



VARIAÇÃO DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA NO PERÍODO DE GESTAÇÃO

Carolino, Mariane Paes¹
SANTOS, Jucély Menegucci¹
SANTOS, Kassia Lopes²

RESUMO

A toxoplasmose é uma doença infecciosa ocasionada pelo *Toxoplasma gondii*, um parasito intracelular obrigatório que através de uma “maquinaria de invasão” adentra e se prolifera em qualquer célula nucleada. Possui ampla distribuição geográfica, sendo relatado, no Brasil, uma soroprevalência que varia de 40% à 80%, tornando-se um grave problema de saúde pública. Tem como principais hospedeiros, animais de sangue quente, entre eles roedores, suínos, felinos e outros mamíferos. A grande preocupação é quanto a contaminação de seres humanos, seja por via oral, através da ingestão de alimentos que possuam oocistos maduros do parasita, pelo contato com fezes de gato contaminadas ou por via transplacentária, quando a mulher adquire a infecção pela primeira vez durante o período gestacional e a transmite ao concepto. Durante a revisão bibliográfica, observou-se que os riscos de sequelas da Toxoplasmose Congênita variam de acordo com os trimestres da gestação, sendo o primeiro, o mais preocupante, onde as chances de consequências irreversíveis como o aborto, são muito maiores, fazendo com que estratégias e ações de prevenção amplamente divulgadas sejam fundamentais. Além de tornar necessário diagnóstico precoce e seguro para que sejam validados os tratamentos atualmente recomendados.

Palavras - chave: Toxoplasmose, Diagnóstico, Infecção, Prevenção.

ABSTRACT

Toxoplasmosis is an infectious disease caused by *Toxoplasma gondii*, an obligate intracellular parasite that through an “invasion machinery” enters and proliferates in any nucleated cell. It has a wide geographic distribution, being reported, in Brazil, a seroprevalence that varies from 40% to 80%, making it a serious public health problem. Its main hosts are warm-blooded animals, including rodents, swine, felines and other mammals. The great concern is regarding the contamination of human beings, either orally, through the ingestion of foods that have mature oocysts of the parasite, through contact with contaminated cat feces or through the placenta, when the woman acquires the infection for the first time during the gestational period and transmits it to the conceptus. During the bibliographic review, it was observed that the risks of sequelae of Congenital Toxoplasmosis vary according to the trimesters of pregnancy, the first being the most worrying, where the chances of irreversible consequences such as abortion are much higher, causing widely publicized prevention strategies and actions are essential. In addition to making early and safe diagnosis necessary for the currently recommended treatments to be validated.

Keywords: Toxoplasmosis, Diagnosis, Infection, Prevention.

¹ Docentes nos cursos de Biomedicina e Estética e Cosmeotologia da Faculdade De Ensino Superior do Interior Paulista - FAIP

² Discente no curso de Biomedicina da Faculdade De Ensino Superior do Interior Paulista – FAIP.

1. INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma zoonose com distribuição global. Caracterizada por uma doença que pode se espalhar entre animais e homens, de forma que represente uma ameaça à saúde (CARVALHO, *et al.*, 2014).

Ocasionada pelo *Toxoplasma gondii*, um parasito intracelular obrigatório que adentra e se prolifera em qualquer célula nucleada. Infecta principalmente seres humanos, roedores, suínos, felinos e uma grande quantidade de outros mamíferos. Ele apresenta três estágios infectantes: esporozoítos (forma infectante), taquizoítos (encontrado nos tecidos durante a forma aguda da infecção) e bradizoítos (durante a infecção crônica) (CARVALHO, *et al.*, 2014).

Esse parasita é encontrado prevalentemente e principalmente em Países de clima quente (TAVARES; TRICHES, 2018).

Pode ser adquirida através da ingestão de água ou alimentos contaminados com oocistos esporulados, encontrados nas fezes de gatos e outros felinos, ou por meio da ingestão de carnes cruas ou mal passadas, que abriguem os cistos do parasito. Além disso, pode ser também adquirida pela ingestão de leite contendo taquizoítos do parasita, principalmente de cabras (COSTA, *et al.*, 2016).

Outras maneiras de contaminação por *Toxoplasma gondii*, são por meio de transfusões sanguíneas, contato com secreções ou por via transplacentária onde se adquire taquizoítos, forma parasitária normalmente encontrada durante a fase aguda da infecção. (WALCHER, *et al.*, 2017).

De acordo com CRISTO, BRITTO E FERNANDES (2005), a primo-infecção da toxoplasmose se apresenta como uma infecção benigna, sendo, na maioria das vezes, assintomática (80% dos casos). Entretanto, na transmissão transplacentária, algumas crianças podem apresentar alterações em órgãos como o cérebro, olhos, coração, rins e baço (COSTA, *et al.*, 2016). Os danos dependem verticalmente da virulência da cepa do parasita, da capacidade de resposta imunológica da gestante e de seu período gestacional, podendo resultar, em alguns casos, em aborto (CARVALHO, *et al.*, 2014).

Quando infectadas, a maioria das gestantes não apresentam sintomas, o que faz com que o diagnóstico laboratorial precoce possua extrema importância. Os testes laboratoriais específicos são eficazes para auxiliar no tratamento da Toxoplasmose aguda e congênita. Além disso, fazem parte das ações de prevenção durante o acompanhamento pré-natal, diminuindo os riscos de mortalidade e sequelas ao feto (CARVALHO, *et al.*, 2014).

As estratégias de prevenção da infecção que são adotadas pelos vários sistemas públicos de saúde, muitas vezes, não são uniformes entre os variados países e nem mesmo dentro do próprio País. Os Países com alta incidência de infecção por *T.gondii*, como a França, a Áustria e a Eslovênia, implantaram programas para realizar a triagem pré-natal, enquanto que os Países com baixa incidência têm adotado a triagem neonatal, são exemplos a Dinamarca e a Polônia. Nos EUA e no Reino Unido, a toxoplasmose congênita é considerada rara e não há qualquer programa de triagem sorológica universal. A inclusão da toxoplasmose no Programa de Triagem Neonatal, sendo complementar à triagem materna, no Brasil, é algo sugerido por vários especialistas (MORI, *et al.*, 2011).

Observando-se o fato de que toxoplasmose pode ser caracterizada como uma doença de ampla distribuição global e possui alta taxa de infectividade no Brasil, essa revisão bibliográfica procura reunir dados para a compreensão da morfologia do *Toxoplasma gondii*, sua ação quando estabelecida uma infecção, a transmissão via transplacentária, suas consequências e a importância dos testes laboratoriais como uma maneira de auxiliar no tratamento e como parte de ações de prevenção da infecção.

2. Morfologia do parasita e Toxoplasmose Congênita.

2.1. Características morfológicas do *Toxoplasma gondii* e infecção

Em relação ao histórico do *Toxoplasma gondii*, o parasito foi descoberto em 1908, quase ao mesmo tempo e independentemente por Splendore, em coelhos, no Brasil, e logo depois por Nicolle & Manceaux no gundi, um roedor do norte da África. Os primeiros casos humanos desta infecção foram assinalados em 1923, na então Tchecoslováquia, por Janku, e em 1927 por Magarinos Torres, no Brasil (se bem que classificando o parasito como Encephalitozoon) (REY, 2008, p.192-193).

Ainda na história do parasita, no ano de 1950, o *T.gondii* foi reconhecido como causa de doença séria em humanos devido aos casos de transmissão congênita. Como avanço das técnicas de diagnóstico, e dos testes sorológicos foi comprovado que a infecção era muito comum em homens e animais (BARBOSA *et al.*, 2014).

O *Toxoplasma gondii* é um parasita/protozoário intracelular obrigatório. O que significa dizer que ele é capaz de sobreviver dentro de qualquer célula nucleada de aves e mamíferos que hospedar.

“Seu nome genérico compõe-se das palavras gregas toxon, arco e plasma, pois é alongado, encurvado em arco ou crescente e com uma das extremidades mais atenuada que a outra (lembra geralmente a forma de uma banana)” (REY, 2008, p.193).

Possui organelas tais como núcleo (circular), complexo de Golgi, mitocôndria, conóide e retículo endoplasmático (ATTIAS; VOMMARO; SOUZA, 2014). E outras organelas secretoras chamadas de róptrias, caracterizadas como estruturas alongadas que são responsáveis por liberar a proteína ROP, durante a fase de invasão da célula hospedeira estando também envolvidas no processo de formação do vacúolo parasitóforo, podendo estas também causar alterações na função das células hospedeiras e inibir a resposta imune dirigida ao parasita. Além das destas, possui micronemas, que se situam desde as proximidades do núcleo, até sua extremidade anterior, possuem um formato de bastão e são responsáveis pela produção da proteína MIC, facilitadora na movimentação do *T.gondii*, certamente, essas duas últimas organelas são as mais características do parasita (FERREIRA; VITOR, 2014).

3.1.2. Transmissão transplacentária: toxoplasmose congênita

O primeiro relato de infecção congênita ocorreu em 1939, quando um recém nascido morreu aos 30 dias de vida, nos Estados Unidos, apresentando encefalite (inflamação cerebral), mielite (inflamação medular) e meningite (inflamação das membranas envoltórias do cérebro). No ano de 1942 foram descritos por Sabin alguns sinais clínicos da Toxoplasmose Congênita, que logo depois ficaram conhecidos como tríade de Sabin (SIMÕES *et al.*, 2015). Ainda assim, o ciclo evolutivo, o entendimento de sua distribuição geográfica e as vias de transmissão só foram descobertas a partir de 1970 (BARBOSA *et al.*, 2014).

A toxoplasmose congênita se tornou um problema de saúde pública no Brasil e considerada uma das formas mais graves da doença. A gravidez, por ser considerada um período em que há grande vulnerabilidade imunológica e hormonal, é considerada um fator de risco para a infecção, principalmente nos casos em que é associada com fatores como baixa renda, baixa idade da gestante e exposição à ambiente favorável a transmissão (BICHARA; ANDRADE; LAGO, 2014). Outros fatores de risco descritos são o contato com gatos adultos ou filhotes (REY & RAMALHO, 1999; SPALDING *et al.*, 2003; KAPPERUD *et al.*, 1996; BARIL *et al.*, 1999); contato com caixas de areia contendo fezes de gatos (KAPPERUD *et al.*, 1996); o consumo de carne crua ou

malcozida (KAPPERUD *et al.*, 1996; BARIL *et al.*, 1999; COOK *et al.*, 2000;

AVELINO *et al.*, 2004); ingestão de vegetais e/ou frutas cruas mal higienizadas (KAPPERUD *et al.*, 1996; BARIL *et al.*, 1999; AVELINO *et al.*, 2004); consumo de água não tratada (BAHIA-OLIVEIRA *et al.*, 2003) e baixo nível socioeconômico (BAHIA-OLIVEIRA *et al.*, 2003; SEGUNDO *et al.*, 2004; AVELINO *et al.*, 2004).

Ao adquirir a toxoplasmose, a gestante pode apresentar uma parasitemia temporária (taquizoítas se encontram livres na corrente sanguínea) e os transmitir via transplacentária ao feto, que por consequência chegam até a circulação e os tecidos fetais (KRAVETZ; FEDERMAN, 2005).

No 1º- trimestre de gestação, a placenta é relativamente menor, o que reduz o risco de transmissão ao feto, porém as chances de aborto e outras consequências irreversíveis são muito maiores, pois é nesse trimestre em que ocorre a organogênese (diferenciação dos três folhetos germinativos: mesoderme, endoderme e ectoderme em tecidos e órgãos) (CARVALHO *et al.*, 2014) (AVELAR *et al.*, 2014). É devido ao processo de organogênese que todos os órgãos e aparelhos do corpo começam a assumir suas posições definitivas e o embrião começa a ganhar uma forma propriamente humana (KUMAR & BURTON, 2008).

A partir do 2º- trimestre, as chances de transmissão de mãe para filho são maiores, nessa fase, a placenta encontra-se maior, porém, o risco de aborto diminui, devido a maior parte da organogênese já ter ocorrido. Nessa fase, pode ocorrer o que chamamos de Tétrade de Sabin, onde o feto pode apresentar retinocorioidite (90%), calcificações cerebrais (69%), perturbações neurológicas (60%) e hidrocefalo interno ou microcefalia (50%). (CRISTO; BRITTO; FERNANDES, 2005)

No 3º- trimestre, de acordo com SIMÕES *et al.*, (2015), o risco de contaminação vai à 60%. Ao nascer, a criança pode apresentar manifestações neurológicas tais como perturbação psicomotora, espasticidade, opistótono (espasmos em extremidades que se curvam) ou retração da cabeça e rigidez da nuca, além de icterícia, anemia, plaquetopenia (queda de plaquetas no sangue), ausência de ganho de peso e algumas alterações oculares como microftalmia (os olhos menores que o normal), nistagmo (olhos se movem espontaneamente sem estímulo), estrabismo, irite (inflamação na íris) ou atrofia óptica (REY, 2008). No entanto, há chances da criança nascer normal e apresentar outros sintomas como febre e manchas pelo corpo alguns dias ou semanas após o parto (CARVALHO *et al.*, 2014). Os malefícios causados dependem de fatores como virulência da cepa de toxoplasma, período gestacional e capacidade de resposta imunológica apresentada pela mãe (ALMEIDA, 2017). Historicamente, existem três cepas consideradas como principais, são as tipos I, II e III predominantemente encontradas na Europa e América do Norte (HOWE; SIBLEY, 1995) e mais recentemente, uma análise genética na América do Norte conseguiu identificar uma quarta linhagem de cepa. (KHAN

et al., 2011).

Em relação à resposta imunológica desenvolvida na infecção por *T. gondii*, ela envolve mecanismos humorais e celulares, sendo os mecanismos celulares os que possuem maior destaque na resistência a doença (COICO; SUNSHINE, 2010). O parasita induz a uma resposta imunológica longa, visando prolongar a multiplicação da forma taquizoíta. A imunidade inata envolve macrófagos, células Natural Killer (NK) e células que atuam na primeira linha de defesa do organismo. Ele estimula macrófagos a produzirem interleucinas IL – 1 β , IL-12 e fator de necrose tumoral (TNF- α), que atuam simultaneamente na indução da produção de interferon γ , que, em sinergismo com TNF-alfa, potencializam a atividade microbicida (morte de microrganismos) dos macrófagos (CORDEIRO *et al.*, 2010; NEVES *et al.*, 2011). Para sua efetividade, os macrófagos produzem radicais tóxicos de oxigênio e intermediários de nitrogênio, resultantes do metabolismo de ácido araquidônico pela via 5- lipoxigenase e degradação de triptofano intracelular do parasita. Esses mecanismos auxiliam na resistência a infecção por *Toxoplasma gondii*, bem antes da resposta imune adquirida, que é mediada por linfócitos T (CORDEIRO *et al.*, 2010).

A resposta imune celular é mediada por linfócitos T, que atuam na defesa contra os microorganismos capazes de sobreviver dentro de células fagocíticas e não fagocíticas. Os linfócitos T auxiliares, com marcador de superfície CD4, liberam citocinas, que vão estimular a proliferação e diferenciação de linfócitos, inclusive os B e os macrófagos. Os linfócitos T auxiliares se dividem em tipo T Helper 1 (Th1) e T Helper 2 (Th2), os de perfil Th1, secretam interleucina 2 (IL-2) e interferon gama (IFN- γ), que estimula a atividade microbicida dos macrófagos. A IL-2 induz células ativadas pelas citocinas a ativar células NK e linfócito T CD8, que são citotóxicas às células-alvo que foram infectadas por *T. gondii*. As células Th2 produzem interleucina 4 (IL-4), interleucina 5 (IL-5), interleucina 10 (IL-10) e interleucina 13 (IL-13), que na infecção toxoplásmica podem promover a multiplicação dos parasita dentro do organismo, porém, uma outra ação destas é a recrutação para controlar a resposta imune pró- inflamatória prejudicial (CORDEIRO *et al.*, 2010).

Como o parasita é caracterizado como um parasita intracelular obrigatório, a imunidade mediada por células é a principal defesa do hospedeiro. O sistema imunológico desenvolve imunidade humoral que é ativada pelo sistema complemento, normalmente utilizando-se de anticorpos imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina A (IgA), em casos de transmissão oral, pela ingestão de alguma das formas parasitárias de *T. gondii* e posteriormente com imunoglobulina G (IgG) e imunoglobulina E (IgE). A IgM segundo relatos, costuma aparecer aproximadamente entre 7 a 14 dias após a infecção, alcançando seu pico entre um mês e meio a dois meses, quando então, entra em declínio. Ela pode permanecer no paciente por um período de até quatro a seis meses após o início da infecção, ou persistir em títulos baixos por mais de 1 ano,

quando ela passa a ser chamada de IgM residual. A IgG também é encontrada presente desde o início da infecção, porém não desaparece totalmente, podendo manter seus níveis no soro por toda a vida, embora sejam considerados mais baixos. Essa etapa caracteriza-se como fase crônica da doença (CORDEIRO *et al.*, 2010; CRISTO; BRITTO; FERNANDES, 2005).

Ainda assim, existe a possibilidade de crianças com infecção congênita não apresentarem distúrbios clinicamente detectáveis e não possuírem soropositividade nos exames realizados em fase inicial da vida. Essa condição merece constante atenção, pois a toxoplasmose congênita pode permanecer latente por vários anos e, não excepcionalmente, durante a puberdade (talvez por influência hormonal) ou mais adiante, reativar. Após essa reativação clínica podem ser observados distúrbios oculares e neurológicos (COSTA, *et al.*, 2007).

Partindo dessas evidências, é sugerido a realização de exames sorológicos durante o período de gestação, no acompanhamento pré-natal. (COSTA, *et al.*, 2016).

3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E AÇÕES PARA CONTROLE DA INFECÇÃO

3.2 Principais exames utilizados para diagnóstico em gestantes e no feto

As diversas formas de apresentação clínica, o acometimento durante a gestação e a possibilidade de transmissão para o feto, são algumas das situações que fazem com que o diagnóstico laboratorial assumam um aspecto de curiosidade constante e gere a necessidade de atualização frequente (CANDOLFI *et al.*, 2007; FLORI *et al.*, 2009; GARWEG, 2005).

O diagnóstico é baseado principalmente em métodos indiretos, como sorologia, mas também em métodos de detecção direta do parasito, podendo ser necessário, muitas vezes, combinar métodos diferentes para alcançar a avaliação adequada (MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2018).

Diagnóstico direto: A pesquisa direta de *T. gondii* visa a identificação do parasita no plasma ou líquidos biológicos (cefalorraquidiano, saliva, escarro entre outros), bem como dos conteúdos coletados de infiltrados cutâneos, de manifestações exantemáticas, do baço, do fígado, músculo e, especialmente de gânglios linfáticos (MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2018; GRANATO; JUNIOR, 2014).

O isolamento do toxoplasma consiste na inoculação intraperitoneal do sangue do paciente ou sedimentos dos centrifugados de líquidos biológicos. Entretanto, não é realizado, na prática, com a finalidade de diagnóstico, devido ao seu alto custo e ao tempo para que todo esse processo ocorra (MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE

VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2018; GRANATO; JUNIOR, 2014).

Na prática, o recurso mais empregado para a diagnose de infecção fetal é a reação em cadeia da polimerase (PCR) do líquido amniótico (amniocentese), que pode identificar o toxoplasma pela detecção de fragmentos de DNA de *T.gondii*, sendo considerada uma técnica com alta sensibilidade e especificidade (CARVALHO *et al.*, 2014). A PCR em tempo real foi um método recentemente introduzido para o diagnóstico da toxoplasmose. Esse método consiste em combinar tempos de amplificação e detecção na mesma fase. Essa técnica pode ser utilizada para estimar a concentração de parasitos no fluido corporal e contribuir para o prognóstico da toxoplasmose congênita no líquido amniótico, ao permitir avaliar a concentração de parasitos no mesmo. A técnica de PCR em tempo real se tornou uma metodologia rápida, sensível e quantitativa de detecção do *T. gondii* em amostras clínicas e pode ser utilizada na rotina de laboratórios juntamente com os testes sorológicos (CRISTTO; BRITO; FERNANDES, 2005). Na literatura, a sensibilidade da PCR para o diagnóstico da toxoplasmose congênita variou de 70 a 100% (CASTRO *et al.*, 2001).

Diagnóstico indireto: A presença de IgM (ou IgA) *anti-T. gondii* no soro do recém-nascido, é um indicativo de infecção congênita, considerando que esses anticorpos não tem capacidade para atravessar a barreira placentária. No entanto, a Imunoglobulina IgG materna sempre estará presente no soro dos lactentes, mesmo que estes não estejam infectados, se tornando negativa antes do primeiro ano de idade. Nos casos em que há infecção congênita, até após os primeiros 12 meses de vida, a IgG continua reagente. Entretanto, de acordo com SOUZA *et al.*, (2021), quando os níveis de IgG nos RNs diferem dos níveis da mãe, isso pode ser indicativo de infecção. A afinidade dos anticorpos IgG com os antígenos é baixa na resposta primária do antígeno e começa a aumentar nos casos em que o sistema imunológico finalmente atinge a maturidade. Para isso, é realizado o teste de avididade do anticorpo IgG, que tem o intuito de analisar a afinidade de ligação do complexo antígeno- anticorpo. Essa ligação é facilmente desunida na fase aguda da doença porque a síntese de anticorpos é recente. É por isso que a IgG tem baixa avididade por antígenos, que são considerados de baixa avididade, por outro lado, os complexos antígeno-anticorpo são de difícil dissociação na fase crônica, apresentando, por sua vez, alta avididade de IgG, ou seja, síntese tardia de anticorpos considerados de alta avididade.

Nos recém-nascidos com achados clínicos normais, IgM negativos, a confirmação sorológica ou a exclusão de toxoplasmose congênita pode ser obtida através do monitoramento mensal de IgG *anti-T. gondii*. Também é recomendado a utilização de ultrassonografia mensal para todas as gestantes com diagnóstico suspeito ou confirmado de toxoplasmose aguda. No ultrassom, os achados são sugestivos, não sendo este um exame confirmatório para a toxoplasmose congênita, é possível identificar alterações como dilatação ventricular uni ou bilateral, ascite, calcificações intracranianas ou intra-

hepáticas, hepatomegalia e esplenomegalia; a cordocentese no feto, realizada até a 22ª semana de gestação pode auxiliar na detecção da resposta imune fetal (IgM); e o exame da placenta, realizado quando há o isolamento do *T. gondii* ou na presença de alterações histopatológicas (SIMÕES, 2015; CARVALHO *et al.*, 2014; MITSUKA-BREGANÓ *et al.*, 2010).

Também existem alguns exames laboratoriais inespecíficos que podem auxiliarno diagnóstico da toxoplasmose. Com a realização do hemograma completo, contagem de plaquetas e reticulócitos, podem ser encontradas algumas alterações como anemia, plaquetopenia (queda significativa no número de plaquetas), comum em recém nascidos sintomáticos e assintomáticos, a reticulocitose, leucopenia (diminuição de leucócitos no sangue), linfocitose e eosinofilia. A eosinofilia é um achado importante para o diagnóstico diferencial. O exame líquórico possibilita a observação de pleocitose com predominância de linfócitos e monócitos. A eosinofilorraquia e a hiperproteínorraquia são alterações características da doença. O exame bioquímico permite encontrar alterações como hiperbilirrubinemia e o aumentadas enzimas hepáticas. A Tomografia computadorizada de crânio é considerada na atualidade, um exame complementar de escolha para o diagnóstico de acometimento cerebral, sendo útil na observação de dilatações ventriculares e calcificações cerebrais. A Ultrassonografia de crânio permite observar as dilatações ventriculares e calcificações cerebrais. Na impossibilidade de realização de tomografia computadorizada ou de ultrassonografia de crânio é recomendado o uso de Raio X de crânio para auxiliar na verificação de presença de calcificações intracranianas. O teste Oftalmológico examina o fundo de olho para visualizar sinais de uveíte e retinocoroidite (MITSUKA-BREGANÓ *et al.*, 2010).

Em gestantes: O sorodiagnóstico é utilizado como um exame de rotina para prevenção da Toxoplasmose Congênita. São empregados diferentes testes para detecção de anticorpos no sangue da paciente tais como imunofluorescência indireta, que apresenta bom desempenho, sensibilidade e especificidade para a detecção de IgG, porém apresentam falhas de IgM, devido a alta possibilidade de efeitos inibitórios de IgG em grande concentração no soro. São também utilizados a hemoaglutinação, immunosorbent agglutination assay (ISAGA), que se caracteriza por ser um teste útil na demonstração da presença de IgA, IgM e IgE e devido sua alta sensibilidade, ele pode detectar anticorpos IgM mais precocemente (entre 1 a 2 semanas após a infecção) e com duração mais prolongada quando comparado aos outros testes. O ensaio imunoenzimático (ELISA), possui maior sensibilidade para detecção de IgA e

demonstrou, de acordo com estudos, ser simples, rápido e acurado no diagnóstico de toxoplasmose aguda em adultos e na forma congênita ou o teste imunoenzimático de micropartículas (MEIA) têm grande contribuição no diagnóstico da infecção pelo *T. gondii* (CRISTO; BRITTO; FERNANDES, 2005; VARELLA, 2003). O anticorpo IgM

são os primeiros a serem detectados no diagnóstico sorológico, enquanto anticorpos IgG aparecem mais tarde, ficam elevados durante a fase aguda da infecção e diminuem até títulos baixos, que por vezes permanecem até o final da vida do indivíduo, sinalizando a cronicidade da doença (COSTA *et al.*, 2016). Essa transição do perfil sorológico de infecção aguda para o perfil de infecção crônica é mais ou menos lenta, pode levar semanas ou meses, dependendo do estado imunitário dos pacientes (COSTA *et al.*, 2007).

As classificações dos casos de infecção pelo *Toxoplasma gondii*, segundo LEBECH *et al.* (1996) são as seguintes:

- Improvável: IgG baixa, com ou sem IgM; IgG alta sem IgM, no primeiro trimestre de gestação;
- Possível: IgG alta, sem IgM, no terceiro trimestre da gestação; IgG alta, com presença de IgM e/ou IgA no primeiro trimestre de gestação;
- Provável: Soroconversão – quando a primeira amostra é coletada em até 2 meses antes da gestação; Aumento significativo de IgG e presença de IgM e/ou IgA; IgG alta, com IgM ou IgA e linfadenopatia durante a gestação; Altos títulos de IgG com presença de IgM ou IgA no terceiro trimestre de gestação;
- Definitivo: Soroconversão – ambas amostras coletadas após a concepção; Cultura positiva do sangue materno; Infecção congênita confirmada na criança.

Alguns dos métodos sorológicos têm apresentado certas limitações, uma vez que são identificadas falhas ao detectar IgG e IgM durante a fase aguda da infecção. Estudos tem demonstrado que esses anticorpos podem não ser produzidos durante as primeiras semanas, tornando alguns casos não diagnosticáveis sorologicamente (CRISTO; BRITTO; FERNANDES, 2005). Portanto, costuma ser solicitado a combinação de dois ou mais métodos diferentes para confirmação da infecção por *T.*

4.1.2. O tratamento

O tratamento da toxoplasmose ainda é um assunto que contém controvérsias.

Ainda não há um padrão ouro de tratamento, a medicação é escolhida de acordo com o estado em que o paciente se encontra, realizando-se, se necessário associações medicamentosas (WEI *et al.*, 2015). As únicas drogas que se mostraram eficazes contra a toxoplasmose aguda em pacientes adultos são as sulfonamidas, espiracimina e pirimetamina (REY, 2008). Segundo o MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, (2018), recomenda-se o tratamento em gestantes, recém-nascidos e pacientes imunodeprimidos, devendo-se seguir as recomendações vigentes nos documentos publicados pelo mesmo.

É importante ressaltar que durante todo o tratamento, as gestantes devem ser monitoradas com relação à capacidade de toxicidade dos medicamentos (COSTA; PEREIRA, 2016).

A terapia indicada para tratamento materno é a seguinte:

A espiramicina é indicada para o tratamento de infecção aguda durante o primeiro trimestre de gestação. Por não atravessar a barreira transplacentária, ela não apresenta riscos para o feto. Também é utilizado o esquema tríplice, que consiste na combinação de sulfadiazina e pirimetamina, associada ao ácido fólico, sendo indicada para gestantes entre o segundo e terceiro trimestre da gestação, ou seja, de idade gestacional superior a 18 semanas. O recomendável é que esse tipo de associação deve ser evitado no primeiro trimestre da gravidez, devido ao efeito potencialmente teratogênico (leva a alteração da estrutura do feto) da pirimetamina (FRENCKEL, 2002).

A espiramicina é um antibiótico que não atravessa a placenta e seu uso, no início da gestação, foi associado a uma diminuição da porcentagem de transmissão transplacentária, sendo indicada para mulheres com toxoplasmose aguda ou suspeita no início da infecção. No entanto, sua eficácia na prevenção da toxoplasmose congênita tem sido questionada por grupos de pesquisadores Europeus. (GILBERT; GRAS, 2003; SYROCOT *et al.*, 2007). Estes estudos não são conclusivos e são questionados por outros pesquisadores (MONTROYA; ROSSO, 2005). Esta medicação deve ser substituída pela associação de sulfadiazina e pirimetamina após a 18ª semana de gestação. (REMINGTON *et al.*, 2006). A combinação de pirimetamina,

sulfadiazina e ácido fólico é indicada para gestantes com diagnóstico de toxoplasmose aguda, suspeito ou confirmado, no segundo ou terceiro trimestre de gestação.

4.3. Ações que podem auxiliar para o controle da infecção

Um dos problemas apresentados para controle da infecção atualmente é o de que as gestantes só começam a ter acesso aos exames que precisam ser feitos durante a gestação à partir do 3º trimestre e que, apesar do fato de possuímos um literatura que abrange muito assuntos relacionados à toxoplasmose na gestação, em vários estudos, tem-se observado que parte das gestantes, além de não ter vasto acesso aos exames nos primeiros trimestres da gestação, quando possuem acesso, não iniciam o pré-natal ainda no primeiro trimestre, fazendo com que fique cada vez mais claro a importância de investimentos direcionados ao acesso e à qualidade do ensino em nosso meio como forma de promoção da saúde da população (WALCHER *et al.*, 2017). Portanto, diante da gravidade da doença congênita, além do investimento em ações de informações à gestante, é fundamental que o pré-natal se inicie logo no primeiro trimestre da gestação, possibilitando a realização da triagem sorológica para anticorpos *anti-Toxoplasma gondii* e conseqüentemente a identificação precoce dos casos agudos de toxoplasmose gestacional. Ao se realizar um diagnóstico precoce, a realização do tratamento tem maiores chances de evitar ou reduzir sequelas para ao neonato (MARGONATO *et al.*, 2007). É de extrema importância o conhecimento de que a prevenção da infecção congênita, depende, intrinsecamente, do diagnóstico da infecção materna, e segundo BREGANÓ, (2011), trazem várias vantagens, possibilitando a orientação adequada às gestantes soronegativas, a identificação de gestantes com infecção aguda assintomática, para início do tratamento no tempo adequado, o aumento dos cuidados com o feto na vida intrauterina e do recém-nascido, a detecção da soroconversão materna, por meio do monitoramento precoce das gestantes soronegativas inicialmente e a identificação de gestantes com infecção crônica que não apresentam riscos ao feto.

O protocolo de atenção básica da saúde das mulheres do MINISTÉRIO DA SAÚDE, (2016), indica um fluxograma a ser seguido nos casos em que houver suspeitas de infecção no período gestacional por *T.gondii*. As informações contidas nele são: A gestante, ao procurar por atendimento, deve ser acolhida por uma equipe multiprofissional com escuta qualificada e uma breve entrevista. Ao ser realizada a sorologia, se ela apresentar soronegatividade para IgM e IgG, o exame deverá ser

repetido a cada três meses e no momento do parto. Caso a gestante apresente soropositividade para IgG, com IgM negativa, será considerado que ela possui doença antiga ou Toxoplasmose crônica e descarta-se a necessidade de realização de novas sorologias. Se a gestante apresentar IgG e IgM positivos, há possibilidades dela ter adquirido a infecção durante a gestação, e deve ser realizado o teste de avididade de IgG, utilizando-se da mesma amostra, a avididade forte e gestação acima de 16 semanas é um indicativo de infecção adquirida antes da gestação e não há necessidade da realização de mais testes.; A avididade forte com período gestacional acima de 16 semanas sugere o início do tratamento com espiramicina antes da 30ª semana e esquema tríplice após a 30ª semana e a avididade fraca sugere a possibilidade de infecção adquirida na gestação, e deve ser iniciado o tratamento com espiramicina imediatamente. Na gestante com IgG negativo e IgM positivo, indica infecção muito recente ou IgM falso positivo, deve-se iniciar a administração de espiramicina imediatamente e repetir a sorologia em três semanas, se apresentar IgG positiva, confirma-se a infecção e IgG negativa suspende-se o uso da espiramicina, prevenção primária e é repetido a sorologia de três em três meses e no momento do parto, entretanto, somente o acompanhamento sorológico da gestante, não é medida eficaz para o controle da infecção.

Estudos indicam que a França foi um dos primeiros Países a implementar programas de triagem pré-natal da Toxoplasmose, no ano de 1975, realizando um monitoramento sorológico trimestral, com o objetivo de instituir medidas de prevenção para as gestantes soronegativas, assegurando assim tanto o diagnóstico precoce da infecção como o início do tratamento precoce da infecção adquirida no período gestacional. Nesse modelo de programa, se no exame sorológico for identificado infecção aguda e a infecção fetal for confirmada a partir do teste de PCR no líquido amniótico, há a substituição do tratamento de sulfadiazina para o esquema tríplice, relatado anteriormente, que consiste em tomar primetamina, sulfadiazina e ácido fólico. Esse programa foi associado à diminuição da incidência da infecção congênita, diminuído também a prevalência da Toxoplasmose no País de 84% em 1960, para 54% em 1995 e 44% em 2003. Quando adotada essa estratégia, complementando a triagem materna e do neonato, há grandes chances dela se tornar uma ferramenta vantajosa para ambos (MORI *et al.*, 2011).

Além disso, as medidas precisam ser também coletivas, com iniciativas do poder público para apoiar a prevenção primária. É fundamental o fornecimento de água tratada livre de oocistos do parasito e a manutenção de uma adequada higiene de alimentos. A indústria da carne deve empregar boas práticas de produção para

reduzir a presença de *T. gondii* na carne, como manter gatos e roedores fora das áreas de produção de alimentos e usar fonte de água limpa ou adequadamente tratada para os animais; e a indústria agrícola deve empregar boas práticas de produção para reduzir a contaminação de culturas por oocistos. O governo deve encorajar, ajudar e apoiar pesquisas sobre métodos para reduzir a contaminação do meio ambiente como oocistos e cistos de *T. gondii* na carne (BAHIA-OLIVEIRA; GOMEZ-MARIN; SHAPIRO, 2017; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2018).

Para prevenção individual da infecção por *T. gondii*, recomenda-se sempre lavar as mãos com sabão e água após a manipulação de carne. Todas as tábuas de corte, pias, facas e outros materiais que entrarem em contato com a carne não cozida devem ser lavados com água e sabão para que os espécimes de *T. gondii* na carne possam ser mortos pela água. A carne de qualquer animal deve ser cozida até que a temperatura interna alcance 66°C (DUBEY *et al.*, 1990) antes do consumo humano ou animal, evitando-se provar a carne enquanto está na etapa de cozimento ou temperar as salsichas feitas em casa. O tempo de cozimento varia com a espessura e o tipo de corte da carne, não sendo confiável o cozimento no forno de micro-ondas. O congelamento da carne a uma temperatura interna de -12°C é eficaz para matar cistos teciduais; o congelamento da carne ao longo da noite em um congelador doméstico suficientemente frio é eficaz em matar a maior parte dos cistos teciduais. Salgar, curar, defumar e adicionar produtos à carne para realçar a cor e o sabor (soluções de realce) pode ter efeitos nocivos na viabilidade de *T. gondii* na carne, entretanto há muita variabilidade nos padrões destes procedimentos para que se possa fazer uma recomendação segura (DUBEY *et al.*, 1997). Mulheres grávidas e pessoas consideradas imunossuprimidas, em especial, devem evitar contato com fezes de felinos, com o solo e ingerir carne crua. Gatos domésticos devem ser alimentados somente com comida seca, enlatada ou cozida. A caixa de areia contendo resíduos fecais do gato deve ser limpa todos os dias (para prevenir a esporulação de oocistos), preferivelmente não por uma mulher grávida ou pessoa imunossuprimida. Recomenda-se o uso de luvas durante a jardinagem, durante a troca da caixa de resíduos do gato e durante o manuseamento de solos potencialmente contaminados com suas fezes. Os donos também devem ser aconselhados a manter seus cães longe dessas caixas de resíduos para prevenir a ingestão e transmissão pelos oocistos (JONES, 1995). Os vegetais devem ser sempre muito bem lavados antes da ingestão, porque estes podem ter sido contaminados por solo contendo fezes de gato (JONES; DUBEY, 2014).

Segundo CARELLOS, ANDRADE E AGUIAR, (2008), a educação em saúde é relatada por muitos como única estratégia com capacidade de redução de riscos. Ademais, a eficiência de uma estratégia está relacionada à sua ampla divulgação a partir dos meios de comunicação, bem como da ampla participação dos profissionais de saúde e pacientes

das campanhas.

Foi aprovado pelo Ministério da Saúde a portaria nº 2.472, de 31 de agosto de 2010, anexo III, que estabelece a Lista de Notificação Compulsória em Unidades Sentinelas (LNCS), inclusive a Notificação da toxoplasmose aguda gestacional e congênita, a qual permite avaliar os programas de controle existentes e fornece dados para a implantação de um programa a nível Nacional (POPES *et al.*, 2011).

4. CONCLUSÃO

A Toxoplasmose é um problema de saúde pública no Brasil e possui elevada taxa de prevalência em diferentes Estados. Sua forma mais grave, a Toxoplasmose Congênita, pode acometer gestantes em diferentes períodos gestacionais e ocasionar consequências de variados graus ao feto, suas sequelas vão depender da virulência da cepa do parasita e do período gestacional em que a mãe se encontrava quando infectada. Embora seja administrado tratamento por via oral desde o momento da descoberta da infecção materna, essa, não é a única maneira de se prevenir as sequelas irreversíveis ao neonato.

Os parâmetros de diagnóstico de toxoplasmose materna, fetal e neonatal são complexos e por vezes, se tornam de difícil compreensão. E o fato de não existir um padrão para as técnicas de diagnóstico, torna as interpretações irregulares e a falta de conhecimento das limitações das diversas técnicas de detecção de anticorpos dificulta ainda mais o diagnóstico. Como existem diversos protocolos individualizados em diferentes serviços e regiões, com diferentes medidas diagnósticas e terapêuticas, os resultados não são avaliados, e não há um conjunto padronizado de medidas que visem a orientação preventiva por capilares para chegar ao sistema de acolhimento. ato voluntário, com respaldo técnico, o que significa que no País, é necessário tomar medidas que certamente salvarão o erário e reduzirão a toxoplasmose congênita (MORI *et al.*, 2011).

No Brasil, a política adotada para controle da infecção, ainda é consideravelmente vasta, Países como a França, passaram a adotar medidas de monitoramento sorológico trimestral para auxiliar no controle da infecção, porém, além dessas medidas, a profilaxia tem considerável importância. Durante a gravidez, é necessário que a gestante evite o contato com caixas de areia contendo fezes de gato, lave sempre bem as mãos antes de qualquer refeição, bem como todos os vegetais que for consumir. Evite o consumo de carnes cruas ou mal passadas, pois estas podem conter cistos de *Toxoplasma gondii*. Também se faz necessário que a mesma esteja sempre atenta as recomendações da Secretaria de Saúde de sua região, faça o acompanhamento sorológico correto durante os três trimestres de gestação e apesar de na maioria das vezes, a infecção materna se apresentar assintomática, é fundamental que a gestante fique atenta a alguns sintomas leves que podem vir a surgir.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, M.I.B. Associação das manifestações da toxoplasmose congênita em recém-nascidos e lactentes com a história gestacional e tratamento materno. **Dissertação (Mestrado em Ciências) – Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**, Rio de Janeiro, Março, 2017.
- ATTIAS, M. *et al.* A interação de *Toxoplasma gondii* com a célula hospedeira. In: **SOUZA, W., and BELFORT JR., R., comp. Toxoplasmose & Toxoplasma gondii [online]**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014.
- AVELAR, M. V. *et al.*, Transmissão vertical de toxoplasmose: relato de caso. **Revista De Ciências Médicas E Biológicas**, v.13(3), p.435-437, 2014.
- AVELINO, M. M. *et al.* Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in women of childbearing age. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 8(2), p.164-174, 2004.
- BARBOSA, H.S, *et al.* O ciclo evolutivo. In: **SOUZA, W., and BELFORT JR., R., comp. Toxoplasmose & Toxoplasma gondii [online]**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014
- BARIL, L. *et al.*, Risk factors for toxoplasma infection in pregnancy: a case-control study in France. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v.31(3) p.305-309, 1999.
- BICHARA, C.C; ANDRADE, G.M.Q; LAGO, E.G. Toxoplasmose Congênita. In: **SOUZA, W., and BELFORT JR., R., comp. Toxoplasmose & Toxoplasma gondii [online]**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014.
- BOOTHROYD, J. C. *Toxoplasma gondii*: 25 years and 25 major advances for the field. **International Journal for Parasitology**, v. 39, n. 8, p. 935-946, 2009.
- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolos da Atenção Básica : **Saúde das Mulheres / Ministério da Saúde, Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa - Brasília/DF.** Ministério da Saúde, 2016
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de Notificação e Investigação:**

Toxoplasmose gestacional e congênita [recurso eletrônico]/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2018.

CANDOLFI, E. *et al.* IgG avidity assay firms up the diagnosis of acute toxoplasmosis on the first serum sample immunocompetent pregnant women. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v.58, p.83-88, 2007.

CARELLOS, E.V; ANDRADE, G.M; AGUIAR, R.A. Avaliação da aplicação do protocolo de triagem pré-natal para toxoplasmose em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil: estudo transversal em puérperas de duas maternidades. **Cad. Saúde Pública**. Minas Gerais, v.24(2), p. 391-401, 2008.

CARVALHO, A.G.M.A. *et al.*, Diagnóstico laboratorial da toxoplasmose congênita. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, João Pessoa/PB, v. 12, p. 90-95, Junho, 2014.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Toxoplasmosis (Toxoplasma infection). In: **CDC twenty four seven. Saving Lives, Protecting People**. Parasites, 2018.

COICO, R; SUNSHINE, G. **Imunologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

COOK, A. J. C. *et al.* Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. **BMJ**, v.321(7.254), p.142-147, 2000.

CORDEIRO, C.A, *et al.* Imunologia da retinocoroidite toxoplásmica. **Arq Bras Oftalmol**. v.73. Dezembro, 2010.

COSTA, L.M.R.; PEREIRA, A.K. Toxoplasmose congênita: soroprevalência, diagnóstico, prevenção e tratamento. **Temas em Saúde**, João Pessoa/PB, v. 16, nº4, p. 63-75, 2016.

COSTA, R.C.B; JAYME, V.S. Aspectos biológicos, epidemiológicos, clínicos e de diagnóstico do *Toxoplasma gondii*. **Universidade Federal de Goiás**, Goiânia, 2013.

CRISTO, A.C.; BRITTO, C.; FERNANDES, O. Diagnóstico molecular da toxoplasmose: revisão. **Bras Patol Med Lab**, v.41, nº4, p.229-35, Agosto, 2005.

DA SILVA, R.J. Mecanismos de transmissão transplacentária de *Toxoplasma gondii* em modelos murinos e em cultura de células. **Universidade Federal de Uberlândia**, Janeiro, 2021.

DUBEY, J. P. *et al.*, Effect of high temperature on infectivity of *Toxoplasma gondii* tissue cysts in pork. **The Journal of Parasitology**, v.76, p.201-204, 1990.

DUBEY, J. P. *et al.*, Oocyst-induced murine toxoplasmosis: life cycle, pathogenicity, and stage conversion in mice fed *Toxoplasma gondii* oocysts. **The Journal of Parasitology**, v.83, p.870-882, 1997.

E. BAHIA-OLIVEIRA, L., GOMEZ-MARIN, J., and SHAPIRO, K. *Toxoplasma gondii*. In: J. B. Rose and B. Jiménez-Cisneros, (eds) Global Water Pathogens Project. **Michigan State University**, E. Lansing, MI, UNESCO, 2017.

FERREIRA, A.M; VITOR, R.W.A. Aspectos taxonômicos e evolutivos. In: **SOUZA, W., and BELFORT JR., R., comp. Toxoplasmose & Toxoplasma gondii [online]**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014

FLORI, P. *et al.*, Sérologie de la toxoplasmose chez la femme enceinte: caractéristiques et pièges. **P. Annales de Biologie Clinique**, v.67(2), p.25-133, 2009.

FOULON W, VILLENA I, STRAY-Pedersen B, et al., Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study impact on fetal transmission and children sequelae at age 1 year. **Am J Obstet Gynecol** p.180:410, 1999.

FRENCKEL J. K. **Toxoplasmose**. In: VERONESI, R. editor. Tratado de infectologia. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; p.1310-25, 2002.

FRENKEL, J. K.; LINDSAY, D. S. & PARKER, B. B. Dogs as potential mechanical vectors of *Toxoplasma gondii*. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.53, p.226-226, 1995.

GARWEG, J. G. Determinants of immunodiagnostic success in human ocular toxoplasmosis. **Parasite Immunology**, v.27, p.61-68, 2005.

GILBERT, R. *et al.*, Ecological comparison of the risks of mother-to-child transmission and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis according to prenatal treatment protocol. **Epidemiological and Infection**, v. 127, p. 113-120. 2001.

GRANATO, C.F.H; JUNIOR, I.J.P. Diagnóstico Laboratorial da Toxoplasmose. In: **SOUZA, W., and BELFORT JR., R., comp. Toxoplasmose & Toxoplasma gondii [online]**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014

GRAS, L. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. **BJOG - An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v.110, nº 2, p.112-120, 2003.

HOWE, D. K; SIBLEY, L. D. **Toxoplasma gondii comprises three clonal lineages: correlation of parasite genotype with human disease. Journal of Infectious Diseases**, v. 172, n. 6, p.1561-1566, 1995.

JONES, J. L. & DUBEY, J. P. Waterborne toxoplasmosis: recent developments. *Experimental Parasitology*, **Exp Parasitol.** v.124, p.10-25, 2010.

JONES, J.L; DUBEY, J.P. Epidemiologia da Toxoplasmose. In: **SOUZA, W., and BELFORT JR., R., comp. Toxoplasmose & Toxoplasma gondii [online]**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014.

KAPPERUD, G. *et al.*, Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy: results of a prospective case-control study in Norway. **American Journal of Epidemiology**, v.144(4), p.405-412, 1996.

KHAN, A. *et al.*, Genetic analyses of atypical *Toxoplasma gondii* strains reveal a fourth clonal lineage in North America. **International Journal for Parasitology**, v. 41, n. 6, p. 645- 655, 2011.

KRAVETZ, J. D. & FEDERMAN, D. G. **Toxoplasmosis in pregnancy. Association of Professors of Medicine**, v.118, p.212-216, 2005.

KUMAR, P., & BURTON, B. K. Congenital malformation: evidence-based evaluation and management. New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, Madrid, Mexico; London, Milan, New Delhi, Toronto, Sydney, **Seoul: McGraw-Hill**, 2008.

LANNES-VIEIRA, J. Resposta Imune na Infecção por *Toxoplasma gondii*: desafios e oportunidades. In: **SOUZA, W., and BELFORT JR., R., comp. Toxoplasmose & Toxoplasma gondii [online]**. p.83-98. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014.

LEBECH M, Joynson DH, Seitz HM, *et al.*, Classification system and case definitions of *Toxoplasma gondii* infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis** v.15, p.799-805, 1996.

LÜDER, C. G. K; RAHMAN, T. Impact of the host on *Toxoplasma* stage differentiation. **Microbial Cell**, v. 4, n. 7, p.203, 2017.

MARGONATO, F. B, *et al.*, Toxoplasmose na gestação: diagnóstico, tratamento e importância de protocolo clínico. **Rev. Bras. Saúde Mater. Infant.**, v.7(4), p.381-38, 2007.

MITSUKA-BREGANÓ, R.; LOPES-MORI, FMR; NAVARRO, IT. (ORG). Toxoplasmose adquirida na gestação e congênita: vigilância em saúde, diagnóstico, tratamento e condutas. **EDUEL**. Londrina/PR, p.62, 2010.

MONTOYA JG, ROSSO F. Diagnosis and management of toxoplasmosis. **Clin Perinatol**. v.32, p.705-726, 2006.

MONTOYA, J. G.; LIESENFELD, O. **Toxoplasmosis**. *Lancet*, v. 363, p. 1965-76, 2004.

MORI, F.M.R.L. *et al.*, Programas de controle da toxoplasmose congênita. **Rev Assoc Med Bras**. Londrina/PR. v. 57, p. 594-599, Junho, 2011.

MOURA, M. A.; AMENDOEIRA, M. R. & BARBOSA, H. S. Primary culture of intestinal epithelial cells as a potential model for *Toxoplasma gondii* enteric cycle studies. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.104, p.862-864, 2009.

NEVES, D. P. *et al.*, **Parasitologia humana**. 12. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2011.

POPES, F.M.R.M, *et al.*, Programas de controle da toxoplasmose congênita. **Rev Assoc Med Bras**. v.57(5), p.59, 2011.

REMINGTON J. S. *et al.*, Toxoplasmosis. In: REMINGTON, J. S. *et al.* (Eds). **Infectious diseases of the fetus and newborn infant**. 6. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, p.947-1091, 2006.

REY, L. C. & RAMALHO, I. L. C. Seroprevalence of toxoplasmosis in Fortaleza, Ceará, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.41(31), p.171-174, 1999.

REY, L. **Parasitologia**. 4^o ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2008.

SEGUNDO, G.R. *et al.*, Congenital toxoplasmosis in Uberlandia, MG, Brazil. **Journal of Tropical Pediatrics**, Uberlândia/MG, v.50(1), p.50-53, 2004.

SIMÕES, L. *et al.*, Toxoplasma gondii e gestação: características da toxoplasmose, sinais clínicos, diagnóstico e a importância da doença na saúde pública - revisão. **Revista científica eletrônica de Medicina Veterinária**, Garça/SP, ano XIII - número 25, p.12, Julho, 2015.

SOUZA, W. de. *et al.*, Organização estrutural do taquizoíto de Toxoplasma gondii. **Scientia Medica**, v. 20, nº 1, p.131-143, 2010.

SOUZA, W., and BELFORT JR., R., comp. Toxoplasmose & Toxoplasma gondii [online]. In: **SOUZA, W., and BELFORT JR., R., comp. Toxoplasmose & Toxoplasma gondii [online]**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014.

SPALDING, S. M.; *et al.*, Estudo prospectivo de gestantes e seus bebês com risco de transmissão de toxoplasmose congênita em município do Rio Grande do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Rio Grande do Sul, v.36, p.483-491, 2003.

SPALDING, S. M. *et al.*, Otimização da reação de polimerase em cadeia para detecção de *Toxoplasma gondii* em sangue venoso e placenta de gestantes. **Bras Patol Med Lab**, v. 38, n. 2, p. 105-110, 2002.

SYROCOT. *et al.*, Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a metaanalysis of individual patients' data. **Lancet**, v. 369, n. 9556, p. 115-22, 2007.

TAVARES, G.E.B; TRICHES, D.L.G.F. Toxoplasmose: uma breve revisão. **Barra dos Garças/MT. Revista panorâmica online**. Edição especial. p.129-141, 2018.

TAYLOR, D.; PROCTER, M. The literature review: a few tips on conducting it. **University of Toronto**. Toronto, 2001.

TENTER, A. M.; HECKEROTH, A. R.; WEISS, L. M. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. **International Journal for Parasitology**, v. 30, n.12-13, p. 217-1258, 2000.

THIEBAUT R., *et al.*, Biases in observational studies of the effect of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol** 124: 3-9, 2006.

VARELLA, I. S. *et al.*, Prevalência de soropositividade para a toxoplasmose em gestantes. **Jornal de Pediatria**, v. 79, p. 69-74, 2003.

WALCHER, D.L., *et al.*, Toxoplasmose gestacional: uma revisão. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Santo Ângelo/RS, v.49, nº4, p.323-327, 2017.

WEI, H. *et al.* A systematic review and meta-analysis of the efficacy of anti-*Toxoplasma gondii* medicines in humans. **Publish Library of Science One**, v.10, nº9, p.1-12, 2015.