. Houve recorrências em ambos os tratados (13%, 7/54) e pacientes históricos previamente não tratados (44%, 8/18) (57) (Tabela 4).

TABELA 4. ESTUDOS QUE AVALIARAM A EFICÁCIA DO TRATAMENTO DE RECÉM-NASCIDOS COM TOXOPLASMOSE CONGÊNITA PARA O DESFECHO DE MANIFESTAÇÕES OCULARES

Estudo	População	Período avaliado	Resultados
Mets 1997 (57)	76 recém-nascidos	0-1 ano	Cicatrizes coriorretinianas (58% dos tratados e 82% dos históricos não tratados). Cicatrizes maculares (54% tratados; 41% eram bilateral; 76% dos históricos; 23% eram bilaterais). Acuidade visual na presença de lesões maculares variou de 20/20 a 20/400. Houve recorrências em tratados (13%, 7/54) e históricos não tratados (44%, 8/18)
Villena 1998 (58)	78 crianças	0-2 anos	1 ano de tratamento (Grupo 1: 47 crianças), 2 anos com ou sem terapia pré-natal (Grupo 2, 19 crianças e Grupo 3, 12 crianças). Coriorretinite ocorreu em 23% dessas 78 crianças. Quatro crianças apresentavam cegueira unilateral, 1 apresentava crises epilépticas leves e 1 apresentava retardo psicomotor. A menor taxa de sequelas ocorreu nos Grupos 2 e 3.
Kieffer 2002 (59)	46 crianças	0-1 ano	5 crianças com coriorretinite durante o tratamento e 2 após. Após 27,1 meses, as crianças (21,7% IC95% 12,1-35,9) apresentaram pelo menos uma lesão ocular
Binquet 2003 (60)	327 crianças	0-14 anos	79 /327 (24%) tiveram pelo menos uma lesão retinocoroidal. Não foi observado comprometimento bilateral da acuidade visual. O risco de uma criança desenvolver doença ocular era maior quando as mães eram infectadas no início da gravidez e quando a TC era diagnosticada antes ou no momento do nascimento
Brézin 2003 (61)	18 crianças de mães infectadas antes das 25 semanas de gestação		Idade média 4,5 anos. Acuidade visual diminuiu em 1 criança, com lesões maculares e periféricas bilaterais extensas. Cicatriz do polo posterior foi observada 4 crianças. Lesões periféricas foram observadas em 5 crianças. Ambos os olhos estavam normais em 11/18 (61%) das crianças



Wallon 2004 (62)	327 crianças	6 anos	79 (24%) com pelo menos 1 lesão retinocoroidal. 23 (29%) pelo menos 1 novo evento foi diagnosticado até 10 anos após a detecção das primeiras lesões: reativação de uma lesão (1 caso), nova lesão (19 casos), ou ambos (3 casos). 55 tiveram lesões em um olho; 45 com dados de acuidade visual disponíveis, 24 tiveram lesões nos dois olhos
McLeod 2006 (49)	120 bebês	0-1 ano	Tratamento de 24 crianças sem doença neurológica: comprometimento da visão em 15% das crianças (2/13) e recorrências de doenças oculares em 9% das crianças (1/11). Tratamento de 96 crianças com TC grave: comprometimento da visão em 85% das crianças (47/55) e recorrência de doença ocular em 36% das crianças (17/47)
Phan 2008 (63)	132 crianças	0-1 ano	108 foram avaliadas. 34/108 (31%; IC95%23%-41%) desenvolveram pelo menos 1 lesão coriorretiniana. 15 (14%) desenvolveram novas lesões centrais e 27 (25%) tinham novas lesões detectadas periféricamente. 10 (9%) tiveram mais de 1 ocorrência de novas lesões em desenvolvimento e 13 (12%) tiveram novas lesões em ambos os olhos. Dos que desenvolveram novas lesões, 14 (41%) o fizeram com 10 anos ou mais
Faucher 2012 (64)	127 crianças	0-1 ano	24 (18,9%) apresentaram lesões oculares com comprometimento visual em oito casos. 11 (8,7%) apresentaram lesões oculares ao nascimento. 16 (12,6%) desenvolveram lesões oculares durante o acompanhamento

Toxicidade do tratamento

Ben-Harari, Goodwin e Casoy avaliaram por revisão sistemática da literatura, o perfil de segurança do tratamento à base de pirimetamina para as três principais manifestações de Toxoplasma: encefalite toxoplásmica, toxoplasmose ocular e toxoplasmose congênita. A pesquisa identificou 13 estudos com um total de 929 lactentes, que relataram eventos adversos (EAs) associados ao tratamento à base de pirimetamina para TC. Os regimes de tratamento para esses estudos variaram, mas todos continham pirimetamina, sulfonamida e ácido fólico, ácido folínico ou leucovorina. Entre esses estudos, a prevalência variou de 1,7 a 45,8% para neutropenia, de 0,8 a 50,0% para anemia, de 6,9 a 7,7% para trombocitopenia e foi de 26,2% para eosinofilia. A descontinuação ocorreu em 13,6% (82/603). O intervalo na prevalência de náusea e/ou vômito foi de 0,8-10,8%, e a incidência de diarreia foi de 6,2%. Outros EAs relatados em bebês foram reação/hipersensibilidade alérgica, bilirrubina elevada, agitação, distúrbio múltiplo do sangue e hepatite. A prevalência desses EAs foi <15% (variação de 1,9 a 13,8%) (65).

2.3. Profilaxia e fatores de risco



Existem três estratégias principais para o controle da toxoplasmose congênita: triagem pré-natal e neonatal e educação em saúde. A abordagem educacional é uma medida capaz de prevenir a infecção entre mulheres grávidas (4). A profilaxia deve ser baseada em medidas que reduzam ao máximo o risco de transmissão da doença, tendo em vista as formas do *T. gondii* relacionadas com a transmissão. Em gestantes é recomendado:

- Ingerir carne bem cozida (67º C por 10 minutos).
- Não experimentar carne crua.
- Congelar produtos cárneos (- 18º C por 7 dias).
- Ingerir embutidos frescos bem cozidos.
- Lavar, com água e sabão, os utensílios (faca, tábua) utilizados no preparo de carnes.
- Lavar bem as frutas e verduras, esfregando em água corrente.
- Proteger os alimentos de moscas e baratas.
- Ingerir apenas água tratada ou fervida.
- Ferver e pasteurizar leite de cabra antes do consumo. O leite de cabra *in natura* é considerado uma importante fonte de infecção de *T. gondii* para o homem, porém o risco de se adquirir a toxoplasmose por ingestão de leite bovino é considerado mínimo. A infecção congênita por ingestão de leite de cabra não pasteurizado ocorre principalmente no meio rural.
- Lavar as mãos após mexer na terra ou areia.
- Se tiver gato:
 - Não o alimente com carne crua.
 - Peça para outra pessoa retirar as fezes do animal diariamente

O conhecimento dos fatores de risco associados à TC é importante para o sucesso de programas de controle da doença, no entanto, há poucos estudos no Brasil sendo em sua maioria realizado com base na prevalência. Menor escolaridade das mães, menor renda, maior percentual de mães adolescentes, mais de uma gestação, ingestão de carne crua ou mal cozida, contato com o solo, residência rural e relatos de precariedade de condições de vida tem sido descritos como fatores associados à doença (4,66,67). Contato com gatos ou cães foram altamente associados à toxoplasmose (68).



3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA AVALIADA

Tipo: Diagnóstico da toxoplasmose congênita através da pesquisa de anticorpos IgM anti-Toxoplasma gondii no sangue colhido em papel filtro para o teste de triagem neonatal biológica (Teste do Pezinho)

O marcador sorológico mais utilizado na detecção de toxoplasmose congênita é o anticorpo antitoxoplasma da classe IgM, uma imunoglobulina com estrutura pentamétrica que está presente na fase aguda da doença. Existem diferentes técnicas imunológicas preconizadas para o diagnóstico sorológico da toxoplasmose, a saber: técnica de Sabin-Feldman, a Imunofluorescência Indireta (IFI), a Hemaglutinação (HA), a fixação de complemento (FC), o *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), variações da técnica original do ELISA, o ELISA de captura, o *Microparticle Enzyme Immunoassay* (MEIA) e o *Enzyme-Linked Fluorescent Assay* (ELFA), *Imunoblot* e ensaios de aglutinação (*Immunosorbent agglutination assay*, ISAGA) (36,69).

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas sobre acurácia, além de dados econômicos de impacto orçamentário e custo-efetividade, da inclusão do diagnóstico da toxoplasmose congênita através da pesquisa de anticorpos IgM anti-Toxoplasma gondii no sangue colhido em papel filtro para o teste de triagem neonatal biológica (Teste do Pezinho).

A toxoplasmose congênita ou suas sequelas podem ser evitadas pela prevenção primária, pela triagem sorológica pré-natal e ainda pela triagem neonatal, seguida por tratamento antimicrobiano de gestantes e recém-nascidos infectados, para evitar danos clínicos (36). Fatores como incidência de toxoplasmose congênita, taxa de transmissão vertical, eficácia do tratamento e diagnóstico em bebês infectados congenitamente são fatores determinantes para o sucesso de triagem de toxoplasmose.

A metodologia adotada foi uma revisão ampla da literatura. Esta revisão foi realizada para fornecer uma compreensão mais abrangente do problema de saúde. No geral, a construção da revisão percorreu seis etapas: 1) identificação do tema e seleção da questão de pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/ categorização dos estudos; 4) avaliação dos



estudos incluídos na revisão; 5) interpretação dos resultados e 6) apresentação da revisão/síntese do conhecimento (70).

Com base na pergunta PICO estruturada na tabela abaixo, foi realizada uma busca ampla na literatura, por estudos publicados até 07 de setembro de 2019, nas bases de dados: Medline (PubMed), Embase e Lilacs. Adicionalmente, busca manual de outros estudos foi realizada nas referências dos estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade. Para a busca na base de dados PubMed e Embase, utilizou-se termos descritores *MeSH (Medical Subject Headings)* e, na Lilacs, os termos Decs (Descritores em Ciências da Saúde) combinados com palavras textuais com o objetivo de aumentar a sensibilidade da busca. As estratégias de buscas estão descritas no Anexo 1.

TABELA 5. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Neonatos
Intervenção (tecnologia)	Ampliação do uso do teste do pezinho para a detecção da toxoplasmose congênita
Comparação	Não fazer rastreamento e triagem pré-natal
Desfechos (Outcomes)	Diminuição da taxa de transmissão vertical, prevenção dos sintomas neonatais e mortalidade neonatal
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, estudos de coortes, descritivos e avaliações econômicas

Pergunta: A triagem neonatal utilizando o teste de rastreamento da toxoplasmose congênita através da pesquisa de anticorpos IgM anti-Toxoplasma gondii no sangue colhido em papel filtro é eficiente o suficiente para modificar as condutas e os desfechos imediatos e em longo prazo nos pacientes diagnosticados? Caso afirmativo, a que custo para o Sistema Único de Saúde do Brasil?

Os critérios de inclusão dos artigos definidos, para a presente revisão foram: revisões sistemáticas; estudos de coorte; estudos com delineamento de pesquisa quase experimental; descritivos e artigos que retratassem programas de triagem neonatal e pré-natal no Brasil e no mundo.

A apresentação dos dados se limitou em informações descritivas e resumo narrativo, em virtude da heterogeneidade dos artigos e dos assuntos tratados.



4.1 DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO EM NEONATOS

O diagnóstico de infecção por toxoplasmose congênita no recém-nascido geralmente é feito sorologicamente. Os anticorpos IgG maternos presentes no recém-nascido podem refletir infecções passadas ou recentes na mãe, por esse motivo, testes para detecção de anticorpos IgA e IgM são comumente empregados para o diagnóstico de infecção no recém-nascido. A IgA específica para o toxoplasma nem sempre é necessária para o diagnóstico de infecção congênita, mas geralmente é útil e é realizada rotineiramente em conjunto com a IgM em alguns laboratórios de referência. O teste sorológico geralmente deve ser realizado o mais rápido possível após o nascimento. No entanto, quando o teste é realizado nos primeiros 5 a 10 dias de vida, pode ser necessário repetir o teste para excluir falsos positivos (71).

No SUS já está incluído diagnóstico imunoenzimático para detecção de anticorpos IGM por meio do procedimento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais - OPM do SUS: 02.02.03.087-3 - PESQUISA DE ANTICORPOS IGM ANTITOXOPLASMA.

Para a detecção de Toxoplasma IgM os métodos mais comumente usados são: ISAGA-IgM, ensaio imunoenzimático de captura de IgM (ELISA-IgM), ELFA e MEIA (72). O ISAGA-IgM é considerado o método de escolha para a detecção de Toxoplasma IgM em lactentes com menos de 6 meses de idade por sua sensibilidade geral mais alta em comparação aos ensaios ELISA e variações de ELISA (73).

Para avaliar o desempenho dos testes diagnósticos para detecção de toxoplasmose congênita em filhos de mães contaminadas, foi realizada uma busca abrangente na literatura nas bases de dados Embase e Medline (via Pubmed) e as estratégias de busca utilizadas estão descritas no quadro abaixo. Foram incluídos estudos que avaliaram o desempenho do teste em crianças até três meses de idade, período em que, num programa de triagem neonatal, elas já teriam sido avaliadas. Foram excluídos estudos cuja amostra tenha sido proveniente de sangue do cordão umbilical. Apenas a abordagem sorológica para o diagnóstico foi avaliada.

QUADRO 5. ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADA NAS BASES DE DADOS CIENTÍFICAS



Base de dados	Estratégia de busca	Estudos recuperados
Medline (via Pubmed)	(((((("toxoplasmosis, congenital"[Text Word]) OR "congenital toxoplasmosis"[Title/Abstract]) OR "congenital toxoplasma gondii infection"[Text Word])) AND ("serologic test" OR "diagnosis")) AND (((("immunoglobulin m" OR "igm"))	408
Embase	('congenital toxoplasmosis'/exp OR 'congenital toxoplasma gondii infection' OR 'congenital toxoplasma infection' OR 'congenital toxoplasmosis' OR 'toxoplasmosis, congenital') AND ('serodiagnosis'/exp OR 'immunodiagnosis' OR 'immunologic diagnosis' OR 'serodiagnosis' OR 'serologic diagnosis' OR 'serologic test' OR 'immunoglobulin m'/exp OR 'igm' OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy')	893

Ao todo foram recuperados 1301 estudos sendo 350 duplicatas. Após a análise por título e resumo foram selecionados 40 estudos para leitura completa. Dos 40 estudos analisados criteriosamente, foram incluídas 16 referências. Dos estudos incluídos foram extraídos os métodos diagnósticos utilizados, dados de sensibilidade e especificidade, e os valores preditivos positivos e negativos, esses últimos foram coletados apenas se a informação estivesse nos estudos. Devido à maior quantidade de dados publicados foram metanalisados os resultados dos testes ELISA, ISAGA, IFI e ELIFA, no entanto não foi possível realizar uma análise comparativa direta pois os estudos não apresentavam comparador comum e a metodologia destes era bastante heterogênea. A metanálise apresenta os dados sumarizados considerando toda a população dos estudos que foram testadas com a técnica diagnóstica avaliada.

O teste IFI foi avaliado em dois estudos onde foram testados 1038 pacientes. A sensibilidade global do teste foi de 11,3% (IC95% 7,5-16,7%) e uma especificidade de 100% (IC95% 0-100%) (Figura 1).



FIGURA 1. FLOREST PLOT DO DIAGNÓSTICO POR IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA (IFI)

A avaliação da qualidade dos estudos foram avaliados pelo sistema GRADE de acordo com as Diretrizes Metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica o MS (74). O julgamento do risco de viés foi realizado de acordo com os domínios do QUADAS-2. Na tabela 6 estão descritos os resultados e qualidade da evidência do IFI.

TABELA 6. SUMÁRIO DE RESULTADOS DO TESTE DE IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA (IFI) PARA DETECÇÃO DE TOXOPLASMOSE CONGÊNITA



Sensibilidade combinada: 0.11 (95% CI: 0.07 para 0.17) | Especificidade combinada: 1.00 (95% CI: 0.10 para 1.00)

Resultado do teste	Number of results per 100.000 patients tested (95% CI)			Número de participantes (estudos)	Certainty of the Evidence (GRADE)
	Prevalência 0.033% Comumente visto em	Prevalência 0.06% Comumente visto em	Prevalência 0.2% Comumente visto em		
Verdadeiros-positivos	4 (2 para 6)	7 (5 para 10)	23 (15 para 33)	206 (2)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}
Falsos-negativos	29 (27 para 31)	53 (50 para 55)	177 (167 para 185)		
Verdadeiros-negativos	99967 (9997 para 99967)	99940 (9994 para 99940)	99800 (9980 para 99800)	832 (2)	⊕⊕○○ BAIXA ^{a,b}
Falsos-positivos	0 (0 para 89970)	0 (0 para 89946)	0 (0 para 89820)		

CI: Intervalo de confiança

Explicações

a. Amostra de pacientes não aleatória. Não foi comparado com um teste de referência.

b. intervalo de confiança largo para as estimativas avaliadas

O teste ELISA foi avaliado em quatro estudos com 481 pacientes. A sensibilidade global do teste foi de 67% (IC95% 42,4-84,9%) e uma especificidade de 96,8% (IC95% 25,4-100%) (Figura 2).

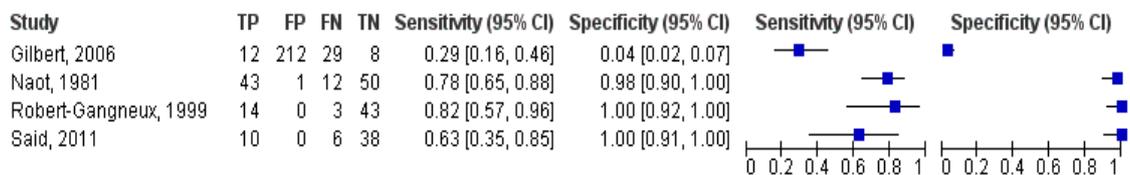


FIGURA 2. FLOREST PLOT DO DIAGNÓSTICO POR ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA)

A evidência de acurácia do teste ELISA foi considerada de baixa qualidade e, considerando uma prevalência de 6/10.000 nascidos vivos, para cada 100.000 pacientes poderá ter 20 falsos negativos, variando de 9 a 35/100.000 (Tabela 7).

TABELA 7. SUMÁRIO DE RESULTADOS DO TESTE DE IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA (IFI) PARA DETECÇÃO DE TOXOPLASMOSE CONGÊNITA

Sensibilidade combinada: 0.67 (95% CI: 0.42 para 0.85) | Especificidade combinada: 0.97 (95% CI: 0.25 para 1.00)

Resultado do teste	Number of results per 100.000 patients tested (95% CI)			Número de participantes (estudos)	Certainty of the Evidence (GRADE)
	Prevalência 0.033% Comumente visto em	Prevalência 0.06% Comumente visto em	Prevalência 0.2% Comumente visto em		
Verdadeiros-positivos	22 (14 para 28)	40 (25 para 51)	134 (85 para 170)	129 (4)	⊕⊕○○ BAIXA ^{a,b}
Falsos-negativos	11 (5 para 19)	20 (9 para 35)	66 (30 para 115)		



Verdadeiros-negativos	96768 (25392 para 99967)	96742 (25385 para 99940)	96606 (25349 para 99800)	352 (4)	⊕⊕⊕○ BAIXA ^{a,b}
Falsos-positivos	3199 (0 para 74575)	3198 (0 para 74555)	3194 (0 para 74451)		

CI: Confidence interval

Explicação

a. Amostra de pacientes não aleatória. Não foi comparado com um teste de referência.

b. intervalo de confiança largo para as estimativas avaliadas

O teste que apresentou maior desempenho foi o ISAGA (*immunosorbent agglutination assay*) com a sensibilidade global de 85,8% (IC95% 76,4-91,9) e a especificidade de 93,4 (IC95% 80,6-98) (Figura 3). A evidência foi considerada de moderada qualidade e, considerando uma prevalência de 6/10.000 nascidos vivos, para cada 100.000 pacientes poderá ter 9 falsos negativos, variando de 5 a 14/100.000 (Tabela 8).

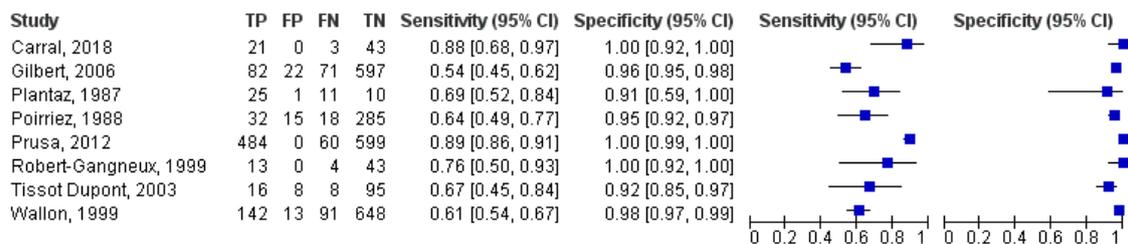


FIGURA 3. FLOREST PLOT DO DIAGNÓSTICO POR IMMUNOSORBENT AGGLUTINATION ASSAY (ISAGA)

TABELA 8. SUMÁRIO DE RESULTADOS DO TESTE DE IMMUNOSORBENT AGGLUTINATION ASSAY (ISAGA) PARA DETECÇÃO DE TOXOPLASMOSE CONGÊNITA

Sensibilidade combinada: 0.86 (95% CI: 0.76 para 0.92) | Especificidade combinada: 0.93 (95% CI: 0.81 para 0.98)

Resultado do teste	Number of results per 100.000 patients tested (95% CI)			Número de participantes (estudos)	Certainty of the Evidence (GRADE)
	Prevalência 0.033% Comumente visto em	Prevalência 0.06% Comumente visto em	Prevalência 0.2% Comumente visto em		
Verdadeiros-positivos	28 (25 para 30)	51 (46 para 55)	171 (153 para 184)	1081 (8)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^{a,b}
Falsos-negativos	5 (3 para 8)	9 (5 para 14)	29 (16 para 47)		
Verdadeiros-negativos	93369 (80573 para 97968)	93344 (80552 para 97941)	93213 (80439 para 97804)	2379 (8)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^{a,b}
Falsos-positivos	6598 (1999 para 19394)	6596 (1999 para 19388)	6587 (1996 para 19361)		

CI: Confidence interval

Explicação

a. Amostra de pacientes não aleatória. Não foi comparado com um teste de referência.



O ELFA apresentou uma sensibilidade geral de 55,3% (IC95% 20,5-83,1%) e uma especificidade de 99,9% (IC95% 43,2-100%) (dados não mostrados).

Outros testes diagnósticos com resultados inferiores às descritas acima foram avaliados e apresentaram sensibilidades variando de 40 a 61% e especificidade de 25,4 a 60,9% (Tabela 9).

TABELA 9. VISÃO GERAL DA SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DOS TESTES SOROLÓGICOS PARA TOXOPLASMA NO PERÍODO NEONATAL

Estudo	Teste	Sensibilidade	Especificidade	Referências
Pinon, 2001	EIA-M	61,9%	88,8%	(75)
Pinon, 2001	Immunoblotting - M	56,7%	100%	
Naot, 1981	IFA IgM	25,4%	100%	(76)
Rodrigues, 2009	IFAT-IgM	59,6%	91,7%	(77)
Rodrigues, 2009	MEIA-IgM	60,90%	100%	(77)
Capobiango, 2016	Quimioluminescência	40,0% (16,3-67,6%)	100,0% (89,1-100%)	(78)
Machado, 2010	Western Blot	54,8%	94,7%	(79)

O ISAGA foi o teste mais sensível e mais específico que o ELISA IgM, e tem sido utilizado efetivamente para o diagnóstico de infecção congênita. Devido à sua alta sensibilidade, o ISAGA detecta anticorpos IgM mais cedo após a infecção aguda adquirida (por exemplo, 1 a 2 semanas) do que outros testes para anticorpos IgM (7). O ISAGA não requer o uso de um conjugado enzimático e é tão simples de executar quanto o teste de aglutinação direta, sendo a leitura do resultado realizado da mesma maneira. No entanto os dados de acurácia acima mostrados devem ser interpretados com cautela pois não foram encontrados estudos comparativos de braços semelhantes para que fosse realizado uma metanálise afim de verificar qual método é melhor, sendo realizado uma síntese de dados de braço único para estimar uma acurácia global.

De acordo com Remington et al. (2006) (7), os seguintes critérios podem ser utilizados para fazer o diagnóstico da toxoplasmose congênita:

- 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.
- IgG positiva além dos 12 meses de idade - A persistência da IgG anti- Toxoplasma com um ano de idade (quando a IgG materna adquirida por via transplacentária deveria ter desaparecido) é considerada o padrão ouro e é diagnóstico de toxoplasmose congênita.



- 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.

4.2 PROGRAMAS DE TRIAGEM NEONATAL NO BRASIL

Visando a diminuição da infecção materno-fetal a triagem pré-natal é realizada em várias regiões do Brasil e no mundo (80–82). Segundo Mitsuka-Breganó (72), várias são as vantagens da triagem pré-natal universal no início da gestação, sendo elas: a) possibilidade de realização da orientação sobre as medidas de prevenção em mães soronegativas; b) identificação das gestantes com infecção aguda assintomática com início do tratamento em tempo adequado; c) aumento dos cuidados com o feto e o neonato; d) detecção da soroconversão materna por meio do monitoramento sorológico das gestantes inicialmente soronegativas; e) identificação de gestantes com infecção crônica e que não trazem risco para o feto. No entanto várias dificuldades podem surgir com este tipo de triagem, como custo, adesão ao pré-natal regular, cobertura insuficiente de mulheres testadas no pré-natal, principalmente nas populações mais vulneráveis e eficiência do sistema. Bueno e colaboradores investigaram as dificuldades observadas em um centro de referência no diagnóstico e manejo de gestantes com toxoplasmose. A maioria das gestantes foram encaminhadas já no segundo ou terceiro trimestre de gestação (91,2%) e por serviços públicos de saúde (81,3%). O tempo médio de demora na coleta de sangue para os testes sorológicos no pré-natal foi de 113,4 dias. Houve demora média de 52,1 dias para o encaminhamento e 160,6 dias para o início do tratamento. Mulheres mais jovens ($P=0,03$) e aquelas provenientes do sistema público de saúde ($P<0,000$) foram encaminhadas mais tardiamente. O tratamento foi iniciado na origem em apenas 16% das gestantes, e 5% destas não receberam a dose preconizada de espiramicina $n(83)$.

Portanto, a triagem neonatal poderia diagnosticar os casos de toxoplasmose congênita em crianças de mães que não realizam o pré-natal regularmente, bem como os casos em que a gestante adquire infecção após a realização da última sorologia, fase em que a taxa de transmissão fetal é maior (31,84)



A triagem neonatal consiste no diagnóstico da infecção pela detecção de IgM específico para o toxoplasma no teste de triagem neonatal ou "teste do pezinho". O objetivo do rastreamento de rotina em recém-nascidos é identificar casos de toxoplasmose congênita antes do início da sintomatologia grave, prevenir a mortalidade e minimizar as incapacidades (36,69).

No Brasil, a triagem neonatal é realizada rotineiramente no Distrito Federal (DF) desde 2008, onde vigora o teste do pezinho de modalidade ampliada, incluindo a toxoplasmose congênita (Programa de Triagem Neonatal do Distrito Federal)^{vii}. Estima-se que são realizados 47.000 exames/ano no DF^{viii}. Em uma análise de cinco anos do programa, 223.836 neonatos foram rastreados sendo identificado 93 com TC (85).

A inclusão da toxoplasmose no teste de pezinho, complementar à triagem materna, no Brasil, foi sugerida por vários especialistas (26,29,30,50,86).

Lago e colaboradores avaliou a prevalência de toxoplasmose congênita em recém-nascidos atendidos pelo SUS em Porto Alegre, utilizando triagem neonatal para IgM específica para *Toxoplasma gondii* e investigou também se os casos detectados por essa abordagem poderiam ter sido identificados pelo rastreamento pré-natal de anticorpos contra *T. gondii*, realizado na mesma população. Entre 10.000 lactentes incluídos, sete amostras de papel de filtro foram positivas e a TC foi confirmada em seis pacientes. Destes, dois bebês foram identificados apenas por triagem neonatal. Os autores observaram que a triagem neonatal identificou casos de infecção não detectados pela obtenção de apenas uma ou duas amostras de soro de mulheres grávidas para sorologia de *T. gondii*, principalmente quando a infecção foi adquirida no final da gravidez. Assim, concluíram que a sorologia materna no parto e a triagem neonatal foram especialmente úteis na identificação de bebês com TC quando a mãe não recebeu testes sorológicos pré-natais regulares ou atendimento pré-natal (30).

Já Carvalheiro et al. 2004, ao analisar TC em 15.162 neonatos utilizando um ensaio de imunocaptura enzimática por IgM fluorométrico testadas encontrou que 61,5% dos resultados confirmados da triagem neonatal positiva foram falso-positivos (29). Outros pesquisadores, usando o mesmo teste e critérios de diagnóstico, relataram também resultados falso-positivos (84,87,88). Várias razões podem explicar o baixo rendimento de detecção da triagem de IgM. O uso de um método indireto no qual a IgG materna compete pelos locais de ligação ao antígeno

^{vii} LEI Nº 4.190, DE 06 DE AGOSTO DE 2008. DODF de 11.08.2008.

^{viii} Comunicação pessoal



com a IgM do recém-nascido presente na circulação em quantidades muito mais baixas e a ausência de IgM específica em alguns recém-nascidos como resultado do tratamento da mãe durante a gravidez são alguns dos pontos apontados por especialistas (53,84).

Segundo Neto e colaboradores, embora a eficácia a longo prazo do tratamento da TC não tenha sido bem documentada, tendo em vista a disponibilidade de diagnósticos confiáveis, logística funcional e criação de redes para triagem, a natureza insidiosa das sequelas e a prevalência muito alta da doença, a triagem neonatal para TC deve ser considerada como uma alternativa a nenhuma triagem (84). Em outro estudo do mesmo autor, na triagem para TC, 195 neonatos tiveram diagnóstico confirmado e 105 (53,8%) apresentaram IgM específica. A porcentagem de falsos positivos foi de 0,16%. Os autores pontuaram que os testes para IgM específica mostram uma melhor relação custo-benefício se incluídos nos programas de triagem neonatal e usar o programa existente de triagem no país, a inclusão de toxoplasmose congênita, em áreas endêmicas aumentaria o custo do programa para aproximadamente US\$ 1,50 por teste (26).

Guerina et al. 1994 também discutiram sobre os custos da triagem neonatal para toxoplasmose congênita. Segundo os autores os custos desta triagem são relativamente baixos porque o programa utiliza os sistemas de coleta e processamento de amostras já existentes para a triagem de outras doenças em recém-nascidos. Os custos adicionais de laboratório e pessoal de triagem e acompanhamento de aproximadamente 100.000 crianças por ano para infecção por toxoplasma totalizam US\$220.000, ou menos de US\$ 30.000 por criança identificada. Considerando os custos financeiros e sociais da criação de uma única criança com deficiência visual ou intelectual, a relação custo-benefício parece ser favorável (50).

Uma triagem neonatal com cobertura de 95% realizada em Minas Gerais encontrou uma prevalência de 1/770 nascidos vivos. Os autores discutiram que esta estratégia de triagem oferece vantagens por ter menor custo e relativa simplicidade (34).

Não foram encontrados estudos nacionais que avaliassem a efetividade do rastreamento neonatal universal para TC. A maioria teve como objetivo avaliar a prevalência da doença, apresentando apenas discussões sobre os benefícios da triagem. A triagem neonatal, quando adotada como medida única, é responsável apenas pelo tratamento do neonato, deixando de tratar a mãe. O benefício principal da triagem é que na ausência de tratamento materno, considerando que a maioria das infecções são subclínicas e essas crianças, se não



tratadas, podem apresentar complicações neurológicas e/ou oculares tardiamente, portanto um diagnóstico precoce proporcionaria um prognóstico significativamente melhor. Além disso as técnicas diagnósticas disponíveis são relativamente de fácil execução e possuem uma sensibilidade e especificidade de cerca de 80%. O uso do papel filtro como forma de transporte de sangue para posterior utilização no diagnóstico sorológico da toxoplasmose tem sido estudado por alguns autores (53,89) com sucesso, identificando mais de 75% dos recém-nascidos de mães não tratadas (90), o que tornaria viável a realização da triagem neonatal para essa infecção quando não há triagem pré-natal.

4.3 PROGRAMAS DE TRIAGEM NEONATAL NO MUNDO

As estratégias de prevenção da toxoplasmose, adotadas pelos vários sistemas públicos de saúde, não são uniformes entre os vários países e nem mesmo dentro de um país. A triagem neonatal foi adotada na Polônia (91), Dinamarca (90) e em algumas cidades dos EUA, países com baixa prevalência de toxoplasmose congênita. Países com alta incidência da infecção, como a França, a Áustria e a Eslovênia, adotaram a triagem pré-natal para diagnóstico da TC. No Reino Unido, onde a toxoplasmose congênita é considerada rara, não há qualquer programa de triagem sorológica universal. Nos EUA recomendam que seja realizada a triagem neonatal, pois a incidência da TC é igual ou superior a de outras doenças metabólicas e genéticas (fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, hiperplasia da adrenal congênita), para as quais a triagem neonatal é obrigatória em muitos estados americanos (92).

Schmidt e colaboradores avaliaram o programa de triagem neonatal de toxoplasmose congênita da Dinamarca por quatro anos. A prevalência de infecção congênita por toxoplasma no nascimento foi de 2,1 por 10.000 nascidos vivos, número bem inferior que o Brasil (3,3 a 13/10.000). Segundo os autores a triagem neonatal para toxoplasmose congênita é viável, mas os dados são limitados. Também apontaram que um programa nacional para toxoplasmose congênita, em oposição a um programa de triagem pré-natal, é uma solução possível em uma área de baixa endemia (93). Petersen e colaboradores também concluíram que triagem neonatal



é viável em áreas com baixo risco de infecção congênita onde a triagem pré-natal não será aplicável (94).

O programa de triagem neonatal dinamarquês iniciou em 1999 e foi encerrado em 2007. Seu encerramento se deu, pois, de acordo com Röser et al. 2010, se tornou aparente que nenhum benefício do tratamento foi demonstrado. No entanto, os autores apontam que os resultados podem ser comparáveis com outros países de baixa endemia com cepas semelhantes de *T. gondii*, e que a triagem e o tratamento neonatal podem oferecer resultados diferentes em regiões com alta prevalência ou diferentes cepas de *T. gondii* (95). Uma análise comparativa entre os casos de TC no Brasil e na Europa mostrou que a toxoplasmose congênita resultou em doença ocular mais frequente e mais grave no Brasil, havendo evidências indiretas de que essas diferenças podem estar relacionadas à predominância de genótipos virulentos do parasita (96).

Na Suécia, Evengård e colaboradores ressaltaram que devido à baixa incidência de infecção materna primária na população de gestantes, a triagem pré-natal para um pequeno número de mulheres e crianças não superaria o risco de efeitos colaterais do tratamento e do alto custo de uma triagem pré-natal. Contudo, os autores concluíram que a triagem neonatal seria claramente viável (87).

O Comitê Nacional de Triagem do Reino Unido, em 2016, revisou as evidências para a triagem pré-natal e neonatal para a infecção por toxoplasma e concluiu que a triagem neonatal é tecnicamente viável e não resultaria em uma carga excessiva de resultados falso-positivos, no entanto nenhum estudo comparativo avaliou se o tratamento pós-natal tem algum efeito sobre as manifestações clínicas em crianças infectadas e os efeitos adversos do tratamento são comuns. O Comitê concluiu que ensaios clínicos randomizados são necessários para determinar a eficácia do tratamento com antibióticos durante a infância nos sinais clínicos e na função do desenvolvimento (97).

Gomez-Marin et al. 2007 realizaram um estudo com RN de 11 hospitais comunitários de saúde pública da Colômbia. A prevalência de TC durante esse programa de triagem neonatal em foi de 0,62% (intervalo de confiança de 95% de 2,2 a 0,19). Os autores relatam que a triagem pré-natal são muito caras, portanto seriam uma estratégia atraente em países com menor renda. De acordo com os autores um grande número de mães (10–20%) não tiveram atendimento pré-natal e infecções congênitas poderiam ser detectadas apenas em recém-nascidos (98).



Na tentativa de avaliar a melhor estratégia para prevenção da toxoplasmose congênita, foram realizados estudos comparativos entre a triagem pré-natal e neonatal. Estudo prospectivo realizado na França em 165 gestantes que apresentaram soroconversão para toxoplasmose, no período de 1986-96, mostrou que a investigação durante o pré-natal identificou 75% dos casos de toxoplasmose congênita, a investigação neonatal (IgM e IgA) identificou 88% e a associação da triagem pré-natal e neonatal diagnosticou 98% das crianças infectadas (99).

5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Para determinar se a ampliação do teste de pezinho para TC pode ser econômico no Brasil, foi desenvolvido um modelo analítico de decisão usando o software TreeAge Pro Suite 2018 (TreeAge Software, Inc., Williamstown, MA, EUA), seguindo uma metodologia usada por Stillwaggon et al. 2011 e Prusa et al. 2017, que avaliaram custos sociais da toxoplasmose congênita no programa nacional de triagem pré-natal nos Estados Unidos e na Áustria, respectivamente (6,100).

O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (101). Para aumentar a transparência do estudo econômico realizado, as principais informações foram sumarizadas de acordo com o Relato de Avaliações Econômicas da Saúde (CHEERS) (102,103) (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**4).

QUADRO 6. CARACTERÍSTICAS DO MODELO DE ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.

Antecedentes e objetivos	A toxoplasmose congênita é uma doença infecciosa que resulta da transferência transplacentária do <i>Toxoplasma gondii</i> para o conceito, decorrente de infecção primária da mãe durante a gestação. Os recém-nascidos que apresentam manifestações clínicas podem ter sinais no período neonatal ou nos primeiros meses de vida. Esses casos costumam ter, com mais frequência, sequelas graves, como acometimento visual em graus variados, retardo mental, anormalidades motoras e surdez. A inclusão da toxoplasmose no teste de pezinho, complementar à triagem materna, no Brasil, foi sugerida por vários especialistas. Assim, a presente análise teve o objetivo de estimar os custos da ampliação do teste de pezinho para toxoplasmose congênita comparando-os com a triagem pré-natal recomendada pelo Ministério da Saúde e um cenário de nenhuma triagem.
População-alvo	Mães e crianças examinadas e tratadas para toxoplasmose congênita
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Triagem pré-natal Nenhuma triagem



Horizonte temporal	1 ano e 9 meses
Taxa de desconto	Não aplicada
Medidas de efetividade	Custo por nascimento, custo por sequela relacionada à toxoplasmose congênita evitada
Estimativa de custos	Custos médicos e não médicos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada (cenários) para determinar a robustez dos resultados dos parâmetros-chave.

6.5 População-alvo

O estudo incluiu mães e crianças até um ano de idade com risco de toxoplasmose congênita ou em tratamento.

6.6 Contexto e localização

O estudo visa estimar os custos envolvidos, bem como a relação de custo-efetividade, da ampliação do uso do teste do pezinho para a detecção da toxoplasmose congênita.

6.7 Perspectiva

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS).

6.8 Comparadores

Os comparadores utilizados na análise de custo-efetividade são:

- i. Nenhuma triagem: a opção “sem rastreamento materno e neonatal” pressupõe que nenhum rastreamento sistemático seja realizado durante a gravidez ou no período neonatal. Neste grupo, as crianças que apresentam toxoplasmose congênita clínica ao nascimento são tratadas da maneira prescrita na medida em que seus sintomas são reconhecidos.
- ii. Triagem pré-natal: para a triagem pré-natal foram considerados as recomendações dos manuais técnicos do Ministério da Saúde para gestação de baixo e alto risco para gestantes em regiões de alta endemicidade. O MS recomenda que se a gestante suscetível for proveniente de região de alta endemicidade, ela deverá ter rastreamento adicional, com pesquisa de anticorpos IgM e IgG a cada dois ou três meses, com método enzimático, para detectar uma possível infecção aguda durante a gravidez. O recém-



nascido cuja mãe teve diagnóstico de certeza de toxoplasmose adquirida na gestação foi submetido à investigação completa para o diagnóstico da toxoplasmose congênita (21,22).

- iii. Triagem neonatal: A Triagem Neonatal (TN), realizada por meio do Teste do Pezinho, tem o objetivo de rastrear e detectar patologias na população com idade de 0 a 30 dias. Para o rastreamento, foi utilizado o método de captura para pesquisa da IgM (evita os falsos positivos). Todo recém-nascido que teve diagnóstico confirmado de toxoplasmose congênita foi submetido à investigação completa, incluindo exame clínico e neurológico, exame oftalmológico completo com fundoscopia, exame de imagem cerebral (tomografia computadorizada) e exames hematológicos.

6.9 Horizonte temporal

O horizonte temporal foi de 1 ano e 9 meses que compreende o período da gestação e o acompanhamento por um ano do recém-nascido infectado.

6.10 Taxa de desconto

Não foi considerada a taxa de desconto pois o universo temporal de análise foi de um ano para cada população, como preconizado por diretrizes brasileiras (101).

6.11 Desfechos de saúde

Os desfechos foram expressos em unidade monetária (real, R\$) (104). Os resultados da toxoplasmose congênita foram selecionados com base nos dados clínicos descritos na literatura médica e por comunicação com especialistas em toxoplasmose.

6.12 Estimativa de recursos e custos

Os elementos dos custos diretos médicos e não médico de cada estratégia foram identificados de acordo com estudos identificados por busca não sistemática de literatura e validados por especialista em toxoplasmose. Também foi verificado os procedimentos mais realizados no ano de 2018 no Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS) para o CID 10 P37.1 Toxoplasmose congênita.



Os custos dos procedimentos para toxoplasmose congênita foram oriundos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais - OPM do SUS disponível no Software SIGTAP Desktop. Já os custos dos medicamentos foram extraídos do Banco de Preços em Saúde^{ix} e no Painel de Preços do Ministério da Economia^x.

O tratamento de crianças com TC consiste na administração de pirimetamina 2 mg/kg/dia por dois dias, após a posologia passa a ser de 1 mg/kg/dia por 2 meses (ou 6 meses, dependendo da intensidade) e depois, 1mg/kg/dia, 3x/semana por um ano. A dose recomendada de sulfadiazina é de 100mg/kg/dia divididos em duas doses diárias, durante um ano. Já o folinato de cálcio a posologia é de 10 mg/dia, três vezes por semana durante um ano. Para cálculo do custo do tratamento de crianças até um ano de idade, considerando a posologia por kg, foi utilizado como base inicial de cálculo o peso ao nascer dos RN descritos no estudo de Bischoff e colaboradores (2.971,21 ± 495,7 mg) (46). Posteriormente foi calculado a média de peso de uma criança em um ano com base no ganho de gramas por dia de acordo com a velocidade de crescimento no primeiro ano de vida descritos no Caderno de Atenção à Saúde da Criança: Primeiro Ano de Vida da secretaria de Saúde do Estado do Paraná^{xi} (Tabela 10). O custo do tratamento correspondeu a soma dos custos por semestre. Também foi adicionado custos com hemogramas completos para monitoramento da toxicidade do tratamento.

TABELA 10. PESO GANHO POR SEMESTRE NO PRIMEIRO ANO DE VIDA DE UM CRIANÇA

1º ano vida	Peso ganho por dia	Peso médio
1º Trimestre	40 g/dia	6,6
2º Trimestre	20g/dia	8,4
3º Trimestre	15g/dia	9,7
4º Trimestre	10g/dia	10,6

Não foram considerados custos indiretos com o risco de agregar incertezas desnecessárias.

6.13 Eficácia

^{ix} <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>

^x <http://paineldeprecos.planejamento.gov.br/>

^{xi} <http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/pdf4.pdf>



As estratégias foram comparadas em dois desfechos: 1) custo por nascimento; 2) sequelas evitadas em crianças com um ano de idade, quando a TC pode ser confirmada ou rejeitada com precisão e as principais consequências da doença e do pré-natal já ocorreram.

As sequelas relacionadas à TC incluem perdas fetais relacionadas à doença, sequelas neurológicas e cognitivas, lesões oculares, acuidade visual e deficiência auditiva. Um valor de zero foi atribuído a cada sequela relacionada à TC e um valor de um foi atribuído a crianças assintomáticas e crianças não infectadas.

6.14 Pressupostos

É inerente a todo modelo econômico a necessidade de se assumir determinadas premissas, as quais são representadas a seguir:

- Neste estudo foi considerado que a triagem ocorre em hospitais e consultórios clínicos, enquanto a confirmação de qualquer resultado positivo do teste é realizada em laboratórios públicos de referência.
- Para fins de cálculo de custos foram considerados exames a cada três meses, sendo o primeiro na 12ª semana, o segundo na 24ª e o terceiro na 36ª semana e caso a gestante na 36ª semana seja suscetível foi realizado um teste no momento do parto.
- Foi considerado uma especificidade de 100% para o teste confirmatório em um laboratório de referência de alta qualidade.
- A opção “nenhuma triagem” pressupõe que nenhum rastreamento sistemático foi realizado durante a gravidez.
- Na opção “nenhuma triagem”, as crianças que apresentaram toxoplasmose congênita clínica ao nascimento foram tratadas a medida em que seus sintomas são reconhecidos.
- Na opção “triagem neonatal”, as crianças com diagnóstico confirmado de toxoplasmose congênita ao nascimento foram tratadas por um ano.
- Para fins de cálculo de custo do tratamento das crianças até um ano foi considerado que o ganho de peso ao longo dos meses era semelhante ao ganho em crianças sem enfermidades.



- Para pacientes com sequelas cognitivas/neurológicas graves foi considerado que esta população internou em algum momento durante o horizonte temporal.

6.15 Modelo econômico

O modelo de árvore de decisão contém dois tipos de variáveis: probabilidades nos nós de chance (círculos) e custos dos resultados nos nós terminais (triângulos) (Anexo 2: Figura 7-A, B e C). As variáveis clínicas estão listadas na Tabela 11 representam a chance de infecção primária durante a gravidez, infecção fetal e desfechos clínicos de crianças com toxoplasmose congênita. As probabilidades de soroprevalência, infecção primária na gravidez e os dados utilizados nos ramos triagem neonatal e nenhuma triagem foram derivados de um estudo brasileiro realizado por Avelino e colaboradores (47). As demais probabilidades foram baseadas na experiência internacional relatada na literatura e que integravam os estudos de avaliações econômicas publicados (6,100).

TABELA 11. PROBABILIDADES UTILIZADAS NO MODELO ECONÔMICO

Variáveis do modelo	Descrição	Valores	Referência
fetal_death_CT	Morte por TC	0,02	(100)
fetal_death_CT_NoS	Morte por TC no grupo sem rastreamento	0,043	(47)
p_12_asympt	Criança assintomática para mãe infectada na 12ª semana de gestação	0,6	(100)
p_12_fetal_infec	Probabilidade de transmissão de TC ao feto na 12ª semana de gestação	0,4	(100)
p_12_vis_cog	Criança com sequelas visuais e cognitivas para mãe infectada na 12ª semana de gestação	0,095	(100)
p_12_vis_cog_hear	Criança com sequelas visuais, cognitivas e/ou auditivas para mãe infectada na 12ª semana de gestação	0,005	(100)
p_12_visual	Criança com sequelas visuais para mãe infectada na 12ª semana de gestação	0,3	(100)
p_24_asympt	Criança assintomática para mãe infectada na 24ª semana de gestação	0,85	(100)
p_24_fetal_infec	Probabilidade de transmissão de TC ao feto na 24ª semana de gestação	0,15	(100)
p_24_vis_cog	Criança com sequelas visuais e cognitivas para mãe infectada na 24ª semana de gestação	0,025	(100)
p_24_vis_cog_hear	Criança com sequelas visuais, cognitivas e/ou auditivas para mãe infectada na 24ª semana de gestação	0,025	(100)
p_24_visual	Criança com sequelas visuais e cognitivas para mãe infectada na 24ª semana de gestação	0,1	(100)
p_36_asympt	Criança assintomática para mãe infectada na 36ª semana de gestação	0,94	(100)
p_36_fetal_infec	Probabilidade de transmissão de TC ao feto na 36ª semana de gestação	0,06	(100)



p_36_vis_cog	Criança com sequelas visuais e cognitivas para mãe infectada na 36ª semana de gestação	0,005	(100)
p_36_vis_cog_hear	Criança com sequelas visuais, cognitivas e/ou auditivas para mãe infectada na 36ª semana de gestação	0,005	(100)
p_36_visual	Criança com sequelas visuais e cognitivas para mãe infectada na 36ª semana de gestação	0,05	(100)
p_assymp_neonatal	Criança assintomática na triagem neonatal	0,315	(47)
p_assymp_no_screening	Criança assintomática na coorte sem rastreamento	0,226	(47)
p_confirm_IGG_IGM	Diagnóstico confirmado de toxoplasmose gestacional	0,9	(100)
p_fetal_inf_no_secreeing	Probabilidade de transmissão de TC ao feto sem rastreamento	0,73	(47)
p_fetal_infc_neonatal	Probabilidade de infecção na coorte de triagem neonatal	0,583	(47)
p_IGG_serop	Soroprevalência de toxoplasmose em gestantes	0,677	(105)
p_infec_primary	Probabilidade de infecção primária	0,007	(105)
p_vis_cog_neonatal	Criança com sequelas visuais e cognitivas na triagem neonatal	0,525	(47)
p_vis_cogn_no_screening	Criança com sequelas visuais e cognitivas sem triagem	0,607	(47)
p_visual_neonatal	Criança com sequela visual na triagem neonatal	0,074	(47)
p_visual_no_screening	Criança com sequela visual sem triagem	0,095	(47)

TC: toxoplasmose congênita

Nas tabelas 12 a 16 estão descritos os custos detalhados das sequelas de uma criança com toxoplasmose congênita incluídas no modelo.

TABELA 12. CUSTOS DE TRATAMENTO PARA COMPROMETIMENTO COGNITIVO SEVERO

Procedimentos	Valor unitário	Quantidade	Total
Ultrassonografia transfontanelar ou tomografia computadorizada de crânio (sem contraste)			
02.06.01.007-9 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO CRANIO	R\$ 97,44	1	R\$ 97,44
Análise de líquido cefalorraquidiano (bioquímica e celularidade)			
02.02.09.015-9 - ELETROFORESE DE PROTEINAS C/ CONCENTRACAO NO LIQUOR	R\$ 5,23	1	R\$ 5,23
03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA	R\$ 10,00	1	R\$ 10,00
Avaliações do desenvolvimento neurológico			
02.11.07.018-1 - EXAME NEUROPSICOMOTOR EVOLUTIVO	R\$ 4,11	12	R\$ 49,32
Fisioterapeuta			
03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)	R\$ 10,00	52	R\$ 520,00
03.03.16.003-9 - TRATAMENTO DE OUTROS TRANSTORNOS ORIGINADOS NO PERIODO PERINATAL	R\$ 262,54	Média 2018	R\$ 646,91
Internação (SIH-SUS)	-	Média 2018	R\$ 1.278,77
Total			R\$ 2.206,65

TABELA 13. CUSTOS DE TRATAMENTO PARA COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE

Procedimentos	Valor unitário	Quantidade	Total
Ultrassonografia transfontanelar ou tomografia computadorizada de crânio (sem contraste)			



02.06.01.007-9 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO CRANIO	R\$ 97,44	1	R\$ 97,44
Análise de líquido cefalorraquidiano (bioquímica e celularidade)			
02.02.09.015-9 - ELETROFORESE DE PROTEINAS C/ CONCENTRACAO NO LIQUOR	R\$ 5,23	1	R\$ 5,23
03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA	R\$ 10,00	1	R\$ 10,00
Avaliações do desenvolvimento neurológico			
02.11.07.018-1 - EXAME NEUROPSICOMOTOR EVOLUTIVO	R\$ 4,11	12	R\$ 49,32
Fisioterapeuta			
03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)	R\$ 10,00	52	R\$ 520,00
03.03.16.003-9 - TRATAMENTO DE OUTROS TRANSTORNOS ORIGINADOS NO PERIODO PERINATAL	R\$ 262,54	1	R\$ 262,54
Total			R\$ 944,53

Para sequelas neurológicas e cognitivas foi considerado que os pacientes ficariam internados em algum momento em um ano de vida. De acordo com os dados SIH-SUS, em 2018 a maioria dos indivíduos com toxoplasmose congênita permaneceram de 0 a 28 dias internados com um valor total médio por internação de R\$ 1.278,77.

TABELA 14. CUSTOS DE TRATAMENTO PARA DEFICIÊNCIA VISUAL GRAVE

Procedimentos	Valor unitário	Quantidade	Total
Infectologista Pediatra			
03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA	R\$ 10,00	12	R\$ 120,00
Oftalmologista			
03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA	R\$ 10,00	4	R\$ 40,00
Avaliações rotineiras dos olhos e da visão			
02.11.06.010-0 - FUNDOSCOPIA	R\$ 3,37	4	R\$ 13,48
03.03.05.013-6 - TRATAMENTO CLÍNICO DE INTERCORRÊNCIAS OFTALMOLÓGICAS	R\$ 229,90	Média 2018	R\$ 416,18
Total			R\$ 607,48

TABELA 15. CUSTOS DE TRATAMENTO PARA DEFICIÊNCIA VISUAL

Procedimentos	Valor unitário	Quantidade	Total
Infectologista Pediatra			
03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA	R\$ 10,00	12	R\$ 120,00
Oftalmologista			
03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA	R\$ 10,00	4	R\$ 40,00
Avaliações rotineiras dos olhos e da visão			
02.11.06.010-0 - FUNDOSCOPIA	R\$ 3,37	4	R\$ 13,48



03.03.05.013-6 - TRATAMENTO CLÍNICO DE INTERCORRÊNCIAS OFTALMOLÓGICAS	R\$ 229,90	1	R\$ 229,90
Total			R\$ 403,38

TABELA 16. CUSTOS DE TRATAMENTO PARA DEFICIÊNCIA AUDITIVA

Procedimentos	Valor unitário	Quantidade	Total
Avaliação auditiva			
02.11.07.014-9 - EMISSOES OTOACUSTICAS EVOCADAS P/ TRIAGEM AUDITIVA (TESTE DA ORELHINHA)	R\$ 13,51	3	R\$ 40,53
02.11.07.027-0 - POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO P/ TRIAGEM AUDITIVA (TESTE DA ORELHINHA)	R\$ 13,51	1	R\$ 13,51
Fonoaudiólogo			
03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)	R\$ 10,00	3	R\$ 30,00
02.11.07.030-0 - REAVALIACAO DIAGNOSTICA DE DEFICIENCIA AUDITIVA EM PACIENTE MENOR DE 3 ANOS	R\$ 44,36	1	R\$ 44,36
Total			R\$ 128,40

As variáveis de custos incluídas no modelo, incluindo os custos com acompanhamento da criança por pediatra, custos dos tratamentos da toxoplasmose e os custos dos diagnósticos estão descritas abaixo:

TABELA 17. ESTIMATIVAS DE CUSTO PARA DESFECHOS DE TOXOPLASMOSE CONGÊNITA

Variáveis	Descrição	Valores
cost_cognitive	Custos de tratamento para comprometimento cognitivo	R\$ 2.206,65
cost_cons_pediat	Custos de 12 consultas ao pediatra	R\$ 120,00
cost_hearing	Custos de tratamento para deficiência auditiva	R\$ 128,40
cost_neon_treat	Custo médio do tratamento neonatal	R\$ 780,15
cost_test_IGG	02.02.03.076-8 - PESQUISA DE ANTICORPOS IGG ANTITOXOPLASMA (SIGTAP)	R\$ 16,97
cost_test_IGM	02.02.03.087-3 - PESQUISA DE ANTICORPOS IGM ANTITOXOPLASMA (SIGTAP)	R\$ 18,55
cost_treat_12	Custo do tratamento de gestante infectada na 12ª semana de gestação	R\$ 1.828,22
cost_treat_24	Custo do tratamento de gestante infectada na 24ª semana de gestação	R\$ 356,54
cost_treat_36	Custo do tratamento de gestante infectada na 36ª semana de gestação	R\$ 106,22
cost_vision	Custos de tratamento para deficiência visual	R\$ 403,38

Para testar a robustez dos resultados foi realizado uma análise de sensibilidade usando um diagrama Tornado variando todos os custos - 20% e + 20%.

5.3 RESULTADOS



Custo por nascimento

Como a árvore de decisão calcula o custo por nascimento no país, atribuímos o custo da intervenção para todos os 2.938.308 nascimentos no ano base de 2018 para estimar o custo anual por todos os nascimentos no país.

Sem qualquer triagem na população, o custo anual por nascimento seria de R\$ 11,42, ou cerca de R\$ 33.552.056,12 para todos os nascimentos no Brasil em um ano. Por outro lado, a triagem neonatal da toxoplasmose congênita através da pesquisa de anticorpos IgM anti-Toxoplasma gondii no sangue colhido em papel filtro para o teste de triagem neonatal biológica (Teste do Pezinho), incluindo custos da triagem e do tratamento durante o primeiro ano de vida, foi de R\$ 8,19 por nascimento. O custo total do cenário de Triagem neonatal, foi de R\$ 24.065.838,26 para todos os nascimentos em um ano. A triagem pré-natal foi o cenário que apresentou maior custo entre as estratégias testadas, R\$ 54,54 por nascimento, incluindo a triagem realizada nos três trimestres da gravidez, o rastreamento dos neonatos de mães infectadas, o tratamento da gestante e da criança. Em um ano, o custo total da triagem pré-natal seria de R\$ 170.308.608,36. A realização da triagem neonatal implicaria em -R\$ 9.486.217,86 de custos salvos em comparação com não fazer nenhuma triagem (Tabela 18).

TABELA 18. RESULTADOS

Cenário	Custo por nascimento	Custo para todos os nascimentos em 1 ano
Sem triagem	R\$ 11,42	R\$ 33.552.056,12
Triagem neonatal	R\$ 8,19	R\$ 24.065.838,26
Triagem pré-natal	R\$ 54,54	R\$ 170.308.608,36
Custos salvos pela triagem neonatal comparada a nenhuma triagem		-R\$ 9.486.217,86

Conforme demonstrado, a triagem e o tratamento neonatal resultam em uma economia substancial de custos, na perspectiva do SUS quando comparado a nenhuma triagem. Os resultados foram robustos a grandes variações nos valores dos parâmetros.

Custos reais da ampliação do teste de pezinho para TC e o custo da TC para uma criança afetada



A ampliação do teste do pezinho incluindo a triagem para TC implica pouco custo, incluindo apenas custos do teste de todos os nascidos vivos, teste confirmatório nos neonatos com IGM positivo no primeiro teste e o custo de tratamento daqueles infectados. Para cálculo do custo da triagem neonatal para diagnóstico da toxoplasmose foi estimado o número médio de gestantes nos anos analisados, aplicando a taxa de infecção primária de 0,7% relatada no estudo de Sartori et al. 2011 (105). Posteriormente foi extraído o número estimado de crianças infectadas segundo a taxa de transmissão vertical de 18,5% (IC95% 13,4-24,6%) descrita por Varella, 2007 (106). O custo total da ampliação do teste do pezinho para TC seria de aproximadamente R\$ 57 milhões (Tabela 19). No entanto esses custos podem variar bastante dependendo da prevalência da doença, da transmissão vertical que depende do período da gestação e tratamento das gestantes. Considerando os dados de prevalência da toxoplasmose congênita de 6/10000 nascimentos estimada por Neto et al. 2010 (33), o custo da ampliação do teste de pezinho para TC seria de R\$ 55.768.452,67.

TABELA 19. CUSTO TOTAL DA TRIAGEM NEONATAL PARA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA

Categoria	População	Custo
Número médio anual de recém-nascidos desde 2013	2.936.766	
Recém-nascidos testados	2.936.766	R\$ 54.477.012,39
Recém-nascidos teste confirmatório	4.176	R\$ 77.464,80
Recém-nascidos com TC tratados	4.176	R\$ 2.983.292,64
Custo total da triagem e tratamento neonatal		R\$ 57.537.769,83

Em relação à triagem pré-natal recomendado pelo MS, o custo total ficaria em R\$ 183 milhões (Tabela 20). Para o cálculo de custo foi considerado que o número de gestantes seria o número de nascidos vivos no ano anterior acrescido de 10%. Foram aplicadas taxas na população total de gestantes para estimar as que fariam apenas um exame diagnóstico, considerando a soroprevalência descrita na literatura, taxa de infecção primária e transmissão ao materno-fetal. Os custos incluídos foram: testes diagnósticos para gestantes e recém-nascidos e tratamento de ambos.

TABELA 20. CUSTO TOTAL ESTIMADO DA TRIAGEM PRÉ-NATAL

Categoria	População	Custo
------------------	------------------	--------------



Número médio anual de gestações desde 2013	3.224.481	
Mulheres que necessitam de IgG inicial	3.224.481	R\$ 54.719.442,00
Mulheres que necessitam de IgM (67,7%)	2.182.974	R\$ 40.494.160,55
Mulheres IgG - precisando de mais 4 testes	1.041.507	R\$ 73.988.682,30
Infecções primárias que requerem tratamento	22.571	R\$ 10.929.507,22
Recém-nascidos testados	22.571	R\$ 418.698,85
Recém-nascidos com TC tratados (18,5% Varella 2007)	4.176	R\$ 2.983.292,64
Custo total da triagem e tratamento pré-natal		R\$ 183.533.783,56

Análise de custo-efetividade

Considerando o segundo desfecho avaliado, sequela relacionado à TC evitada, apesar da triagem neonatal apresentar menor custo ela foi menos eficaz que a triagem pré-natal. A relação custo-efetividade incremental em 1 ano mostrou que a triagem pré-natal exigiria o investimento de R\$ 17.379,34 para evitar sequelas da TC em comparação à triagem neonatal. A não realização de qualquer triagem foi dominada pelas triagens avaliadas (Tabela 21).

TABELA 21. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI
Triagem neonatal	R\$ 8,19		0,997		
Triagem pré-natal	R\$ 54,54	R\$ 49,77	0,999	0,995	R\$ 17.379,34

RCEI: Custo-efetividade incremental

Para avaliar a robustez do modelo, uma vez que a grande maioria de nossos dados depende de estimativas pontuais, foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas multivariadas sendo apresentada pelo diagrama de tornado.

A variável que poderia contribuir para alterações nos custos por nascimento nas alternativas avaliadas é a probabilidade de infecção primária, no entanto a variação dos custos não foi acentuada (Figura 4). Já a variável soroprevalência seria a que mais impactaria no RCEI (Figura 5).



Tornado Diagram - Cost

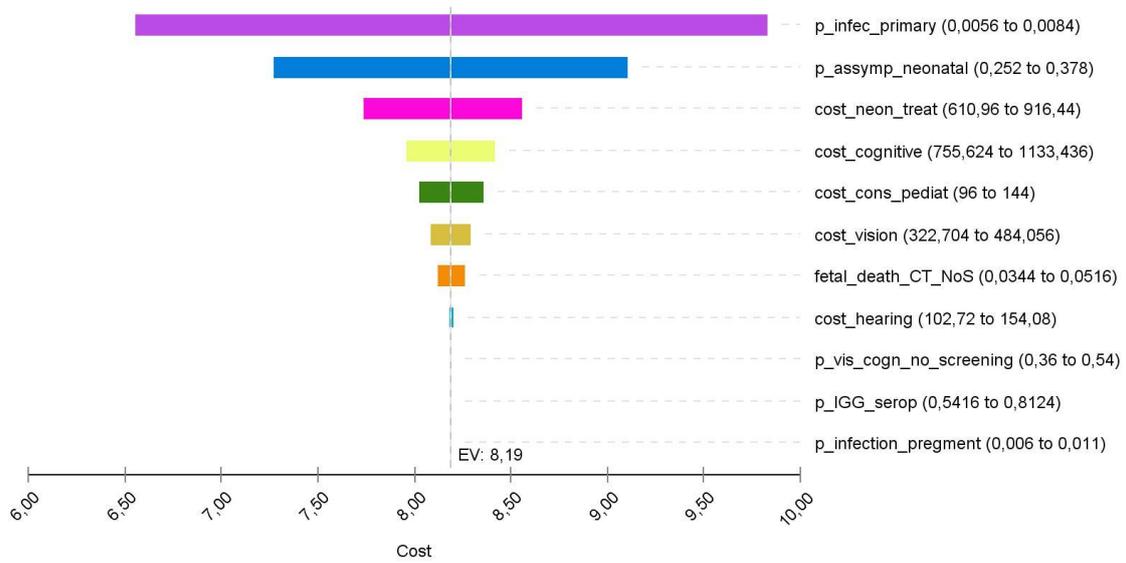


FIGURA 4. DIAGRAMA DE TORNADO

Sensitivity Analysis

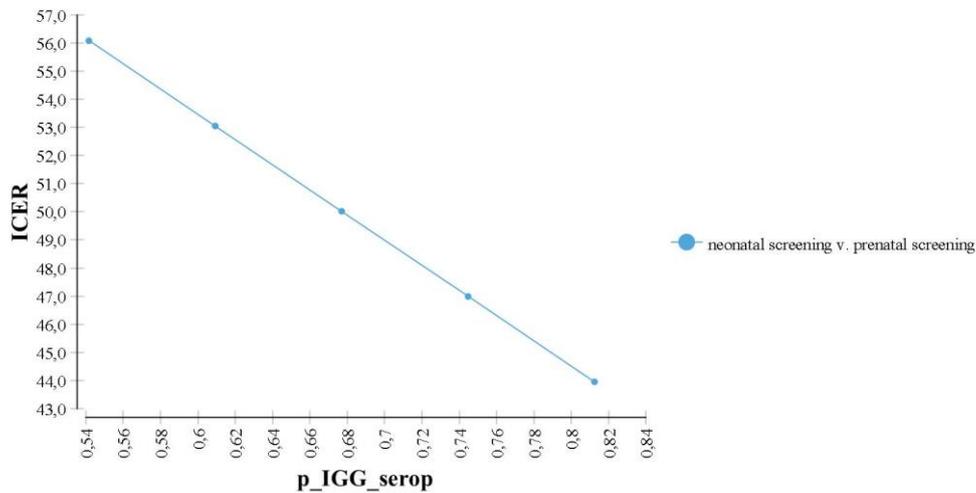


FIGURA 5. IMPACTO NA RAZÃO DE CUSTO EFETIVIDADE INCREMENTAL COM A VARIAÇÃO DA PROBABILIDADE DE SOROPREVALÊNCIA

Comparado à estratégia pré-natal, a triagem neonatal mostrou-se menos eficaz e também mais barata. A triagem pré-natal foi rentável ao considerar todos os eventos adversos globalmente. Esse achado é robusto mesmo com alterações na soroprevalência, incidência de



infecção primária materna, efetividade do tratamento (probabilidade de assintomáticos) e custos do tratamento.

6. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Com o objetivo de estimar os possíveis gastos do Ministério da Saúde com a incorporação do diagnóstico da toxoplasmose congênita através da pesquisa de anticorpos IgM anti-Toxoplasma gondii no sangue colhido em papel filtro para o teste de triagem neonatal biológica (Teste do Pezinho), a Secretaria Executiva da Conitec elaborou um modelo de impacto orçamentário (IO) na perspectiva do SUS. O primeiro ano assumido para a incorporação foi 2020 e o horizonte temporal foi de cinco anos (2020 até 2024). No quadro abaixo estão descritas as características do modelo.

QUADRO 7. CARACTERÍSTICAS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

População-alvo	Nascidos vivos
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	0%
Resultados	Impacto orçamentário total para população elegível Impacto orçamentário por nascimento
Estimativa de custos	Custos médicos
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Árvore de decisão e planilha eletrônica determinística

6.1 População elegível

A população elegível foi estimada a partir dos dados de nascidos vivos do Datasus nos anos de 2013 a 2018. Posteriormente, para estimar os nascidos vivos em 2020 a 2024 foi utilizada regressão local (*Lowess smoothing*), um método não paramétrico que estima curvas e superfícies através de suavização (Figura 6 e Tabela 22). Em um contexto de série temporal, a técnica é uma melhoria em relação à suavização de mínimos quadrados quando os dados não são igualmente espaçados (como assume a suavização de mínimos quadrados) (107).

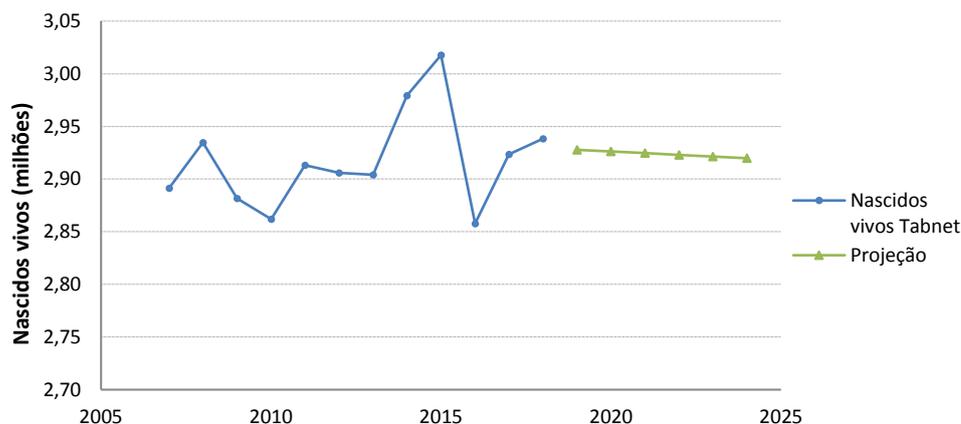


FIGURA 6. PROJEÇÃO DA POPULAÇÃO DE NASCIDOS VIVOS DE 2019 A 2024.

TABELA 22. POPULAÇÃO DE NASCIDOS VIVOS SEGUNDO DATASUS

Ano	Nascidos Vivos
2019	2.927.724
2020	2.926.135
2021	2.924.546
2022	2.922.956
2023	2.921.367
2024	2.919.778

6.2 Perspectiva

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS)

6.3 Comparadores

Atualmente não há política obrigatória de triagem para toxoplasmose gestacional ou congênita determinada pelo Ministério da Saúde. A triagem pré-natal é recomendada pelo MS, porém não obrigatória.

6.4 Horizonte temporal

O horizonte temporal foi de cinco anos, como preconizado pelas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (101).

6.5 Custos



Foram considerados os mesmos custos utilizados na análise econômica sendo estes os custos do diagnóstico inicial e confirmatório e custos do tratamento das crianças infectadas. Para o impacto acoplado à avaliação econômica foram considerados os custos das sequelas das crianças até um ano de idade.

6.6 Pressupostos

Os pressupostos da análise de impacto orçamentário são os mesmos da análise de custo-efetividade. Adicionalmente, para a construção dos diferentes cenários foram adotados os pressupostos abaixo descritos:

- A prevalência de toxoplasmose congênita de 6/10000 nascimentos estimada por Neto et al. 2010 (33) permaneceu constante ao longo dos cinco anos;
- A taxa de infecção primária em gestantes de 0,7% conforme relatada no estudo de Sartori et al. 2011 (105), foi constante ao longo dos anos;
- A taxa de transmissão vertical de 18,5% (IC95% 13,4-24,6%) descrita por Varella, 2007 (106) foi constante ao longo dos anos;
- Não foram considerados os falsos-positivos no teste do pezinho no cálculo do exame confirmatório;
- As taxas foram variadas na análise de sensibilidade considerando dados de outros estudos publicados como cenários devido às diferenças na taxa de infecção neonatal em grávidas tratadas e não tratadas.

6.7 Cenários

Foi realizado um cenário considerando os dados de custo por nascimento da análise econômica (Cenário 1). Outro cenário realizado foi utilizando a taxa de transmissão materno-fetal obtida a partir da análise de 41.112 gestantes do estudo de Varella 2007 (106) (Cenário 2). E por último foi aplicado na população de nascidos vivos a prevalência de toxoplasmose congênita de acordo com os dados de Neto et al 2010 (33) (Cenário 3).

No primeiro cenário, considerando o custo por nascido vivo de R\$ 8,19 na avaliação econômica, o IO seria em torno de R\$ 23,9 milhões (Tabela 23).

TABELA 23. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA TRIAGEM NEONATAL DE TOXOPLASMOSE – CENÁRIO 1

Ano	Nascidos vivos	Total
-----	----------------	-------



2020	2.926.135	R\$ 23.965.045,65
2021	2.924.546	R\$ 23.952.031,74
2022	2.922.956	R\$ 23.939.009,64
2023	2.921.367	R\$ 23.925.995,73
2024	2.919.778	R\$ 23.912.981,82

Considerando que a taxa de transmissão materno-fetal varia de acordo com o período de gestação, soroprevalência diferentes dependendo da região que a taxa de transmissão pode variar entre gestantes tratadas e não tratadas, foi realizado um cenário considerando arbitrariamente a taxa de transmissão vertical de 18,5% identificada por Varella, 2007 (106). Outro estudo mostrou uma taxa de transmissão materno-fetal inferior à estimada na população do estudo acima citado (108). Para um transmissão materno-fetal de 18,5% o IO entre os cinco anos foi de aproximadamente R\$ 55 milhões e considerando uma taxa de transmissão inferior de 3,5% o impacto ficaria aproximadamente R\$ 54 milhões (Tabela 24 e 25).

TABELA 24. POPULAÇÃO DO CENÁRIO 2

Categoria	População 2020	População 2021	População 2022	População 2023	População 2024
Número anual de gestações	3.220.496	3.218.749	3.217.001	3.215.252	3.213.504
Infecções primárias nas gestantes	22.543	22.531	22.519	22.507	22.495
Recém-nascidos testados	2.926.135	2.924.546	2.922.956	2.921.367	2.919.778
Recém-nascidos com teste confirmatório	4.171	4.168	4.166	4.164	4.161
Recém-nascidos com TC tratados*	4.171	4.168	4.166	4.164	4.161

TABELA 25. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA TRIAGEM NEONATAL DE TOXOPLASMOSE – CENÁRIO 2

Categoria	Custo 2020	Custo 2021	Custo 2022	Custo 2023	Custo 2024
Custo dos recém-nascidos testados	R\$54.279.804,25	R\$54.250.328,30	R\$54.220.833,80	R\$54.191.357,85	R\$54.161.881,90
Custo dos testes confirmatórios	R\$77.363,57	R\$77.321,58	R\$77.279,59	R\$77.237,58	R\$77.195,59
Custo dos recém-nascidos tratados	R\$2.979.376,57	R\$2.977.759,54	R\$2.976.142,50	R\$2.974.524,45	R\$2.972.907,42
Custo total da triagem	R\$57.336.544,39	R\$57.305.409,42	R\$57.274.255,90	R\$57.243.119,88	R\$57.211.984,91

*Infecção materno-fetal com taxa de transmissão vertical de 18,5%

O último cenário considerou a prevalência de toxoplasmose congênita de 6/10.000 nascidos vivos e o IO seria em torno de R\$ 55,44 à R\$ 55,56 milhões (Tabela 26).

TABELA 26. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA TRIAGEM NEONATAL DE TOXOPLASMOSE – CENÁRIO 3

Anos	População de nascidos vivos	Custo da triagem	Custo do teste confirmatório	Custo do tratamento	Custo Total
------	-----------------------------	------------------	------------------------------	---------------------	-------------



2020	2.926.135	R\$54.279.804,25	R\$32.567,88	R\$1.254.233,57	R\$55.566.605,70
2021	2.924.546	R\$54.250.328,30	R\$32.550,20	R\$1.253.552,48	R\$55.536.430,97
2022	2.922.956	R\$54.220.833,80	R\$32.532,50	R\$1.252.870,95	R\$55.506.237,25
2023	2.921.367	R\$54.191.357,85	R\$32.514,81	R\$1.252.189,86	R\$55.476.062,52
2024	2.919.778	R\$54.161.881,90	R\$32.497,13	R\$1.251.508,76	R\$55.445.887,79

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A lógica para a realização de uma triagem neonatal é que o tratamento durante o primeiro ano de vida seja eficaz na prevenção de ocorrências indesejadas ou recidivas de retinocoroidite. A evidência para a eficácia da terapia antiparasitária pós-natal para toxoplasmose congênita vem de estudos observacionais em bebês (109–113). Não há estudos randomizados controlados por placebo de terapia antiparasitária em lactentes e os estudos de coorte demonstraram melhores resultados entre os bebês tratados em comparação com os controles históricos (49,50,114). Comparado com os controles históricos (não tratados ou tratados por um mês), o tratamento combinado por 12 meses foi associado a melhores resultados neurológicos, cognitivos e auditivos no acompanhamento e prevenção de novas lesões oculares (49). Os sinais de infecção ativa foram resolvidos em semanas em todos os bebês tratados que foram avaliados (110). Achados sugerem que o tratamento precoce de bebês assintomáticos pode reduzir sequelas a longo prazo (50).

O diagnóstico precoce da toxoplasmose congênita, por meio dos programas de triagem pré-natal e neonatal, seguido de tratamento adequado parece reduzir a incidência de manifestações clínicas da doença ao nascimento além de prevenir complicações secundárias e recorrências tardias (9,115,116). Os testes disponíveis para detecção de TC em recém-nascidos possuem boa sensibilidade e especificidade com baixas taxas de falsos positivos, considerando os resultados do teste ISAGA, que parece ser o de melhor desempenho, seguido do teste ELISA.

A triagem neonatal é mais barata, porém foi menos efetiva que a triagem pré-natal. Esta última exigiria o investimento de R\$ 57,96 para evitar sequelas da TC. No entanto os custos por nascimento podem estar subestimados, pois se considerarmos os custos na perspectiva da sociedade incluindo perdas de produtividade e custos relacionado ao controle das sequelas da TC ao longo da vida, esses seriam superiores podendo favorecer ainda mais a triagem universal.



A doença, de leve a grave, pode ou não se manifestar dentro de um mês após o nascimento, até que sequelas na infância ou adolescência de infecções previamente não diagnosticadas se tornem aparentes. Um horizonte de toda a vida na análise econômica seria o mais adequado, no entanto não há dados brasileiros de acompanhamento de crianças com TC em longo prazo.

Apesar do número considerável de publicações, não existe consenso sobre a estratégia mais eficaz para triagem da toxoplasmose congênita. No Brasil, já se observam algumas experiências de triagem pré-natal e neonatal e em alguns estados os obstetras solicitam testes para pesquisar a infecção em consultórios privados ou públicos, embora de forma não sistematizada. Em resumo, a TC é um importante problema de saúde, prevalente no Brasil (5-23 crianças infectadas a cada 10.000 nascidos vivos) e associada frequentemente a graves sequelas. A detecção de IgM e/ou IgA no período neonatal diagnostica a toxoplasmose congênita em mais de 80% dos casos. O tratamento precoce parece reduzir os danos causados pela doença. A pesquisa de IgM anti-T. gondii para triagem neonatal já foi aplicada em diferentes regiões no Brasil, inclusive utilizando a rede do teste do pezinho e a relação custo/benefício do diagnóstico precoce é favorável na ausência de triagem pré-natal bem executada.

8. RECOMENDAÇÕES PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a Conitec, em sua 84ª reunião ordinária, no dia 04 de dezembro de 2019, recomendou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à ampliação no SUS do teste de pezinho para detecção da toxoplasmose congênita.

Foi considerado que a toxoplasmose congênita é um problema de saúde pública e que o diagnóstico e tratamento precoce possuem potencial para redução das sequelas da doença em crianças. Os testes diagnósticos apresentam boa acurácia e o tratamento, apesar de não haver estudos de boa qualidade avaliando a eficácia dos mesmos, há estudos observacionais que mostraram benefícios clínicos em crianças tratadas precocemente devido à natureza insidiosa das sequelas e a prevalência alta da doença. A triagem neonatal, se valendo da plataforma de coleta de amostra e testagem do Teste do Pezinho, pode ser considerada como uma alternativa para o controle da TC.



9. CONSULTA PÚBLICA

O Relatório de Recomendação da Conitec foi disponibilizado por meio da Consulta Pública nº 84/2019 entre os dias 02/01/2020 e 21/01/2020. Foram recebidas 244 contribuições, sendo 110 técnico-científicas e 134 contribuições de experiência ou opinião.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas pelo respectivo formulário. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação das ideias centrais e c) categorização das unidades de significado. Ressalta-se, que, após análise, as contribuições recebidas por meio do formulário para contribuições técnico-científicas foram estratificadas em a) com argumentação técnico-científicas e b) sem argumentação técnico-científica. As contribuições sobre experiência ou opinião foram estratificadas em a) experiência pessoal, b) experiência profissional e c) opinião.

A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas, sendo que o teor integral das contribuições se encontra disponível no portal de participação social da Conitec (<http://Conitec.gov.br>).

Contribuições sobre experiência ou opinião

O formulário para contribuições sobre experiência ou opinião é composto por duas partes. A primeira é sobre as características do participante. A segunda é sobre a contribuição acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação preliminar da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

– Perfil dos participantes

Das 134 contribuições recebidas de experiência ou opinião, os estados de Rio de Janeiro (n= 25), São Paulo e Pará (ambos com 13 contribuições) contemplaram as principais origens geográficas das contribuições, conforme ilustrado na Figura 7.

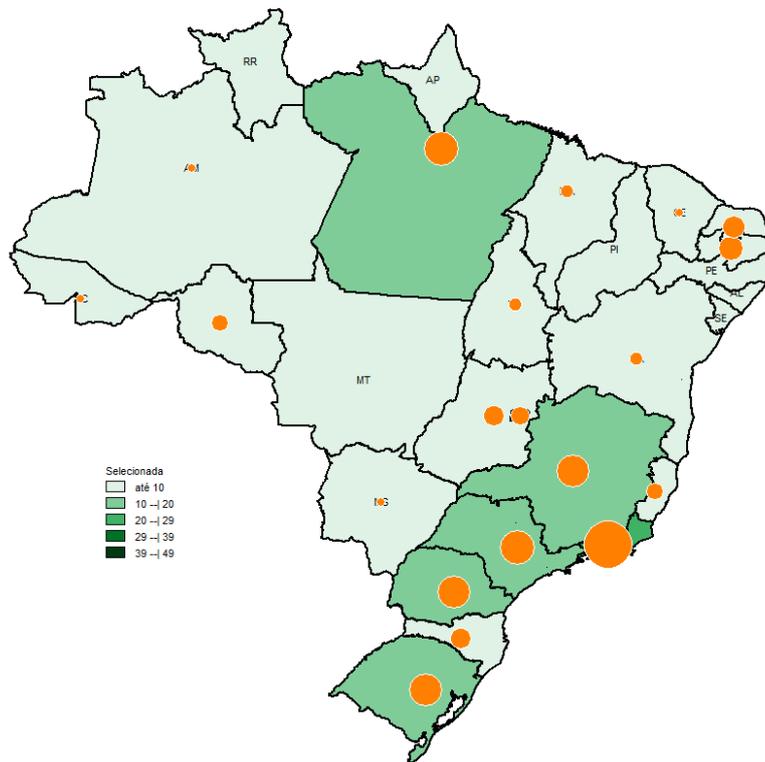


FIGURA 7. CONTRIBUIÇÕES DE OPINIÃO OU EXPERIÊNCIA DE ACORDO COM A ORIGEM GEOGRÁFICA (N = 134)

Ainda em relação à origem das contribuições, profissionais de saúde (n= 108) contemplaram a maioria das contribuições, interessados no tema (n = 20) conforme ilustrado na Figura 8.

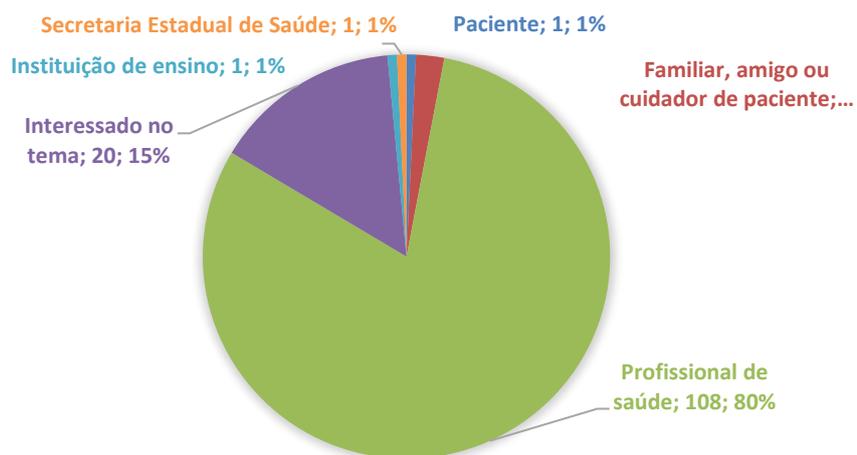


FIGURA 8. CONTRIBUIÇÕES DE OPINIÃO OU EXPERIÊNCIA DE ACORDO COM A ORIGEM CATEGÓRICA



– Opiniões sobre a decisão preliminar da Conitec

Das 134 contribuições, 98% concordaram com a recomendação preliminar da Conitec. Três não concordaram, e dois apresentaram as justificativas e os motivos estão apresentados abaixo. As transcrições das contribuições estão apresentadas em itálico e com recuo.

A toxoplasmose congênita é doença tratável durante a gravidez. 70% das mulheres jovens em idade fértil, no nosso meio já têm sorologia IgG positiva para toxoplasmose. A primo-infecção na grávida é o tipo de infecção que põem o feto em risco de malformações devido à toxoplasmose. O planejamento familiar deve ser discutido e reforçado em saúde pública. Qual a vantagem de se diagnosticar toxoplasmose congênita em recém-nascido com provável sequela estabelecida. Triagem neonatal deve ser reservada a doenças que não apresentam sintomas ao nascimento. Colocar doença infectocontagiosa na triagem neonatal enfraquece o que pode ser feito no pré-natal. Enfraquece o discurso sobre melhorias que devem ser implementadas no pré-natal e no planejamento familiar. Aproveito para lembrar que o perfil tandem para erros inatos do metabolismo, esse sim, deveria ser implementado na triagem neonatal. Com relação a doenças infectocontagiosas fortalecer o pré-natal, o planejamento familiar e a educação sexual.

A toxoplasmose congênita não se adequa aos critérios clássicos de triagem neonatal. O dano neurológico ocorre anteriormente ao nascimento e o diagnóstico e tratamento devem ser pré-natais (o sistema de saúde pública no Brasil prevê esta triagem no pré-natal, pelo sus).

Cabe ressaltar que a triagem neonatal para toxoplasmose congênita não fará parte do Programa Nacional de Triagem Neonatal, e sim irá utilizar a plataforma de coleta em papel de filtro. A realização da triagem irá beneficiar RN cujas as mães não fizeram corretamente o pré-natal e não apresentam sintomas no nascimento.

Das contribuições que concordaram com a recomendação preliminar da Conitec, a maioria relatou que a triagem neonatal irá complementar o pré-natal, quando diagnosticar crianças cujas mães não fizeram o pré-natal ou não realizaram os exames necessários. Os argumentos estão exemplificados abaixo:

O hiato existente entre a última sorologia diagnóstica do pré-natal e do nascimento que atualmente propicia a não detecção de toxoplasmose congênita será solucionada com a mãe incorporação, assim como para aquelas gestantes que não realizaram seu pré-natal, aumentando a chance de qualidade de vida do RN infectado



O pré-natal infelizmente não cumpre seu papel nesta detecção precoce e prevenção de transmissão vertical, 1) ainda nem todas as gestantes fazem pré-natal, 2) das gestantes que fazem pré-natal, o exame para toxoplasmose não é solicitado em alguns casos, em outros não é realizado oportunamente (ou é realizado apenas um antes da infecção ou no parto) não permitindo oportunidade para o tratamento 3) quando gestantes são detectadas, inúmeras vezes não há interpretação correta, nem tratamento adequado

O diagnóstico precoce melhora a qualidade de vida das crianças comprometidas, reduzindo a gravidade dos sinais e sintomas, os custos com o tratamento integral dos casos e o número de óbitos. Esse procedimento poderá apoiar a racionalização dos gastos públicos com assistência médica hospitalar e tratamento integral da doença.

O Centro de Educação e Pesquisa em Saúde Anita Garibaldi (centro de referência para as gestantes com suspeita de toxoplasmose congênita no estado do Rio Grande do Norte desde 2012), colaborou apontando alguns gargalos na triagem neonatal:

Apesar de concordarmos com a ampliação do rastreio de toxoplasmose congênita para os neonatos, porém fazemos algumas ressalvas sobre o tema: Primeiro, nos preocupa o tempo de realização e entrega do teste do pezinho, visto que na maioria dos municípios do RN, o tempo médio de entrega do teste é em torno de 3 a 4 meses, e assim, neste caso os benefícios da triagem seriam inviabilizados pela demora dos resultados. Não faz sentido ampliar os diagnósticos se não garantirmos um tempo hábil de entrega dos exames. Acredito, que os estados que realizam os testes ampliados devem ter um tempo de entrega satisfatório visto os benefícios apresentados. Segundo, desde a criação deste serviço para as mães e Rs com toxoplasmose, apresentamos imensa dificuldade em conseguir os exames de avaliação dos recém-nascidos possivelmente infectados, como oftalmológicos e exames cerebrais de imagens, o que prejudica o seguimento e tratamento.... Terceiro, também enfrentamos imensa dificuldade de acesso ao tratamento para as crianças com possível toxoplasmose congênita ou confirmadas... falta de medicação na formulação farmacêutica adequada, o que leva a atrasos, erros de doses administradas e até, a impossibilidade de tratamento...

A falta de formulação dos medicamentos para tratamento da TC também foi apontada como uma dificuldade a ser enfrentada após o diagnóstico do RN:

MS disponibiliza somente uma parte do tratamento, o ácido fólico não é disponibilizado e muitos municípios não adquirem, pois, o consumo é baixo. Então, as reações adversas esperadas para o esquema com pirimetamina e sulfadiazina é maior, e causa, entre outros, enjoo e mais mal-estar em gestantes, o que aumenta muito o risco de abandono do mesmo tratamento e então, nascimento de bebês com toxoplasmose.



Ausência de oferta de formulas magistrais dos medicamentos necessários aos tratamentos dos RN no SUS e também na rede comercial. Ausência de financiamento no SUS para custeio de manipulação dos referidos medicamentos para tratar os RN infectados.

O programa de triagem neonatal para TC do Distrito Federal contribuiu com relato sobre a experiência do Estado na triagem avaliada:

Realizamos desde 2012 a triagem para toxoplasmose congênita e diagnosticamos até 2018 146 casos. A maioria das mães não realizou as sorologias de acordo com o preconizado pelo protocolo de pré-natal apesar dos exames serem ofertadas na carteira de serviços da atenção primária. Essas crianças são encaminhadas a consulta após o exame confirmatório (sorologia mãe e filho positivas). Na consulta, além do tratamento precoce, realiza-se o Fundo de Olho e a Tomografia de Crânio. Com esse exame, portanto, conseguimos tratar precocemente os casos de toxoplasmose congênita que não são diagnosticados pelo pré-natal e são assintomáticos ao nascimento.

No Brasil, país de dimensões continentais e grande diversidade socioeconômica da população, a implantação de um programa como o francês pode demandar longo tempo e grande custo. Apoiamos a proposta de detecção da toxoplasmose congênita pelo teste do pezinho como estratégia factível, em um país como o Brasil. Salientamos que a inclusão da pesquisa de toxoplasmose no teste de triagem neonatal não deve substituir as outras estratégias de prevenção, como a triagem pré-natal e as medidas educativas de prevenção primária.

A triagem neonatal associada a um programa consolidado de rastreamento de outras doenças congênitas pode apresentar relação custo/benefício muito favorável, sendo uma grande oportunidade para redução dos danos causados por essa infecção congênita. A possibilidade da ampliação do diagnóstico da doença por meio de papel de filtro traz um horizonte otimista para o país frente a diversidade de coberturas de atenção básica para as ações de pré-natal nos municípios, as prevalências variáveis da doença no Brasil, a longa permanência da forma de resistência do agente etiológico no ambiente e a possibilidade da oferta do diagnóstico em tempo oportuno.

Contribuições técnico-científicas

– Perfil dos participantes



Das 244 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, os estados de Pará (n = 49), e São Paulo (n= 14) contemplaram as duas principais origens geográficas das contribuições, conforme ilustrado na Figura 9.

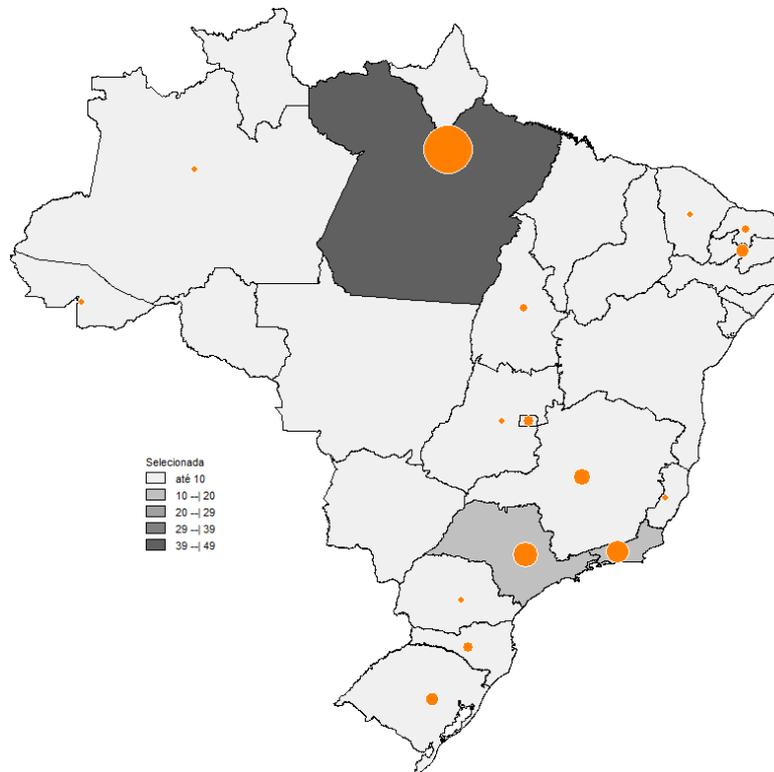


FIGURA 9. CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DE ACORDO COM A ORIGEM GEOGRÁFICA (N = 244)

Das contribuições técnicas, os profissionais de saúde (n= 79), contemplaram a maioria das contribuições, seguido de interessados no tema (n= 17), conforme ilustrado na Figura 10.

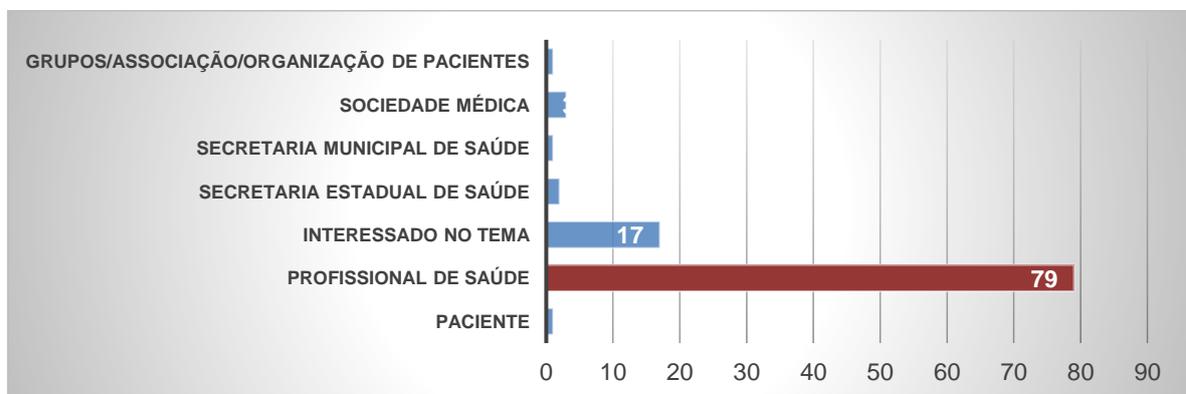


FIGURA 10. CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DE ACORDO COM A ORIGEM CATEGÓRICA



Das 244 contribuições, 99% concordaram com a recomendação preliminar e 1% discordaram.

Os argumentos apresentados para não concordarem com a recomendação preliminar da Conitec são apresentados abaixo:

Discordo parcialmente da recomendação isolada sem um programa de implementação da triagem neonatal. Justificativa: A toxoplasmose congênita ou suas sequelas podem ser evitadas pela prevenção primária (informações às gestantes suscetíveis sobre as fontes de infecção), pela triagem sorológica pré-natal (identificação da toxoplasmose gestacional o mais precocemente possível, seguida de tratamento antimicrobiano para prevenir ou limitar a transmissão transplacentária e diagnóstico e tratamento fetal) e ainda pela triagem neonatal, seguida por tratamento antimicrobiano de recém-nascidos infectados, para evitar danos clínicos.

Também foram apresentadas considerações sobre a avaliação econômica apresentadas no relatório.

No estudo apresentado para essa avaliação foi considerada a prevalência de toxoplasmose congênita de 6/10.000 nascidos vivos e o Impacto Orçamentário da TNN, em torno de R\$ 55,44 à R\$ 55,56 milhões/Ano, porém a TC é um importante problema de saúde, a prevalência no Brasil varia de 5-23 crianças infectadas a cada 10.000 nascidos vivos, e frequentemente está associada a sequelas graves. Considerou-se ainda o número anual de gestações de 3.220.496, sendo que a taxa de gestantes com Infecções primárias foi de 69,99% (22.543 gestantes), assim como, as taxas de transmissão materno-fetal varia de acordo com o período de gestação, soroprevalência diferentes dependendo da região e não pode ser considerada uma taxa única de transmissão em todo o país de 18,5%. A relação custo-benefício incremental de 1 ano mostrou que a triagem pré-natal exigiria o investimento de € 14.826 para evitar um evento adverso (nascidos vivos com TC, perda fetal, morte neonatal ou interrupção da gravidez) em comparação à triagem neonatal...O custo-efetividade incremental mostrou que a triagem pré-natal e exige maior investimento para evitar sequelas da TC em comparação à triagem neonatal, porém à estratégia pré-natal, foi rentável ao considerar todos os eventos adversos globalmente. A prevenção primária com base na educação pré-natal provou ser eficaz, mostrando ser uma boa estratégia para reduzir a toxoplasmose congênita, uma vez que não interfere nas outras estratégias de prevenção (secundária e terciária).

Quanto aos dados utilizados para a construção do modelo econômico, a prevalência utilizada foi baseada no estudo de Neto e colaboradores que estimou a prevalência nacional após investigação em vários estados brasileiros (33). É sabido que a prevalência varia consideravelmente entre as regiões do país, porém, para análise, foi considerado a prevalência



média nacional. Outro ponto é a utilização de uma taxa média de transmissão materno-fetal de 18,5%. Conforme descrito no relatório as probabilidades de transmissão variam consideravelmente com o tempo de gestação e, vários estudos relatam taxas diferentes entre si, portanto para estimar um gasto médio com a triagem neonatal no Brasil optou-se por usar um média de transmissão visto que não há dados de números de gestantes por tempo de gestação.

Ressalta-se que a triagem neonatal não visa substituir os cuidados no pré-natal já recomendada pelo MS e sim beneficiar RN infectados cujas mães não completaram corretamente o pré-natal ou não realizaram os testes para toxoplasmose e que não apresentaram sintomas ao nascimento.

Três sociedades médicas apresentaram argumentos concordando com a recomendação inicial da Conitec:

Sociedade Brasileira de Medicina Tropical: *Esse exame permitirá a detecção precoce de casos e infecções congênitas não reconhecidas durante a gravidez. Além disso, o diagnóstico precoce permitirá o início de tratamento imediatamente após a confirmação de toxoplasmose, minimizando as consequências da doença no neonato.*

Sociedade Brasileira De Infectologia: *Considerando-se que a toxoplasmose congênita é um importante problema de saúde pública, com alta prevalência no Brasil, a sua detecção através do teste do pezinho no Sistema Único de Saúde será uma grande conquista. Com o diagnóstico e tratamento precoce, será possível reduzir os danos causados pela doença.*

A Associação de Infectologia do Estado do Rio de Janeiro- SIERJ sugeriu a modificação de dois parágrafos no relatório que foram acatadas (2º parágrafo da página 18 e página 19 do Relatório Técnico da CONITEC).

Foram recebidas também contribuições da Rede Brasileira de Pesquisa em Toxoplasmose:

Classicamente descreve-se a transmissão vertical da toxoplasmose como tendo maior risco de comprometimento das crianças quando a infecção fetal ocorre no início da gestação e maior transmissão no final da gestação. Mas, estudos realizados em Minas Gerais e no Rio Grande do Sul tem observado grande prevalência de lesões oculares (retinocoroidite) em neonatos filhos de mulheres que se infectaram (soroconversão) no final da gestação. Além dessa maior prevalência de retinocoroidite ao nascimento, observou-se que pelo menos metade dessas crianças nasce com lesões inflamatórias agudas. Sabe-se que os antiparasitários que dispomos para o tratamento atuam nas formas



proliferativas do parasito (taquizoítos) e que o tratamento das lesões oculares inflamatórias agudas pode abreviar sua resolução, reduzir a extensão das lesões, ou mesmo, provocar seu desaparecimento sem sequelas. Esses achados reforçam a importância do diagnóstico precoce da criança, principalmente nos casos de infecção materna no último trimestre de gestação, momento em que a taxa de transmissão é elevada e a criança apresenta-se sem alteração clínica evidente ao exame habitual. Essas crianças podem ser beneficiadas pela inclusão da toxoplasmose entre os agravos triados no teste do pezinho.

Foi abordado na consulta pública a importância destacar que em gestantes que tiveram infecção crônica podem ocorrer reinfecção ou reagudização da toxoplasmose durante a gestação requerendo os cuidados direcionados às gestantes suscetíveis:

*Cabe destacar que a crença de que uma infecção crônica não leva à transmissão congênita tem gerado descaso com gestantes portadoras de infecção crônica, o que não ocorreria se a soroconversão tivesse ocorrido na gestação. Um paradigma da imunidade descrita na infecção por *T. gondii* está já foi revisto, pois além da reagudização, pode ocorrer também a reinfecção, caracterizada como exposição a um grande número de parasitos da mesma cepa ou cepa com genótipo diferente da primo-infecção.*

Conforme informações anexadas na Consulta Pública foi redigido a frase “identificar gestantes que foram infectadas antes da gestação e que não trazem risco para o feto – mulheres imunes podem ser tranquilizadas e não precisam realizar novas sorologias” (39). Pág. 15 do relatório técnico. Assim, o texto foi alterado para “detectar casos de soroconversão ou reinfecção materna – por meio do monitoramento sorológico das gestantes”.

Outra contribuição foi a apresentação de um estudo que avaliou o acesso e a qualidade do cuidado pré-natal na Estratégia Saúde da Família no Brasil e na Região Norte. Os autores concluíram que os resultados evidenciaram inadequação da infraestrutura da rede de atenção básica que realiza o pré-natal; baixa adequação de ações clínicas para a qualidade do cuidado e baixa capacidade de gestão das equipes para garantir o acesso e qualidade do cuidado, além de uma evidente insuficiência das ações de gestão voltadas ao aprimoramento do acesso e da qualidade do cuidado pré-natal (117).

Das contribuições técnicas foram recebidas seis de pesquisadores da França, Colômbia, Dinamarca, Estados Unidos da América e Itália. Abaixo estão descritas as contribuições após tradução livre do inglês.

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier Service de Parasitologie-Mycologie Faculté de Médecine et Centre/ França



Aguarda-se um benefício importante, pois a prevalência de toxoplasmose congênita é alta no Brasil e a gravidade da doença justifica a triagem e o tratamento dos recém-nascidos rapidamente após o nascimento para melhorar o resultado.

Institute for Clinical Medicine/Faculty of Health Science/Aarhus University/ Dinamarca

Implementamos um programa de triagem neonatal na Dinamarca para toxoplasmose congênita, iniciado em 1999 e encerrado em 2007. Eu fui responsável pelo programa de 1999 a 2003. O programa foi organizado como uma comparação entre o status sorológico da mãe no seu primeiro trimestre comparada à sorologia analisada na amostra de sangue do calcanhar de papel de filtro colhida no recém-nascido alguns dias após o nascimento. Assim, comparamos anticorpos IgG específicos nos dois testes. Se o teste mostrou soroconversão, solicitamos um teste de acompanhamento da mãe e da criança.

Professor of Ophthalmology and Visual Sciences, Pediatrics (Infectious Diseases), and The College, and In the Biological Sciences Division, Director, Toxoplasmosis Center/ EUA

O melhor é incluir isso em um robusto programa de triagem pré-natal. Para as pessoas infectadas no final da gestação ou perdidas no programa de triagem, a triagem neonatal é uma parte essencial. Demonstramos nos EUA por meio de um estudo longitudinal, randomizado, de fase 1, fase 2, fase 3 e fase 4, de 1981 até o presente momento, o método e o benefício do diagnóstico e tratamento da toxoplasmose congênita. Quanto mais rápido o tratamento, melhores os resultados. Isso é tanto para o tratamento com medicamentos quanto para o tratamento neurocirúrgico adjuvante da hidrocefalia. Esse tratamento permite uma vida melhor e completa para as crianças afetadas.

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica Università di Pavia/Itália

Penso que o rastreio pós-natal não é o melhor que o rastreio pré-natal poderia ser, mas devido ao problema do país, acredito que qualquer implementação de rastreio é realmente importante. Nas mulheres examinadas e tratadas no pré-natal, a possibilidade de infecção congênita grave é realmente muito baixa.

Director Group Of Molecular Parasitology/Universidad del Quindio/Colômbia

A toxoplasmose neonatal pode ser tratada e o diagnóstico precoce e o início do tratamento oferecem benefícios significativos. Há uma proporção significativa de mães que não são assistidas no controle pré-natal ou não recebem diagnóstico ou tratamento durante a gravidez; portanto, a triagem neonatal é a única oportunidade para detectar infecções congênitas. O tratamento precoce de recém-nascidos infectados reduz sequelas e pode prevenir danos neurológicos e oculares significativos.

Dr^a Lilian Bahia Oliveira/Profissional de saúde/França

Como essa política não é a política francesa (triagem pré-natal), não tenho experiência pessoal em triagem neonatal. Mas numerosos artigos relatando a eficácia do tratamento pós-natal precoce, mesmo para casos de hidrocefalia, são a favor dessa triagem. A experiência de alguns países europeus de triagem neonatal em papel de filtro para recém-nascido demonstrou sua sensibilidade. Profissionalmente, sou responsável pelo diagnóstico de rotina de casos congênitos em um hospital universitário na França. Mas também faço parte do Centro Nacional Francês de Toxoplasmose. Essa atividade contribui para o conhecimento da associação entre algumas cepas, como as que circulam na América do Sul, e a gravidade



da toxoplasmose congênita. Dadas as considerações epidemiológicas, será da maior importância detectar casos precocemente.

Na França, com os dados coletados do sistema nacional de vigilância (implementado pela Referência Nacional de Toxoplasmose) no período de 2007 a 2018, existem 2580 diagnósticos de toxoplasmose congênita, com a maioria dos casos dignos no período pós-natal (90% no período neonatal e 10% no período pós-natal). Foram testados 1036 casos no período pré-natal com sensibilidade de 90% (10% dos casos de diagnóstico falso-negativo do pré-natal, ou seja: PCR negativo no líquido amniótico, mas infecção comprovada nesses bebês). Devido a essa boa triagem, a maioria das crianças é assintomática (90%), 10% eram sintomáticas com 2/3 das lesões menores (coriorretinite periférica unilateral ou bilateral ou calcificação intracraniana) e 1/3 das lesões principais (coriorretinite macular ou hidrocefalia).

Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação preliminar, que foi a de ampliar no SUS o teste de pezinho para detecção da toxoplasmose congênita.

10. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da Conitec presentes na 85ª reunião ordinária, no dia 05 de fevereiro de 2020, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a ampliação do uso do teste do pezinho para a detecção da toxoplasmose congênita.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 507/2020.



11. DECISÃO

PORTARIA Nº 7, DE 4 DE MARÇO DE 2020

Torna pública a decisão de ampliar o uso do teste do pezinho para a detecção da toxoplasmose congênita, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e, nos termos dos art. 20 e art. 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Ampliar o uso do teste do pezinho para a detecção da toxoplasmose congênita, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

DENIZAR VIANNA ARAUJO.



12. REFERÊNCIAS

1. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* (London, England). 2004 Jun;363(9425):1965–76.
2. Hill D, Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. *Clin Microbiol Infect*. 2002 Oct;8(10):634–40.
3. Pereira KS, Franco RMB, Leal DAG. Transmission of Toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*) by Foods. In: *Advances in food and nutrition research*. 2010. p. 1–19.
4. Carellos EVM, de Andrade GMQ, Vasconcelos-Santos DV, Januário JN, Romanelli RMC, Abreu MNS, et al. Adverse socioeconomic conditions and oocyst-related factors are associated with congenital toxoplasmosis in a population-based study in Minas Gerais, Brazil. *PLoS One*. 2014;9(2):e88588.
5. Montoya JG, Remington JS, Remington JS. Clinical Practice: Management of *Toxoplasma gondii* Infection during Pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2008 Aug;47(4):554–66.
6. Prusa A-R, Kasper DC, Sawers L, Walter E, Hayde M, Stillwaggon E. Congenital toxoplasmosis in Austria: Prenatal screening for prevention is cost-saving. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Jul;11(7):e0005648.
7. Remington JS, Klein J, Baker C, Wilson C. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn*. 8th Editio. Wb Saunders Editora; 2010. 918–1028 p.
8. Noronha GA de, Torres TG de, Kale PL. Análise da sobrevida infantil segundo características maternas, da gestação, do parto e do recém nascido na coorte de nascimento de 2005 no Município do Rio de Janeiro-RJ, Brasil. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2012;
9. Villena I, Ancelle T, Delmas C, Garcia P, Brézin AP, Thulliez P, et al. Congenital toxoplasmosis in France in 2007: First results from a national surveillance system. *Eurosurveillance*. 2010;
10. Moncada PA, Montoya JG. Toxoplasmosis in the fetus and newborn: An update on prevalence, diagnosis and treatment. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2012.
11. Khan K, Khan W. Congenital toxoplasmosis: An overview of the neurological and ocular manifestations. *Parasitol Int [Internet]*. 2018 Dec [cited 2019 Jul 31];67(6):715–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30041005>
12. Melamed J, Dornelles F, Eckert GU. Alterações tomográficas cerebrais em crianças com lesões oculares por toxoplasmose congênita. *J Pediatr (Rio J)*. 2001;



13. Desmonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med* [Internet]. 1974 May 16 [cited 2019 Jul 31];290(20):1110–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4821174>
14. Koppe JG, Rothova A. Congenital toxoplasmosis. A long-term follow-up of 20 years. *Int Ophthalmol* [Internet]. 1989 Dec [cited 2019 Jul 31];13(6):387–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2697704>
15. Wilson CB, Remington JS, Stagno S, Reynolds DW. Development of Adverse Sequelae in Children Born with Subclinical Congenital Toxoplasma Infection. *Pediatrics*. 1980;66(5).
16. Sever JL, Ellenberg JH, Ley AC, Madden DL, Fuccillo DA, Tzan NR, et al. Toxoplasmosis: maternal and pediatric findings in 23,000 pregnancies. *Pediatrics*. 1988;
17. Gras L, Gilbert RE, Wallon M, Peyron F, Cortina-Borja M. Duration of the IgM response in women acquiring *Toxoplasma gondii* during pregnancy: implications for clinical practice and cross-sectional incidence studies. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2004 Jun [cited 2019 Aug 5];132(3):541–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15188723>
18. Jenum PA, Stray-Pedersen B. Development of specific immunoglobulins G, M, and A following primary *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1998 Oct [cited 2019 Aug 5];36(10):2907–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9738042>
19. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de Notificação e Investigação: Toxoplasmose gestacional e congênita [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. 31 p. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_notificacao_investigacao_toxoplasmos_e_gestacional_congenita.pdf
20. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde. 4 v. : il. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. 167 p.
21. Brasil, Ministério da Saúde, Departamento de Atenção Básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco [Internet]. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica, editors. Brasília; 2012. 318 p. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos_atencao_basica_32_prenatal.pdf



22. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Básica, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Gestação de alto risco: manual técnico*. 5th ed. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas, editors. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 302 p.
23. Dubey JP, Lago EG, Gennari SM, Su C, Jones JL. Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology. *Parasitology* [Internet]. 2012 Sep [cited 2019 Aug 5];139(11):1375–424. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22776427>
24. Robert-Gangneux F. It is not only the cat that did it: how to prevent and treat congenital toxoplasmosis. *J Infect* [Internet]. 2014 Jan [cited 2019 Aug 5];68 Suppl 1:S125-33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24119928>
25. NETO EC, AMORIM F, LAGO EG. Estimation of the regional distribution of congenital toxoplasmosis in Brazil from the results of neonatal screening. *Sci Med (Porto Alegre)*. 2012;20(1):11.
26. Neto EC, Rubin R, Schulte J, Giugliani R. Newborn screening for congenital infectious diseases. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(6):1069–73.
27. Bahia-Oliveira LMG, Abreu-Oliveira AMW, AzevedoSilva J, Oréfica F. Toxoplasmosis in southeastern Brazil: an alarming situation of highly endemic acquired and congenital infection. *Intern J Parasitol*. 2001;31:115-44.
28. Mozzatto L, Procianoy RS. Incidence of congenital toxoplasmosis in southern Brazil: a prospective study. *Rev Inst Med Trop São Paulo* [Internet]. 2003;45(3):147–51. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652003000300006
29. Carvalheiro CG, Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, De Souza CBS, Maciel LMZ. Incidence of congenital toxoplasmosis estimated by neonatal screening: relevance of diagnostic confirmation in asymptomatic newborn infants. *Epidemiol Infect*. 2005 Jun;133(3):485–91.
30. Lago EG, Neto EC, Melamed J, Rucks AP, Presotto C, Coelho JC, et al. Congenital toxoplasmosis: late pregnancy infections detected by neonatal screening and maternal serological testing at delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007 Nov;21(6):525–31.
31. Lago EG, De Carvalho RL, Jungblut R, Da Silva VB, Fiori RM. Screening for *Toxoplasma gondii* antibodies in 2,513 consecutive parturient women and evaluation of newborn infants at risk for congenital toxoplasmosis [Abstract in English]. *Sci Med (Porto Alegre)*. 2009;19(1):2.



32. Andrade GMQ de, Resende LM de, Goulart EMA, Siqueira AL, Vitor RW de A, Januario JN. Deficiência auditiva na toxoplasmose congênita detectada pela triagem neonatal TT - Hearing loss in congenital toxoplasmosis detected by newborn screening. Rev bras otorrinolaringol [Internet]. 2008;74(1):21–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992008000100004
33. Neto EC, Amorim F, Lago EG. Estimativa da distribuição regional da toxoplasmose congênita no Brasil a partir dos resultados de triagem neonatal TT - Estimation of the regional distribution of congenital toxoplasmosis in Brazil from the results of neonatal screening. Sci med [Internet]. 2010;20(1). Available from: <http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/view/5983/5051>
34. Vasconcelos-Santos DV, Machado Azevedo DO, Campos WR, Oréfice F, Queiroz-Andrade GM, Carellos EVM, et al. Congenital toxoplasmosis in southeastern Brazil: results of early ophthalmologic examination of a large cohort of neonates. Ophthalmology. 2009 Nov;116(11):2199-205.e1.
35. Bischoff AR, Friedrich L, Cattán JM, Uberti FA de F. Incidence of Symptomatic Congenital Toxoplasmosis During Ten Years in a Brazilian Hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(12):1313–6.
36. Lopes-Mori FMR, Mitsuka-Breganó R, Capobiango JD, Inoue IT, Vissoci Reiche EM, Morimoto HK, et al. Programas de controle da toxoplasmose congênita. Rev Assoc Med Bras. 2011;
37. Peyron F, McLeod R, Ajzenberg D, Contopoulos-Ioannidis D, Kieffer F, Mandelbrot L, et al. Congenital Toxoplasmosis in France and the United States: One Parasite, Two Diverging Approaches. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;
38. Wallon M, Peyron F. Congenital Toxoplasmosis: A Plea for a Neglected Disease. *Pathog (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2018 Feb 23 [cited 2019 Aug 6];7(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29473896>
39. Mitsuka-Breganó R. Programa de Vigilância em Saúde da Toxoplasmose Gestacional e Congênita: elaboração, implantação e avaliação no município de Londrina, Paraná. Londrina Univ Estadual Londrina. 2009;



40. Gavinet MF, Robert F, Firtion G, Delouvrier E, Hennequin C, Maurin JR, et al. Congenital toxoplasmosis due to maternal reinfection during pregnancy. *J Clin Microbiol*. 1997 May;35(5):1276–7.
41. Jensen KDC, Camejo A, Melo MB, Cordeiro C, Julien L, Grotenbreg GM, et al. *Toxoplasma gondii* superinfection and virulence during secondary infection correlate with the exact ROP5/ROP18 allelic combination. *MBio* [Internet]. 2015 Feb 24 [cited 2020 Feb 7];6(2):e02280. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25714710>
42. Amendoeira MRR, Coura LFC. Uma breve revisão sobre toxoplasmose na gestação. *Sci Med (Porto Alegre)*. 2010;20(1):20.
43. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, R T, S L, G C, R. G. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 2007 Jan;369(9556):115–22.
44. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet (London, England)*. 1999 May;353(9167):1829–33.
45. Wallon M, Peyron F, Cornu C, Vinault S, Abrahamowicz M, Kopp CB, et al. Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Infect Dis*. 2013 May;56(9):1223–31.
46. Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, Buffolano W, et al. Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med*. 2010 Oct;7(10).
47. Avelino MM, Amaral WN, Rodrigues IMX, Rassi AR, Gomes MBF, Costa TL, et al. Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2014 Jan 18 [cited 2019 Oct 1];14:33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24438336>
48. Roizen N, Swisher CN, Stein MA, Hopkins J, Boyer KM, Holfels E, et al. Neurologic and developmental outcome in treated congenital toxoplasmosis. *Pediatrics* [Internet]. 1995 Jan [cited 2019 Sep 3];95(1):11–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7770286>
49. McLeod R, Boyer K, Karrison T, Kasza K, Swisher C, Roizen N, et al. Outcome of Treatment for Congenital Toxoplasmosis, 1981-2004: The National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study. *Clin Infect Dis*. 2006 May 15;42(10):1383–94.



50. Guerina NG, Hsu HW, Meissner HC, Maguire JH, Lynfield R, Stechenberg B, et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. The New England Regional *Toxoplasma* Working Group. *N Engl J Med* [Internet]. 1994 Jun 30 [cited 2019 Sep 3];330(26):1858–63. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199406303302604>
51. McAuley J, Boyer KM, Patel D, Mets M, Swisher C, Roizen N, et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1994 Jan [cited 2019 Sep 3];18(1):38–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8054436>
52. McGee T, Wolters C, Stein L, Kraus N, Johnson D, Boyer K, et al. Absence of sensorineural hearing loss in treated infants and children with congenital toxoplasmosis. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 1992;106(1):75–80.
53. Guerina NG, Hsu ho W, Meissner HC, Maguire JH, Lynfield R, Stechenberg B, et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *toxoplasma gondii* infection. *N Engl J Med*. 1994 Jun 30;330(26):1858–63.
54. Brown ED, Chau JK, Atashband S, Westerberg BD, Kozak FK. A systematic review of neonatal toxoplasmosis exposure and sensorineural hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2009 May [cited 2019 Sep 5];73(5):707–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19215990>
55. Resende LM de, Andrade GMQ de, Azevedo MF de, Perissinoto J, Vieira ABC. Toxoplasmose congênita: evolução da função auditiva e da linguagem em crianças diagnosticadas e tratadas precocemente TT - Congenital toxoplasmosis: auditory and language outcomes in early diagnosed and treated children. *Sci med* [Internet]. 2010;20(1). Available from: <http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/view/5927/5053>
56. Patel D V, Holfels EM, Vogel NP, Boyer KM, Mets MB, Swisher CN, et al. Resolution of intracranial calcifications in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Radiology* [Internet]. 1996 May [cited 2019 Sep 5];199(2):433–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8668790>



57. Mets MB, Holfels E, Boyer KM, Swisher CN, Roizen N, Stein L, et al. Eye manifestations of congenital toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1997 Jan [cited 2019 Sep 5];123(1):1–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9186091>
58. Villena I, Aubert D, Leroux B, Dupouy D, Talmud M, Chemla C, et al. Pyrimethamine-sulfadoxine treatment of congenital toxoplasmosis: Follow-up of 78 cases between 1980 and 1997. *Scand J Infect Dis*. 1998;30(3):295–300.
59. Kieffer F, Thulliez P, Brézin A, Nobre R, Romand S, Yi-Gallimard E, et al. Traitement de la toxoplasmose congénitale non sévère par sulfadiazine et pyriméthamine en continu pendant un an: À propos de 46 cas. *Arch Pediatr*. 2002;9(1):7–13.
60. Binquet C, Wallon M, Quantin C, Kodjikian L, Garweg J, Fleury J, et al. Prognostic factors for the long-term development of ocular lesions in 327 children with congenital toxoplasmosis. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2003 Dec [cited 2019 Sep 5];131(3):1157–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14959784>
61. Brézin AP, Thulliez P, Couvreur J, Nobré R, Mcleod R, Mets MB. Ophthalmic outcomes after prenatal and postnatal treatment of congenital toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2003 Jun [cited 2019 Sep 5];135(6):779–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12788116>
62. Wallon M, Kodjikian L, Binquet C, Garweg J, Fleury J, Quantin C, et al. Long-term ocular prognosis in 327 children with congenital toxoplasmosis. *Pediatrics* [Internet]. 2004 Jun [cited 2019 Sep 5];113(6):1567–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15173475>
63. Phan L, Kasza K, Jalbrzikowski J, Noble AG, Latkany P, Kuo A, et al. Longitudinal Study of New Eye Lesions in Treated Congenital Toxoplasmosis. *Ophthalmology* [Internet]. 2008 Mar [cited 2019 Sep 6];115(3):553-559.e8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642007007191>
64. Faucher B, Garcia-Meric P, Franck J, Minodier P, Francois P, Gonnet S, et al. Long-term ocular outcome in congenital toxoplasmosis: a prospective cohort of treated children. *J Infect* [Internet]. 2012 Jan [cited 2019 Sep 6];64(1):104–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22051915>
65. Ben-Harari RR, Goodwin E, Casoy J. Adverse Event Profile of Pyrimethamine-Based Therapy in Toxoplasmosis: A Systematic Review. Vol. 17, *Drugs in R and D*. Springer International Publishing; 2017. p. 523–44.



66. Bittencourt LHF de B, Lopes-Mori FMR, Mitsuka-Breganó R, Valentim-Zabott M, Pinto SB, Freire RL, et al. Seroepidemiology of toxoplasmosis in pregnant women since the implementation of the surveillance program of toxoplasmosis acquired in pregnancy and congenital in the western region of Paraná, Brazil. *Rev Bras Ginecol e Obstet.* 2012;
67. Lopes-Mori FMR, Mitsuka-Breganó R, Bittencourt LHF de B, Dias RCF, Gonçalves DD, Capobiango JD, et al. Gestational toxoplasmosis in Paraná State, Brazil: Prevalence of IgG antibodies and associated risk factors. *Brazilian J Infect Dis.* 2013;
68. de Moura FL, Amendoeira MRR, Bastos OMP, de Mattos DPBG, Fonseca ABM, Nicolau JL, et al. Prevalence and risk factors for *Toxoplasma gondii* infection among pregnant and postpartum women attended at public healthcare facilities in the City of Niterói, State of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2013;
69. Licínia de Toledo P, Discacciati MG. Importância do teste de avidéz da imunoglobulina G (IgG) anti-*Toxoplasma gondii* no diagnóstico da toxoplasmose em gestantes. *Rev Inst Adolfo Lutz.* 2013;72(2):117–23.
70. Mendes KDS, Silveira RC de CP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Context - Enferm.* 2009 Jan 14;17(4):758–64.
71. Maldonado YA, Read JS, Byington CL, Barnett ED, Davies HD, Edwards KM, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of congenital toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics.* 2017 Feb 1;139(2).
72. Mitsuka-Breganó R, Lopes-Mori FMR, Navarro IT. Toxoplasmose adquirida na gestação e congênita: vigilância em saúde, diagnóstico, tratamento e condutas. *Eduel*; 2010.
73. Pomares C, Montoya JG. Laboratory diagnosis of congenital toxoplasmosis. Vol. 54, *Journal of Clinical Microbiology.* American Society for Microbiology; 2016. p. 2448–54.
74. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência T e IE, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia de Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. Brasília; 2014. 116 p.
75. Pinon JM, Dumon H, Chemla C, Franck J, Petersen E, Lebech M, et al. Strategy for diagnosis of congenital toxoplasmosis: Evaluation of methods comparing mothers and newborns



and standard methods for postnatal detection of immunoglobulin G, M, and A antibodies. *J Clin Microbiol.* 2001;39(6):2267–71.

76. Said RN, Zaki MM, Abdelrazik MB. Congenital toxoplasmosis: Evaluation of molecular and serological methods for achieving economic and early diagnosis among egyptian preterm infants. *J Trop Pediatr.* 2011 Oct;57(5):333–9.

77. Rodrigues IMX, Castro AM, Gomes MBF, Amaral WN, Avelino MM. Congenital toxoplasmosis: Evaluation of serological methods for the detection of anti-Toxoplasma gondii IgM and IgA antibodies. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104(3):434–40.

78. Capobianco JD, Monica TC, Ferreira FP, Mitsuka-Bregano R, Navarro IT, Garcia JL, et al. Evaluation of the Western blotting method for the diagnosis of congenital toxoplasmosis. *J Pediatr (Rio J).* 2016 Nov;92(6):616–23.

79. Machado AS, Andrade GMQ, Januário JN, Fernandes MD, Carneiro ACA V, Carneiro M, et al. IgG and IgM western blot assay for diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2010;105(6):757–61. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762010000600005

80. Meroni V, Genco F. Triagem para toxoplasmose na gestação: um ano de experiência em um laboratório de referência italiano TT - Screening for toxoplasmosis during pregnancy: one-year experience in an Italian reference laboratory. *Sci med* [Internet]. 2010;20(1). Available from:

<http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/view/6000/5055>

81. Mozzatto L, Soibelman Procyanoy R. Incidence of congenital toxoplasmosis in Southern Brazil: A prospective study. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2003;45(3):147–51.

82. Bessières MH, Berrebi A, Cassaing S, Fillaux J, Cambus JP, Berry A, et al. Diagnosis of congenital toxoplasmosis: prenatal and neonatal evaluation of methods used in Toulouse University Hospital and incidence of congenital toxoplasmosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2009;104(2):389–92. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762009000200038

83. Bueno WF, Ferreira RG, Silva LB da, Klein CH, Amendoeira MRR, Neves E de S. Dificuldades observadas em um centro de referência no diagnóstico e manejo de gestantes com toxoplasmose TT - Difficulties observed in a reference center in the diagnosis and management



of pregnant women with toxoplasmosis. *Sci med* [Internet]. 2010;20(1). Available from: <http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/view/5870/5056>

84. Neto EC, Anele E, Rubim R, Brites A, Schulte J, Becker D, et al. High prevalence of congenital toxoplasmosis in Brazil estimated in a 3-year prospective neonatal screening study. *Int J Epidemiol*. 2000;29(5):941–7.

85. Abstracts presented at the 13th International Congress of Inborn Errors of Metabolism - ICIEM 2017. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2017 Jan;5:2326409817722292.

86. Bichara CNC, Canto GA de C, Tostes C de L, Freitas JJ da S, Carmo EL do, Póvoa MM, et al. Incidence of congenital toxoplasmosis in the city of Belém, state of Pará, northern Brazil, determined by a neonatal screening program: preliminary results TT - Incidência de toxoplasmose congênita na cidade de Belém, estado do Pará, norte do Brasil, atr. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2012;45(1):122–4. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822012000100024

87. Evengård B, Petersson K, Engman ML, Wiklund S, Ivarsson SA, Teär-Fahnehjelm K, et al. Low incidence of toxoplasma infection during pregnancy and in newborns in Sweden. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2001 Aug [cited 2019 Sep 27];127(1):121–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11561964>

88. Gómez-Marin JE, de-la-Torre A, Angel-Muller E, Rubio J, Arenas J, Osorio E, et al. First colombian multicentric newborn screening for congenital toxoplasmosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011 May;5(5).

89. Lebech M, Petersen E. Detection by enzyme immunosorbent assay of *Toxoplasma gondii* IgG antibodies in dried blood spots on PKU-filter paper from newborns. *Scand J Infect Dis*. 1995;27(3):259–63.

90. Lebech M, Andersen O, Christensen NC, Werte J, Nielsen WE, Peitersen B, et al. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. *Lancet*. 1999 May 29;353(9167):1834–7.

91. Paul M, Petersen E, Pawlowski ZS, Szczapa J. Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in the Poznan region of Poland by analysis of *Toxoplasma gondii*-specific IgM antibodies eluted from filter paper blood spots. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(1):30–6.

92. Lopes-Mori FMR, Mitsuka-Breganó R, Capobiango JD, Inoue IT, Reiche EMV, Morimoto HK, et al. Programas de controle da toxoplasmose congênita TT - Programs for control of



congenital toxoplasmosis. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2011;57(5):594–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302011000500021

93. Schmidt DR, Hogh B, Andersen O, Fuchs J, Fledelius H, Petersen E. The national neonatal screening programme for congenital toxoplasmosis in Denmark: Results from the initial four years, 1999–2002. *Arch Dis Child*. 2006 Aug;91(8):661–5.

94. Petersen E, Eaton RB. Control of congenital infection with *Toxoplasma gondii* by neonatal screening based on detection of specific immunoglobulin M antibodies eluted from phenylketonuria filter-paper blood-spot samples. *Acta Paediatr Suppl*. 1999 Dec;88(432):36–9.

95. Röser D, Nielsen HV, Petersen E, Saugmann-Jensen P, Nørgaard-Pedersen B, Nørgaard-Pedersen PB. Congenital toxoplasmosis--a report on the Danish neonatal screening programme 1999–2007. *J Inher Metab Dis*. 2010 Oct;33(Suppl 2):S241–7.

96. 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 Sep;2(8).

97. Bonifati C, Lora V, Graceffa D, Nosotti L. Management of psoriasis patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2016 Jul;22(28):6444–55.

98. Gomez-Marin JE, Gonzalez MM, Montoya MT, Giraldo A, Castaño JC. A newborn screening programme for congenital toxoplasmosis in the setting of a country with less income [3]. Vol. 92, *Archives of Disease in Childhood*. 2007. p. 88.

99. M.H. B, A. B, M. R, M.C. B, C. R, S. C, et al. Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in a cohort of 165 women infected during pregnancy and influence of in utero treatment on the results of neonatal tests. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2001;94(1):37–45. Available from:

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L32007997>

100. Stillwaggon E, Carrier CS, Sautter M, McLeod R. Maternal serologic screening to prevent congenital toxoplasmosis: A decision-analytic economic model. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011 Sep;5(9).

101. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição. Brasília; 2014.

102. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and



Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.

103. Silva EN da, Silva MT, Augustovski F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. *Epidemiol e Serv saude Rev do Sist Unico Saude do Bras.* 2017 Oct 1;26(4):895–8.

104. Binglefors K, Pashos C, Smith M. Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. ISPOR. 2003;264.

105. Sartori AL, Minamisava R, Avelino MM, Martins CA. Triagem pré-natal para toxoplasmose e fatores associados à soropositividade de gestantes em Goiânia, Goiás. *Rev Bras Ginecol e Obstet.* 2011 Feb;33(2):93–8.

106. Varella IR dos S. Prevalência de toxoplasmose aguda em gestantes, incidência de toxoplasmose congênita e desempenho de testes diagnósticos em toxoplasmose congênita. 2007;

107. Marquetti A, Viali L. Princípios e aplicações de regressão local. *Análise Econômica.* 2004;22(42).

108. Figueiró-Filho EA, Lopes AHA, Senefonte FR de A, Souza Júnior VG de, Botelho CA, Figueiredo MS, et al. Toxoplasmose aguda: estudo da frequência, taxa de transmissão vertical e relação entre os testes diagnósticos materno-fetais em gestantes em estado da Região Centro-Oeste do Brasil. *Rev Bras Ginecol e Obs.* 2005 Aug;27(8).

109. Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, Antoniskis D, Leport C, Luft B, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS: A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. In: *Annals of Internal Medicine.* 1992. p. 33–43.

110. McLeod R, Mack D, Foss R, Boyer K, Withers S, Levin S, et al. Levels of pyrimethamine in sera and cerebrospinal and ventricular fluids from infants treated for congenital toxoplasmosis. Toxoplasmosis Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1992 May [cited 2019 Oct 14];36(5):1040–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1510391>

111. Kravetz J. Congenital toxoplasmosis. *BMJ Clin Evid* [Internet]. 2008 Mar 27 [cited 2019 Oct 14];2008. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19450322>

112. Mack DG, McLeod R. New micromethod to study the effect of antimicrobial agents on toxoplasma gondii: Comparison of sulfadoxine and sulfadiazine individually and in combination



with pyrimethamine and study of clindamycin, metromidazole, and cyclosporin A. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984;26(1):26–30.

113. Weiss LM, Harris C, Berger M, Tanowitz HB, Wittner M, Wittner M. Pyrimethamine concentrations in serum and cerebrospinal fluid during treatment of acute toxoplasma encephalitis in patients with aids. *J Infect Dis.* 1988;157(3):580–3.

114. Mc Auley J, Boyer KM, Patel D, Mets M, Swisher C, Roizen N, et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: The Chicago collaborative treatment trial. *Clin Infect Dis.* 1994;18(1):38–72.

115. Vanni T, Ribeiro RA, Varella IS, Polanczyk CA, Kuchenbecker R. Congenital toxoplasmosis: public health policy concerns. *Braz j infect dis [Internet].* 2008;12(2):107. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702008000200002

116. Andrade GMQ de, Carvalho AL de, Carvalho IR de, Nogueira MG dos S, Oréfica F. Toxoplasmose congênita: orientação prática sobre prevenção e tratamento. *Rev méd Minas Gerais.* 2004;85–91.

117. Guimarães WSG, Parente RCP, Guimarães TLF, Garnelo L. Acesso e qualidade da atenção pré-natal na Estratégia Saúde da Família: infraestrutura, cuidado e gestão. *Cad Saude Publica.* 2018;34:e00110417.



13. ANEXO

ANEXO 1

QUADRO 8. ESTRATÉGIAS DE BUSCA DE EVIDÊNCIAS EM BASE DE DADOS.

Bases	Estratégia de Busca	Resultado
Medline (via Pubmed)	((((((("toxoplasmosis, congenital"[MeSH Terms]) OR "congenital toxoplasma infections"[Text Word]) OR "toxoplasma infections"[Text Word]) OR "congenital toxoplasmosis") OR "congenital toxoplasma gondii infection"[Text Word]) OR "fetal toxoplasmosis"[Text Word]) OR "prenatal toxoplasmosis"[Text Word]) OR "toxoplasmosis"[Title/Abstract])) AND (((((((("prenatal diagnosis") OR "prenatal diagnoses"[Text Word]) OR "diagnosis, prenatal") OR "antenatal diagnosis") AND "prenatal screening*"[Text Word]) AND "antenatal screening*") OR "maternal serum screening tests") OR prenatal diagnosis[Text Word])	330
	((((((("toxoplasmosis, congenital"[MeSH Terms]) OR "congenital toxoplasma infections"[Text Word]) OR "toxoplasma infections"[Text Word]) OR "congenital toxoplasmosis"[Text Word]) OR "congenital toxoplasma gondii infection"[Text Word]) OR "fetal toxoplasmosis"[Text Word]) OR "prenatal toxoplasmosis"[Text Word]) OR "toxoplasmosis"[Title/Abstract])) AND (((("neonatal screening") OR "neonatal screening*"[Text Word]) OR "newborn infant screening") OR "newborn screening*")	132
EMBASE	('congenital toxoplasmosis'/exp OR 'congenital toxoplasma gondii infection' OR 'congenital toxoplasma infection' OR 'congenital toxoplasmosis' OR 'newborn toxoplasmosis' OR 'prenatal toxoplasmosis') AND ('newborn screening'/exp OR 'mass screening, newborn' OR 'neonatal screening' OR 'newborn screening')	154
	('congenital toxoplasmosis'/exp OR 'congenital toxoplasma gondii infection' OR 'congenital toxoplasma infection' OR 'congenital toxoplasmosis' OR 'newborn toxoplasmosis' OR 'prenatal toxoplasmosis') AND ('prenatal screening'/exp OR 'prenatal screening' OR 'prenatal diagnosis'/exp OR 'antenatal diagnosis' OR 'prenatal diagnosis')	444

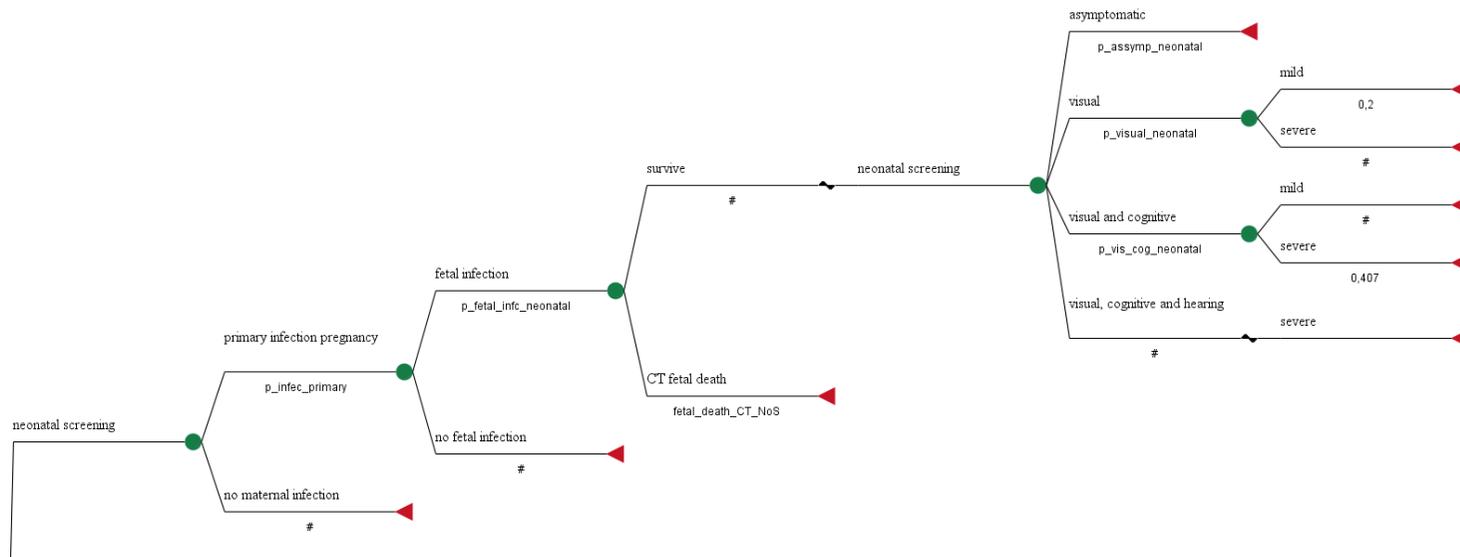


LILACS (BVS)	(tw:((tw:("Diagnóstico Pré-Natal")) OR (tw:("prenatal diagnosis")) OR (tw:("prenatal care")))) AND (tw:("toxoplasmose congênita"))	21
	(tw:((tw:("Toxoplasmose Congênita")))) AND (tw:((tw:((tw:("Triagem Neonatal")) OR (tw:("Neonatal Screening")) OR (tw:("Tamizaje Neonatal")) OR (tw:("Rastreamento Neonatal")) OR (tw:("Rede Estadual de Triagem Neonatal")) OR (tw:("Teste do Pezinho")) OR (tw:("Triagem Neonatal Universal")) OR (tw:("Triagem do Recém-Nascido"))))))	46

ANEXO 2

FIGURA 11. ÁRVORE DE DECISÃO

A: Triagem neonatal



B: Triagem pré-natal



C: Nenhuma triagem

