

Toxoplasmose e suas repercussões clínicas: uma abordagem materno-fetal

Toxoplasmosis and its clinical repercussions: a maternal-fetal approach

DOI:10.34117/bjdv8n9-154

Recebimento dos originais: 16/08/2022

Aceitação para publicação: 16/09/2022

João Vitor Gontijo Araujo

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Itaúna (UIT)

Endereço: Rodovia MG, 431, Km 45, s/n, Itaúna - MG, CEP: 35680-142

E-mail: jvava1002@gmail.com

Alice Bretas Araújo

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH)

Endereço: Rua São Paulo, 958, Parque Jardim Alterosa, Vespasiano - MG,

CEP: 33200-000

E-mail: alicefaseh@gmail.com

Giulia da Costa Ribeiro Bertellotti

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade São Leopoldo Mandic de Araras (SLMANDIC)

Endereço: Avenida Dona Renata, 71, Araras - SP, CEP: 13600-001

E-mail: giuliasgs2009@hotmail.com

Rafaela Maria Pastore de Freitas

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH)

Endereço: Rua Cura D'Ars, 420-101, Prado, Belo Horizonte - MG, CEP: 30411-123

E-mail: rafa-pastore@hotmail.com

Letícia Benevenuto

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS)

Endereço: Rodovia MG, 179, Km 0, CEP: 37132-440

E-mail: leticiabenevenuto@hotmail.com

Lara Sousa Ribeiro

Médica pelo Centro Universitário das Américas (FAM)

Instituição: Centro Universitário das Américas (FAM)

Endereço: Rua Augusta, 1508, Consolação, São Paulo - SP, CEP: 01304-001

E-mail: laraaribeiro4@hotmail.com

Daniella Flávia Alvarenga Gonçalves

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: daniellaflaviag@gmail.com

Esther Marchisotti Ferreira

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

Endereço: Rua Sagarana, 143, Belo Horizonte - MG, CEP: 30330-210

E-mail: esthermf3110@gmail.com

Lorena Reis Augusto

Médica pela Faculdade de Minas (FAMINAS) - BH

Instituição: Faculdade de Minas (FAMINAS) - BH

Endereço: Rua dos Guajajaras, n 712, Belo Horizonte - MG, CEP: 30180-100

E-mail: lorenareisaugusto@hotmail.com

RESUMO

A toxoplasmose congênita (TC) representa um problema de saúde pública, visto que a transmissão vertical (materno-fetal) pode acarretar em sérios problemas de saúde ao feto ou até mesmo levá-lo a óbito. A doença é causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii* e geralmente é assintomática; entretanto, os riscos ao desenvolvimento fetal justificam o rastreamento ativo da toxoplasmose durante a gravidez. Ademais, os riscos de transmissão vertical são maiores em gestantes expostas à infecção primária pelo toxoplasma, em comparação com aquelas que foram expostas à infecção antes da concepção. Nesse sentido, métodos diagnósticos que permitam diferenciar o tempo de exposição ao patógeno, como o teste de avididade IgG, são extremamente importantes para a conduta em relação ao tratamento da doença na gravidez. Além disso, cerca de 85% dos recém nascidos com TC não apresentam sinais clínicos evidentes ao nascimento; entretanto, estudos recentes demonstram que em torno de 19% dos lactentes infectados desenvolvem pelo menos uma manifestação clínica da doença durante o primeiro ano de vida. Dessa forma, quando sintomáticos, os recém nascidos apresentam a clássica tríade de coriorretinite (escotoma, dor, fotofobia, visão turva e lacrimejamento excessivo), hidrocefalia e calcificações intracranianas. Ainda, podem manifestar febre, hepatoesplenomegalia, icterícia, anemia, prematuridade e grave restrição do crescimento intrauterino associado a baixo peso ao nascer. Em relação ao tratamento, o manejo da toxoplasmose depende da imunidade do hospedeiro e do status da doença, por isso existem várias combinações de drogas antiparasitárias e antibacterianas que são utilizadas no controle dessa doença. Outrossim, a prevenção da doença é extremamente importante, medidas profiláticas devem ser recomendadas a todas as gestantes susceptíveis à infecção pelo toxoplasma; concomitantemente, estudos em andamento apontam a possibilidade da invenção de uma vacina no futuro, o que possibilitaria a redução da transmissão da doença e das complicações materno-fetais.

Palavras-chave: complicações fetais, TORCH, toxoplasmose, toxoplasmose congênita.

ABSTRACT

Congenital toxoplasmosis (CT) represents a public health problem, since vertical transmission (maternal-fetal) can cause serious health problems for the fetus or even lead

to death. The disease is caused by the protozoan *Toxoplasma gondii* and is usually asymptomatic; however, risks to fetal development justify active screening for toxoplasmosis during pregnancy. Furthermore, the risks of vertical transmission are greater in pregnant women exposed to primary toxoplasma infection, compared to those who were exposed to the infection before conception. In this sense, diagnostic methods that allow differentiating the time of exposure to the pathogen, such as the IgG avidity test, are extremely important for the conduct in relation to the treatment of the disease in pregnancy. In addition, about 85% of newborns with congenital toxoplasmosis do not have obvious clinical signs at birth; however, recent studies show that around 19% of infected infants develop at least one clinical manifestation of the disease during the first year of life. Thus, when symptomatic, newborns present the classic triad of chorioretinitis (scotoma, pain, photophobia, blurred vision and excessive tearing), hydrocephalus and intracranial calcifications. In addition, they may manifest fever, hepatosplenomegaly, jaundice, anemia, prematurity and severe intrauterine growth restriction associated with low birth weight. Regarding treatment, management of toxoplasmosis depends on host immunity and disease status, so there are several combinations of antiparasitic and antibacterial drugs that are used to control this disease. Furthermore, disease prevention is extremely important, prophylactic measures should be recommended to all pregnant women susceptible to toxoplasma infection; concomitantly, studies in progress point to the possibility of inventing a vaccine, in the future, which would make it possible to reduce the transmission of the disease and maternal-fetal complications.

Keywords: congenital toxoplasmosis, fetal complications, TORCH, toxoplasmosis.

1 INTRODUÇÃO

O *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) é um parasita intracelular obrigatório e foi descoberto há cerca de um século; é responsável por causar a toxoplasmose e estima-se que cerca de 30% da população humana mundial esteja cronicamente infectada pelo parasita. Até o momento, mais de 350 espécies hospedeiras do *T. gondii* foram relatadas; dentre estas, a espécie humana, a qual constitui um hospedeiro intermediário do parasita. Em grande parte da população, tanto a infecção aguda quanto a infecção crônica pela doença costumam ser assintomáticas; contudo, em fetos e em indivíduos imunocomprometidos, a toxoplasmose pode manifestar-se em uma série de sinais e sintomas e gerar sequelas permanentes no hospedeiro (DUNAY et al., 2018; ZHAO; EWALD, 2020; BOLLANI et al., 2022).

Além disso, são diversas as formas de contágio pelo parasita; nos seres humanos, ocorre principalmente pela ingestão de alimentos e água contaminados por oocistos, os quais são liberados no ambiente principalmente através de gatos - que são hospedeiros definitivos do parasita. Depois de ingerido, a parede do oocisto é digerida por enzimas digestivas, transformando-o em bradizoítos e esporozoítos e permitindo a colonização do

parasita nas células do hospedeiro. Ademais, como dito anteriormente, a infecção costuma ser silenciosa e, quando da presença de sintomas, estes são inespecíficos e assemelham-se aos de uma gripe ou um resfriado. Contudo, cerca de um terço dos recém nascidos e lactentes expostos ao toxoplasma durante a gestação apresentam um quadro clínico generalizado, comum a outras infecções congênitas - como hepatomegalia, esplenomegalia, icterícia, lesões purpúricas, síndrome nefrótica ou outras alterações sistêmicas, associada a anormalidades neurológicas e oculares típicas. Nesse sentido, em vista da falta de sintomas na gestante, mas a presença de grandes repercussões na saúde fetal, impõe-se como necessidade o rastreio e o tratamento da doença durante a gravidez (DUNAY et al., 2018; ZHAO; EWALD, 2020; ESPINO et al., 2021; BOLLANI et al., 2022)

Dessa forma, o presente artigo objetiva realizar uma revisão sistemática a respeito dos principais aspectos da infecção por toxoplasmose na gestação, bem como elucidar perspectivas futuras para o manejo da doença que já estão sendo consideradas, como o desenvolvimento de uma vacina para a prevenção da infecção; visto que a mesma, quando instalada, torna-se crônica (DUNAY et al., 2018; ZHAO; EWALD, 2020; ESPINO et al., 2021; BOLLANI et al., 2022).

2 OBJETIVO

O objetivo deste artigo é reunir informações, mediante análise de estudos recentes, acerca dos aspectos inerentes à Toxoplasmose, sobretudo os aspectos fisiopatológicos, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento, com ênfase na abordagem materno-fetal.

3 METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed entre os anos de 2018 e 2022. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: *toxoplasmosis, pregnancy, congenital toxoplasmosis, toxoplasma gondii e torch infection* Foram encontrados 289 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos, gratuitos e tipo de estudo. *Papers* pagos e com data de publicação em período superior aos últimos 5 anos foram excluídos da análise, selecionando-se 18 artigos pertinentes à discussão.

4 EPIDEMIOLOGIA

O *T. gondii* é um protozoário - parasita agente da toxoplasmose - capaz de infectar as células de mamíferos e aves. Estima-se que mais de um terço da população mundial já teve contato com esse parasita; nos Estados Unidos da América (EUA), aproximadamente 11% da população com idade igual ou superior a seis anos já foi infectada. Além disso, em diversos países do mundo estima-se que a prevalência da doença alcance em torno de 60% da população, como ocorre no Brasil; mas os valores ainda são relativos e variam de acordo com os hábitos alimentares e condições ambientais de cada país, pois influenciam na transmissibilidade da toxoplasmose. Ademais, atualmente se conhecem três tipos principais de cepas do *T. gondii*, cada uma com determinada virulência. No continente Europeu, cerca de 95% das infecções são pela cepa do tipo II, já na América do Norte nota-se que a representação desta cepa é de aproximadamente 43,9% dos casos. Outrossim, sabe-se que o genótipo é capaz de determinar a gravidade do acometimento, um exemplo são as cepas da América do Sul com alta variabilidade genética e de maior virulência (ATTIAS et al., 2020; BOLLANI et al., 2022).

Além disso, a grande preocupação em relação à doença é a sua ocorrência no período gestacional, pois a transmissão placentária do parasita pode causar consequências devastadoras ao feto, como ventriculomegalia, convulsões, coriorretinite e hidrocefalia. Estima-se que anualmente há mais de 200.000 casos de toxoplasmose congênita (TC) no mundo. A taxa de transmissão transplacentária é diretamente proporcional à idade gestacional, podendo variar de 6% com 13 semanas de gestação a 72% com 36 semanas. Já em relação às complicações fetais na gestação, a taxa de acometimento é inversamente proporcional à idade gestacional; quando a soroconversão acontece no segundo trimestre, em torno de 25% dos fetos apresentam atraso no neurodesenvolvimento, enquanto no terceiro trimestre esse valor cai para 9% (MEGLI; COYNE, 2021; LUCIGNANI et al., 2022).

5 FISIOPATOLOGIA

A toxoplasmose caracteriza-se por ser uma doença de acometimento sistêmico causada pelo *T. gondii*, um protozoário parasita intracelular obrigatório. Sabe-se que esse infecta hospedeiros como aves terrestres, aquáticas e mamíferos, animais os quais são chamados de hospedeiros intermediários, pois são neles que ocorrem os estágios assexuados de reprodução do parasita; por outro lado, a fase sexual se dá apenas nos felinos, que são os hospedeiros definitivos. Os hospedeiros intermediários podem ser

infectados por diversos meios, como através da ingestão de vegetais ou frutas ou água contaminada com oocistos esporulados após a eliminação prévia nas fezes de gatos; através da ingestão de carne não cozida ou mal cozida que contenham cistos teciduais viáveis; transmissão congênita por meio da placenta materna; transfusão sanguínea; transplante de órgãos, em que os órgãos doados podem conter cistos e/ou taquizoítos do parasita. Ademais, em relação à contaminação dos hospedeiros definitivos, estes podem se infectar através do carnivorismo de mamíferos e aves ou ingerindo oocistos esporulados; concomitantemente, os oocistos também podem sobreviver em ostras e mexilhões, mantendo sua capacidade de infecção (ATTIAS et al., 2020).

Durante o ciclo de vida do *T. gondii*, três estágios de evolução possuem capacidade de infectar as células: taquizoíto, forma comumente encontrada nas infecções agudas; bradizoíto forma característica da infecção crônica a qual dá origem aos cistos teciduais; esporozoíto, que é produzido somente no hospedeiro definitivo no momento da reprodução sexual. Ao entrar no organismo, as paredes dos cistos ou oocistos infectantes são degradadas por enzimas digestivas, alterando suas formas para bradizoítos e esporozoítos, respectivamente. Essas novas formas liberadas no organismo se transformam em taquizoítos e se movem por meio de deslizamento até se aderirem à superfície da célula hospedeira. Essa locomoção é feita com um arranjo complexo de proteínas que direciona o protozoário em direção ao seu alvo. Dentro da célula, na infecção aguda, ocorre múltiplos ciclos de divisão e aumento exponencial do número de taquizoítos, que após alguns fatores desencadeantes como a abertura dos canais de cálcio, rompem a membrana plasmática da célula e são liberados no organismo para contagiar novas células saudáveis. Ao final da fase aguda, os taquizoítos, progressivamente, diminuem seu metabolismo, reduzindo a sua divisão celular e alterando sua forma para bradizoítos que se alojam em cistos teciduais, dando início a fase crônica ou latente. Os cistos se localizam em vários órgãos, afetando predominantemente músculos cardíaco e esquelético, parênquima cerebral e retina (LIMA; LODOEN, 2019; ATTIAS et al., 2020).

Além disso, geralmente a fase aguda no paciente adulto imunocompetente apresenta características benignas ou subclínicas com bom prognóstico. Isso ocorre porque a infecção provoca a produção de anticorpos específicos ao *T. gondii*, imunizando o paciente permanentemente. Na população, a prevalência desses anticorpos eleva com a idade e altera de acordo com as características socioeconômicas da região como higiene, educação em saúde, alimentação, condições climáticas e urbanização. Já em relação aos pacientes imunodeprimidos, os bradizoítos latentes podem ficar ativos, reconvertendo em

taquizoítos de replicação rápida, alavancando a doença de forma grave e na maioria das vezes com prognóstico ruim, alta taxa de morbidade e mortalidade. Essa reativação também pode ocorrer localmente nas retinas desses pacientes imunodeprimidos, reduzindo consideravelmente a sua acuidade visual (DUNAY et al., 2018; BOLLANI et al., 2022).

6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Cerca de 85% dos recém nascidos com TC não apresentam sinais clínicos evidentes ao nascimento. Entretanto, um terço dos acometidos, apresentam um quadro clínico generalizado, comum a outras infecções congênitas, como: hepatomegalia, esplenomegalia, icterícia, lesões purpúricas, síndrome nefrótica ou outras alterações sistêmicas, associada a anormalidades neurológicas e oculares típicas. A tríade clássica descrita por Wolf (hidrocefalia, calcificações intracranianas e coriorretinite), é raramente observada na atualidade (CAMPOS; CALAZA; ADESSE, 2020; BOLLANI et al.,2022).

Além disso, estudos recentes demonstram que 19% dos lactentes infectados desenvolvem pelo menos uma manifestação clínica da doença durante o primeiro ano de vida. Nesse sentido, a manifestação ocular mais frequente é a coriorretinite; sendo que, seu risco aumenta em 2,1 % quando a infecção primária por toxoplasmose ocorre antes de 20 semanas de gestação. Outrossim, outros distúrbios oculares podem ocorrer e contribuir para a deficiência visual, como: estrabismo, microftalmia, catarata, descolamento de retina, atrofia do nervo óptico e glaucoma. Algumas dessas manifestações desenvolvem-se como consequência de lesões retinianas ou podem estar relacionadas a envolvimento neurológico, como a hidrocefalia (CAMPOS; CALAZA; ADESSE, 2020; BOLLANI et al.,2022).

Ademais, o envolvimento do sistema nervoso central (SNC) ocorre através do desenvolvimento de meningoencefalite difusa, caracterizada por lesões inflamatórias, áreas de necrose, calcificação e formação de cistos. Os locais mais envolvidos são o córtex, a substância branca subcortical, os núcleos caudado e lenticular, a região média do cérebro, a ponte e a medula. Concomitantemente, pode ocorrer hidrocefalia, em decorrência da oclusão do forame de Monro e do aqueduto; além de calcificação do tecido cerebral necrosado, visível nos exames radiológicos do crânio. Além dos fenômenos oclusivos, a hidrocefalia também pode decorrer da destruição do tecido cerebral, especialmente de necrose periventricular causando ependimite (CAMPOS; CALAZA; ADESSE, 2020; CURCIO et al.,2020).

7 DIAGNÓSTICO

Para uma infecção ser considerada como congênita, inicialmente, deverá atender a três critérios: os sintomas devem ter iniciado até 48 horas após o parto; deve ser confirmada com teste sorológico; outras patologias devem ser excluídas. No caso da toxoplasmose, a maioria das gestantes serão assintomáticas e, quando apresentam sintomas, estes ocorrerão na fase aguda e serão inespecíficos, similares a uma gripe: febre baixa, mal-estar, tosse, linfadenopatia, congestão nasal. No caso de grávidas imunocomprometidas - como, por exemplo, em pacientes portadoras de HIV ou que fazem tratamento com corticóide - , há um pequeno risco de ocorrência de doenças no SNC. Portanto, por ser assintomática, a toxoplasmose não poderá ser diagnosticada clinicamente, sendo necessário o uso de exames laboratoriais e de imagem (CURCIO et al., 2020; TEIMOURI et al., 2020; BOLLANI et al., 2022; LUCIGNANI et al., 2022).

O diagnóstico de toxoplasmose na gravidez se dá por testes sorológicos de IgG e IgM específicos para *T. gondii*, que podem ser detectados após duas semanas de infecção, sendo o marcador mais específico, a soro-conversão sérica. Para tanto, há 4 possíveis cenários, que serão abordados a seguir, nos quais IgG e IgM podem estar negativos ou positivos (CURCIO et al., 2020; TEIMOURI et al., 2020; BOLLANI et al., 2022):

- **IgG e IgM negativos:** indicam que a paciente é suscetível, logo, deverá repetir o teste mensalmente.
- **IgG positivo e IgM negativo:** indicam que a paciente é imune. Há necessidade de repetir exame apenas para pacientes imunocomprometidos.
- **IgG negativo e IgM positivo:** questiona-se infecção aguda ou falso-positivo, logo deverá iniciar tratamento materno e realizar IgA, que se vier positivo confirma a infecção. Se IgG em três semanas vier negativo, suspende o tratamento.
- **IgG e IgM positivos:** infecção aguda ou crônica: se antes de 16 semanas, deverá realizar o teste de avidade de IgG, se após 16 semanas, iniciar tratamento. Avidade baixa indica infecção aguda e a avidade alta indica infecção crônica. Pode ser feito PCR, que se vier negativo sugere infecção crônica.

Idealmente o teste deve ser realizado no primeiro trimestre da gestação. Quando realizado no terceiro trimestre, o resultado de IgM negativo perde seu valor diagnóstico, pois os anticorpos IgM podem persistir por até 18 meses após a infecção, o que não permite concluir se a infecção é recente ou não (alta sensibilidade, baixa especificidade). Assim, nesses casos, é necessário realizar o teste de avidade de IgG ou testes de

immunoblotting para IgG e IgM. Anticorpos IgG de baixa avidéz indicam infecção aguda, enquanto os de alta avidéz indicam infecção crônica. Isso tem especial importância, uma vez que a infecção antes da gravidez, não gera transmissão intrauterina. Todavia, uma alta avidéz no final da gestação não descarta uma possível infecção adquirida no primeiro ou segundo trimestres, uma vez que a conversão da avidéz de IgG de baixa para alta, ocorre dentro de 5 a 6 meses após a infecção primária. No entanto, a chance de transmissão congênita nesses casos é muito baixa. Já o immunoblotting, avalia a especificidade de IgM e identifica precocemente os diferentes tipos de IgG (CURCIO et al., 2020; TEIMOURI et al., 2020; BOLLANI et al., 2022).

Uma vez confirmado a infecção materna, a investigação deverá ser continuada com o PCR no líquido amniótico para diagnóstico de infecção fetal. A amniocentese deve ser feita quatro semanas após a infecção materna e somente após a 18^a semana de gestação. Um resultado de PCR com quantificação do parasita superior a 100/mL é indicativo de mau prognóstico em infecções precoces. Já um resultado negativo, pode vir a ser um falso-negativo, uma vez que pode ocorrer uma transmissão tardia após o procedimento. Uma vez diagnosticada a infecção fetal, a gestante deverá realizar ultrassonografias a cada 2 semanas para monitorar a anatomia cerebral fetal, sendo os principais achados: ventriculomegalia e calcificações intracranianas (CURCIO et al., 2020; BOLLANI et al., 2022).

Na maioria das vezes, os lactentes serão assintomáticos para a TC, sendo difícil fazer o diagnóstico na ausência do perfil sorológico materno. Contudo, quando sintomáticas, apresentam a clássica tríade de coriorretinite (escotoma, dor, fotofobia, visão turva e lacrimejamento excessivo), hidrocefalia e calcificações intracranianas. Ainda, podem manifestar febre, hepatoesplenomegalia, icterícia, anemia, prematuridade e grave restrição do crescimento intrauterino associado a baixo peso ao nascer.

Os recém-nascidos também poderão apresentar sequelas neurológicas, tais como deficiência intelectual, microcefalia, convulsões, nistagmo, catarata, cegueira. O diagnóstico ao nascimento, se dá pela detecção de IgM ou IgA específica de *T. gondii* no soro dos bebês, visto que estes anticorpos são produzidos pelo neonato e não atravessam a barreira placentária. Contudo, quando a infecção ocorre ao final da gestação, esses anticorpos poderão estar ausentes ao nascimento, representando um falso-negativo, além disso, o lactente infectado, pode não produzi-los no primeiro mês de vida. Por outro lado, os anticorpos IgG atravessam a barreira placentária. Assim, sua negatividade em um ano, em pacientes que não foram tratados, exclui a infecção e, por outro, sua persistência em

bebês com um ano de vida, confirma o diagnóstico de TC. Ainda, em recém-nascidos com risco de infecção congênita com testes IgG positivos e IgM e IgA negativos, há a possibilidade de realizar o Western blot: teste comparativo entre mãe e bebê que detecta precocemente anticorpos neonatais sintetizados, com especificidade antigênica diferente da materna. Após o terceiro mês de vida, torna-se inespecífico (CURCIO et al., 2020; BOLLANI et al., 2022; LUCIGNANI et al., 2022).

O *T. gondii* apresenta forte tropismo pelo SNC, assim, ao nascer, recém-nascidos com risco de TC, devem realizar ultrassonografia transfontanela para descartar dilatação ventricular e calcificações cerebrais. Para avaliação oftalmológica, devem realizar fundoscopia dilatada, a fim de excluir coriorretinite. Além de exames sorológicos (mensalmente nos primeiros 3 meses e a cada 2 meses, até um ano de idade). No caso de paciente com sintomas neurológicos graves, deve-se optar pela ressonância magnética cerebral, a fim de identificar malformações do desenvolvimento cortical, lesão da substância branca, disgenesia calosa, anormalidades da fossa craniana posterior, lesões isquêmico-hemorrágicas e sinéquias intraventriculares. Ainda pode ser feito tomografia computadorizada cerebral e monitoramento eletroencefalográfico. Na presença de sintomas clínicos graves é orientado fazer ultrassonografia hepática e cardíaca podem ser úteis (BEDER; ESENKAYA TAŞBENT, 2020; BOLLANI et al., 2022; LUCIGNANI et al., 2022).

Enquanto o risco de transmissão aumenta com a idade gestacional, a gravidade da infecção fetal diminui com a idade gestacional, com infecções do primeiro trimestre podendo levar ao aborto espontâneo, parto prematuro e restrição de crescimento intrauterino (CIUR). Ainda, pode ocorrer anormalidades do SNC, como microcefalia, calcificações parenquimatosas e hidrocefalia. Já no último trimestre da gravidez, há mais chance de o feto ser assintomático. Sendo assim, datar a infecção materna durante a gestação é de grande relevância para estabelecer a extensão dos riscos fetais. E, portanto, o diagnóstico precoce da toxoplasmose materna permite o correto manejo clínico e uso de terapias adequadas. (CURCIO et al., 2020; TEIMOURI et al., 2020; BOLLANI et al., 2022; LUCIGNANI et al., 2022)

8 PROFILAXIA

Por manifestar-se mais brandamente em pessoas sem nenhum tipo de deficiência imunológica, recomenda-se que a profilaxia contra a toxoplasmose seja feita, principalmente, pelos grupos mais vulneráveis, que englobam gestantes e pacientes

imunodeficientes, pois são esses os indivíduos que possuem maior risco de transmitir ou desenvolver a forma grave da doença e que estão sujeitos a complicações. Pode-se afirmar que a disponibilidade de métodos profiláticos ainda é extremamente limitada e divergente, o que pode resultar em discordâncias nos protocolos adotados por cada país (HAJJ et al., 2021; RAJAPAKSE et al., 2017; MILNE; WEBSTER; WALKER, 2020).

Dentre as profilaxias disponíveis para o enfrentamento da infecção, percebe-se que muitas ações estão voltadas à prevenção primária, que visa a modificação do estilo de vida como uma potencial aliada das medicações disponíveis. Deve-se favorecer a disseminação dessas informações, a fim de que todos os pacientes, incluindo os imunocompetentes, sejam educados sobre os fatores de risco e as maneiras de minimizá-los. É possível evitar a exposição desnecessária ao parasita da toxoplasmose deixando de ingerir carnes cruas, ostras, mariscos e mexilhões, lavando bem os alimentos, fazendo uma higienização adequada das mãos, bebendo água filtrada e evitando contato direto com o solo. Ademais, recomenda-se que não sejam manuseadas as fezes de gatos e que, caso seja feito, utilize-se luvas de proteção, assim como em atividades de jardinagem (RAJAPAKSE et al., 2017; DUNAY et al., 2018; EL BISSATI et al., 2018; BEDER; ESENKAYA TAŞBENT, 2020).

É importante ressaltar que cada grupo vulnerável pode possuir especificidades na sua prevenção. No caso de gestantes, recomenda-se que, concomitantemente aos cuidados padrões, também seja feita uma triagem mensal durante o pré-natal visando a identificação de infecção recente por toxoplasmose para evitar casos de transmissão congênita aos neonatos e consequências mais graves à paciente. Caso haja suspeita de soropositividade dessa gestante, pode-se oferecer como medida profilática, a fim de evitar a transmissão vertical, a administração de Espiramicina, embora ainda haja controvérsias sobre a sua eficácia. Essa medicação deverá ser interrompida e substituída pelo tratamento padrão, caso seja também comprovado o adoecimento do feto ou do neonato. A prevenção da infecção materna é essencial para prevenir a TC (RAJAPAKSE et al., 2017; DUNAY et al., 2018; EL BISSATI et al., 2018; HAJJ et al., 2021).

9 TRATAMENTO

O tratamento da toxoplasmose depende da imunidade do hospedeiro e do status da doença, por isso existem várias combinações de drogas antiparasitárias e antibacterianas que são utilizadas no controle dessa doença. Os pacientes imunocompetentes costumam ser assintomáticos, porém em algumas regiões da América

do Sul as cepas se apresentam de maneira atípica, causando alguns sintomas, sendo necessário tratamento que podem ser realizados através dos seguintes esquemas terapêuticos (HAJJ et al., 2021):

- Pirimetamina (inibidor da diidrofolato redutase) + Sulfadiazina (inibidor da dihidropteroato sintase) + Ácido folínico (leucovorina);
- Pirimetamina + Clindamicina + Ácido folínico;
- Pirimetamina + Ácido folínico + Atovaquona;
- Pirimetamina + Azitromicina + Ácido folínico;
- Trimetoprima + Sulfametoxazol.

Já nos casos de pacientes imunocomprometidos, como os pacientes infectados pelo HIV, o tratamento a ser realizado é baseado nos sintomas, normalmente ocorre uma encefalite que é causada por uma reativação de uma infecção latente. Nessas condições o tratamento deve ser instituído o mais breve possível, o esquema de pirimetamina + sulfadiazina se mostrou eficaz, porém apresenta reações adversas graves, como a toxicidade hematológica, fazendo com que o esquema seja descontinuado pelos pacientes. Assim, o esquema foi substituído pela Pirimetamina + Clindamicina que apresenta menos reações adversas, porém uma maior taxa de recaída. Outro esquema utilizado é o da Trimetoprima + Sulfametoxazol que também apresenta menos reações adversas e uma menor taxa de recidiva quando comparado com pirimetamina + sulfadiazina (DUNAY et al., 2018).

Na gestante, o tratamento leva em consideração se é uma infecção materna primária ou latente. Se for primária e a contaminação ocorrer durante as primeiras 18 semanas de gestação, o tratamento utilizado é a espiramicina ou espiramicina + trimetoprim-sulfametoxazol que se mostrou eficaz na redução da transmissão materno-fetal. Se a contaminação ocorrer após as primeiras 18 semanas de gestação, o padrão-ouro é a associação de pirimetamina + sulfonamidas + ácido folínico, que não pode ser utilizado antes das 14 semanas de gestação por efeitos teratogênicos. Já as pacientes imunocompetentes com infecção latente adquirida previamente não necessitam de tratamento pois não apresentam risco de transmissão fetal (BOLLANI et al., 2022; DUNAY et al., 2018).

Em recém-nascidos infectados pelo toxoplasma o tratamento é feito pela associação da Pirimetamina + Sulfonamida, tendo uma duração de pelo menos um ano, além disso os pacientes devem ser monitorados mensalmente para verificar a eficácia do tratamento e possíveis reações adversas das medicações. Uma das reações são as

hematológicas e por isso é indicado associar o ácido fólico para reduzir a toxicidade das drogas. Na TC um outro problema é a toxoplasmose ocular que pode aparecer desde o nascimento até a vida adulta, e deve ser tratado por pirimetamina + sulfadiazina + ácido fólico por pelo menos 1 a 2 semanas após a resolução dos sintomas. Assim, o acompanhamento do recém-nascido infectado deve ser realizado pelo menos nos seguimentos oftalmológico, neurológico, auditivo e sorológico, com intuito de diminuir possíveis complicações da doença (BOLLANI et al., 2022).

10 PERSPECTIVAS FUTURAS SOBRE VACINAÇÃO

Devido à elevada prevalência global da toxoplasmose na população geral e ao grande impacto dessa doença, principalmente na gestação, pelo alto risco de malformações fetais e complicações ao longo da vida, são necessárias medidas de prevenção efetivas contra a infecção pelo *T. gondii*. Uma forma comum de evitar infecções, além das mudanças no estilo de vida e do uso de medicamentos, é a vacinação. Por isso, embora ainda não exista nenhuma vacina humana disponível no mercado, diversos estudos ao redor do mundo estão sendo realizados para possibilitar o desenvolvimento de uma vacina eficaz (CORRÊA; MAXIMINO; WEBER, 2017; BARROS et al., 2021).

Para o desenvolvimento de uma vacina é importante entender a resposta imunológica por trás da doença. No caso, a proteção do organismo humano contra a infecção pelo *T. gondii*, é mediada pela imunidade inata e adaptativa, principalmente através do eixo IL-12-IFN- γ e de várias citocinas pró-inflamatórias. Então, uma vacina eficaz deveria induzir tais mediadores inflamatórios e criar uma defesa contra o parasita. A fim de visualizar os efeitos de uma vacina recém criada, são realizados estudos in vivo. A maioria desses estudos é feita com camundongos, porém, a resposta imune desses animais não é idêntica a resposta gerada pelos humanos. E, apesar de ratos e ovinos apresentarem desenvolvimento placentário semelhante aos humanos, nenhum modelo animal conseguiu refletir o quadro clínico da TC desenvolvida pelos humanos (CORRÊA; MAXIMINO; WEBER, 2017; BARROS et al., 2021).

Diversos tipos de vacinas estão sendo testadas. As vacinas vivas atenuadas, ou seja, aquelas que apresentam parasitas vivos com virulência reduzida em sua composição, têm sido as mais estudadas no contexto da transmissão congênita, pois são capazes de induzir uma resposta imune, de reduzir o número de abortos e o número de cistos cerebrais em fetos em estudos prévios. Além disso, estas vacinas têm como vantagens a

exposição à parasitas inteiros, e por isso, geralmente não requerem o uso de adjuvantes e nem mais de uma dose para a imunização. No entanto, uma desvantagem é que essa vacina pode, em alguns casos, causar a infecção e, por isso, não deve ser administrada em pessoas imunocomprometidas. No mercado, existe uma vacina chamada Toxovax®, licenciada para o uso em animais, mas, pela virulência do parasita utilizado, ela ainda não foi autorizada em humanos (CORRÊA; MAXIMINO; WEBER, 2017; BARROS et al., 2021).

Já as vacinas de proteínas recombinantes tiveram resultados variados de acordo com o tipo de camundongo, conferindo certa proteção. Essa variação do resultado sugere que esse tipo induz diferentes respostas de acordo com o material genético do hospedeiro. Também existem as vacinas de DNA que utilizam plasmídeos codificadores de SAG1 e são as mais promissoras por apresentarem resultados positivos quanto à proteção contra o *T. gondii* e pela facilidade de desenvolvimento. Porém, em testes, a transmissão materno-fetal não foi reduzida após a imunização e, por isso, desconfia-se que diferentes mecanismos imunes estão envolvidos no combate à infecção pelo parasita, tanto em adultos quanto em fetos e neonatos. Vale ressaltar que a vacina com múltiplos antígenos funciona melhor do que uma vacina de antígeno único. Ainda, as vacinas de Exossomos tem como mecanismo a liberação de vesículas nanométricas pelas células dendríticas, com conteúdo capaz de ativar a resposta imune celular e humoral para combater a infecção parasitária, induzindo assim forte proteção contra a TC. Essa vacina, teve maior eficácia quando administrada antes da gravidez em mães com baixa carga de cistos. E, por fim, as vacinas à base de nanopartículas estabelecem um sistema de entrega de antígenos, que evita a degradação do antígeno e aumenta sua vida útil na corrente sanguínea, otimizando a apresentação de antígenos por células apresentadoras de antígeno e induzindo uma resposta imune específica contra o patógeno (CORRÊA; MAXIMINO; WEBER, 2017; BARROS et al., 2021).

Apesar de promissores, ainda existem poucos estudos nessa área, pois há uma certa dificuldade no desenvolvimento dessas vacinas, uma vez que se desconhece grande parte dos mecanismos imunológicos envolvidos na doença, há uma grande variedade de desenhos experimentais e nenhuma vacina conseguiu conferir proteção total contra o patógeno na transmissão vertical. Por isso, mais pesquisas são necessárias para compreender melhor a resposta imune na interface materno-fetal envolvidos no combate ao *T. gondii*, para determinar os mecanismos de proteção nos fetos e nos neonatos contra o parasita e para explorar novos mecanismos de ação das vacinas a fim de prevenir a

transmissão vertical após a soroconversão materna e o desenvolvimento da doença (BARROS et al., 2021).

11 CONCLUSÃO

A infecção por toxoplasmose foi subestimada por muito tempo, por não apresentar gravidade na maioria das pessoas acometidas. Contudo, a partir da descoberta de sua relação com o desenvolvimento de complicações materno-fetais, novos estudos foram e estão sendo desenvolvidos no sentido de elucidar os mecanismos fisiopatológicos da doença, que variam entre as várias espécies infectadas pelo parasita. Ademais, o rastreio da TC já é previsto e normatizado pelo Ministério da Saúde, no Brasil, o que representa um grande avanço para a saúde pública. Outrossim, a possibilidade de uma eventual vacina contra a infecção, permitiria a interrupção da propagação da doença e reduziria sua prevalência mundial, diminuindo as complicações fetais e a transmissão materno-fetal.

REFERÊNCIAS

- ATTIAS, M. et al. **The life-cycle of *Toxoplasma gondii* reviewed using animations.** *Parasites & Vectors*, v. 13, n. 1, 23 nov. 2020.
- BARROS, M. et al. **Vaccines in Congenital Toxoplasmosis: Advances and Perspectives.** *Frontiers in Immunology*, v. 11, 15 fev. 2021.
- BEDER, D.; ESENKAYA TAŞBENT, F. **General Features and Laboratory Diagnosis of *Toxoplasma gondii* Infection.** *Turkish Journal of Parasitology*, v. 44, n. 2, p. 94–101, 1 jun. 2020.
- BOLLANI, L. et al. **Congenital Toxoplasmosis: The State of the Art.** *Frontiers in Pediatrics*, v. 10, 6 jul. 2022.
- CAMPOS, V. S. DE; CALAZA, K. C.; ADESSE, D. **Implications of TORCH Diseases in Retinal Development—Special Focus on Congenital Toxoplasmosis.** *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 10, 26 out. 2020.
- CORRÊA, C.; MAXIMINO, L.; WEBER, S. **Hearing Disorders in Congenital Toxoplasmosis: A Literature Review.** *International Archives of Otorhinolaryngology*, v. 22, n. 03, p. 330–333, 7 ago. 2017.
- CURCIO, A. M. et al. **Neurologic infections during pregnancy.** *Handbook of Clinical Neurology*, p. 79–104, 2020.
- DUNAY, I. R. et al. **Treatment of Toxoplasmosis: Historical Perspective, Animal Models, and Current Clinical Practice.** *Clinical Microbiology Reviews*, v. 31, n. 4, out. 2018.
- EL BISSATI, K. et al. **Global initiative for congenital toxoplasmosis: an observational and international comparative clinical analysis.** *Emerging Microbes & Infections*, v. 7, n. 1, p. 1–14, 27 set. 2018.
- ESPINO, A. et al. **Innate Immune Response to Viral Infections at the Maternal-Fetal Interface in Human Pregnancy.** *Frontiers in Medicine*, v. 8, 22 jul. 2021.
- HAJJ, R. E. et al. **Toxoplasmosis: Current and Emerging Parasite Druggable Targets.** *Microorganisms*, v. 9, n. 12, p. 2531, 7 dez. 2021.
- LIMA, T. S.; LODOEN, M. B. **Mechanisms of Human Innate Immune Evasion by *Toxoplasma gondii*.** *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 9, 16 abr. 2019.
- LUCIGNANI, G. et al. **From Fetal to Neonatal Neuroimaging in TORCH Infections: A Pictorial Review.** *Children*, v. 9, n. 8, p. 1210, 11 ago. 2022.
- MEGLI, C. J.; COYNE, C. B. **Infections at the maternal–fetal interface: an overview of pathogenesis and defence.** *Nature Reviews Microbiology*, v. 20, n. 2, p. 67–82, 25 ago. 2021.
- MILNE, G.; WEBSTER, J. P.; WALKER, M. ***Toxoplasma gondii*: An Underestimated Threat?** *Trends in Parasitology*, v. 36, n. 12, p. 959–969, dez. 2020.
- RAJAPAKSE, S. et al. **Prophylaxis of human toxoplasmosis: a systematic review.** *Pathogens and Global Health*, v. 111, n. 7, p. 333–342, 26 set. 2017.

TEIMOURI, A. et al. **Role of Toxoplasma gondii IgG Avidity Testing in Discriminating between Acute and Chronic Toxoplasmosis in Pregnancy.** Journal of Clinical Microbiology, v. 58, n. 9, 24 ago. 2020.

ZHAO, X.-Y.; EWALD, S. E. **The molecular biology and immune control of chronic Toxoplasma gondii infection.** Journal of Clinical Investigation, v. 130, n. 7, p. 3370–3380, 1 jul. 2020.