

Toxoplasmose na gestação e suas repercussões: aspectos etiopatogênicos, métodos diagnósticos, condutas terapêuticas e medidas preventivas

Toxoplasmosis in pregnancy and its repercussions: etiopathogenic aspects, diagnostic methods, therapeutic conducts and preventive measures

DOI:10.34117/bjdv8n10-021

Recebimento dos originais: 30/08/2022

Aceitação para publicação: 04/10/2022

Gabriel Moreira Vargas Capanema

Graduado em Medicina

Endereço: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MG)

Endereço: Rua do Rosário, 1081, Betim - MG, CEP: 32604 -115

E-mail: gabrielmvcapanema@gmail.com

Úrsula Vizzoni De Albuquerque

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Endereço: Boulevard 28 de Setembro, 77, Vila Isabel, Rio de Janeiro – RJ,
CEP: 20551-030

E-mail: ursulavizzoni@gmail.com

Fernanda Silva Lage

Graduada em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT)

Endereço: Avenida Renó Júnior, 368, São Vicente, Itajubá - MG, CEP: 37502-138

E-mail: fernanda.slage@hotmail.com

Isadora Porto De Aquino

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Itaúna (UIT)

Endereço: Rodovia MG 431 Km 45, S/N, Itaúna - MG, CEP: 35680-142

E-mail: isadoraportoquino@gmail.com

Luísa Rodrigues Cunha Nobre Mendes

Graduada em Medicina

Instituição: Faculdade de Minas Belo Horizonte (FAMINAS)

Endereço: Av. Cristiano Machado, 12001, Vila Cloris, Belo Horizonte - MG,
CEP: 31744-007

E-mail: luisa.r.cunha@hotmail.com

Larissa Bretas Macedo

Graduada em Medicina pela Centro Universitário de Caratinga (UNEC)
Instituição: Unidade de Pronto Atendimento (UPA) - JK
Endereço: Av. João César de Oliveira, 780, Eldorado, Contagem - MG,
CEP: 32310-000
E-mail: larissa_bretasm@hotmail.com

Carolina de Carvalho Lima Batista

Graduanda em Medicina
Instituição: Centro Universitário UniDomPedro
Endereço: R. Bicuíba, Nº 5032, Patamares, Salvador - BA, CEP: 41680-050
E-mail: carol.bat13@gmail.com

Graziela Matos Antunes Costa

Graduada em Medicina pela Centro Universitário de Caratinga (UNEC)
Instituição: Unidade de Pronto Atendimento (UPA) - JK
Endereço: Av. João César de Oliveira, 780, Eldorado, Contagem - MG,
CEP: 32310-000
E-mail: graz.matos@hotmail.com

Débora Pereira Ferreira

Médica residente em Clínica Médica pela Universidade Federal de Viçosa – MG
Instituição: Centro Universitário Unifaminas Muriaé - MG
Endereço: Av. Peter Henry Rolfs, S/N, Campus Universitário, Viçosa - MG,
CEP: 36570-900
E-mail: deborapereira@gmail.com

Letícia Moreira Batista

Graduanda em Medicina
Instituição: Faculdade de Medicina de Barbacena (FAME)
Endereço: Praça Presidente Antônio Carlos, 8, São Sebastião, Barbacena - MG,
CEP: 36202-336
E-mail: leeth.batista@gmail.com

RESUMO

A toxoplasmose congênita (TC) possui um alto impacto na saúde do binômio mãe-filho, devido ao fato de estar associada a sequelas graves para o feto, como surdez, cegueira e atraso no desenvolvimento neurocognitivo. Acerca do agente etiológico, a TC advém da infecção pelo *Toxoplasma Gondii* (*T. gondii*), um protozoário intracelular obrigatório, com ciclo de vida heteroxeno, em que os felinos caracterizam-se como hospedeiros definitivos e os mamíferos consistem nos hospedeiros intermediários. Devido à gama extensa de hospedeiros, o *T. gondii* caracteriza-se como um importante problema de saúde pública em todo mundo, principalmente em países tropicais, como o Brasil. Epidemiologicamente, tal doença afeta um terço da população mundial e apresenta uma distribuição heterogênea entre os países e regiões. Em relação à fisiopatologia da TC, sabe-se que em casos de infecção materna aguda durante a gestação, há risco da transmissão transplacentária, o que pode culminar em infecção fetal e diversas comorbidades para o feto, sendo que as manifestações clínicas e o prognóstico são diferentes a depender de cada caso. No que tange ao diagnóstico, esse é realizado através da anamnese detalhada e, indispensavelmente, através dos exames sorológicos baseados

na detecção de anticorpos específicos para o *T. gondii* realizados no pré-natal. O diagnóstico diferencial é imprescindível, uma vez que outras patologias com apresentações semelhantes devem ser descartadas, no intuito de se estabelecer o tratamento correto e eficaz. O manejo terapêutico é feito farmacologicamente por meio da profilaxia com Espiramicina ou o tratamento com o esquema tríplice (Sulfadiazina, Pirimetamina e Ácido Folínico) em caso de infecção fetal confirmada por meio da amniocentese diagnóstica.

Palavras-chave: diagnóstico, gravidez, prevenção, Toxoplasmose congênita, tratamento.

ABSTRACT

Congenital toxoplasmosis (CT) has a high impact on the health of the mother-child binomial, due to the fact that it is associated with serious sequelae for the fetus, such as deafness, blindness and delay in neurocognitive development. Concerning the etiological agent, CT results from infection by *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), an obligate intracellular protozoan with a heteroxenous life cycle, in which felines are characterized as definitive hosts and mammals are intermediate hosts. Due to the wide range of hosts, *T. gondii* is characterized as an important public health problem worldwide, especially in tropical countries such as Brazil. Epidemiologically, this disease affects one third of the world's population and has a heterogeneous distribution between countries and regions. Regarding the pathophysiology of CT, it is known that in cases of acute maternal infection during pregnancy, there is a risk of transplacental transmission, which can culminate in fetal infection and several comorbidities for the fetus, and the clinical manifestations and prognosis are different depending on each case. Regarding the diagnosis, this is carried out through a detailed anamnesis and, indispensably, through serological tests based on the detection of specific antibodies to *T. gondii* performed during prenatal care. Differential diagnosis is essential, since other pathologies with similar presentations must be ruled out, in order to establish the correct and effective treatment. Therapeutic management is done pharmacologically through prophylaxis with Spiramycin or treatment with the triple regimen (Sulfadiazine, Pyrimethamine and Folinic Acid) in case of fetal infection confirmed by diagnostic amniocentesis.

Keywords: diagnosis, pregnancy, prevention, Toxoplasmosis congenital, treatment.

1 INTRODUÇÃO

A toxoplasmose consiste em uma doença causada pelo protozoário intracelular obrigatório *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), o qual possui um ciclo de vida heteroxeno, tendo os felinos, entre eles os gatos, como hospedeiros definitivos e os mamíferos, incluindo os humanos, como hospedeiros intermediários. Consiste em uma ameaça emergente à saúde pública global, principalmente nos países tropicais, como o Brasil, em que os oocistos do agente etiológico são altamente resistentes, contaminando o ambiente por um longo período de tempo. Quando tal infecção ocorre em mulheres grávidas, o índice de morbimortalidade é preocupante, uma vez que pode cursar com diversas sequelas graves, ou potencialmente fatais, para o feto. Fisiopatologicamente, a

transmissão da mãe para o feto, denominada como vertical, ocorre por via transplacentária, em que o patógeno atravessa as vilosidades da placenta, atingindo o feto e contaminando-o, o que ainda requer mais estudos para melhor elucidação (EL BISSATI et al., 2018; DJURKOVIĆ-DJAKOVIĆ et al., 2019).

Epidemiologicamente, é difícil estabelecer uma estimativa global real da incidência de toxoplasmose congênita (TC), uma vez que em muitos países não há obrigatoriedade de notificação do diagnóstico às autoridades de saúde pública ou ainda nem há programas de triagem pré e pós natal implementados. Contudo, sabe-se que tal doença afeta um terço da população mundial, e apresenta uma distribuição de contaminação heterogênea entre os países e regiões do mundo, em decorrência das diversas condições geográficas, comportamentais e socioeconômicas. No que tange às manifestações clínicas, pode haver desde uma doença leve e autolimitada, até implicações fetais graves, como retinocoroidite, calcificações cerebrais, hidrocefalia, surdez, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, comprometimento neurocognitivo, entre outras. Vale salientar que a tríade clássica representada pelos três primeiros sinais descritos, ocorre em uma porção limitada dos fetos. Todavia, a transmissão vertical pode culminar em abortamento, prematuridade e até óbito fetal (EL BISSATI et al., 2018; BIGNA et al., 2020; KOTA; SHABBIR, 2022).

A investigação inicial da TC advém da anamnese detalhada durante o pré-natal, para que, dessa forma, seja possível identificar possíveis fatores de risco presentes no cotidiano da gestante; além dos exames laboratoriais sorológicos realizados nesse período, considerados como o padrão ouro diagnóstico. A sorologia é realizada através dos testes imunoenzimáticos (ELISA) para a detecção de IgG e IgM contra *T. gondii* e, devido à grande taxa de falsos-positivos do ELISA para IgM, pode-se realizar também a sorologia por imunofluorescência indireta (IFI). Através desses exames, classifica-se a gestante como imune, suscetível ou com infecção aguda. Vale salientar que em casos de IgG positivo, o teste de avidéz para IgG é solicitado para melhor elucidação do período da infecção. Levando em consideração o risco do surgimento de complicações irreversíveis, o tratamento farmacológico profilático com Espiramicina é imprescindível para prevenção de infecção fetal. Contudo, caso essa já tenha sido confirmada, o esquema tríplice com Pirimetamina, Sulfadiazina e Ácido Folínico, consistem nos pilares terapêuticos. No entanto, novos desenvolvimentos em relação aos medicamentos e vacinas são necessários e podem revolucionar o manejo terapêutico (EL BISSATI et al., 2018; ROSTAMI et al., 2019; BOLLANI et al., 2022).

2 OBJETIVO

O objetivo deste artigo é reunir informações, mediante análise de estudos recentes, acerca dos aspectos inerentes à toxoplasmose na gestação, sobretudo a epidemiologia, manifestações clínicas e o manejo terapêutico.

3 METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed entre os anos de 2017 e 2022. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: *toxoplasmosis congenital*, *pregnancy*, *gestational*, *diagnosis*, *treatment*, *prevention* e *prophylaxis*. Foram encontrados 49 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 22 artigos pertinentes à discussão.

4 EPIDEMIOLOGIA

A toxoplasmose é uma infecção causada pelo protozoário denominado como *Toxoplasma gondii*, sendo apontada como um relevante tema de saúde pública global (AGUIRRE et al., 2019). Tal doença afeta um terço da população mundial, e apresenta uma distribuição de contaminação heterogênea entre os diversos países e regiões do mundo. Ainda, pode haver uma distribuição heterogênea sorológica de IgG e IgM dentro de um mesmo país (BIGNA et al., 2020). Nos EUA, estima-se que 8 a 22% das pessoas estejam infectadas, e no Reino Unido existe uma prevalência semelhante a essa porcentagem. Enquanto que, na América Central, América do Sul e Europa continental, as estimativas de infecção variam de 30 a 90% da população (AGUIRRE et al., 2019).

As variações na soroprevalência do *T. gondii* tendem a estar correlacionadas com alguns fatores de risco para a infecção desse protozoário, como, por exemplo, os hábitos alimentares e higiênicos de uma população. Isso se deve ao fato de que se tais hábitos incluírem ingestão de carne crua ou mal cozida, vegetais ou frutas não higienizadas e contato com gatos, têm-se uma maior predisposição à infecção (BIGNA et al., 2020).

A soroprevalência de IgM e IgG demonstrou ser mais alta em países de baixa renda, onde a incidência e a carga de toxoplasmose congênita também são as mais altas. Bem como, fatores como morar em regiões rurais ou suburbanas e a baixa escolaridade estão associados com o aumento da soropositividade para *T. gondii*. Por outro lado, a

soroprevalência é menor em regiões frias, quentes e áridas, ou em grandes altitudes (BIGNA et al., 2020).

Indivíduos saudáveis que são infectados com o *T. gondii* dificilmente desenvolvem sintomas, sendo que cerca de 95% da população infectada é assintomática. A infecção por toxoplasmose durante a gravidez tem muitos efeitos adversos, podendo ocasionar a toxoplasmose congênita, em que o *T. gondii* é capaz de atravessar a placenta e adentrar na circulação fetal com risco de infecção do feto, o que aumenta proporcionalmente de acordo com a idade gestacional (IG) (DASA et al., 2021; BOLLANI et al., 2022). No Brasil, a prevalência de infecção transmissão vertical é de 68,37% (DASA et al., 2021).

A probabilidade de infecção fetal é baixa no início da gravidez; entretanto, tal possibilidade se eleva nos estágios posteriores. Tal afirmação decorre do fato que a placenta possui um papel protetor que é mais eficaz no primeiro trimestre, permitindo a passagem de parasitas em menos de 10% dos casos. Com o aumento da vascularização ao decorrer da gestação, a barreira placentária torna-se cada vez mais permeável, levando à transmissão parasitária em cerca de 30% dos casos no segundo trimestre, e em 60-70% dos casos no terceiro trimestre (BOLLANI et al., 2022).

Em contrapartida, a gravidade da infecção fetal diminui com o aumento da IG. Durante o primeiro e segundo trimestre, a infecção pode levar ao aborto espontâneo, em cerca de 3% dos casos, ou ao parto. Os lactentes infectados frequentemente apresentam sintomas graves de toxoplasmose congênita, como distúrbios neurológicos e lesões oculares, enquanto se ocorrido a infecção na última fase da gravidez, a doença neonatal pode ser menos grave ou até assintomática (BOLLANI et al., 2022).

5 ETIOLOGIA

A toxoplasmose é uma doença zoonótica que tem como agente etiológico o *Toxoplasma gondii*. Trata-se de um parasita protozoário intracelular obrigatório que possui grande impacto na população mundial, uma vez que um terço da população é soropositivo para toxoplasmose. O protozoário pertence ao Filo Apicomplexa, à Classe Conoidasida, Subclasse Coccidiasina, Ordem Eucoccidiorida e Família Sarcocystidae, sendo a única espécie do gênero *Toxoplasma* (KONSTANTINOVIC et al., 2019).

O *T. gondii* requer dois hospedeiros: os definitivos são animais da família Felidae (incluindo gatos domésticos) e os intermediários são os pássaros e mamíferos (incluindo humanos), podendo haver transmissão do parasita do hospedeiro definitivo para o

intermediário e vice-versa. Nos gatos, possui um ciclo de vida intestinal e extraintestinal e, nos demais hospedeiros, somente extraintestinal. Devido à sua gama extensa de hospedeiros, o *T. gondii* é um parasita bem-sucedido, causador de doença ameaçadora à vida do feto e do hospedeiro imunossuprimido (ATTIAS et al., 2020; SMITH et al., 2021; HOLEC-GAŚIOR; SOŁOWIŃSKA, 2022).

Além disso, possui três estágios infecciosos, sendo eles: taquizoíta, bradizoíta e oocistos ou esporozoítos. Na forma bradizoíta, o protozoário se multiplica nos tecidos do hospedeiro de forma lenta e, como taquizoíta, de forma rápida. Do ciclo ocorrido no intestino do gato, local onde o *T. gondii* se reproduz sexualmente, surgem os oocistos, típicos apenas dos hospedeiros definitivos. Eles são liberados com as fezes do gato e se esporulam dividindo-se em esporocistos, que irão conter esporozoítos infecciosos. Destes, se formarão os bradizoítas e taquizoítas, que invadirão diversos tecidos, sendo os taquizoítas responsáveis, principalmente, por infectar o feto através de migração transplacentária (AGUIRRE et al., 2019; DJURKOVIĆ-DJAKOVIĆ et al., 2019; ATTIAS et al., 2020; KOTA; SHABBIR, 2022).

6 FISIOPATOLOGIA

A toxoplasmose congênita ocorre após uma infecção primária materna, em que o protozoário transpassa a barreira hematoplacentária, atingindo o feto. Sabe-se que a transmissibilidade e magnitude da doença relacionam-se com o período gestacional em que a infecção ocorreu (HAJJ et al., 2021).

Com diversas funções, a placenta apresenta o cordão umbilical, âmnio, parênquima e córion. A interface materno-fetal é uma porção desse órgão composta por citotrofoblastos (CTBs) e sinciciotrofoblastos (Syncytiotrophoblast - SYN). A camada de SYN apresenta alta resistência à infecção por *T. gondii*, que raramente atravessa esta estrutura. Porém, se danificada, permite que o patógeno alcance o interior das vilosidades, por outro lado, este se reproduz com facilidade em CTBs (GAO et al., 2021).

Nesse contexto, a propagação do protozoário através da interface materno-fetal, pode acarretar em infecção fetal, com comprometimento da organogênese e aumento do risco de anomalias congênitas (MEGLI;COYNE, 2021). No primeiro trimestre, a infecção normalmente representa aborto ou natimortalidade, com sérias anomalias, como hidrocefalia, calcificações intracranianas, surdez, retardo mental, convulsões e retinocoroidite. Já no terceiro trimestre, retinocoroidite e déficits de aprendizagem podem ocorrer posteriormente (HAJJ et al., 2021).

É válido ressaltar que a fisiopatologia da transmissão transplacentária ainda é obscura, por esta razão, a infecção tem sido amplamente estudada a nível molecular em células não placentárias (MEGLI; COYNE, 2021). Portanto, deve-se haver empenho em diversas áreas, incluindo química, parasitologia, farmácia, microbiologia e doenças infecto-contagiosas, a fim de encarar os desafios quando se trata de toxoplasmose congênita (DUNAY et al., 2018).

7 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Acerca da toxoplasmose, sabe-se que a grande maioria dos indivíduos adultos imunocompetentes que são infectados não apresentam sintomas na fase aguda, o que corresponde a cerca de 50 a 90% dos casos. Aqueles que são sintomáticos podem apresentar quadro benigno com sintomas inespecíficos como febre, fadiga, rash cutâneo, cefaléia e linfadenopatia. O quadro inicial, no entanto, não prevê as manifestações tardias, especialmente na toxoplasmose congênita que apresenta uma variedade de manifestações clínicas com destaque para afecções do sistema nervoso central (SNC), bulbo ocular, perda auditiva e até morte fetal intrauterina (AGUIRRE et al., 2019; KOTA; SHABBIR, 2022).

Na infecção congênita, aproximadamente, 75% dos nascidos não apresentam sinais clínicos aparentes no momento do parto e os sinais iniciais da doença são identificados, principalmente, a partir de exames de triagem e histórico materno-fetal. Os recém-nascidos (RNs) podem apresentar calcificações no SNC, retinopatia, hepatoesplenomegalia e linfadenopatia. A tríade clássica de coriorretinite, hidrocefalia e calcificações cerebrais se apresenta em uma porção limitada de indivíduos infectados na vida intrauterina. Ademais, também existe associação da transmissão vertical com abortamento, prematuridade e morte fetal (KOTA; SHABBIR, 2022).

Os sintomas mais graves na toxoplasmose congênita (TC) incluem macro ou microcefalia, hidrocefalia, meningoencefalite, coriorretinite, microftalmia, estrabismo, baixo peso ao nascimento, icterícia neonatal, anemia, trombocitopenia e manifestações cutâneas com rash maculopapular. Os indivíduos, mesmo com infecção leve ou subclínica não tratados, ainda podem evoluir tardiamente com recorrência da coriorretinite, perda visual irreversível, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência intelectual, perda auditiva e alterações endócrinas do hipotálamo e da hipófise. Vale ressaltar que a retinopatia causada pela TC é uma das principais causas de cegueira no mundo (AGUIRRE et al., 2019; KOTA; SHABBIR, 2022).

Apesar de tratável, a infecção congênita, ocular e pós-natal pelo *T. gondii* não é curável e pode persistir em todos os indivíduos infectados. A toxoplasmose crônica latente ou mesmo primária é, potencialmente, grave em indivíduos com sistema imunológico comprometido. As infecções crônicas, anteriormente consideradas benignas, se tornaram uma nova preocupação. Ademais, há evidência, ainda que desprovida de maior robustez, de que a exposição ao *T. gondii* possa estar associada ao declínio cognitivo em idades mais avançadas ou ser um fator de risco para doença de Alzheimer e transtornos neuropsiquiátricos (AGUIRRE et al., 2019; INCEBOZ; INCEBOZ, 2021).

8 DIAGNÓSTICO

Em situações que o parasita *T. Gondii* é contraído durante a gravidez, o parasita pode ser transmitido através da placenta para o feto, resultando em TC. A toxoplasmose em gestantes requer diagnóstico e tratamento precoce para que seja possível um tratamento adequado para a saúde materno-infantil (BIGNA et al., 2020). A crescente demanda por segurança alimentar aliada ao potencial impacto econômico de uma legislação voltada à redução de riscos de contaminação alimentar, trouxe à tona a necessidade de desenvolvimento e padronização de testes diagnósticos para infecção por toxoplasmose durante a gravidez (AGUIRRE et al., 2019).

Os métodos diagnósticos sorológicos baseados na detecção de anticorpos específicos para *T. gondii* são os mais utilizados. No entanto, a interpretação pode ser dificultada em gestantes, neonatos e pacientes em tratamento. Dessa forma, a fim de evitar o risco de sequelas fetais, seria interessante realizar a sorologia para toxoplasmose antes e durante a gravidez, caso seja possível esse acompanhamento prévio (BEDER; TAŞBENT, 2020).

Dessa forma, o diagnóstico confirmatório de toxoplasmose na gravidez ocorre por meio dos testes sorológicos realizados no pré-natal. No entanto, deve-se sempre realizar uma anamnese detalhada buscando investigar exposição prévia e fatores de risco, sendo que os sintomas na gestante, na maioria dos casos, são leves e inespecíficos, ou até mesmo ausentes (BOLLANI et al., 2022).

O rastreamento sorológico ocorre por meio do teste Elisa que detecta IgG e IgM contra o *T. gondii*. Na triagem realizada no primeiro trimestre, quando se identifica IgM negativo e IgG positivo pode-se considerar a paciente como imune; portanto nenhum teste de confirmação é necessário (VOYIATZAKI et al., 2021).

Durante o rastreamento no primeiro trimestre da gestação se as sorologias forem realizadas até as 16 semanas obtendo como resultado IgM e IgG positivos pode-se solicitar o teste de avidéz de IgG para elucidação diagnóstica. A baixa avidéz de IgG indica um estágio agudo da infecção, e se houver uma alta avidéz de IgG indica que a contaminação ocorreu previamente à gestação (ROSTAMI et al., 2019; TEIMOURI et al., 2020).

Na detecção de IgM e IgG negativo, a gestante é susceptível a infecção pelo *T. gondii*, dessa forma deve ocorrer o rastreamento durante todo o pré-natal. O teste de IgM negativo descarta a infecção aguda; no entanto, o teste de IgM positivo pode não ser confiável, considerando que tal imunoglobulina pode persistir por anos, dando origem a casos falso-positivos de infecção aguda. Dessa forma, uma combinação de dois dos seguintes critérios deve ser indicativa de uma infecção aguda por *T. gondii*: positividade específica de IgG e um aumento significativo em seus títulos (\geq quatro vezes) em 2 semanas; positividade de IgM específica; e/ou detecção de antígenos circulantes (BIGNA et al., 2020; BOLLANI et al., 2022).

Além disso, IgM positivo e IgG negativo podem significar infecção aguda na gestante, o que pode ocasionar uma transmissão transplacentária para o feto. Nota-se que o acometimento fetal no primeiro trimestre é de menor incidência, e caso aconteça, os sintomas são mais graves, enquanto que no terceiro trimestre a transmissão é prevalente, e em cerca de 90% dos casos, apresenta sintomas mais leves.

Confirmada a infecção materna prossegue-se para o rastreamento fetal após 18 semanas de gestação por meio da realização da amniocentese através da pesquisa pela reação em cadeia da Polimerase (polymerase chain reaction - PCR) no líquido amniótico. Se a infecção fetal for detectada, o tratamento materno é ajustado. Os RNs infectados congenitamente são, geralmente, assintomáticos ao nascimento, mas estão sujeitos ao aparecimento de graves sequelas tardias, como cegueira. O diagnóstico de infecção congênita deve ser confirmado ao nascimento, sendo que o manejo terapêutico e o acompanhamento com aconselhamento multidisciplinar devem ser garantidos (BOLLANI et al., 2022).

9 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Os sintomas da toxoplasmose na gestante e no feto ou RN contaminados, geralmente, são inespecíficos. Nas gestantes a infecção pode ser assintomática ou causar uma doença leve com sintomas semelhantes aos da gripe ou mononucleose infecciosa, como febre baixa, fadiga e linfadenopatia, podendo ser difícil a distinção com outras

patologias que cursam com sintomatologia semelhante sem o auxílio de exames complementares. Além disso, alguns fatores maternos como pré-eclâmpsia, hipertensão, tabagismo, uso de drogas e anemia podem contribuir para problemas de crescimento, assim como algumas síndromes metabólicas e genéticas, se confundindo com sintomas da doença no feto (ROSTAMI et al., 2019; VOYIATZAKI et al., 2021; JAAN; RAJNIK, 2022).

Em relação aos sintomas no feto/RN, a toxoplasmose faz parte do grupo de infecções maternas conhecidas por serem transmitidas aos RNs de forma congênita e perinatal, denominadas de TORCH, o que inclui Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus (CMV) e Herpes simplex vírus (HSV). Atualmente, a definição de infecções TORCH foi ampliada e incluem outras infecções congênitas que podem atingir o feto por via transplacentária, ou transmitidas ao neonato no período periparto ou pós-parto, através da amamentação, sendo o caso da sífilis e listeriose bacteriana, tripanossomíase e infecções virais. Além disso, após a pandemia pelo coronavírus em 2020, alguns autores consideram que a infecção por SARS-CoV-2 também deve ser incluída no grupo TORCH (MATE et al., 2021; JAAN; RAJNIK, 2022).

As manifestações neonatais incluem sintomas que não são patognomônicos e se confundem com as outras TORCHS. Contudo, vale salientar que a infecção pelo CMV é considerada um dos principais diagnósticos diferenciais, uma vez que as duas podem apresentar calcificações cerebrais, porém com características diferentes. Enquanto a toxoplasmose geralmente apresenta calcificações intraparenquimatosas, o CMV apresenta calcificações periventriculares, podendo ser diferenciadas através de exame de imagem (BOLLANI et al., 2022; JAAN; RAJNIK, 2022).

10 TRATAMENTO

O tratamento pode ser realizado em dois momentos distintos, no pré-natal e no pós-natal, com medidas específicas para cada período. O tratamento pré-natal visa a prevenção da transmissão da mãe para o feto de parasitas e/ou redução de danos fetais. Já o tratamento pós-natal possui a finalidade de alívio das manifestações clínicas e/ou prevenção de sequelas a longo prazo no neonato infectado (KONSTANTINOVIC et al., 2019).

Os benefícios do tratamento pré-natal têm sido avaliados pois é dependente de diversos fatores, como o tipo de tratamento, o tempo de introdução após a infecção materna, a dose dos regimes e a duração deles. Um pré-requisito é saber o momento exato

da infecção materna a partir da triagem sorológica das gestantes. Em relação ao tratamento pós-natal, também tem sido questionado, principalmente em pacientes infectados assintomáticos ou subclínicos, sobre o período do tratamento e os benefícios dele a longo prazo (KONSTANTINOVIC et al., 2019).

No caso de infecção materna primária por *T. gondii* durante as primeiras 18 semanas de gestação, o tratamento recomendado é com Espiramicina, que consiste em um macrolídeo capaz de atingir uma concentração placentária significativa, podendo reduzir a frequência de transmissão vertical. Entretanto, ele não é eficaz para o tratamento da infecção fetal. Observou-se uma taxa de transmissão placentária mais baixa quando se associa Pirimetamina e Sulfadiazina com Ácido Folínico, quando comparado com a Espiramicina em monoterapia. Todavia, há evidências de baixa adesão por diversos motivos, entre eles a falta de financiamento adicional (BOLLANI et al., 2022).

A combinação de Espiramicina e Trimetoprim-Sulfametoxazol pode atravessar a placenta e matar parasitas que estejam nos tecidos fetais, mostrando maior eficácia na redução do risco de transmissão materno-fetal de *T. gondii* do que comparado com a Espiramicina isolada. Em casos que a PCR é positiva, devido a um quadro de infecção após 18 semanas de gestação, o padrão-ouro utilizado atualmente é a associação de Pirimetamina, Sulfonamidas e Ácido Folínico; porém esse tratamento não deve ser utilizado antes de 14 semanas de gestação devido aos potenciais riscos de teratogenicidade (BOLLANI et al., 2022).

Combinações de Pirimetamina-Sulfonamidas para as mães:

Droga anti-Toxoplasma:	Uso do regime:
Pirimetamina	1 comprimido de 50 mg por dia
Sulfadiazina	3 comprimidos de 500 mg duas vezes ao dia
Ácido folínico	2 cápsulas de 25 mg por semana

Fonte: Adaptado de BOLLANI et al., 2022.

OU

Combinação de sulfadoxina-pirimetamina	As cápsulas equivalentes a Fansidar (500mg/25mg) devem ser preparadas: 2 cápsulas por semana
Ácido folínico	2 cápsulas de 25 mg por semana

Fonte: Adaptado de BOLLANI et al., 2022

Em caso de toxoplasmose materna na primoinfecção, é preconizada a monitorização ultrassonográfica mensal até o termo, a fim de se excluir chances de anormalidades fetais. Ao realizar o exame de amniocentese e constatar positividade, as ultrassonografias devem ser realizadas a cada 2 semanas para poder monitorar a anatomia cerebral do feto. Os principais achados ultrassonográficos associadas à TC são ventriculomegalia e calcificações intracranianas. O prognóstico em relação às lesões cerebrais isoladas do parênquima fetal sem ventriculomegalia não foi relacionado a danos neurológicos. Contudo, nos casos de gravidez com complicações fetais, como sequelas graves, a interrupção da gestação pode ser considerada (BOLLANI et al., 2022).

O prognóstico das crianças infectadas é melhor quando se introduz o tratamento com Pirimetamina e Sulfadiazina imediatamente após o nascimento; contudo, só é viável em centros que ofertem diagnóstico pré-natal ou triagem neonatal, com sorologia, imagem do SNC e exame oftalmológico. O tratamento precoce é igualmente importante nos RNs assintomáticos e subclínicos, pois reduz o aparecimento de manifestações clínicas; além de que, nas crianças sintomáticas, espera-se o alívio dos sintomas e redução de sequelas a longo prazo, tais quais como calcificações cerebrais, doença da retina e até microcefalia e hidrocefalia (KONSTANTINOVIC et al., 2019).

11 PROFILAXIA

A profilaxia inicia-se através do conhecimento sobre o ciclo de vida do *T. gondii*, para que, dessa forma, consiga-se identificar os fatores de risco para a contaminação. O consumo de carnes cruas ou mal cozidas, uso de água não filtrada, contatos com areia de gato ou outras exposições ao solo são as principais formas de infecção. Ainda, deve-se evitar a ingestão de amêndoas, ostras e mexilhões. Além disso, lavar adequadamente os utensílios domésticos e alimentos como vegetais e frutas, é imprescindível. Ou seja, realizar práticas alimentares seguras, evitar alimentos processados e ingerir alimentos bem cozidos são maneiras de prevenir a transmissão (DUNAY et al., 2018; BOLLANI et al., 2022; JAAN; RAJNIK, 2022).

Acrescenta-se que as fezes dos gatos podem conter oocistos de *T. gondii* e, devido a isso, as gestantes imunocomprometidas não devem ter contato com areia de gatos. Dessa forma, deve ser orientado o descarte diário das fezes dos felinos, devido ao fato dos oocistos levarem de um a dois dias para tornarem-se patogênicos, sendo imprescindível o uso de luvas para a manipulação e descarte, o que também é válido para pacientes imunocompetentes (RAJAPAKSE et al., 2017; DUNAY et al., 2018)

Conclui-se que fatores comportamentais e recomendações dietéticas auxiliam na redução de contaminação pelo *T. gondii*. Sendo assim, o pré-natal e a atenção à saúde materna são de suma importância em qualquer gravidez, visto que a educação da gestante sobre os meios de transmissão da toxoplasmose demonstrou diminuição dos índices de infecção materna, fetal e morbimortalidade para o binômio (RAJAPAKSE et al., 2017; BOLLANI et al., 2022; JAAN; RAJNIK, 2022).

12 CONCLUSÃO

A TC consiste na infecção materna pelo *T. gondii*, o qual caracteriza-se como um protozoário intracelular obrigatório, que possui o gato como um dos principais hospedeiros definitivos, sendo praticamente onipresente no cotidiano da maioria da população. Consiste em um emergente problema de saúde pública, devido ao fato de estar associado a graves sequelas para o feto, como cegueira, surdez e distúrbios neurocognitivos. No que tange ao diagnóstico, ele é realizado clinicamente e laboratorialmente no pré-natal, através de exames sorológicos de IgM e IgG para o *T. gondii*. Caso a condição clínica seja confirmada, prossegue-se com terapêutica farmacológica para prevenção da infecção fetal ou, caso essa já tenha sido confirmada, a fim de evitar desfechos desfavoráveis ou letais para o feto. Por fim, fica evidente a necessidade de novos estudos que abordem de maneira meticulosa a TC, os métodos diagnósticos e, principalmente, sua conduta terapêutica ideal, objetivando-se sanar as lacunas do conhecimento evidenciadas no presente artigo.

REFERÊNCIAS

- AGUIRRE, A. A. et al. **The One Health Approach to Toxoplasmosis: Epidemiology, Control, and Prevention Strategies.** *EcoHealth*, v. 16, n. 2, p. 378–390, 3 abr. 2019.
- ATTIAS, M. et al. **The life-cycle of *Toxoplasma gondii* reviewed using animations.** *Parasites & Vectors*, v. 13, n. 1, 23 nov. 2020.
- BIGNA, J. J. et al. **Global, regional, and country seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in pregnant women: a systematic review, modelling and meta-analysis.** *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, 21 jul. 2020.
- BOLLANI, L. et al. **Congenital Toxoplasmosis: The State of the Art.** *Frontiers in Pediatrics*, v. 10, 6 jul. 2022.
- DASA, T. T. et al. **Toxoplasmosis infection among pregnant women in Africa: A systematic review and meta-analysis.** *PLOS ONE*, v. 16, n. 7, p. e0254209, 20 jul. 2021.
- DJURKOVIĆ-DJAKOVIĆ, O. et al. **Toxoplasmosis: Overview from a One Health perspective.** *Food and Waterborne Parasitology*, v. 15, p. e00054, jun. 2019.
- 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.
- GAO, X. et al. **The Role and Function of Regulatory T Cells in *Toxoplasma gondii*-Induced Adverse Pregnancy Outcomes.** *Journal of Immunology Research*, v. 2021, p. 1–11, 18 ago. 2021.
- HAJJ, R. E. et al. **Toxoplasmosis: Current and Emerging Parasite Druggable Targets.** *Microorganisms*, v. 9, n. 12, p. 2531, 7 dez. 2021.
- HOLEC-GAŚIÓR, L.; SOŁOWIŃSKA, K. **IgG Avidity Test as a Tool for Discrimination between Recent and Distant *Toxoplasma gondii* Infection—Current Status of Studies.** *Antibodies*, v. 11, n. 3, p. 52, 15 ago. 2022.
- INCEBOZ, M.; INCEBOZ, T. **Toxoplasmosis and Neuropsychological Effects.** *Turkish Journal of Parasitology*, v. 45, n. 1, p. 49–55, 1 mar. 2021.
- JAAN, A.; RAJNIK, M. **TORCH Complex.** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 18 jul 2022.
- KONSTANTINOVIC, N. et al. **Treatment of toxoplasmosis: Current options and future perspectives.** *Food and Waterborne Parasitology*, v. 15, p. e00036, jun. 2019.
- KOTA, A. S.; SHABBIR, N. **Congenital Toxoplasmosis.** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 27 jun 2022.

MATE, A. et al. **Impact of maternal nutrition in viral infections during pregnancy.** *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, v. 1867, n. 11, p. 166231, nov. 2021.

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.

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.

ROSTAMI, A. et al. **Acute Toxoplasma infection in pregnant women worldwide: A systematic review and meta-analysis.** *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 13, n. 10, p. e0007807, 14 out. 2019.

SMITH, N. C. et al. **Control of human toxoplasmosis.** *International Journal for Parasitology*, v. 51, n. 2-3, p. 95–121, fev. 2021.

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.

VOYIATZAKI, C. et al. **The Importance of Use of the On-line Databases as a Source for Systematic Review of Toxoplasmosis Screening During Pregnancy.** *Acta Informatica Medica*, v. 29, n. 3, p. 216, 2021.