

## ATUALIZAÇÃO DAS ABORDAGENS DIAGNÓSTICAS PARA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA

Inarei José Paulini Júnior<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Doutor, Professor da Faculdade Venda Nova do Imigrante, 29375-000, Venda Nova do Imigrante, ES, Brasil, Email: inareip@yahoo.com.br.

**RESUMO-** Toxoplasmose é uma doença parasitária causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, que acomete o homem e outros animais. A forma mais grave é a toxoplasmose congênita, sendo então importante estabelecer o perfil sorológico da mulher antes da gestação. A infecção materna primária com *Toxoplasma gondii* adquirida durante a gestação é de elevada importância em nosso meio pelo fato de poder resultar em infecção fetal com graves sequelas para a criança. Muitos métodos de diagnóstico, incluindo técnicas imunológicas (sorologia) e moleculares (PCR) têm sido utilizados para a detecção da infecção pelo *T. gondii*. Esta revisão aponta as metodologias diagnósticas atuais preferenciais a serem aplicadas em gestantes visando identificar previamente e prevenir a toxoplasmose congênita.

**PALAVRAS-CHAVE:** Toxoplasmose. Diagnóstico. Gestantes.

**ABSTRACT-** Toxoplasmosis is a parasitic disease caused by *Toxoplasma gondii*, which affects humans and other animals. The most severe form is congenital toxoplasmosis, and then important to establish the serological profile of women before pregnancy. The primary maternal infection with *Toxoplasma gondii* acquired during pregnancy is of high importance in our environment because it can result in fetal infection with serious consequences for the child. Many diagnostic methods, including immunological techniques (serology) and molecular (PCR) have been used for the detection of infection by *T. gondii*. This review outlines the current preferred diagnostic methodologies to be applied to pregnant women to identify in advance and prevent congenital toxoplasmosis.

**KEYWORD:** Toxoplasmosis. Diagnosis. Pregnant.

### 1 INTRODUÇÃO

O *Toxoplasma gondii* é um protozoário parasita intracelular obrigatório que pertence a subclasse Coccídia do filo Apicomplexa. Ele infecta uma grande variedade de animais domésticos e selvagens, incluindo aves, felinos e seres humanos (BRASIL et al., 2017, PAULINI et al., 2014, REMINGTON et al., 2006). Aproximadamente metade da população mundial está infectada com o *T. gondii* e a infecção é geralmente adquirida através da ingestão de carne crua ou malcozida contendo cistos de tecido viável ou pela exposição a solo, alimentos ou água contaminados com oocistos excretados nas fezes de gatos ou outros felinos infectados. O parasita exibe três estágios de infecção morfológicamente distintas: taquizoítos (fase proliferativa), bradizoítos (cistos de tecido) e esporozoítos (oocistos) (ROBERTS et al., 1990). A infecção também pode ser transmitida verticalmente por uma grávida infectada para o feto durante a gestação (DUBEY et al., 2005).

O curso, sintomas e consequências da infecção pelo *T. gondii* dependem fortemente do tamanho do inóculo e a virulência do parasita e o quadro imunológico do hospedeiro infectado. Em geral, a maioria dos casos pós-nascimento da toxoplasmose são leves e subclínicos, com persistência ao longo da vida do parasita no hospedeiro (PAULINI et al., 2014, BAHIA-OLIVEIRA, et al., 2003). Embora a infecção é assintomática em imunocompetentes, a infecção pode causar doenças graves em indivíduos imunocomprometidos, como aqueles com HIV / AIDS, que geralmente sofrem com

neurotoxoplasmose. Em outro grupo de pessoas vulneráveis estão os fetos que são incapazes de desenvolver uma resposta imune eficaz contra o parasita (DE MOURA, et al 2006). O parasita ao atravessar a placenta durante a infecção materna primária pode levar ao aborto espontâneo, morte intra-útero, ou graves defeitos congênitos, como hidrocefalia, retardo mental ou coriorretinite (DUBEY et al., 2005, LIN et al., 2008, REMINGTON et al., 1995). A detecção da infecção pelo *T. gondii* por meio de métodos sensíveis e específicos é um passo fundamental para o tratamento e manejo de pacientes com suspeita de toxoplasmose. Clinicamente, entretanto, o diagnóstico da toxoplasmose é difícil porque os sinais clínicos e sintomas são variados. Muitos métodos de diagnóstico, incluindo técnicas imunológicas e moleculares têm sido utilizados para a detecção da infecção pelo *T. gondii*. Os métodos sorológicos como o teste da tintura, hemaglutinação indireta, teste de aglutinação em látex, imunofluorescência indireta e enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) são mais comumente usados (PAULINI et al., 2014, REMINGTON et al., 1995). A infecção por *Toxoplasma gondii* é mais comumente diagnosticada através da detecção de imunoglobulina G (IgG) e IgM anti-toxoplasmose no sangue. O desenvolvimento de testes sorológicos que discriminam entre infecções recentes e aquelas adquiridas antes da gravidez é importante, especialmente quando apenas uma amostra é testada no final da gestação. Para estimar o tempo de infecção, são utilizados diversos marcadores sorológicos que têm diferentes graus de precisão. Em geral, a imunoglobulina G (IgG) positiva confirma a infecção do toxoplasma, mas não dá nenhuma indicação de quando o evento ocorreu. A presença de IgM anti-toxoplasmose não é um marcador de infecção aguda. A IgA também não tem relevância como um marcador específico da fase aguda (MONTROYA et al., 2009). Um teste de avididade de IgG é agora amplamente usado para diferenciar entre infecções de toxoplasmose aguda e crônica ou outras infecções virais (OLIVEIRA SOUZA, et al., 2010).

Vários genes alvo foram clonados e expressos para serem aplicados em diagnóstico. Dentre as proteínas recombinantes utilizadas, cita-se: as SAGs antígenos de superfície, o antígeno da matriz (MAG), MICs, ROPs e GRA. Esses antígenos são os mais imunodominantes e estágio-específicos presente nos taquizoítos e bradizoítos. Apesar das vantagens potenciais destes antígenos recombinantes no sorodiagnóstico, apenas alguns kits comerciais de diagnóstico são baseados em antígenos recombinantes (PAULINI et al., 2014, EDVINSON, et al., 2006).

No Brasil, a soroprevalência para *T. gondii* tem índices de 50% e 80%. Em São Paulo a taxa é de 86%, no Rio de Janeiro, foi observada uma soroprevalência de 79%, em Recife a taxa é de 64% a 79% e em Manaus, a taxa foi de 71% (OLIVEIRA SOUZA, et al., 2010).

O objetivo desta revisão é fornecer uma atualização sobre o diagnóstico e tratamento da toxoplasmose durante a gravidez.

## 2 METODOLOGIA

A abordagem diagnóstica a ser adotada no caso de mulheres grávidas deve ser considerada em vários aspectos. Para isso, realizou-se um esquema de tomadas de decisões baseadas em dados robustos obtidos da literatura médica.

## 3 DESENVOLVIMENTO

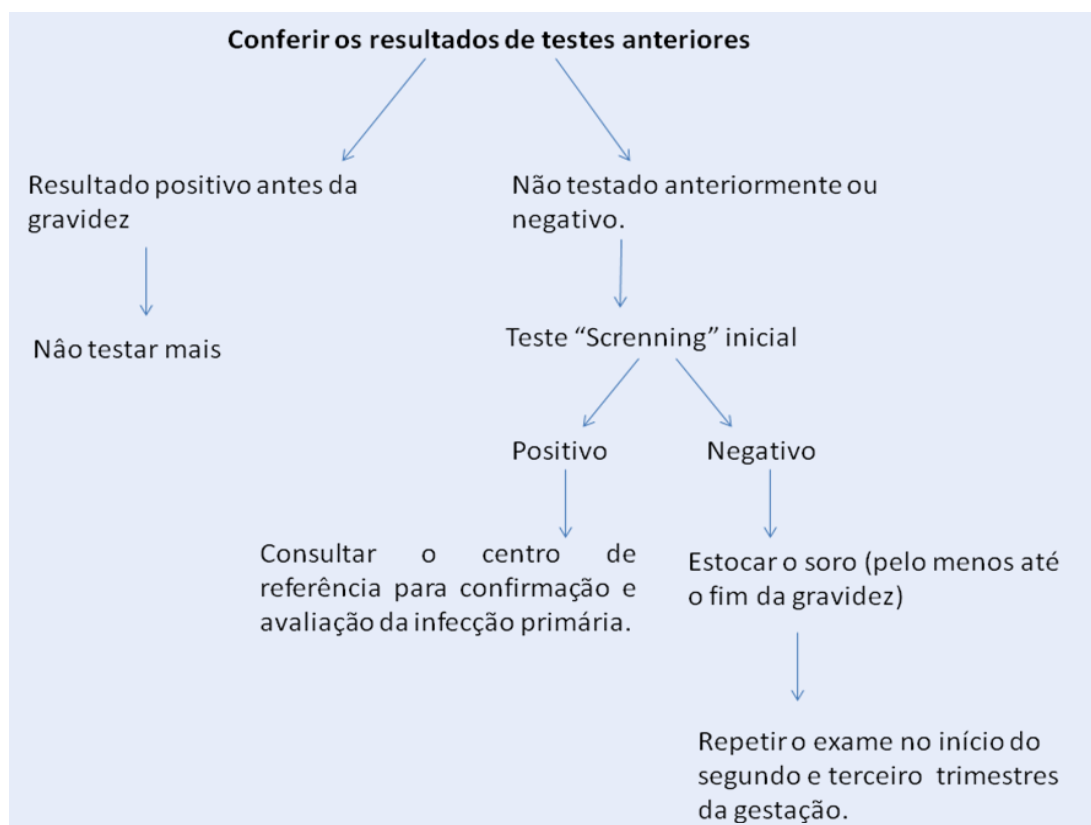
### 3.1 O DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO POR *T. gondii* DURANTE A GRAVIDEZ

Os testes sorológicos e a PCR são utilizados na tentativa de diagnosticar a toxoplasmose em gestantes (REMINGTON et al., 2006). A transmissão do parasita ao feto ocorre frequentemente em mulheres grávidas que não têm histórico de doença durante a

gestação ou a exposição a carne malcozida ou gatos. Portanto, a decisão de realizar testes sorológicos para o *T. gondii* durante a gravidez não deve ser baseada exclusivamente em critérios clínicos (por exemplo, a presença ou ausência de sintomas) ou epidemiológicos (história de exposição ao *T. gondii*).

A sistemática de triagem sorológica para o *T. gondii* são testes de IgG e IgM em todas as mulheres grávidas, no início da gestação quanto possível (de preferência durante o primeiro trimestre) e em mulheres soronegativas a cada mês ou trimestre (Figura 1). Esse exame permite a detecção da soroconversão e início precoce do tratamento. Apesar de existir suporte ao uso da sorologia sistemática (*screening*) durante a gestação, o conhecimento dos fatores como custo, características demográficas, disponibilidade de testes adequados, bem como a incidência relativamente baixa de infecção aguda devem ser levados em consideração. Uma consideração adicional é a recente controvérsia sobre a eficácia do tratamento durante a gestação, na tentativa de evitar a transmissão para o feto.

Figura 1: Procedimento laboratorial para melhor diagnóstico de toxoplasmose congênita (adaptado de Romand et al.,2006).



### 3.2 OS TESTES SOROLÓGICOS

A detecção e quantificação de anticorpos contra *T. gondii* no soro é utilizado para determinar se uma mulher grávida foi infectada e, em caso afirmativo, determinar se a infecção foi adquirida recentemente ou num passado distante. Se os resultados dos testes sorológicos sugerem uma infecção adquirida recentemente, é feito um esforço para determinar se a infecção foi provavelmente adquirida durante a gestação ou logo antes da concepção. Em caso afirmativo, o feto está em risco. Resultados dos testes sorológicos de amostras de soro obtidas mais tarde na gestação são freqüentemente difíceis de interpretar. Quanto mais cedo a

amostra do soro é obtida, maior a probabilidade dos resultados serem clinicamente úteis. O teste de uma amostra de soro colhida após o segundo trimestre na maioria das vezes não será capaz de excluir que a infecção foi adquirida no início da gravidez. Para o diagnóstico sorológico de anticorpos IgG, IgM, IgA e IgE analisa-se a avidéz e a aglutinação diferencial (AC / SH). Esses testes têm sido utilizados com sucesso em uma tentativa de distinguir a fase aguda versus fase crônica da infecção (MONTROYA et al., 2002). Exceto para a medição de anticorpos IgG e IgM, a maioria destes testes são realizados somente em laboratórios de referência.

A sorologia para ambos os anticorpos IgG e IgM em clínicas e laboratórios convencionais deve ser realizada inicialmente (Quadro 1). Na maioria dos casos, os testes no início da gestação podem demonstrar que a infecção não ocorreu, pela ausência de anticorpos IgG e IgM, ou que a infecção foi adquirida no passado distante, por IgG positivos e anticorpos IgM negativos nos resultados. A assistência adicional com os testes confirmatórios nos laboratórios de referência é necessária principalmente para pacientes com resultados positivos ou equívocos do teste de anticorpos IgM (Quadro 1).

Quadro 1: Testes laboratoriais aplicáveis para diagnóstico de toxoplasmose congênita (adaptado de Montoya, 2009).

Testes Diagnósticos	Aplicação dos testes	Teste Indicado
Testes Sorológicos Aplicável em laboratórios Convencionais	Utilizado para screening inicial	IgG : resultados positivos ou negativos são geralmente confiáveis; IgM: resultados negativos são mais confiáveis enquanto resultados positivos ou inconclusivos exigem testes de confirmação em laboratórios de referência.
Testes Sorológicos em Laboratório de Referência	Sugerido quando há resultado IgM positivo ou inconclusivo.	Testes de : IgG, IgM, IgA, IgE, avidéz e aglutinação.
PCR do Fluido Amniótico	Melhor indicado ao completar 18 semanas de gestação. Aplicável também quando há suspeita ou comprovação de infecção por sorologia.	- - -
Ultrassonografia	Deve ser realizada preferencialmente a cada mês gestacional.	- - -

Os médicos e pessoal de laboratório podem fornecer dados com equívocos significativos que podem ocorrer entre a data em que os testes sorológicos são ordenados e a data em que os resultados são realmente comunicados ao médico e o paciente. Este é particularmente o caso em que os resultados obtidos em laboratórios convencionais exigem testes de confirmação em um laboratório de referência.

A adequada interpretação dos resultados do teste sorológico pode ser melhor alcançada quando a informação clínica adequada (idade, ou seja, gestação, razão para testes, e presença de achados anormais de exames clínicos ou laboratoriais para a mãe ou o feto) é colocada à disposição de consultores experientes (ROBERTS et al., 2001). Muitas vezes os testes sorológicos são solicitados, mas as informações sobre o paciente não é fornecida.

### 3.3 O DIAGNÓSTICO DE *T.gondii* POR PCR (REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE).

A amplificação do DNA de *T. gondii* no líquido amniótico em 18 semanas de gestação (o tempo ideal) ou mais tarde foi usada com sucesso para o diagnóstico pré-natal da toxoplasmose congênita (Quadro 1) (ROMAND et al., 2001, ROMAND et al., 2004). Sua sensibilidade e especificidade para o líquido amniótico obtido antes de 18 semanas de gestação não foi estudada. Além disso, o procedimento feito no início da gestação está associada a um maior risco para o feto e, provavelmente, é menos útil. Um estudo definitivo sobre o uso rotineiro da PCR do líquido amniótico obtido em 18 semanas de gestação ou mais tarde, foi relatada na França e têm uma sensibilidade global de 64% para o diagnóstico de infecção congênita no feto, um valor preditivo negativo de 88%, e uma especificidade e valor preditivo positivo de 100% (ou seja, um resultado positivo significa infecção do feto). A idade gestacional teve uma influência significativa sobre a sensibilidade e o valor preditivo negativo. A sensibilidade foi significativamente maior quando a infecção materna ocorreu em 17-21 semanas de gestação, em comparação com a infecção que ocorreu antes de 17 semanas ou após 21 semanas de gestação. No entanto, o valor preditivo negativo de PCR do líquido amniótico de mulheres que adquiriram a infecção no início da gestação (por exemplo, antes de 7 semanas de gestação) foi de aproximadamente 100% por causa da taxa de transmissão muito baixa durante esse tempo na gestação. Romand (2004) e colaboradores também demonstraram que a carga parasitária no líquido amniótico é um fator de risco independente para a gravidade da infecção fetal, além da idade gestacional. As infecções maternas adquiridas antes de 20 semanas de gestação com uma carga parasitária 1100 parasitas por mililitro de líquido amniótico foi associada com maior risco de evolução de doença grave do feto. Na prática clínica, a amniocentese tem essencialmente substituído a amostragem de sangue fetal para o diagnóstico da toxoplasmose congênita, por causa de seu menor risco e maior sensibilidade (ROMAND et al., 2001, ROMAND et al., 2004, BRETAGNE et al., 2003). A PCR para a detecção de DNA de *T. gondii* no líquido amniótico ou de outras amostras não são padronizados e não há consenso sobre o melhor protocolo a ser usado. A amostra deve ser enviada a um laboratório com experiência na execução deste ensaio e que tenha a devida validação de dados, controle de qualidade e experiência na interpretação de seus resultados. Exame do líquido amniótico pela técnica de PCR deve ser considerado em mulheres grávidas (sem contra-indicação para o procedimento) quando os resultados dos testes sorológicos diagnósticos ou altamente sugestivos de uma infecção adquirida durante a gestação ou logo antes da concepção (QUADRO 1). É indicado também quando há evidência de dano fetal pelo exame ultra-sonográfico (por exemplo, ventriculomegalia ou hepática ou calcificações cerebrais), ou são significativamente imunossuprimidos e, portanto, em risco de reativação da infecção latente (com exceção das mulheres com AIDS). A amniocentese pode ser menos desejável para os pacientes co-infectados com o *T. gondii* e HIV, devido ao risco de infectar o feto com o HIV durante a amniocentese. A PCR também pode ser útil para demonstração de DNA do parasito em tecidos fetais e da placenta.



### 3.4 O DIAGNÓSTICO DE *T.gondii* POR ULTRASSONOGRRAFIA

A Ultrassonografia é recomendada para mulheres com suspeita ou diagnóstico de infecção aguda adquirida durante a gestação ou pouco antes. A ultrassonografia pode revelar a presença de anomalias fetais, incluindo hidrocefalia, calcificações cerebrais ou hepática, esplenomegalia e ascite. Foi relatado recentemente, a evolução clínica de crianças congenitamente infectadas cujas mães tinham adquirido a infecção durante o primeiro trimestre da gravidez (feto normal no ultrassom). As mães foram então tratadas com esperamicina durante a gestação. Embora estas crianças deveriam ter danos severos, o estudo de acompanhamento de dois anos revelou que seus resultados não diferiram significativamente das crianças infectadas nascidas de mães que adquiriram a infecção durante o segundo e terceiro trimestres. Os autores concluíram que, em tais circunstâncias, a interrupção da gravidez não é indicada. No entanto, o tratamento adequado é essencial e o acompanhamento por ultrassom deve ser seguido. Além de ultrassom, tomografia computadorizada (TC) tem sido usada para procurar calcificações cerebrais e MRI (ressonância magnética) para outras anomalias no feto (EDVINSON et al., 2006).

### 3.5 A ANÁLISE HISTOLÓGICA E ISOLAMENTO DO PARASITA

Ocasionalmente, os tecidos da placenta ou do feto em mulheres grávidas com suspeita de infecção aguda adquirida durante a gestação estão disponíveis para tentar determinar se a transmissão vertical do parasita ocorreu. Cistos de *T. gondii* podem ser visualizados nestes tecidos com coloração Wright-Giemsa, porém, o teste usando anticorpos específicos contra *T. gondii* é mais sensível (MONTROYA et al., 2009). O isolamento do parasita pode ser feito por inoculação de tecidos em cultura de tecidos ou ratos (MONTROYA et al., 2009).

### 3.6 TRATAMENTO DE PACIENTES COM SUSPEITA DE INFECÇÃO E POSITIVOS PARA *T. gondii* ANTES E DURANTE A GESTAÇÃO

Uma vez que tenha sido estabelecido que os exames sorológicos são consistentes com uma infecção adquirida recentemente e que a aquisição da infecção durante as primeiras 18 semanas de gestação ou pouco antes da concepção não pode ser excluída, uma tentativa de prevenir a transmissão vertical do parasita é através de tratamento da mãe com espiramicina. Esse procedimento é recomendado por muitos pesquisadores nos Estados Unidos e Europa (MONTROYA et al., 2009). A incidência de toxoplasmose congênita na prole das mulheres que são conhecidas por terem sido infectadas antes da gestação ou cujos resultados de testes sorológicos revelaram a infecção adquirida no passado distante (antes da gestação) tem se mostrado extremamente baixa (próximos de zero). Por conta disso, o tratamento com espiramicina ou com pirimetamina, sulfadiazina e ácido fólico e diagnóstico pré-natal de infecção fetal não são indicados a menos que a mãe seja imunocomprometida (MONTROYA et al., 2009).

### 3.7 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da toxoplasmose constitui uma medida importante para o controle da doença, especialmente durante a gravidez (PAULINI et al., 2014). Vários métodos de diagnóstico, baseando-se em antígenos (diagnóstico sorológico) ou do ácido nucleico (diagnóstico molecular) têm sido relatados. Alguns erros começaram a surgir, especialmente na pesquisa de anticorpos IgM por atribuir valor excessivo para os seus níveis residuais, que

não são significantes e erroneamente interpretados como resultado positivo. Esses resultados indicando infecção atual podem gerar sérias conseqüências, especialmente para as mulheres na fase inicial da gravidez. O equívoco pode submeter a mulher a tratamentos desnecessários ou mesmo a interrupção da gravidez. Felizmente, a pesquisa e o desenvolvimento têm continuado a avançar e novos parâmetros têm sido desenvolvidos para o diagnóstico da toxoplasmose em suas diferentes fases, tais como: o teste de avididade de anticorpos IgG e a presença do parasita através de um método molecular (PCR). Anticorpos IgG de baixa avididade caracterizam o início da infecção, estando presentes até o terceiro ou quarto mês, enquanto o método de PCR permite confirmar a infecção fetal através da detecção do DNA do parasito no líquido amniótico (PAULINI et al., 2014).

A prevenção da toxoplasmose congênita pode ser feita através de uma ou qualquer combinação das seguintes estratégias: educação das mulheres não imunes ou suscetíveis sobre comportamentos preventivos, tratamento de mulheres grávidas com infecção aguda, o tratamento dos fetos infectados e tratamento precoce do recém-nascido. O diagnóstico precoce, bem como o tratamento adequado da mãe reduz a taxa de transmissão para o feto e, portanto, o número de sequelas para o recém-nascido.

O custo-benefício dos programas de triagem depende de fatores locais: a incidência de toxoplasmose congênita, disponibilidade de diagnóstico e terapêutica, bem como a conformidade com a triagem da população. O conhecimento público da toxoplasmose é de fundamental importância para o controle da enfermidade. Os profissionais de saúde têm a responsabilidade de transmitir as informações sobre a doença a fim de prevenir, diagnosticar e tratar a toxoplasmose congênita.

#### 4 CONCLUSÃO

De fato, é altamente recomendável educar a sociedade e profissionais para minimizar o risco de infecção. Programas de triagem de mulheres em idade reprodutiva podem contribuir para diminuir o impacto do problema. A triagem neonatal é altamente eficaz para o tratamento precoce e prevenção de sequelas para o recém-nascido. A análise correta dos resultados dos testes diagnósticos é de extrema importância para indicar a melhor forma de tratar a toxoplasmose congênita.

#### REFERÊNCIAS

BAHIA-OLIVEIRA L.M.; JONES J.L.; AZEVEDO-SILVA J.; ALVES C.C.; OREFICE, F.; ADDISS D.G. Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brazil. **Emerg. Infect. Dis.**, v.9, p.55–62, 2003.

BERREBI, A.; BARDOU, M.; BESSIERES, M.H. Outcome for children infected with congenital toxoplasmosis in the first trimester and with normal ultrasound findings: a study of 36 cases. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, v.135, p.53–57, 2007.

BOYER, K.M.; HOLFELS, E.; ROIZEN, N. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: implications for prenatal management and screening. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.192, p.564–571, 2005.

BRASIL, T.R.; FREIRE – DE - LIMA, C.G.; MORROT, A.; VETO ARNHOLDT, A.C. Host-Toxoplasma gondii Coadaptation Leads to Fine Tuning of the immune Response. **Frontiers in Immunology**, v.8, p.1-9. doi: 10.3389/fimmu.2017.01080

BRETAGNE S. Molecular diagnostics in clinical parasitology and mycology: limits of the current polymerase chain reaction (PCR) assays and interest of the real-time PCR assays. **Clin. Microbiol. Infect.**, v.9, p.505–511, 2003.

SOUZA, C.O.; TASHIMA, N.T.; SILVA, M.A.; TUMITAN, A.R.T. Estudo transversal de toxoplasmose em alunas de um curso superior da região de Presidente Prudente, Estado de São Paulo. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.43, n.1, p.59-61, jan-fev, 2010.

MOURA L, BAHIA-OLIVEIRA L.M, WADA M.Y, et al. Waterborne toxoplasmosis, Brazil, from field to gene. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 12, p.326–329, 2006.

DUBEY J.P.; HILL D.E.; JONES J.L. Prevalence of viable *Toxoplasma gondii* in beef, chicken, and pork from retail meat stores in the United States: risk assessment to consumers. **J. Parasitol.**, v.91, p.1082–93, 2005.

EDVINSON, B. Molecular diagnosis of infection with *T. gondii* in immunocompromised patients. **Karoliska university press**. Stockholm: Sweden, 2006.

MONTOYA, J.G.; JACK S. Remington Management of *Toxoplasma gondii* Infection during Pregnancy. **Clinical Infectious Diseases**, v.47, n.4, p.554–566, 2008.

LAPPALAINEN M, HEDMAN K. Serodiagnosis of toxoplasmosis: the impact of measurement of IgG avidity. **Ann. Ist. Super Sanita.**, v.40, p.81–88, 2004.

LIN, Y.L, LIAO Y.S, LIAO L.R, CHEN F.N, KUO H.M, HE, S. Seroprevalence and sources of *Toxoplasma* infection among indigenous and immigrant pregnant women in Taiwan. **Parasitol. Res.**, v.103, n.1, p.67-74. doi: 10.1007/s00436-008-0928-1 2008.

MONTOYA, J.G. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. **J. Infect. Dis.**, v.185 (Suppl 1), p.73–82, 2002.

PAULINI, I.J; GRANATO, C.F.H. Diagnóstico Laboratorial da toxoplasmose. In: SOUZA, W.; BELFORT, R. **Toxoplasmose e Toxoplasma gondii**. 22. ed. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2014. p.127-135.

REMYNTOON, J.S.; MCLEOD, R. Desmouts G. **Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, eds. Infectious diseases of the fetus and newborn infant**. 4.ed. Philadelphia: W. B. Saunders, p.140–267, 1995.

REMYNTOON, J.S, MCLEOD R., THUILLIEZ, P. Desmouts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker C. (ed.) **Infectious diseases of the fetus and newborn infant**. 6. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006, p.947–1091.



- ROBERTS, A.; HEDMAN, K.; LUYASU, V. Multicenter evaluation of strategies for serodiagnosis of primary infection with *Toxoplasma gondii*. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**; v.20, p.467–574, 2001.
- ROBERTS, T.; FRENKEL, J.K. Estimating income losses and other preventable costs caused by congenital toxoplasmosis in people in the United States. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.196, p.249–256, 1990.
- ROMAND, S.; WALLON, M.; FRANCK, J.; THULLIEZ, P.; PEYRON, F.; DUMON, H. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. **Obstet. Gynecol.**, v.97, p.296–300, 2001.
- ROMAND, S.; CHOSSON, M.; FRANCK J. Usefulness of quantitative polymerase chain reaction in amniotic fluid as early prognostic marker of fetal infection with *Toxoplasma gondii*. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.190, p.797–802, 2004.
- RORMAN, E. Congenital toxoplasmosis—prenatal aspects of *Toxoplasma gondii* infection. **Reproductive Toxicology**, v.21, p.458–472, 2006.

**Recebido para publicação:** 07 de abril de 2017  
**Aprovado:** 28 de julho de 2017.