

REVENDO TOXOPLASMOSE: UMA ABORDAGEM MULTIDICCIPLINAR

Silvana Cardoso de Ungria¹, Sandra Maria Mendes de Oliveira¹, Simone da Silva Reis¹, Renato André Zan², Leandro José Ramos³, Rosani Aparecida Alves Ribeiro de Souza Souza⁴, Dionatas Ulises de Oliveira Meneguetti⁵.

1. Discente do Curso de Enfermagem da Faculdade de Educação e Meio Ambiente (FAEMA);
2. Químico, Mestre em Química, Docente da (FAEMA);
3. Fisioterapeuta, Mestrando em Biologia de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Docente da (FAEMA);
4. Odontóloga, Doutora em Odontologia Preventiva e Social, Docente e Vice Diretora da (FAEMA);
5. Biólogo, Mestre em Genética e Toxicologia Aplicada, Docente e Coordenador de Extensão da (FAEMA).

RESUMO

A toxoplasmose é uma das zoonoses parasitárias que é causada pelo protozoário intracelular obrigatório *Toxoplasma gondii*. O presente estudo traz uma abordagem multidisciplinar sobre a toxoplasmose, destacando sua transmissão, sintomas, diagnósticos, tratamentos e profilaxia. Constatou-se que a toxoplasmose é uma doença ainda hoje negligenciada havendo a necessidade de criação de ações direcionadas à prevenção e controle a curto, médio e longo prazo como programas de educação e saúde pública e a garantia de acesso da comunidade ao diagnóstico e tratamento. É importante ressaltar que nem todas as unidades de saúde estão estruturadas para receber os agravos decorrentes da transmissão congênita, onde existe também o problema da não qualificação de profissionais, mostrando que essa infelizmente é uma doença que está longe de ser extinta do cenário nacional.

Palavras – chaves: Toxoplasmose, Diagnóstico, Tratamento e Profilaxia.

ABSTRACT

Toxoplasmosis is a parasitic zoonosis which is caused by obligate intracellular protozoan *Toxoplasma gondii*. This study provides a multidisciplinary approach to toxoplasmosis, highlighting its transmission, symptoms, diagnosis, treatment and prophylaxis. It was found that toxoplasmosis is a neglected disease even today there is a need to set up actions aimed at prevention and control in the short, medium and long term programs like education and public health and ensuring community access to diagnosis and treatment. Importantly, not all health units are structured to receive the grievances arising from congenital transmission, where there is also the problem of non-qualification of professionals, showing that this is unfortunately a disease that is far from extinct on the national scene.

Keywords: Toxoplasmosis, Diagnosis, Treatment and Prophylaxis.

1. INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma zoonose adquirida de numerosas espécies animais, mas tem como hospedeiro definitivo o gato. O protozoário ocorre naturalmente em animais herbívoros, onívoros, incluindo todos os mamíferos, alguns pássaros e provavelmente alguns répteis, constituindo uma das infecções mais frequentes no mundo (DINIZ, 2006).

O ciclo biológico do *T. gondii* se dá em três formas de desenvolvimento: taquizoítos, bradizoítos e esporozoítos. Veronesi & Focacci (1996) explicam que os taquizoítos são organismos de rápida proliferação com conhecidos como trofozoítos chamados de formas proliferativas. Apresentando uma evidência em exames específicos (GROSS *et al.*, 2004). É encontrado durante a fase aguda da infecção, sendo também denominada forma proliferativa, forma livre ou trofozoito (REY, 2002; SILVA *et al.*, 2007). Os bradizoítos são organismo de proliferação lenta ou de repouso nos cistos do *Toxoplasma* e se desenvolvem durante a infecção

crônica no cérebro, retinas, músculo esquelético e cardíaco e em qualquer outra parte. Os esporozoítos desenvolvem-se nos esporocistos, dentro dos oocistos que são eliminados pelas fezes dos gatos (NEVES, 2004; SILVA *et al.*, 2007).

A ingestão de carne e ovos crus ou mal cozidos e leite não pasteurizado são importante via de infecção. O simples manuseio da carne crua no preparo de refeições pode propiciar a contaminação das mãos, utensílios e ingestão dos cistos teciduais do parasito. A transmissão através de oocistos presentes em águas de abastecimento público, cloradas inclusive, é comprovada em vários surtos, inclusive no Brasil. (NAVARRO *et al.*, 1992; HIRAMATO *et al.*, 2001).

O contágio direto pode ainda ocorrer devido à inalação de protozoários presentes no solo, ingestão de alimentos crus contaminados por oocistos e o contato com fezes de gatos. Transfusões de sangue e transplantes de pacientes contaminados podem também

Artigo/Article

transmitir a doença (NAVARRO *et al.*, 1992; HIRAMATO *et al.*, 2001).

Quando ocorre com mulheres que adquirem a infecção durante a gravidez a doença é chamada toxoplasmose congênita. Neste caso, a doença pode ocasionar aborto espontâneo, morte do feto ou ainda ser a responsável por problemas físicos e/ou mentais na criança. No caso dos imunodeprimidos, pacientes com síndrome HIV, pessoas que recebem quimioterapia, entre outras, onde a doença pode ser fatal (HINRICHSEN, 2005; POLETTI *et al.*, 2010).

As vias de infecção para o feto são: transplacentária – quando a gestante adquire a toxoplasmose durante a gestação e, se apresentar a fase aguda da doença, poderá transmitir *T. gondii* ao feto, tendo provavelmente os taquizoítos como formas responsáveis (COSTA, 2008).

Rompimento de cistos no endométrio – apesar de a gestante apresentar a doença na fase crônica, alguns cistos localizados no endométrio poderiam se romper (distensão mecânica ou ação lítica das vilosidades coriônicas da placenta), liberando os bradizoítos

que penetrariam no feto. Taquizoítos livres no líquido amniótico – os taquizoítos presentes no líquido amniótico atingiriam o feto (COSTA, 2007; NEVES, 2005).

Os riscos de transmissão materno-fetal e de gravidade das seqüelas estão relacionados com a idade gestacional em que a soroconversão materna ocorre (CADEMARTO *et al.*, 2008).

A ocorrência de infecção congênita é mais freqüente quando a gestante desenvolve infecção aguda pelo *T. gondii* durante o terceiro trimestre de gravidez. Entretanto, os casos mais sintomáticos e graves ocorrem quando há infecção materna nos dois primeiros trimestres da gestação, com coriorretinite, calcificações cerebrais, retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, micro ou macrocefalia; pode até mesmo culminar em morte do concepto (KAWASAKI, 2006).

O exame da placenta tem sua importância por auxiliar no diagnóstico precoce devido ao fato da mesma poder estar comprometida antes da infecção fetal (OLIVEIRA *et al.*, 1986). este exame pode ser realizado através de biópsia de

Artigo/Article

vilosidade coriônica ainda no período gestacional ou após o parto, revelando focos de necrose e calcificações no caso de comprometimento pela doença. A presença de lesão vascular disseminada e vilite focal ou disseminada permite o diagnóstico da infecção hematogênica (CALVÃO, 2002; OLIVEIRA *et al.*, 1986).

Uma redução significativa na prevalência e na gravidade da doença tem sido atribuída ao tratamento iniciado no período neonatal ou nos primeiros meses, e mantido durante todo o primeiro ano de vida, mesmo nos lactentes assintomáticos, a fim de prevenir seqüelas que podem ocorrer tardiamente (BUCKER e KRISTENSEN 2008).

Existem três métodos para avaliar o risco de infecção pelo *T.gondii* : a) Solicitação do exame em todas as gestantes e mulheres em idade fértil, b) Screening usando amostra de sangue de cordão e, mais recentemente, c) Screening neonatal por teste de triagem neonatal (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

As infecções congênitas, na sua maioria, são assintomáticas no

momento do nascimento, porém a quase totalidade dos neonatos com tais doenças apresentam seqüelas em algum momento da vida, principalmente complicações de tipo ocular ou do sistema nervoso central. Muitos casos de retinocoroidite na vida adulta podem ser conseqüência de uma toxoplasmose congênita assintomática no momento do nascimento (CRISTO *et al.*, 2005).

O recém-nascido com suspeita de toxoplasmose deve ser submetido a um exame físico completo, incluindo exame neurológico minucioso. Outros exames que podem ser realizados para complementar a investigação diagnóstica são a ultrassonografia transfontanela, o exame oftalmológico e o sorológico (CALVÃO, 2002).

Diante da gravidade da doença congênita, torna-se fundamental o início do pré-natal no primeiro trimestre da gestação, possibilitando a identificação precoce dos casos agudos de toxoplasmose gestacional. Ao se diagnosticar precocemente, a realização do tratamento tem maiores chances de evitar ou reduzir seqüelas para o recém-nascido (MARGONATO *et al.*,

Artigo/Article

2008). O Ministério da Saúde preconiza que o tratamento seja feito através da administração de espiramicina, alternada ou não com sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico, dependendo do período gestacional e infecção fetal (BRASIL, 2001).

O sistema imunológico desenvolve imunidade humoral ativada pelo sistema complemento, preferencialmente com anticorpos IgM e IgA, no caso de transmissão oral mediada pela ingestão de oocistos maduros, posteriormente com IgG e IgE. A IgM aparece aproximadamente na primeira ou na segunda semana após a infecção, alcançando um pico em seis a oito semanas, quando então declina (CANTOS e SIQUEIRA *et al.*, 2000). A IgG se encontra também presente desde o início da parasitose, porém não desaparece totalmente, mantendo níveis séricos por toda a vida, embora possam ser mais baixos. Essa etapa equivale a fase crônica ou latente da doença (REY e RAMALHO, 1999).

O presente estudo objetivou realizar uma abordagem multidisciplinar sobre a

toxoplasmose, destacando sua transmissão, sintomas, diagnósticos, tratamentos e profilaxia.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

A presente pesquisa foi desenvolvida através de revisão bibliográfica do tipo exploratória descritiva transversal baseada em pesquisa de livros da biblioteca Julio Bordignon, pertencente à Faculdade de Educação e Meio Ambiente (FAEMA).

Também foram pesquisados artigos em base de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Google acadêmico, utilizando os descritores: Toxoplasmose, Diagnóstico, Tratamento e Profilaxia, sendo realizado o cruzamento entre as mesmas. Foram pesquisados artigos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, contendo conteúdo completo, compreendidos entre o período de 1956 à 2010, e outros quando necessário devido sua grande relevância para a pesquisa.

Segundo Salomon (2004) esse tipo de pesquisa trará subsídios

Artigo/Article

para o conhecimento sobre o que foi pesquisado, como e sob que enfoque e perspectivas foram tratadas o assunto apresentado na literatura científica.

Foram descartados os artigos que não correspondem aos objetivos e áreas de interesse do trabalho.

Foram utilizadas 78 bibliografias, destas 48 (61,5%) são artigos, 26 (33,3%) livros, 02 (2,7%) teses e 02 (2,7%) monografias. Dos 48 artigos publicados em periódicos e revista, 35 (72,9%) foram em português, 10 (20,8%) em português e 03 (6,3%) em espanhol.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. HISTORIA DA DESCOBERTA DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA

A toxoplasmose humana foi relatada pela primeira vez, em Praga, em 1923, por Janku, que encontrou os parasitas no globo ocular de uma criança, relacionando-os a Sporozoa; essa criança apresentou sinais clínicos de encefalite, mas o sistema nervoso não foi examinado ao microscópio. Quatro anos depois

(1927), no Rio de Janeiro, Magarinos Torres descreveu “uma nova doença humana” e seu quadro anatômico-patológico, destacando a meningoencefalite e a miocardite e estabelecendo, pela primeira vez, o caráter congênito da infecção; esse autor relacionou os parasitas encontrados no sistema nervoso, no miocárdio, nos músculos esqueléticos e no tecido celular subcutâneo, aos gêneros *Toxoplasma* e *Encephalitozoon*; contudo, na sua revisão dos casos relatados na literatura, Wolf e Cowen (1937) identificaram tais parasitas como *Toxoplasma* (CARDOSO *et al.*, 1956).

3.2. A IMPORTÂNCIA DA PROFILAXIA EM GESTANTES

Diante da gravidade da doença congênita, torna-se fundamental o início do pré-natal no primeiro trimestre da gestação, possibilitando a identificação precoce dos casos agudos de toxoplasmose gestacional. Ao se diagnosticar precocemente, a realização do tratamento tem maiores chances de

Artigo/Article

evitar ou reduzir sequelas para o recém-nascido (MORGONATO *et al.*, 2008).

A gestante tem seu sistema imunológico modificado durante este período, contribuindo para que quando infectada, a doença seja pouco manifesta para ser reconhecida pelos médicos e pela própria paciente, todavia, causa sérios danos ao feto. Este tem seu sistema imunológico ainda imaturo e será mais comprometido pois sabe-se que a resposta de anticorpos, nos fetos, é mais ativa contra antígenos que não tiveram transferência placentar de anticorpos maternos para a mesma infecção (JOBIM e SILVA, 2004; REYNOLDS *et al.*, 1984).

A idade gestacional da infecção materna tem papel determinante no risco da transmissão e no quadro clínico apresentado pela criança, pois quanto mais precoce, menor a possibilidade de transmissão e maior a chance de seqüelas graves ao nascimento. Apesar de a maioria das crianças infectadas não apresentarem sinais clínicos ao nascimento, estima-se que 65% a 85% delas evoluam com problemas

oftalmológicos futuros (CARELLOS *et al.*, 2008).

A toxoplasmose congênita resultante da reativação de infecção crônica em gestantes imunocompetentes é considerada rara. Os casos relatados têm sido relacionados a uma possível redução da resposta celular durante a gestação, o que pode interferir com o controle de parasitas e o curso clínico da infecção materna e, posteriormente, aumentar o risco de transmissão vertical. O impacto da reinfeção sobre a ocorrência de toxoplasmose congênita humana também é desconhecido (ANDRADE *et al.*, 2010).

O *Toxoplasma gondii* pode ocasionar infecção fetal através de passagem transplacentária, quando a mãe adquire a infecção durante a gestação ou, menos comumente, quando mulheres cronicamente infectadas têm um imunocomprometimento importante (VARELLA *et al.*, 2003). O parasito atinge o conceito via transplacentária causando danos de diferentes gravidades, dependendo da virulência da cepa do parasito, da capacidade da resposta imune da

Artigo/Article

mãe e do período gestacional em que a mulher se encontra, e pode resultar em morte fetal ou em graves sintomas clínicos (MANDAI *et al.*, 2004; SILVA *et al.*, 2007; SPALDING *et al.*, 2003).

A possibilidade de transmissão fetal é remota quando a toxoplasmose é adquirida antes da concepção (COSTA *et al.*, 2008).

No primeiro trimestre da gestação, ocorrerá, na maioria das vezes um aborto espontâneo devido ao parasita ter se disseminado por todos os órgãos do feto (MONTEIRO, 2009; SPALDING, 2000). No segundo trimestre, pode ocasionar a chamada tétrede de Sabin (CRISTO *et al.*, 2005), microcefalia ou anencefalia, calcificações cerebrais, convulsões e coriorretinite que, geralmente, compromete a mácula dos dois olhos (MELAMED *et al.*, 2001), o recém-nascido também pode apresentar lesões iniciais como nódulos miliares disseminados por todo o encéfalo, ou em torno de focos necróticos; os ventrículos cerebrais podem estar dilatados e as lesões cerebrais podem se calcificar. Do mesmo modo, outras alterações oculares ainda podem acontecer,

como graus variáveis de degeneração e edema de retina, lesões vasculares da coróide, neurite óptica, microftalmo, nistagmo, estrabismo, entre outras. Entre as manifestações neurológicas podem ser citadas as perturbações psicomotoras, convulsões, opistótono, etc. (CRISTO *et al.*, 2005; GALVÁN-RAMÍREZ, 2001). Quando a infecção ocorre no terceiro trimestre a criança pode nascer normal e apresentar seqüelas no decorrer da vida, como retinocoroidite, comprometimento ganglionar generalizado, edema, miocardite, anemia e trombocitopenia (MONTEIRO, 2009; SÁFADI e FARHAT, 1998; KAWAZOE, 2005).

O *Toxoplasma gondii* tem sido associado a lesão das vias auditivas desde a década iniciada em 1950, com demonstração de depósitos de cálcio (similares às calcificações encontradas nos cérebros das crianças com toxoplasmose congênita) no ligamento espiral e cóclea. O déficit auditivo tem sido relatado em cerca de 20% dos casos de toxoplasmose congênita, principalmente nas crianças não-

Artigo/Article

tratadas ou tratadas por período muito curto (ANDRADE *et al.*, 2008).

3.3. A CORRELAÇÃO DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) E TOXICOPLASMOSE

As gestantes imunossuprimidas, como as portadoras do vírus da imunodeficiência humana (HIV), mesmo estando na fase crônica da infecção pelo *Toxoplasma gondii*, apresentam risco de transmiti-la aos seus conceptos. Em grávidas soropositivas para o HIV e para *Toxoplasma gondii*, estima-se que o risco de transmissão possa atingir 50%. O principal mecanismo proposto seria a reativação da infecção, levando a uma parasitemia crônica ou intermitente (PÔRTO, 2005; REMINGTON *et al.*, 1995; AMENDOEIRA, 2001; XAVIER *et al.*, 2008).

Isso ocorre quando a imunodepressão celular é intensa, geralmente quando a contagem de linfócitos T auxiliares CD4 é inferior a 100/mm³, podendo ocorrer a neurotoxoplasmose como primeira

manifestação da AIDS (XAVIER *et al.*, 2008).

3.4. DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico sorológico é difícil devido à presença dos anticorpos maternos de transferência passiva, que podem interferir na resposta sorológica do feto e RN com infecção intra-uterina (CAMARGO *et al.*, 1977). O método é o mais frequentemente utilizado para diagnóstico da toxoplasmose congênita, baseia-se no encontro de anticorpos IgM específicos ou na persistência de anticorpos IgG anti-toxoplasma no soro da criança, comparados com o soro materno (DINIZ, 2006).

O diagnóstico precoce assim como o tratamento antiparasitário adequado da mãe tem demonstrado ser capaz de reduzir a taxa de transmissão para o feto e por conseqüência o número de seqüelas nos casos em que a infecção intrauterina já ocorreu (CASTRO *et al.*, 2001).

Considerando que níveis de anticorpos IgM podem permanecer

Artigo/Article

reagentes no soro até mais de 18 meses após a infecção,¹³ outros métodos de auxílio diagnóstico devem ser utilizados, como o teste de avidéz de anticorpos IgG. Valores elevados de avidéz de IgG (o valor de referência varia dependendo do método) indicam infecção ocorrida em período superior a 12-16 semanas.^{7,14-17} Dessa forma, a principal utilidade do teste de avidéz de IgG verifica-se durante o primeiro trimestre de gestação, nas gestantes com sorologia IgM reagente para toxoplasmose, nas quais valores elevados de avidéz podem indicar que a infecção primária ocorreu antes da gestação, existindo risco reduzido para o feto, não havendo necessidade de tratamento nesses casos.^{7,16,18} Entretanto, alguns estudos mostraram que a utilização dos dois exames (IgM e avidéz de IgG), juntamente com a análise da idade gestacional, mostrou resultados benéficos para determinar o risco de transmissão vertical durante toda a gestação (JÚNIOR *et al.*, 2010).

Os sinais e sintomas mais associados ao quadro são: anemia, icterícia, hepatomegalia,

esplenomegalia, peso baixo ao nascimento, prematuridade; e os mais específicos são os associados ao acometimento do Sistema Nervoso Central e das túnicas oculares (DINIZ, 2006). As infecções congênitas, na sua maioria, são assintomáticas no momento do nascimento, porém a quase totalidade dos neonatos com tais doenças apresentam sequelas em algum momento da vida (CRISTO *et al.*, 2005).

Estudos sorológicos confirmados por histologia e isolamento do *Toxoplasma gondii* em alguns casos, demonstram que a toxoplasmose é responsável pela retinocoroidite, lesão mais freqüente associada à doença ocular, em 30% a 60% dos pacientes. O primeiro local de infecção por *Toxoplasma gondii* é a retina, e as lesões causadas pela doença levam a cicatrizes e/ou perda da função visual, especialmente quando a região da mácula está envolvida. Uma vez estabelecida, a cicatriz permanece por toda a vida (GÓMEZ-MARÍN *et al.*, 2000).

Os sintomas da toxoplasmose aguda em gestantes podem ser

Artigo/Article

transitórios e inespecíficos. Quando estão presentes, no máximo em 10% dos casos, geralmente limitam-se à linfadenopatia e à fadiga. A linfadenopatia pode persistir durante meses e comprometer apenas um único linfonodo. Menos freqüentemente, tem sido descrita uma síndrome do tipo mononucleose caracterizada por febre, mal estar, faringite, cefaléia, mialgia e linfocitose atípica (COSTA *et al.*, 2007).

A forma ocular é uma das formas mais importantes causas de uveítes posteriores, sendo que, pode ser de origem congênita com manifestações clínicas precoce ou tardia, ou ainda ser adquirida após o nascimento (Garcia *et al.*, 1999). A manifestação ocular mais comum é a retinocoroidite granulomatosa necrotizante que pode vir acompanhada de outras alterações oculares (CARMO *et al.*, 2005).

O Teste de Triagem Neonatal surgiu em 1961, pela experiência do médico Robert Guthrie Award que desenvolveu a técnica em papel de filtro. Há seis anos foi incluída no teste de triagem neonatal (popularmente conhecido no Brasil

como Teste do Pezinho) a pesquisa de anticorpo IgM Toxoplasma-1 específico a fim de diagnosticar os casos positivos. Isso veio a contribuir de forma relevante para o diagnóstico da toxoplasmose congênita (GUERINA *et al.*, 1994; OLIVEIRA *et al.*, 2006).

A gestante com diagnóstico de infecção aguda, após ser informada sobre os riscos da infecção para o feto/recém-nascido, deve ser encaminhada para acompanhamento conjunto em serviço de referência para diagnóstico da infecção fetal. Este pode ser feito por meio da pesquisa do microorganismo ou de anticorpos no líquido amniótico ou no sangue do cordão umbilical (PCR). A ultrasonografia fetal só diagnostica as complicações tardias dessa infecção (alterações morfológicas) (BRASIL, Pré-natal e puerpério, 2006).

3.4.1. Diagnóstico no recém-nascido

O diagnóstico pré-natal da toxoplasmose congênita pode ser realizado por PCR no líquido

Artigo/Article

amniótico. A detecção de anticorpos IgM por imunoensaio enzimático em papel filtro, caso positiva, deve ser complementada pelos métodos sorológicos tradicionais. A IgG materna pode ser detectada na criança. Assim, deve-se proceder a pesquisa de IgM e IgA. Caso positivos, devem ser repetidos em 7 a 10 dias, para se afastar a possibilidade de falso-positivo por transmissão passiva de IgM na rotura da placenta. Um resultado inicial negativo não afasta infecção, pois a produção de anticorpos pode ser tardia. A demonstração de IgA parece ser mais sensível que IgM para infecção de neonatos (H. PARDINI, 2003).

As crianças suspeitas de infecção congênita devem realizar exames complementares para confirmação do diagnóstico:

sorologia para toxoplasmose (IgG-ELISA ou IFI, e IgM-ELISA de captura)

- hemograma
- exame de imagem do crânio (RX simples, US transfontanelar ou TC)
- exame de fundo de olho (oftalmologista)

- punção lombar (indicação obrigatória nos casos com anormalidade do exame neurológico ou aos exames de imagem) (ANDRADE *et al.*, 2004).

3.4.2. Inoculação em camundongo

A inoculação em camundongo utiliza o sangue do paciente, de preferência a camada leucocitária, ou sedimento do centrifugado de líquido cefalorraquiano, líquido amniótico, lavado brônquico-alveolar, suspensões de triturados de biópsia ou de placenta, que são inoculados via intraperitoneal em camundongos isogênicos (REMYNGTON *et al.*, 1994; COSTA *et al.*, 2008). A positividade é indicada pela soroconversão do animal e confirmada pelo achado de taquizoítos no líquido peritoneal ou, mais freqüentemente, de cistos no cérebro e outros órgãos, evidenciados em cortes histológicos, corados pela Hematoxilina-Eosina/HE, e/ou Imuno-histoquímica/IH (ROSA *et al.*, 2001). Em cortes histológicos corados pela HE, pode ser difícil a identificação do *T. gondii*,

Artigo/Article

pois o parasito não possui características tintoriais próprias que permitam distingui-lo nitidamente das células adjacentes, podendo ser confundido com núcleos ou fragmentos nucleares que se coram de forma semelhante (TSUNEMATSU *et al.*, 1964; COSTA *et al.*, 2008).

Nem sempre é possível confirmar o parasito na primeira inoculação, assim sendo, nos casos duvidosos, devem ser realizados novos inóculos. Por meio de “passagens cegas”, material biológico (principalmente o cérebro ou outros) é triturado e inoculado em novos camundongos (CAMARGO, 2001). Dentre os animais utilizados para o teste, destacam-se hamsters, cobaias, camundongos e coelhos.

Uma vez isolada, a cepa de *T. gondii* pode ser mantida para fins experimentais mediante a reinoculação em camundongos (CALVÃO, 2002). Entretanto, a criopreservação *in vitro* tem sido um método prático, pois, além de evitar a perda da cepa, possibilita racionalizar a utilização de animais. Os taquizoítos podem ser mantidos, sem perdas da viabilidade e virulência,

entre -20°C e -60°C por oito semanas, e -70°C por 200 dias e em nitrogênio líquido -196°C por tempo indeterminado (CALVÃO, 2002; COSTA *et al.*, 2008).

3.4.3. Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

A técnica de PCR revolucionou o diagnóstico pré-natal da toxoplasmose congênita, uma vez que limita o uso de métodos invasivos no feto (REMINGTON *et al.*, 2004).

Protocolos que empregam PCR convencional (qualitativa) para a detecção de genes em cópia única, como o gene P30, parecem menos sensíveis (COSTA *et al.*, 2008). Estudos demonstram a capacidade da PCR de amplificar fragmentos específicos de DNA a partir de fluidos corporais diferentes (REY, 2001), tais como sangue, líquido amniótico, liquor, humor aquoso, fluido de lavado bronco-alveolar e até urina (KHALIFA *et al.*, 1994; CRISTO *et al.*, 2005). Por outro lado, a PCR só será positiva em casos de parasitemia; assim, em casos de toxoplasmose

Artigo/Article

cerebral ou pulmonar, a PCR será útil apenas quando houver disseminação ou passagem do parasito para o sangue, tal como ocorre na etapa aguda dessa parasitose (COSTA *et al.*, 2008; CRISTO *et al.*, 2005).

Por outro lado, a PCR só será positiva em casos de parasitemia; assim, em casos de toxoplasmose cerebral ou pulmonar, a PCR será de utilidade apenas quando houver disseminação ou passagem do parasito para o sangue, tal como ocorre na etapa aguda dessa parasitose. Nos casos de baixa parasitemia pode ser o método de escolha, permitindo a detecção do parasito e apontando uma interpretação mais exata da etapa de infecção pelo *T. gondii*, indispensável para a prevenção do nascimento de uma criança com toxoplasmose congênita (CRISTO *et al.*, 2005).

A PCR revolucionou o diagnóstico da infecção intra-uterina (CAMARGO, 2000). Se os anticorpos IgA forem detectados no recém-nato, o teste deverá ser repetido aproximadamente 10 dias após a data do nascimento com o intuito de se certificar de que não houve contaminação com anticorpos IgA

maternos . A possibilidade de ocorrência de tal contaminação é a razão pela qual recomenda-se a utilização de sangue periférico , em vez de soro do cordão, para a identificação de anticorpos IgM , IgA ou IgG no recém-nato (BERTOZZI *et al.*, 1999).

Os anticorpos maternos passivamente transferidos desaparecem após 6 a 12 meses. Métodos diagnósticos adicionais têm sido usados com sucesso no diagnóstico da infecção congênita no recém-nascido, como a demonstração direta do organismo pelo isolamento em camundongos , cultura de tecidos placentários e o teste da PCR em fluídos corporais como liquor, sangue e urina (SZPEITER, 2000).

A PCR em tempo real é uma metodologia rápida, sensível e quantitativa de detecção do *T. gondii* em amostras clínicas. O ensaio pode ser usado na rotina de laboratórios em combinação com testes sorológicos. É particularmente útil em pacientes com AIDS, uma vez que a capacidade destes em gerar IgM se encontra limitada, além da dificuldade encontrada para a interpretação dos

Artigo/Article

estudos sorológicos. Os ensaios quantitativos pela PCR parecem ser apropriados para o diagnóstico da toxoplasmose e o monitoramento terapêutico (CRISTO *et al.*, 2005).

3.4.4. Teste de imunofluorescência indireta (IFI) IgM e (IFI) IgG.

O (IFI) IgM é muito importante na infecção aguda e particularmente na forma congênita da doença. Sua positividade é de 25% podendo ocorrer falso positivo por “escape placentar”, colagenoses e infecções, falso negativo, na forma ocular e devido a saturação de receptores antigênicos por IgG. O soro deve ter um tratamento especial para evitar resultados errôneos (JOBIN e SILVA, 2004).

O (IFI) IgG Tem sensibilidade de 95% podendo ser falso positivo para FAN e falso negativo para títulos baixos de IgG. Presta-se muito bem para inquérito sorológico e diagnóstico de infecção adquirida (H. PARDINI, 2001; JOBIN e SILVA, 2004).

3.4.5. ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) IgM duplo, sanduíche ou captura de anticorpos

É um teste imunoenzimático com positividade de 80%, que traduz infecção precoce. Elimina a interferência de IgG e do fator reumatóide, presentes na IFI. É importante principalmente no diagnóstico da infecção congênita (SILVEIRA, 1997)

ELISA IgG :Independente do nível de anticorpos Jobim & Silva, Toxoplasmose, uma doença congênita não pode predizer se a infecção é recente ou tardia. Alto índice de positividade na população brasileira. ELISA IgA: Os anticorpos IgA são detectados na infecção recente, permanecendo elevados por no mínimo 26 semanas. Não atravessam a placenta e não são absorvidos pelo leite materno, tendo, pois, utilidade no diagnóstico de toxoplasmose no recém-nascido (H. PARDIMI, 2001).

Artigo/Article

3.4.6. ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay)

O teste ELISA tem como base uma reação em que a enzima é ligada ao seu substrato hidrolizado mais uma anti- imunoglobulina humana (CAMARGO, 1996). O produto é capaz de desenvolver cor (ou fluorescência), cuja intensidade é lida num espectrofotômetro (ou fluorômetro). A quantidade de anticorpos no soro é diretamente proporcional a intensidade da cor (ELISA) ou da fluorescência (ELFA). O ELISA pode detectar anticorpos da classe IgG, IgM, IgA e IgE, estando facilmente disponível na maioria dos laboratórios (LYNFIELD e GUERINA, 1997). Os anticorpos da classe IgM são pesquisados por imunocaptura. As imunoglobulinas IgM antitoxoplasma são detectadas especificamente graças a um imunocomplexo marcado com fosfatase alcalina (COSTA *et al.*, 2007).

O ELISA-IgM pode fornecer resultados falso-positivo ou falso-negativo da mesma maneira e pelas mesmas razões observadas no teste de imunofluorescência; por isso

também torna-se necessário a remoção dos anticorpos IgG, referidos para o teste de IgM (CAMARGO, 1996).

O ELISA-IgM é mais sensível e mais específico que o teste de imunofluorescência IgM (BEAZLEY e EGERMAN, 1998).

3.4.7. Teste de IgA, IgE e avides de IgG

A determinação de anticorpos da classe IgA e IgE pode ser realizada pelas técnicas ELISA, ELFA e ISAGA. Estes anticorpos surgem no início da infecção e são importantes no diagnóstico da toxoplasmose em atividade (LYNFIELD e GUERINA, 1997; CAMARGO, 1996).

No início da década de 1990, foi desenvolvido o teste de ELISA IgG para avides, que tem se mostrado excelente método de diagnóstico de infecção aguda adquirida. Este método avalia a avides de ligação ao antígeno dos anticorpos IgG contra o *T. gondii*, separando os anticorpos de baixa avides, produzidos numa fase inicial

Artigo/Article

da infecção, dos anticorpos de alta avides, indicativos de infecção crônica (COSTA *et al.*, 2007). A avides com que os anticorpos IgG ligam-se a seus respectivos antígenos pode ser avaliada pela maior ou menor facilidade de quebra dessa ligação. Mede-se por um teste imunoenzimático ELISA-IgG modificado, pela dissociação dos complexos antígenos-anticorpos formados e liberação dos anticorpos IgG de baixa avides, por meio de uma solução caotrópica, por exemplo de uréia 6M (ELISA-uréia). Para este fim, após a incubação do soro na placa, essa é lavada com a solução de uréia e, em seguida, prossegue-se a reação pela incubação com o conjugado enzimático. Uma baixa avides é indicada por acentuada diminuição do título com relação ao título original obtido sem o tratamento pela uréia (CAMARGO, 1991; COSTA *et al.*, 2007).

3.4.8. Western blot

A reação de Western blot tem mostrado que o soro materno e o da criança reconhecem diferentes

antígenos do *T. gondii* quando a criança está infectada (CHUMPTAZI *et al.*, 1995).

Hofflin & Remington (1985) já tinham reconhecido antígenos diferentes para anticorpos das classes IgG e IgM da mãe que por via congênita infectou o filho. Anticorpos das classes IgM e IgA podem ser identificados contra a principal proteína de superfície do *T. gondii*, a proteína P30, pela técnica de Western blot. Comparando-se a técnica de Western blot com a imunocaptura ELISA, demonstra-se que a primeira tem vantagens sobre a segunda especialmente no diagnóstico da toxoplasmose cerebral dos pacientes com AIDS (GROSS *et al.*, 1992).

3.4.9. Teste do corante de Sabin-Feldman

A reação de Sabin-Feldman ou teste do corante descrito por Sabin & Feldman, 1948 (CAMARGO, 1989) é um teste sorológico diferencial, onde há neutralização específica do parasita vivo na presença de

Artigo/Article

anticorpos e complemento (JOBIM e SILVA, 2004).

É um excelente método para diagnóstico individual na fase aguda ou crônica e ainda para levantamentos epidemiológicos. É muito sensível, indicando anticorpos no soro diluídos até 1:16000, só negativando alguns anos após a cura do paciente. É específico e não cruza com outras doenças, porém não é usada rotineiramente devido a necessidade de manipular o parasita na sua forma infectante (KAMAZOE, 1991). Este teste detecta primariamente anticorpos IgG e atualmente está sendo substituído por outros, principalmente pela Imunofluorescência Indireta que é seguro e mais econômico e detecta anticorpos IgG e IgM (JOBIM e SILVA, 2004).

3.5 INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS SOROLOGICOS NA TOXOPLASMOSE

Segundo Mitsuka-Bregano, Lopes e Navarro (2009) e Figueiro-Filho *et al.*, (2007) os resultados sorológicos comumente encontrados

nas gestantes e sua interpretação são:

- IgG reagente e IgM não reagente: Trata-se de infecção progressa. Avaliar imunocompetencia. Investigar a presença de doenças ou tratamentos que acarretem imunodeficiência. Se criança nascer com sinais e sintomas sugestivos de toxoplasmose congênita, esta não deve ser descartada devido a possibilidade de re-infecção ou reagudização.
- Gestante com IgM e IgG não reagentes: Instituir medidas de orientação para a prevenção primária da toxoplasmose por escrito e verbalmente (relembrar em todas as consultas). Repetir sorologia no segundo e no terceiro trimestre e no momento do parto nas gestantes suscetíveis.
- Gestante IgM reagente e IgG reagente com teste de avidéz de IgG maior que 60% colhido antes da 12^a semana de gravidez: Apesar da IgM estar

Artigo/Article

presente, trata-se provavelmente de IgM residual, uma vez que a avidéz dos anticorpos IgG mostra-se superior a 60%, indicando infecção ocorrida há mais de 12 semanas. A infecção ocorreu fora do período de risco para o feto, não havendo necessidade de tratamento da gestante.

- Gestante com IgM reagente e IgG reagente com teste de avidéz de IgG menor que 30% colhido antes ou após a 12^a semana de gravidez: Os anticorpos IgM e os valores reduzidos de avidéz de anticorpos IgG indicam que a infecção ocorreu há menos de 12 semanas, sendo caso de toxoplasmose aguda materna.

O diagnóstico laboratorial constitui um desafio para os profissionais de saúde envolvidos na assistência a gestante e ao conceito com suspeita de infecção pelo *T. gondii*, entretanto ao se diagnosticar precocemente, a realização do tratamento tem maiores chances de evitar ou reduzir sequelas para o recém-nascido (MARGONATO *et al.*,

2007; CASTILHO-PELLOSO *et al.*, 2005).

3.6. TRATAMENTO

3.6.1. Tratamento da Toxoplasmose Aguda Em Gestantes

Utilizar Espiramicina, 750 a 1.000mg, VO, a cada 8 horas, ou Clindamicina, VO, na dose de 600mg a cada 6 horas. Na forma ocular, para reduzir a necrose e a inflamação e minimizar a cicatriz, utiliza-se 40mg/dia de Prednisona, por uma semana, e 20mg/dia, por outras 7 semanas (BRASIL, 2008).

A pirimetamina é teratogênica e não deve ser utilizada no primeiro trimestre de gestação. A sulfadiazina está contra-indicada a partir da 35^a semana de gestação pelo risco de desenvolver kernicterus no recém-nascido. A pirimetamina pode causar anemia megaloblástica, plaquetopenia, leucopenia ou pancitopenia e preconiza-se hemograma mensal de controle. Na presença de alterações, deve-se suspender seu uso por um mês e

Artigo/Article

substituir por espiramicina. O ácido folínico deve ser administrado até uma semana após o uso da pirimetamina. Na impossibilidade do uso de sulfadiazina e pirimetamina, deve-se fazer uso contínuo de espiramicina (JIMENEZ,2005).

A toxoplasmose aguda deve ser tratada durante a gestação. O tratamento preconizado é com a associação de pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico até o parto, que são drogas sinérgicas contra o *Toxoplasma gondii*, ou espiramicina (LYRIO *et al.*, 2006).

3.6.2. Tratamento da Toxoplasmose Congênita

3.6.2.1. Assintomática

- Realizar uma série de pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico por seis semanas;
- Fazer espiramicina por 6 semanas;
- Alternar pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico a cada 4 semanas com espiramicina, até completar 1

ano de tratamento (JIMENEZ, 2005).

3.6.2.2. Sintomática

- Realizar uma série de pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico por seis meses; após, alternar pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico a cada 4 semanas com espiramicina por mais seis meses até completar um ano de tratamento.
- Se houver processo inflamatório: coriorretinite em atividade, proteinorraquia elevada, infecção generalizada e icterícia colestática; associar prednisona até a regressão do mesmo e fazer retirada gradativa.
- O tratamento só deve se prolongar por um período maior que 12 meses, se houver reagudização do quadro oftalmológico; (JIMENEZ, 2005).

Artigo/Article

3.7. PREVENÇÃO E CONTROLE

A prevenção da doença assume importância fundamental, uma vez que as seqüelas são irreversíveis (CADEMARTORI *et al.*, 2008). Pode ser dividida em três categorias: primária, secundária e terciária. A prevenção primária caracteriza-se, basicamente, na identificação dos fatores de risco para toxoplasmose durante a gestação e fornecimento de orientações as gestantes soronegativas na primeira consulta pré-natal. Essas orientações, quando aplicadas no pré-natal, contribuem para a redução de 63% da primo infecção na gravidez (COSTA *et al.*, 2008).

A prevenção secundária consiste em tentar evitar a transmissão transplacentária do parasito por meio da adoção do diagnóstico precoce da infecção na gestante e de seu tratamento antiparasitário. Um diagnóstico sorológico realizado na mulher em idade reprodutiva, identificando as soronegativas como de risco para adquirirem a infecção na gestação, seleciona aquelas que necessitam de

vigilância pré-natal quanto a possibilidade de infecção aguda pelo *Toxoplasma gondii* (FOULON, 1994; COSTA *et al.*, 2008).

A prevenção terciária inclui o diagnóstico da infecção no feto ou no recém-nascido e a instituição precoce de tratamento de modo a minorar as repercussões clínicas da doença. As técnicas de diagnóstico pré-natal da toxoplasmose incluem a ecografia, a qual apenas é sensível em caso de doença grave, a amniocentese com pesquisa do *Toxoplasma gondii* por PCR (*polymerase chain reaction*), a cordocentese e a colheita de sangue fetal para realização do estudo sorológico (MARTINS, 2002).

Evitar o uso de produtos animais crus ou mal cozidos (caprinos e bovinos); eliminar as fezes dos gatos infectados em lixo seguro; proteger as caixas de areia, para que os gatos não utilizem; lavar as mãos após manipular carne crua ou terra contaminada; evitar contatos de grávidas com gatos (BRASIL, 2002).

Uma vacina humana contra a infecção por *Toxoplasmose gondii* é muito desejável, porém, ainda longe da realidade. Até hoje somente a

Artigo/Article

cepa viva atenuada S48 foi autorizada para uso em rebanho ovino, na Europa e na Nova Zelândia. Algumas pesquisas têm sido realizadas com o intuito de induzir à proteção por Linfócito T (Th1) e por respostas humorais, com a esperança de mimetizar uma imunidade por toda a vida, que só é conseguida quando existe infecção natural (MONTROYA e LIESENFELD, 2004).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Constatou-se que a toxoplasmose é uma doença ainda hoje negligenciada havendo a necessidade de criação de ações direcionadas à prevenção e controle a curto, médio e longo prazo como programas de educação e saúde pública e a garantia de acesso da comunidade ao diagnóstico e tratamento. É importante ressaltar que nem todas as unidades de saúde estão estruturadas para receber os agravos decorrentes da transmissão congênita, onde existe também o problema da não qualificação de profissionais, mostrando que essa

infelizmente é uma doença que está longe de ser extinta do cenário nacional.

5. REFERENCIAS

BIBLIOGRAFICAS

1. AMENDOEIRA, M.R.R. Diagnóstico de la toxoplasmosis congénita. **Rev. Cubana Invest Biomed** 20:118-21, 2001.
2. ANDRADE, G.M.Q., CARVALHO, A.L., CARVALHO, I.R., NOGUEIRA, M.G.S., ORÉFICE, F. Toxoplasmose congênita orientação prática sobre prevenção e tratamento. **Rev Med Minas Gerais** 14(3):85-91, 2004.
3. ANDRADE, G.M. Q., SANTOS, D.V.V., CARELLOS, E.V.M., ROMANELLI, R.M.C., VITOR, R.W.A., CARNEIRO, A.C.A.V., JANUARIO, J.N. Toxoplasmose congênita em filho de mãe cronicamente infectada com reativação de retinocoroidite na gestação. **Jornal de Pediatria** 86(1), 2010.
4. BEAZLEY, D.M., EGERMAN, R.S. Toxoplasmosis. **Semin Perinatol** 22(4):332-338, 1998.
5. BERTOZZI L.C et al. Serological Diagnosis of Toxoplasmosis: Usefulness of IgA Avidity Determination in a Patient With a Persistent IgM Antibody Response To Toxoplasma gondii. **Rev Inst Med Trop São Paulo** 41(3), 1999.

Artigo/Article

6. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Doenças infecciosas e parasitárias**: guia de bolso, 5. ed. amp, Brasília, 2005.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias**: guia de bolso 7. ed. rev. Brasília, 336-337, 2008.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. **Pré-natal e Puerpério: atenção qualificada e humanizada – manual técnico**, Brasília, 2006.
9. BUCKER, J., KRISTENSEN, C.H. Comparação do perfil cognitivo de pacientes com toxoplasmose congênita tratados e não-tratados. **Revista da Graduação** 1(2):1-15, 2008.
10. CADEMARTORI, B.G., FARIAS, N.A.Rosa., BROD, C.S. Soroprevalência e fatores de risco à infecção por *Toxoplasma gondii* em gestantes de Pelotas, sul do Brasil. **Rev Panam Infectol** 10(4):30-35, 2008.
11. CALVÃO, A.D. **Manifestações oftalmológicas na toxoplasmose congênita**. Monografia, Curso de Medicina. Niterói: Universidade Federal Fluminense, 2002.
12. CAMARGO M.E., LESER, PG., LESER, W.S.P. Definição de perfis sorológicos na toxoplasmose. Importância diagnóstica e epidemiológica. **Rev Bras Patol Clín** 13:113-27, 1977.
13. CAMARGO, M.E. **Toxoplasmose**. In: FERREIRA, A.W., ÁVILA, S.L.M. Diagnóstico Laboratorial das Principais Doenças infecciosas e Auto-ímmunes. Rio de Janeiro: Guanabara Kooagan, 278-288, 2000.
14. CAMARGO, M.E. Diagnóstico de Laboratório da Toxoplasmose Humana. **Rev Brás Anal Clin** 21:3-11, 1989.
15. CAMARGO, M.E. **Toxoplasmose**. In: FERREIRA, A.W., ÁVILA, S.L.M., Diagnóstico laboratorial das principais doenças infecciosas e auto-ímmunes. 2º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 278-286, 2001.
16. CAMARGO, M.E., SILVA, S.M., LESER, P.G., GRANATO, C.H. Avidéz de anticorpos IgG específicos como marcadores de infecção primária recente pelo *Toxoplasma gondii*. **Rev Inst Med Trop São Paulo** 33:213-218, 1991.
17. CAMARGO, M.E. **Toxoplasmose**. In: FERREIRA, A., ÁVILA, S.L.M. Diagnóstico Laboratorial das principais doenças infecciosas e auto-ímmunes. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 19:165-173, 1996.
18. CANTOS, G. A., PRANDO; M. D., SIQUEIRA, M.V. et al. Toxoplasmose: ocorrência de anticorpos antitoxoplasma gondii e diagnóstico. **Rev Assoc Med Bras** 46(4):335-341, 2000.

Artigo/Article

19. CARDOSO, R.A.A., GUIMARÃES, F.N., GARCIA, A. P. **Toxoplasmose Congênita**. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 1956.
20. CARELLOS, E.V.M., ANDRADE, G.M.Q., AGUIAR, R.A.L.P. 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** 24(2):391-401, 2008.
21. CARMO, E. L., ALMEIDA, E.F., BICHARA, C. N., PÓVOA, M. M. Pesquisa de anticorpos anti *Toxoplasma gondii* em fluidos intra-oculares (humor vítreo e humor aquoso) de pacientes com toxoplasmose, na Cidade de Belém, PA. **Rev Soc Bras Med Trop** 38:77-79, 2005.
22. CASTILHO-PELLOSO, M.P., FALAVIGNA, D.L., ARAUJO, S.M., FALAVIGNAGUILHERME, A.L. Monitoramento de gestantes com toxoplasmose em serviços públicos de saúde. **Rev Soc Bras Med Trop** 38:532-53, 2005.
23. CASTRO, F.C., et al. Comparação dos Métodos para Diagnóstico da Toxoplasmose Congênita. **Rev Bras Ginecologia e Obstetria** 23(5):277-282, 2001.
24. CHUMPITAZI, B.F.P., BOUSSAID, A., PELLOUX, H, et al. Diagnosis of congenital toxoplasmosis by immunoblotting and relationship with other methods. **J Clin Microbiol** 33:1479-1485, 1995.
25. COSTA, T.L., SILVA, M.G., RODRIGUES, I.M.X., BARBARESCO, A.A., AVELINO, M.M., CASTRO, A.M. **Diagnóstico clínico e laboratorial da toxoplasmose**. *News Lab*, ed 85, p.92, 2007.
26. COSTA, T.L., et al. *Toxoplasma gondii*: toxoplasmose, com ênfase no diagnóstico. **Revista de patologia tropical** 37(3):191-207, 2008.
27. CRISTO, A.K., BRITTO, C., FERNANDES, O. Diagnóstico molecular da toxoplasmose: revisão. **Bras Patol Med Lab** 41(4):229-235, 2005.
28. DINIZ, E.M.A. **O diagnóstico da toxoplasmose na gestante e no recém-nascido**, São Paulo, Editorial, 2006.
29. FIGUEIRO-FILHO, E.A., NANNI-JUNIOR, C., ALMEIDA, G.B., FERNANDES, T.D., SOUZA-JUNIOR, V.G., QUINTANA, S.M., DUARTE, G. Toxoplasmose aguda: revisão de métodos diagnósticos baseada em evidências e proposta de protocolo de seguimento durante a gestação. **Femina**, 35(11):723-729, 2007.
30. FOULON, W., NAESSENS, A., DERDE, M. P. Evaluation of the possibilities for preventing congenital toxoplasmosis. **American Journal of Perinatology** 11:57-62, 1994.
31. GALVÁN-RAMÍREZ, M. L., MONDRAGÓN, R. F. **Toxoplasmosis humana**. Guadalajara: Ediciones Cuellar, p. 196, 2001.
32. GARCIA, J.L., NAVARRO, I.T., OGAWA, L., OLIVEIRA, R.C., KOBILKA, E. Soroprevalência

Artigo/Article

epidemiologia e avaliação ocular da toxoplasmose humana na zona rural de Jaguapitã (Paraná), Brasil. **Rev Panam Salud Publica**, 6:157-163, 1999.

33. GÓMEZ-MARÍN, J.E., et al. Frequency of Specific anti-*Toxoplasma gondii* IgM, IgA and IgE in Colombian Patients with Acute and Chronic Ocular Toxoplasmosis. Mem Inst Oswaldo Cruz, 95(1):89-94, 2000.

34. GROSS, U., HOLPERT, M., GOEBEL, S. Impact of stage differentiation on diagnosis of toxoplasmosis. **Ann Ist super Sanità**, 4:65-70, 2004.

35. GROSS, U., ROOS, T., APPOLDT, D., HEESEMAN, J. Improved serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection by detection of immunoglobulin A (IgA) and IgM antibodies against P30 by using the immunoblot technique. **J Clin Microbiol** 30(6):1436-1441, 1992.

36. GUERINA, N.G., HSU, H., MEISSNER, C., MAGUIRE, J., LYNFIELD, R. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. **New England Journal of Medicine** 26:1858-1863, 1994.

37. HERNÁNDEZ-GONZÁLEZ, E., ZAMORA, F., BARNÉS, J., BENDER, J. E., RODRÍGUEZ-DELGADO, F., MILLÁN-MARCELO, J. C. Manifestaciones clínicas de la toxoplasmose cerebral en pacientes cubanos con sida. **Revista de Neurologia** 34(7):618-621, 2002.

38. HIRAMOTO, R.M., MAYRBAURL-BORGES, M., GALISTEO Jr., A.J., MEIRELES, L.R., MACRE, M.S., ANDRADE, Jr.H.F. Infeciosidade de cistos de *Toxoplasma gondii* ME-49 em leite bovino e queijo caseiro. **Revista Saúde Pública** 35(2):113-118, 2001.

39. JIMENEZ, E.J.B., KRADJEN, M.L., UHLING, R.F.S. **Pré-Natal, Parto, Puerpério e Atenção ao Recém-Nascido Programa Mãe Curitibana**. Curitiba: Secretária Municipal da Saúde, 2005.

40. JOBIM, E.M., SILVA, J.E.P. Toxoplasmose, uma doença congênita. **Saúde** 30(1-2):51, 2004.

41. JÚNIOR, V.G.S. Toxoplasmose e gestação: resultados perinatais e associação do teste de avidéz de IgG com infecção congênita em gestantes com IgM anti-*Toxoplasma gondii* reagente. **Scientia Medica** 20(1):45-50, 2010.

42. KAWASAKI, M., et al. Atenção à toxoplasmose durante a gestação em população carente do interior do Estado de São Paulo. **Pediatria (São Paulo)** 28(4):242-50, 2006.

43. KAMAZOE, U. **Toxoplasma gondii**, In: NEVES DP. Parasitologia Humana. 8^o ed, São, Paulo: Ateneu, 164-176, 1991.

44. KAWAZOE, U. *Toxoplasma gondii*. In: NEVES, D.P., MELO, A.L., LINARDI, P.M., VITOR, R.W.A. **Parasitologia Humana**. 11^o ed. São Paulo: Atheneu, 163-172, 2005.

45. LYNFIELD, R., GUERINA, N.G. Toxoplasmosis. **Pediatr Rev** 18(3):75-85, 1997.

Artigo/Article

46. MANDAI, O.N., LOPES, F.M.R., BREGANÓ, R.M. Prevalência de anticorpos igG e igM anti-Toxoplasma gondii em gestantes atendidas nas unidades básicas de saúde do município de Londrina – Paraná, no período de 2003 e 2004. **RBAC** 39(4):247-249, 2007.

47. MARGONATO, F.B., SILVA, A.M.R., SOARES, D.A., AMARAL, D. A., PETRIS, A.J. Toxoplasmose na gestação: diagnóstico, tratamento e importância de protocolo clínico. **Rev Bras de Saúde Materno Infantil** 7(4):381-386, 2007.

48. MARTINS, C. Toxoplasmose na gravidez. **Rev Port Clin Geral**, 2002.

49. MELAMED, J., DORNELLES, F., ECKERT, G.U. Alterações tomográficas cerebrais em crianças com lesões oculares por toxoplasmose congênita. **Jornal de Pediatria** 77(6):475-80, 2001.

50. MITSUKA-BREGANO, R., LOPES, F.M.R., NAVARRO, I.T. **Toxoplasmose Gestacional e Congênita: Manual de Vigilância em Saúde, Diagnóstico, Tratamento e Condutas**. Editora EDUEL, 2009.

51. MONTOYA, J.G., LIESENFELD, O. Toxoplasmosis. **The Lancet** 363:1965- 1975, 2004.

52. MONTEIRO, S.R. **Toxoplasmose fontes de infecção e contaminação dos alimentos revisão**. Monografia, Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA). Recife-PE 2009.

53. NAVARRO, I.T., VIDOTTO, O., GIRALDI, N., FREIRE, R. Resistência do *Toxoplasma gondii* ao cloreto de sódio e aos condimentos em linguiça de suínos. **Bol Oficina Sanit Panam** 112(2):138-143, 1992.

54. NEVES, D.P. **Parasitologia Humana**. 11^o ed. São Paulo. Editora Atheneu, 168-170, 2005.

55. OLIVEIRA, A.L.L., CUNHA, R.V., BÓIA, M.N., COUTINHO, S.G. **Ensaio e Ciência** 10(3):139-150, 2006.

56. OLIVEIRA, J.D., AGUIAR, M.E., PINTO, J.F.C. Toxoplasmose congênita: aspectos epidemiológicos e laboratoriais. **Clinica Pediatra** 32-43, 1986.

57. POLETTI, E.C.C., MEYER, J.F.C.A., CONEGLIAN, C.M.R. Dispersão de Infecção por *Toxoplasma gondii*: modelagem matemática e simulação numérica. **Biomatemática** 20:37-46, 2010.

58. PÔRTO, A.M.F. **Perfil sorológico para toxoplasmose em gestantes atendidas no ambulatório pré-natal de uma maternidade-escola do Recife**. Instituto Materno-Infantil prof. Fernando Figueira. Recife, 2005.

59. REMINGTON, J.S., MCLEOD, R., DESMONTS, G. **Toxoplasmosis**. In: Remington JS, Klein JO editors. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 140-267, 1995.

60. REMINGTON, J.S., MACLEOD, R., DESMONTS, G., **Toxoplasmosis**. In: REMINGTON,

Artigo/Article

J.S., KLEIN, J.O. Infectious diseases of the new-fetus and born infant. 4^a ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994.

61. REY, L. **Parasitologia**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

62. REY, L. **Bases da Parasitologia Médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

63. REY, L.C., ISABEL, L.L.C. Seroprevalence of toxoplasmosis in Fortaleza, Ceará, Brazil. **Rev Inst Med trop São Paulo** 41(3):171-174, 1999.

64. REYNOLDS, D.N., et al. **Infecções congênitas e perinatais crônicas** in AVERY, G.B. Neonatologia. 2.ed., Rio de Janeiro: Medsi, 747-788, 1984.

65. ROSA, C., KASAIL, N., SOUZA, S.L.P., GUERRA, J.L., REGO, A.A., GENNARI, S.M. Comparação das técnicas de imuno-histoquímica e bioensaio em camundongos para pesquisa de *Toxoplasma gondii* em tecidos de caprinos, experimentalmente inoculados. **Arq Inst Biol São Paulo** 68:13-17, 2001.

66. SÁFADI, M.A.P., FARHAT, C. K. Toxoplasmose. In: FARHAT, C. K., et al. **Infectologia Pediátrica**. São Paulo: Atheneu, 612-619, 1998.

67. SALOMON D. V. **Como fazer uma monografia**. 11 ed. São Paulo: Martins Fontes, 2004.

68. SILVA, B.F., SADOVSKY, A.D.I., BARCELO, A.O., PAULA, B. Uma revisão sistemática sobre as formas

de infecção pelo *Toxoplasma gondii*. **Natureza on line** 5(2):63-67, 2007.

69. SILVEIRA, C. **Estudo da Toxoplasmose Ocular na Região de Erechim-RS**. Tese de Doutorado pela Universidade Federal de São Paulo, 1997.

70. SPALDING, S.M. **Acompanhamento de gestantes com risco de transmissão de infecção congênita por *Toxoplasma gondii*, Nicolle e Manceaux, 1909 – diagnóstico e aspectos epidemiológicos**. Rio de Janeiro, Instituto Oswaldo Cruz, Tese (Doutorado). - Biologia Parasitária, Rio de Janeiro, 2000.

71. SPALDING, S.M., et al. Estudo prospectivo em gestantes e seus bebês com risco de transmissão de toxoplasmose congênita em um município do Rio Grande do Sul. **Rev Soc Bras Med Trop** 36(4) 483-491, 2003.

72. SZPEITER, N. Considerações sobre o Diagnóstico Laboratorial da Toxoplasmose. **Rev Laes & Haes**, 126:182-200, 2000.

73. TSUNEMATSU, Y., SHIOIRI, K., KUSANO, N. Three cases of lymphadenopathy toxoplasmic with special reference to the application of fluorescent antibody technique for detection of *Toxoplasma gondii* in tissue. **J Exp Med** 34:217-230, 1964.

74. H. PARDINI. **Toxoplasmose-Diagnóstico Laboratorial** – Instituto de Patologia Clínica, 2001.

Artigo/Article

75. H. PARDINI. **Triagem Neonatal Laboratorial** – Instituto de Patologia Clínica, 2003.

76. VARELLA, I.S., WAGNER, M.B., DARELA, A.C., NUNES, L. M., MÜLLER, R.W. Prevalência de soropositividade para toxoplasmose em gestantes. **Jornal de Pediatria** 79(1):69-74, 2003.

77. VERONESI, R., FOCASSIA, R. **Tratado Infectológico**. São Paulo: 1290-1305, 1996.

78. XAVIER, G.A., CADEMARTORI, B.G., FARIAS, N.A.R. Avaliação Soroepidemiológica de *Toxoplasma Gondii* em Pacientes com o Vírus da Imunodeficiência Humana em Pelotas-Rs. **Conhecimento sem Fronteiras, XVII CIC, X Encontro de Pós Graduação**, 2008.