



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos
Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos

NOTA TÉCNICA Nº 446/2020-CGAFME/DAF/SCTIE/MS

1. **ASSUNTO**

1.1. Tratamento da Toxoplasmose Gestacional e Congênita - Informe sobre período de desabastecimento da Sulfadiazina 500 mg, comprimido.

2. **OBJETIVO**

2.1. A presente Nota Técnica tem por objetivo informar acerca do desabastecimento temporário da Sulfadiazina 500 mg, comprimido, disponibilizado desde 2018 pelo Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CESAF), bem como dar luz ao conhecimento sobre as alternativas de tratamento possíveis e mencionadas em literatura científica para a Toxoplasmose Congênita e Gestacional.

2.2. Este não representa orientação e/ou alteração de protocolo de tratamento, senão, tão somente para dar conhecimento às possibilidades terapêuticas.

2.3. Considerando a autonomia e governança dos estados e municípios, cabe a estes a avaliação quanto à disponibilização dos medicamentos.

3. **CONTEXTUALIZAÇÃO**

3.1. A Toxoplasmose é causada pelo parasito *Toxoplasma gondii*, sendo uma infecção comum e de manifestação clínica rara. As principais vias de transmissão são: oral (água e alimento contaminados) e congênita (vertical).

3.2. Mulheres grávidas imunocomprometidas e infectadas antes de sua gravidez também podem desenvolver a fase aguda e transmitir o agente etiológico ao feto. Embora se considere que a gestante suscetível (que não teve contato com o agente etiológico) seja o principal foco das medidas preventivas, todas as gestantes devem ser instruídas sobre os cuidados de prevenção primária⁽⁶⁾. Crianças infectadas durante a gestação são muitas vezes assintomáticas no momento do nascimento⁽³⁾. Após a infecção aguda, o parasita persiste por toda a vida do hospedeiro sem apresentar repercussões clínicas em pessoas imunocompetentes, podendo reativar se a pessoa tornar-se imunossuprimida.

3.3. O dano ao feto é frequentemente mais grave quanto mais cedo ocorrer a transmissão, podendo causar aborto espontâneo, óbito fetal, microcefalia e outras sequelas no recém-nascido. Embora muitas crianças infectadas durante a gestação não apresentem sinais e sintomas no momento do nascimento (assintomáticas), podem desenvolver sequelas tardias, como perda da visão, deficiência mental, convulsões, entre outras.

3.4. Ademais, a toxoplasmose é a causa mais comum de lesões expansivas cerebrais em Pessoas Vivendo com HIV. A neurotoxoplasmose está entre as infecções oportunistas definidoras de AIDS.

3.5. Nesta perspectiva, os protocolos nacionais e internacionais informam que:

- A necessidade e o tempo de tratamento serão determinados pelas manifestações, locais de acometimento e principalmente estado imunológico da pessoa que está doente.
- Em pacientes imunocompetentes, as manifestações clínicas quando acontecem, geralmente são benignas dispensando tratamento medicamentoso. Também não é recomendado o tratamento profilático.
- A toxoplasmose ocular (coriorretinite) deve ser tratada sempre.
- Infecções em imunocomprometidos sempre devem ser tratadas. Recomenda-se que todas as PVHIV que apresentem sinais clínicos compatíveis com exame de imagem sugestivo de neurotoxoplasmose (NTX) sejam tratadas para essa infecção. Uma sorologia IgG anti-T. gondii não reagente torna o diagnóstico menos provável, mas não o exclui, devendo ser mantido o tratamento até a definição diagnóstica.

3.6. Considerada uma doença negligenciada, a Toxoplasmose representa grave problema de saúde pública. De acordo com estudos realizados no Brasil, estima-se anualmente cerca de 13.000 gestantes com toxoplasmose aguda e 3.000 recém-nascidos com toxoplasmose congênita que demandarão tratamento. Dessa forma, para evitar a transmissão, bem como mitigar as sequelas visuais, auditivas e mentais na criança, o tratamento deve ser iniciado precocemente.

3.7. Ante ao exposto, o Ministério da Saúde (MS) recomenda o tratamento com a administração de Espiramicina, Pirimetamina, Sulfadiazina e Ácido Folinico (Folinato de Cálcio), de acordo com a idade gestacional e exames, para gestantes com infecção aguda da Toxoplasmose e crianças com Toxoplasmose congênita. É imperioso ressaltar a importância da terapêutica com o Ácido Folinico para a prevenção de aplasia medular causada pela Pirimetamina.

3.8. Quanto à disponibilização dos medicamentos preconizados para o tratamento dessa doença no Sistema Único de Saúde (SUS), registra-se que a partir da pactuação na Comissão Intergestores Tripartite (CIT), tornou-se pública, a decisão inclusão dos medicamentos Espiramicina, Pirimetamina e Sulfadiazina no Anexo II da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - Renome, conforme Portaria nº 1.897, de 26 de julho de 2017. Dessa forma, a aquisição desses medicamentos passou a ser realizadas pelo Ministério da Saúde, cabendo aos estados e Distrito Federal, o recebimento, armazenamento e a distribuição desses medicamentos aos municípios, tendo a primeira distribuição desses medicamentos ocorrida em 2018. Já o medicamento Folinato de Cálcio (ácido folínico), permaneceu alocado ao Anexo I da RENAME, competindo ao ente municipal a sua aquisição e fornecimento do medicamento à população, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e municípios, no âmbito da Comissão Intergestores Bipartite – CIB.

3.9. Nessa seara, a programação para aquisição centralizada se deu de forma ascendente e integrada, dados de consumo dos medicamentos numa série histórica, bem como os números de casos notificados de toxoplasmose, foram informados ao Ministério da Saúde pelas Unidades Federadas como subsídio ao planejamento da aquisição.

3.10. No tocante à disponibilização dos medicamentos para terapêutica da toxoplasmose nos exercícios de 2020/2021, a Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos-CGAFME/DAF/SCTIE/MS instaurou em 2019, os processos aquisitivos dos medicamentos supramencionados, porém, devido a intercorrências ao longo do processo aquisitivo do medicamento Sulfadiazina 500 mg, comprimido, e, não obstante, ao quadro de Calamidade Pública Nacional, em razão da pandemia pelo Coronavírus, o processo aquisitivo se restou em atraso por consequência das dificuldades na negociação de preço, na obtenção do Insumo Farmacêutico Ativo - IFA e sua respectiva importação pelo laboratório Fundação para Remédio Popular - FURP, única empresa detentora de registro sanitário ativo no país.

3.11. Diante ao exposto, considerando que a validade dos lotes de Sulfadiazina 500 mg atualmente disponibilizados na rede pública foi expirada em 31/10/2020, e que o Laboratório produtor informou que a expectativa de fornecimento de novos lotes ao MS é dezembro de 2020, vislumbra-se o desabastecimento da Rede de Atenção à Saúde para esse medicamento, neste final de 2019, para o tratamento da Toxoplasmose.

3.12. Quanto à Espiramicina 500 mg, a rede pública encontra-se abastecida, e um novo processo aquisitivo encontra-se em andamento. Entretanto, o estoque estratégico encontra-se reduzido, haja vista que o primeiro pregão de 2020 restou cancelado, e no segundo, realizado em 31/07/2020, a única empresa detentora do registro no país, cotou e forneceu **apenas 25%** do montante previsto no Edital de Licitação, impactando assim, no planejamento de abastecimento previamente realizado pelo MS.

3.13. Para a Pirimetamina 25 mg, informa-se que o abastecimento encontra-se regularizado.

4. OPÇÕES TERAPÊUTICAS DISPONÍVEIS NA LITERATURA

4.1. Considerando que a Rede de Atenção à Saúde está enfrentando um período de desabastecimento da Sulfadiazina 500mg, comprimido, o MS tem dedicado esforços em buscar soluções para minimizar os danos causados pelo atraso no recebimento de novos lotes de Sulfadiazina 500mg. Dentre as estratégias, foram reunidos estudos de especialistas no intuito de levantar nas literaturas científicas alternativas terapêuticas ao medicamento.

4.2. Em paralelo, o laboratório produtor está realizando estudos dos lotes disponíveis quanto à sua estabilidade, para avaliação quanto à possibilidade de postergação da validade do produto.

4.3. A terapêutica da Toxoplasmose aguda na gestante, no feto e na criança com infecção congênita, o Ministério da Saúde do Brasil, assim como centros de referência para tratamento da toxoplasmose nos EUA e Europa, recomenda, como drogas de primeira escolha, a espiramicina para tratamento da toxoplasmose aguda materna no primeiro trimestre, e a sulfadiazina associada a pirimetamina e ácido fólico, nas infecções agudas maternas/fetais, a partir do segundo trimestre de gestação, e na infecção congênita.

4.4. Contudo, com base no levantamento realizado por especialistas, apresenta-se os medicamentos citados nas literaturas selecionadas apontadas como alternativas à 1ª linha de tratamento:

Quadro 01: Opções terapêuticas em substituição as drogas de 1ª escolha no tratamento da toxoplasmose aguda materna e/ou fetal.

Drogas/esquemas 1ª escolha	Drogas/esquemas 2ª escolha	
Espiramicina (500 mg) <u>Dose:</u> 2cp 8/8h	Outras drogas não foram estudadas para uso no 1º trimestre de gestação. A azitromicina, embora possa ser utilizada no 1º trimestre, não foi avaliada para toxoplasmose.	
Sulfadiazina (500 mg) <u>Dose:</u> 2 cp 8/8h + Pirimetamina (25 mg) <u>Dose:</u> 2 cp ao dia + Ácido fólico (15 mg) <u>Dose:</u> 1 cp ao dia durante todo o período de uso da pirimetamina até uma semana após sua interrupção.	FANSIDAR (sulfadoxina 500 mg + pirimetamina 25 mg) + Ácido fólico <u>Dose do Fansidar:</u> 2 comprimidos uma vez por semana [PEYRON, 2019]	Sulfame Apresentação reforçada

Quadro 2: Tratamento da toxoplasmose congênita - 1ª escolha.

Medicamento	Regime (duração: 1 ano)
Pirimetamina	1 mg/kg/dia em uma dose diária, via oral, diariamente por 6 meses e, após, 3 vezes por semana, completando 1 ano. Alguns protocolos passam para 3 vezes por semana após apenas 2 meses de uso diário, em lactentes: calcificações (por tomografia computadorizada) e sem retinocoroidite ativa. Disponível em comprimidos com 25 mg.
Sulfadiazina	100 mg/kg/dia divididos em 2 doses de 12/12 horas. Disponível em comprimidos com 500 mg.
Ácido fólico	Iniciar com 10 mg em uma dose via oral, 3 X por semana. Aumentar conforme o controle dos índices hematológicos, até 25 mg diários. Disponível em comprimidos com 15 mg ou ampolas com 5 mg.
Prednisona ou prednisolona	1 mg/kg/dia em 2 doses diárias via oral. Se retinocoroidite ativa com risco de dano visual, ou proteinúria ≥ 1 g/dL. Quando cessar a indicação, suspender em um período de 3 semanas.

Quadro 3: Tratamento da toxoplasmose congênita - 2ª escolha.

Medicamento	Regime (duração: 1 ano)
Pirimetamina	1,25 mg/kg em uma dose diária, via oral, a cada 10 dias.
Sulfadoxina	25 mg/kg em uma dose diária, via oral, a cada 10 dias.
Fansidar	Comprimidos com 25 mg de pirimetamina e 500 mg de sulfadoxina. Iniciar com 10 mg em uma dose via oral, 3 X por semana. Aumentar conforme o controle dos índices hematológicos, até 25 mg diários.
Ácido fólico	Comprimidos com 15 mg ou ampolas de 50 mg/5ml.
Prednisona ou prednisolona	1 mg/kg/dia em 2 doses diárias via oral. Se retinocoroidite ativa com risco de dano visual, ou proteinúria ≥ 1 g/dL. Quando cessar a indicação, suspender em um período de 3 semanas.

4.5. Apesar das opções terapêuticas disponíveis na literatura, cumpre informar que a associação de sulfadoxina e pirimetamina, mencionada acima como Fansidar®, não possui registro junto a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, havendo somente comercialização no mercado exterior. Os demais medicamentos alternativos, tais como Azitromicina, Sulfametoxazol + Trimetoprim, Ácido fólico, Prednisona ou prednisolona, encontram-se inseridos no rol dos medicamentos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

Referências:

- Chemla C, Villena I. Sulfadoxine-Pyrimethamine Combination in Congenital Toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Mar;36(3):349-350.
- Corvaisier S, Charpiat B, Mounier C, et al. Population pharmacokinetics of pyrimethamine and sulfadoxine in children treated for congenital toxoplasmosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Oct;48(10):3794-800.
- Peyron F, Wallon M, Kieffer F. Toxoplasmosis. In: Wilson C, Nizet V, Maldonado YA, et al, eds. *Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.* 8th edn. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2016. 12.
- Peyron F, L'ollivier C, Mandelbrot L, et al. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. *Pathogens.* 2019;8(1):24.
- Teil J, Dupont D, Charpiat B, et al. Treatment of Congenital Toxoplasmosis: Safety of the Sulfadoxine-Pyrimethamine Combination in Children Based on a Method of Causality Assessment. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(6):634-8.

- Valentini P, Buonsenso D, Barone G, Serranti D, Calzedda R, Ceccarelli M, Speziale D, Ricci R, Masini L. Spiramycin/cotrimoxazole versus pyrimethamine/sulfonamide and spiramycin alone for the treatment of toxoplasmosis in pregnancy. J Perinatol 2015; 35:90 –94. <https://doi.org/10.1038/jp.2014.161>.
- Villena I, Aubert D, Leroux B, et al. Pyrimethamine-sulfadoxine treatment of congenital toxoplasmosis: follow-up of 78 cases between 1980 and 1997. Reims Toxoplasmosis Group. Scand J Infect Dis. 1998;30(3):295-300.

5. CONCLUSÃO

5.1. Corrobora-se que as alternativas terapêuticas apresentadas no presente documento foram embasadas nas literaturas científicas disponíveis, no entanto, a associação de sulfadoxina e pirimetamina não está incorporada na Relação Nacional de Medicamentos - Rename, e tampouco, há registro ativo para sua comercialização no Brasil, o que inviabiliza, dessa forma, sua disponibilização aos pacientes no curto prazo. Os demais medicamentos, encontram-se no rol dos medicamentos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

5.2. À luz das informações disponíveis na literatura, o Ministério da Saúde divulga por meio deste documento, alternativas terapêuticas durante a falta temporária da Sulfadiazina 500 mg, comprimidos na rede pública, e ao mesmo tempo, juntamente com a FURP, tem envidado todos os esforços para o rápido restabelecimento do abastecimento desse medicamento, com vistas a assegurar o tratamento dos pacientes acometidos com Toxoplasmose.

ALVIMAR BOTEGA
Coordenador-Geral
Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos - CGAFME/DAF/SCTIE/MS

SANDRA DE CASTRO BARROS
Diretora
Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos - DAF/SCTIE/MS

MARCELO YOSHITO WADA
Coordenador-Geral
Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial - CGZV/DEIDT/SVS/MS

LAURÍCIO MONTEIRO CRUZ
Diretor
Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis – DEIDT/SVS/MS

JANINI SELVA GIANI
Coordenadora
Coordenação de Saúde da Criança e Aleitamento Materno - COCAM/DAPES/SAPS/MS

ANTÔNIO RODRIGUES BRAGA NETO
Diretor
Departamento de Ações Programáticas Estratégicas – DAPES/SAPS/MS



Documento assinado eletronicamente por **Alvimar Botega, Coordenador(a)-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos**, em 17/11/2020, às 10:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Janini Selva Ginani, Coordenador(a) de Saúde da Criança e Aleitamento Materno**, em 17/11/2020, às 16:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Laurício Monteiro Cruz, Diretor do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis**, em 17/11/2020, às 17:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sandra de Castro Barros, Diretor(a) do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos**, em 17/11/2020, às 18:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Antônio Rodrigues Braga Neto, Diretor(a) do Departamento de Ações Programáticas Estratégicas**, em 18/11/2020, às 13:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Yoshito Wada, Coordenador(a)-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial**, em 18/11/2020, às 17:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0017626629** e o código CRC **44ED9A6F**.