

CAPÍTULO 4

TOXOPLASMOSE NO 2º TRIMESTRE DE GRAVIDEZ E SUA ATUAÇÃO EM PATOGENIAS DO TECIDO NERVOSO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 30/08/2023

Ana Vitoria Ferreira dos Santos

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Histologia e Embriologia
Recife-PE
<https://lattes.cnpq.br/8476521905791954>

Anna Carolina Lopes de Lira

Universidade Federal de Pernambuco
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/4634584549312866>

Alison Jose da Silva

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/1305923503701542>

Douglas Fernandes da Silva Santana

Universidade Federal de Pernambuco,
Centro de biociências
Recife-PE
<https://lattes.cnpq.br/3404718648666931>

Emilly Simões de Andrade Briano

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Clínica e Odontologia
Preventiva
Recife - PE
<https://lattes.cnpq.br/9705130648238518>

Irene Maria Colaço Jacques Porsdottir

Universidade Federal de Pernambuco,
Centro de biociências
Recife-PE
<http://lattes.cnpq.br/0931456040389659>

Kamile Beatriz Oliveira da Silva

Universidade Federal de Pernambuco,
Centro de biociências
Recife - PE
<https://lattes.cnpq.br/8067900927528186>

Maria Julieta Uchôa Santos de Albuquerque Almeida

Universidade Federal de Pernambuco
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/9536046809335083>

Suellen Karolayne de Santana Vicente

Universidade Federal de Pernambuco
Recife- PE
<http://lattes.cnpq.br/6457502184158189>

Wéllyda Belmira de Lira Silva

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/4442305618519747>

Felipe dos Reis de Labio

Universidade Federal de Pernambuco,
Centro de Biociências
Recife- PE
<https://lattes.cnpq.br/0186674010878288>

Carina Scanoni Maia

Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/6641822183729737>

Juliana Pinto de Medeiros

Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/1811417533736026>

Elba Verônica Matoso Maciel de Carvalho

Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Bioquímica
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/2277531357576466>

Bruno Mendes Tenório

Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/2568954970915532>

Fernanda das Chagas Angelo Mendes Tenório

Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/647596071148840006>

RESUMO: O *Toxoplasma gondii* tem a capacidade de atravessar a barreira placentária e causar transmissão vertical, causando, caso não for tratado danos severos e sequelas que serão carregadas pela vida do indivíduo. Esses danos podem afetar diversos tipos de tecidos e causar uma mudança severa no seu estado fisiológico, um desse tecidos é o nervoso, onde o parasita pode causar diversas microlesões impedindo a sua funcionalidade ou até a má formação do mesmo caso for um caso de toxoplasmose congênita.

PALAVRAS-CHAVE: Toxoplasmose na gravidez, Tecido Nervoso, *Toxoplasma gondii*, Dano cerebral e Transmissão vertical.

TOXOPLASMOSIS IN THE 2ND TRIMESTER OF PREGNANCY AND ITS PERFORMANCE IN NERVOUS TISSUE PATHOGENES: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: *Toxoplasma gondii* has the ability to cross the placental barrier and cause vertical transmission, causing, if not treated, severe damage and sequelae that will be carried for the individual's life. This damage can affect different types of tissue and cause a severe change in its physiological state, one of these tissues is the nervous tissue, where the parasite can cause several microlesions, preventing its functionality or even malformation in the case of congenital toxoplasmosis.

KEYWORDS: Toxoplasmosis in pregnancy, Nervous Tissue, *Toxoplasma gondii*, Brain damage and Vertical transmission.

INTRODUÇÃO

O *Toxoplasma gondii* consiste em um protozoário parasito intracelular obrigatório do filo apicomplexa que possui comportamento heteroxeno, ou seja, para completar seu ciclo de vida passa por mais de um hospedeiro. O hospedeiro definitivo mais comum é o gato, porém ocorre em outros felinos, e o hospedeiro intermediário consiste de aves e mamíferos, incluindo o ser humano. A infecção ocorre principalmente por via oral, através do consumo de água, carnes cruas e demais alimentos contaminados com ovos de *T. gondii*, e de forma congênita, quando a gestante transmite ao feto durante o período gestacional através da via transplacentária. A primo-infecção é normalmente assintomática e mais comum, no entanto, pode ocorrer reinfecção em indivíduos imunossuprimidos, apresentando sintomas leves a graves (Schwab et al., 2018).

A toxoplasmose na gravidez traz inúmeros problemas relacionados à saúde fetal, quanto mais cedo a infecção, por mais que menos frequente, mais agressiva será a doença, podendo acarretar o acometimento fetal, provocando abortamento, retardo de crescimento intrauterino, morte fetal, prematuridade e a síndrome da toxoplasmose congênita (SERRANO, 2016, p.40). Além disso, a taxa de infecção fetal aumenta ao longo da gestação, sendo a transmissão para o feto mais provável próximo do nascimento, chegando a 90% nos últimos dias de gravidez. A América do Sul é o subcontinente com a maior taxa de toxoplasmose congênita, sendo a região com os genótipos detentores de maior patogenicidade (Schwab et al., 2018). Apesar de possuir dois tipos de hospedeiros, *T. gondii* realiza ambas as formas de reprodução assexuada e sexuada no hospedeiro definitivo, realizando também ciclo assexuado no hospedeiro intermediário. Apresenta diferentes fases, sendo elas o taquizoíto, encontrado na fase aguda da doença e que possui rápida multiplicação, o bradizoíto, forma encontrada na fase crônica da doença que possui multiplicação lenta, e os oocistos, liberados nas fezes do hospedeiro definitivo.

A depender do período de gestação, a infecção por toxoplasmose irá acarretar em diferentes alterações clínicas no feto e no neonato. Na infecção transplacentária, os taquizoítos de *T. gondii*, presentes nos fluidos da gestante em fase aguda da doença, contaminam o ser humano em desenvolvimento uterino e irão se desenvolver nos tecidos do mesmo. A tríade clássica de sinais sugestivos de toxoplasmose congênita inclui coriorretinite, hidrocefalia e calcificações intracranianas (TABILE, 2015, p. 02). Além disso, as sequelas derivadas da toxoplasmose congênita podem ser danos neurológicos permanentes, além de cegueira.

T. gondii é considerado um dos parasitas de maior sucesso por ser cosmopolita e pela sua capacidade de infectar todos animais de sangue quente, ademais estima-se que cerca de um terço da população mundial já foi afetada (Peyron et al, 2019). Devido ao seu alto nível de patogenicidade, sintomas comuns de outras parasitoses e maioria de infectados serem assintomáticos, é de extrema importância a realização do acompanhamento pré-natal

especialmente em regiões endêmicas, como o Brasil. Para identificação da toxoplasmose é realizada a triagem sorológica, posteriormente é verificado se há comprometimento no sistema nervoso central para realização de outros procedimentos como punção lombar e ressonância magnética, se necessário ocorre avaliação histopatológica das biópsias para conclusão do diagnóstico.

Esse estudo visa ressaltar os efeitos da toxoplasmose congênita durante o segundo trimestre da gestação evidenciando os impactos na formação do feto muitas vezes permanentes, reforçando a importância de um diagnóstico precoce através da realização do pré-natal para implementação do tratamento, caso necessário.

METODOLOGIA

Trata-se de um capítulo de livro, onde foi realizado um levantamento bibliográfico e a partir deste foi feita uma seleção bibliográfica em diversas bases de dados que foram as mais relevantes para esse trabalho, e dentre essas pode-se citar: PubMed, Google Acadêmico e Elsevier.

Foram selecionados artigos e livros que foram publicados em português e inglês e alguns descritores importantes foram usados como palavras chaves, como toxoplasmose, gestação, segundo trimestre, dano cerebral fetal, toxoplasmose e fisiologia. Foram considerados trabalhos publicados entre os anos de 2004 até 2023, sendo descartados os que fugiam do tema e do foco principal, e os que não estavam dentro do período que foi usado como filtro.

RESULTADO E DISCUSSÃO

Fisiopatologia da Toxoplasmose

O parasita *Toxoplasma gondii*, protozoário intracelular obrigatório pertencente ao filo Apicomplexa, é o responsável por infectar diversos animais de sangue quente, incluindo os humanos, causando a parasitose conhecida por toxoplasmose (HURT *et al.*, 2022; MONTOYA & LIESENFELD, 2004). O *Toxoplasma gondii* tem os felinos como hospedeiro definitivo, desse modo, no epitélio intestinal destes animais ocorre a reprodução sexual do parasita, dando origem aos oocistos, eliminados nas fezes do animal, onde cada unidade apresenta quatro esporozoítos haploides (SANCHEZ & BESTEIRO, 2021). Quando o hospedeiro intermediário é infectado, seja por se contaminar com o parasita de forma congênita, pela ingestão de cistos teciduais através do consumo da carne mal cozida de animais infectados ou pelo contato com água, solo ou fezes com a presença de oocistos (CANTEY; MONTGOMERY; STRAILY, 2022), ocorre a replicação assexuada do parasita pelo processo de endodiogenia, o que significa que cada cisto replicará seu genoma, dando

origem a duas células haploides (taquizoítos) (KOCHANOWSKY & KOSHY, 2018). O *T. gondii* também pode ser transmitida de forma congênita. O protozoário pode infectar o feto após a entrada na circulação fetal por meio da placenta (MONTROYA & LIESENFELD, 2004).

O parasita entra na célula nucleada do hospedeiro, cercando-se da membrana plasmática dessas para a formação de um vacúolo que, no seu interior, ocorrerá a endodigenia (KOCHANOWSKY & KOSHY, 2018). A infecção iniciada nas células dos enterócitos do hospedeiro, após invadir as células imunes, consegue se disseminar por todas as células nucleadas do indivíduo e, com isso, uma resposta imunológica é iniciada (TONG *et al.*, 2021). Essa infecção vai resultar em uma intensa resposta das células Th1, com produção de citocinas pró-inflamatórias, como IFN γ (MONTROYA & LIESENFELD, 2004). Geralmente, as infecções agudas em indivíduos com sistema imune íntegro acontecem de forma branda ou assintomática, enquanto a sintomatologia mais grave está ligada a pacientes imunocomprometidos (KOCHANOWSKY & KOSHY, 2018).

Anticorpos começam a ser produzidos, diferentes mecanismos antiparasitários são ativados pelo organismo e os taquizoítos entram em encistamento assumindo a forma de bradizoítos, que parece ser resistente à resposta imune. Esses cistos ficam concentrados, principalmente, em neurônios, células musculares esqueléticas e cardíacas (ELSHEIKHA; MARRA; ZHU, 2020). Após esse encistamento, o hospedeiro entra na fase crônica da infecção, onde mesmo não apresentando mais os sintomas da parasitose, ainda possui a forma inativa da doença. Dessa forma, caso haja um comprometimento do sistema imunológico desse indivíduo, pode ocorrer uma recrudescência da infecção (ZHAO & EWALD, 2020).

Durante o período gestacional, ocorre uma baixa fisiológica no sistema imune para que o feto não seja rejeitado pelo organismo. Assim, surge um momento oportuno para que infecções parasitárias em fase de encistamento, como a toxoplasmose, retornem a forma aguda (GÓMES-CHÁVEZ *et al.*, 2019). Estudos demonstram que o risco de transmissão transplacentária é maior em gestantes que adquiriram a infecção no segundo ou terceiro trimestre. Assim, mulheres que se contaminaram com o parasita antes da gestação apresentam menores chances de transmissão para o feto (TEIMORI *et al.*, 2020). Caso ocorra a transmissão vertical do patógeno, o feto fica suscetível a distúrbios no desenvolvimento embrionário, como, por exemplo, danos neurológicos (PEYRON *et al.*, 2019).

Toxoplasmose na gestação

A toxoplasmose é uma doença infecciosa que pode ser adquirida ou congênita, originada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*. Após haver a primeira contaminação com o protozoário durante a gestação, corre o risco do parasita atravessar a placenta e infectar o feto. A prevalência de nascimento de toxoplasmose congênita varia de um a dez por 10.000 nascidos vivos. Em casos de infecção materna anterior à gestação, pode significar pouco

ou nenhum risco para o bebê, exceto quando ocorre nos meses finais que antecedem a concepção, com até três meses de intervalo. A infecção materna que ocorre no primeiro e/ou no segundo trimestre, pode resultar em toxoplasmose congênita grave levando ao óbito fetal intra uterino e aborto espontâneo (MONTROYA & LIESENFELD, 2004). Devido a ausência de sintomas na infecção por toxoplasmose, diversos países ou regiões realizam triagem pré-natal por meio de testes sorológicos. O diagnóstico biológico da infecção fetal é realizado por meio da análise de amostras de líquido amniótico, normalmente após 18 semanas de gestação e pelo menos 4 semanas após a data da infecção materna (MONTROYA & LIESENFELD, 2004).

A infecção humana ocorre por via oral, através da ingestão de cistos presentes em carne mal cozida ou crua, especialmente carne de porco e cordeiro, ou por meio do contato com oocistos presentes em fezes de gatos, alimentos ou solo contaminados. Algumas condições para a contaminação em mulheres grávidas varia entre os países, possivelmente devido a fatores como clima, estilo de vida, dieta e aumento da idade (FRANÇOIS KIEFFER & MARTINE WALLON, 2013). Durante a fase de parasitemia, os parasitas têm a capacidade de atravessar a placenta e afetar o feto. A transferência placentária torna-se mais provável à medida que ocorre o amadurecimento da placenta. Consequentemente, o risco de infecção fetal aumenta com o avanço da gestação (MAIMOONA AHMED et. al, 2020).

Sabendo dessa sua alta prevalência, as atenções para a toxoplasmose congênita aumentam exponencialmente, graças aos avanços das técnicas e tecnologias. Logo, sabendo da imunologia da toxoplasmose congênita, a leitura sobre a imunoglobulina do tipo IgG tornam-se peça chave para um futuro promissor do diagnóstico, pelo motivo de os vários subtipos de IgG's existentes terem uma maior facilidade de ultrapassar a barreira placentária e também são ótimos indicadores de parasitemia, diferente dos IgM e IgA, que são imunoglobulinas que se expressão de infecções anteriores (IRMA CAÑEDO SOARES et. al, 2023). Após analisar o nível de parasitemia do paciente, o diagnóstico será cada vez mais específico e eficiente, assim podendo diminuir o dano que o parasito poderá causar ao futuro feto e até impedir essa possibilidade de lhe causar enfermidades futuras ou logo após o nascimento.

O tratamento para a Toxoplasmose Congênita, também é um método profilático, usando o fármaco Espiramicina, a gestante consegue manter a placenta viável para o desenvolvimento do feto pelo fato do fármaco destruir os cistos impedindo assim a passagem do parasita diminuindo as chances de gerar sequelas ao feto. Outro protocolo seria o uso do combo Sulfadiazina, Pirimetamina e Ácido fólico, só que o seu uso é recomendado após o 1 trimestre de gestação, pelo fato da Sulfadiazina ser teratogênica, pelo motivo de ela atravessar a barreira placentária ela consegue matar qualquer parasita que chegue ao feto, aumentando ainda mais as chances de um desenvolvimento saudável. Entretanto ainda é muito importante o acompanhamento médico, para garantir que o tratamento está sendo efetivo e que não está gerando muito problema à gestante, tanto no período fetal

quanto após o nascer, para garantir que não tenha gerado alguma sequela, caso haja o tratamento será mais rápido e preciso(PEYRON F et. al, 2019).

Danos Cerebrais causados no feto

Os sintomas clínicos da toxoplasmose congênita se manifestam por meio de três características principais: coriorretinite, hidrocefalia e calcificações intracranianas (TEIXEIRA; BACHUR, 2021). Acredita-se que a hidrocefalia seja resultado da deterioração do tecido periventricular necrótico, o que acaba obstruindo o aqueduto de Sylvius e/ou o forame de Monroe (HERNANDES et al., 2015). A coriorretinite, que é a lesão ocular mais comumente observada na toxoplasmose, tanto no momento do nascimento quanto a longo prazo, ocorre devido à morte das células e inflamação no tecido da retina (BORGES et al., 2017). Outras manifestações sistêmicas frequentemente observadas no recém-nascido, incluem febre, hepatoesplenomegalia, icterícia, linfadenopatia, anemia e líquido cefalorraquidiano anormal (BISCHOFF et al., 2015). Os bebês também podem desenvolver convulsões e outras sequelas neurológicas graves, como deficiência intelectual ou cegueira (SPONCHIADO; DA SILVA, 2023).

Se contraída no início da gravidez, a toxoplasmose materna também pode levar a aborto espontâneo ou complicações neurológicas graves (DE MOURA; OLIVEIRA; MATOS-ROCHA, 2018). A taxa de aborto relacionada à toxoplasmose é de cerca de 0,5%, e quando há comprovação de infecção fetal, estima-se que o risco de morte fetal seja de 1,3% a 2% (SANTOS; SÁ, 2021). Durante o segundo trimestre da gravidez, pode haver casos de aborto espontâneo ou parto prematuro, resultando em crianças que podem nascer sem complicações aparentes ou com graves anomalias características (NEVES, 2016). Os abortos espontâneos podem ser atribuídos a lesões cerebrais no feto, causadas pela leucomalacia periventricular, que resulta do processo inflamatório. Além disso, também podem ocorrer devido à falta de oxigênio, decorrente de trombose ou alterações hemodinâmicas na placenta (GUTIÉRREZ-EXPÓSITO et al., 2020). As infecções do terceiro trimestre são geralmente subclínicas e alguns indivíduos infectados desenvolvem coriorretinite ou incapacidade neurológica mais tarde na vida. A incidência de lesões cerebrais foi relatada como 30% na 5ª semana de gestação, 10% na 20ª semana de gestação e menos de 5% na 28ª semana (CURCIO et al., 2020).

Durante o segundo trimestre da gestação, o sistema nervoso do feto ainda está em processo de maturação. Nesse período, a medula espinhal está se estendendo pelo canal vertebral, a bainha de mielina está sendo depositada nos axônios e as diferentes partes do encéfalo estão em desenvolvimento. Isso significa que os fetos nascidos antes da 26ª semana de gestação têm um maior risco de apresentarem problemas no desenvolvimento do sistema nervoso (MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2016). Durante a parasitemia o *T. gondii* atravessa a placenta madura e infecta o feto; os taquizoítos invadem as células e, em seguida, rompem-as; os cistos contendo bradizoítos ficam dormentes no tecido cerebral

podendo ser reativados. Esses fatos explicam a ocorrência de manifestações clínicas graves nesse período gestacional (WALCHER; COMPARSI; PEDROSO, 2017).

Os fetos infectados no segundo trimestre de gestação costumam apresentar microcefalia por falha na evolução dos hemisférios cerebrais e no terceiro trimestre é comum as calcificações cerebrais e hidrocefalia (CONNOLLY et al., 2019). Os danos cerebrais ocorrem, em geral, porque o feto não possui sistemas de defesa no cérebro contra o ataque de citocinas e substâncias pró-inflamatórias liberadas na inflamação, como IL-16 (CORDEIRO; TSIMIS; BURD, 2015). A idade gestacional desempenha um papel crucial quando ocorre a infecção materna, sendo fundamental para os profissionais de saúde durante o pré-natal. Isso permite um diagnóstico precoce e, conseqüentemente, um tratamento adequado, o que ajuda a reduzir a gravidade das manifestações clínicas (PEYRON et al., 2019).

CONCLUSÃO

Tendo em vista o enfraquecimento do sistema imune durante a gravidez, infecções parasitárias encontram uma oportunidade para se manifestarem durante esse período. Quando ocorre a primeira contaminação com o parasita durante a gestação, o *T. gondii* pode atravessar a placenta, dessa forma, mulheres que são contaminadas antes da gravidez possuem menor risco de transmissão vertical. Já as que adquiriram a infecção no início da gravidez, sobretudo no segundo ou terceiro semestre, tornam mais suscetíveis a infecção fetal.

REFERÊNCIAS

AURITI ,C. BOLLANI, L.,ET AL **Congenital Toxoplasmosis: The State of the Art.** Front Pediatr. 2022 Jul 6

AHMED; SOOD; GUPTA. **Toxoplasmosis in pregnancy.** European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, v. 255, p. 44-50, dez. 2020

BISCHOFF, Adrienne Rahde et al. **Incidência de toxoplasmose congênita no período de 10 anos em um hospital universitário e frequência de sintomas nesta população.** Boletim Científico de Pediatria, v. 4, n. 2, p. 38-44, 2015.

BORGES, Ricardo Tavares et al. **Toxoplasmose e suas repercussões oftalmológicas—uma revisão.** Revista de Medicina e Saúde de Brasília, v. 6, n. 2, 2017.

CANTEY, P. T.; MONTGOMERY, S. P.; STRAILY, A. **Neglected parasitic infections: what family physicians need to know—a CDC update.** American family physician, v. 104, n. 3, p. 277, 2021.

CONNOLLY, D. J. A. et al. **A Review of Fetal Brain Pathology Acquired In Utero.** Neurographics, v. 9, n. 1, p. 79-89, 2019.

CORDEIRO, Christina N.; TSIMIS, Michael; BURD, Irina. **Infections and brain development. Obstetrical & gynecological survey**, v. 70, n. 10, p. 644, 2015.

CURCIO, Angela M. et al. **Infecções neurológicas durante a gravidez. Manual de Neurologia Clínica**, v. 172, p. 79-104, 2020.

DE MOURA, Dayanne Silva; OLIVEIRA, RITA de C, Mendes; MATOS-ROCHA, Thiago José. **Toxoplasmose gestacional: perfil epidemiológico e conhecimentos das gestantes atendidas na unidade básica de saúde de um município alagoano/Toxoplasmosis in pregnancy: Epidemiological profile and knowledge of pregnant women assisted in basic units of an Alagoan municipality. Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, p. 69-76, 2018.

ELSHEIKHA, H. M.; MARRA, C. M.; ZHU, X. Q. **Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management of cerebral toxoplasmosis. Clinical microbiology reviews**, v. 34, n. 1, [s. p.], 2020.

GÓMEZ-CHÁVEZ, F. *et al.* **Maternal immune response during pregnancy and vertical transmission in human toxoplasmosis. Frontiers in immunology**, v. 10, p. 285, 2019.

GUTIÉRREZ-EXPÓSITO, Daniel et al. **Characterization of fetal brain damage in early abortions of ovine toxoplasmosis. Veterinary Pathology**, v. 57, n. 4, p. 535-544, 2020.

HERNANDES, Cristiane Pimentel et al. **Toxoplasmose gestacional: uma revisão da literatura. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 5, n. 3, p. 158-162, 2015.

HURT, K. et al. **Toxoplasmosis impact on prematurity and low birth weight. Plos one**, v. 17, n. 1, p.1-7, 2022

Irma Cañedo-Solares. *et al.* **Maternal anti-Toxoplasma gondii antibodies IgG2, IgG3 and IgG1 are markers of vertical transmission and clinical evolution of toxoplasmosis in the offspring. Acta Tropica**, Volume 243, 2023.

KIEFFER, JG. WALLON, O. **Congenital toxoplasmosis. Handbook of Clinical Neurology**, Vol. 112, 2013..

KOCHANOWSKY, JA. KOSHY, AA. **Toxoplasma gondii. Current Biology**, 2018.

MARIE; JR. **Toxoplasmose - Doenças infecciosas - Manuais MSD edição para profissionais. 1 dez. 2022.**

MATTA, SK. RINKENBERGER, N. DUNAY, IR. SIBLEY, LD. **Toxoplasma gondii infection and its implications within the central nervous system. Nature Reviews Microbiology**, v. 19, p. 467– 480, 2021.

MONTOYA, JG. LIESENFELD, O. **Toxoplasmosis. The Lancet**, v. 363, p. 1965 - 1976, 2004.

MOORE, Keith L. et al. **Embriologia clínica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

NEVES, DAVID PEREIRA et al. **Parasitologia Humana**. Atheneu, 2016.

PEYRON, F. *et al.* **Maternal and congenital toxoplasmosis: diagnosis and treatment recommendations of a French multidisciplinary working group.** *Pathogens*, v. 8, n. 1, p. 24, 2019.

SANCHEZ, S. G.; BESTEIRO, S. **The pathogenicity and virulence of *Toxoplasma gondii*.** *Virulence*, v. 12, n. 1, p. 3095-3114, 2021.

SANTOS, Luisa Guimarães; DE SÁ, Renato Augusto Moreira. **Toxoplasmose na gestação.** *Jornal Brasileiro de Ginecologia*, v. 131, n. 2, p. 91-94.

SCHWAB, E.K., SARAF, P., ZHU, X. *et al* , **Human impact on the diversity and virulence of the ubiquitous zoonotic parasite *Toxoplasma gondii*.** 2018.

SPONCHIADO, Mariana Pastre; DA SILVA, Alliny Beletini. **Alterações clínicas em crianças com toxoplasmose congênita na cidade de Cascavel/PR.** *Research, Society and Development*, v. 12, n. 6, p. e0612641939-e0612641939, 2023.

STRANG, ANA G.G.F., *et al.* **“The Congenital Toxoplasmosis Burden in Brazil: Systematic Review and Meta-Analysis.”** *Acta Tropica*, vol. 211, no. 211, Nov. 2020

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, [s. p.], 2020

TEIXEIRA, AMANDA, C.BACHUR, TATIANA, P, R. **A influência da toxoplasmose congênita na gênese do transtorno do espectro autista. Doenças infecciosas e parasitárias no contexto brasileiro**, p. 42.

TESINI. **Toxoplasmose congênita - Pediatria - Manuais MSD edição para profissionais.** 5 jul. 2022.

TONG, W. H. *et al.* **Behavioral biology of *Toxoplasma gondii* infection.** *Parasites & Vectors*, v. 14, [s. n.], p. 1-6, 2021.

WALCHER, Débora Liliane; COMPARSI, Bruna; PEDROSO, Débora. **Toxoplasmose gestacional: uma revisão.** *Brazilian Journal of Clinical Analyses*, v. 49, n. 4, p. 323-7, 2017.

ZHAO, X. Y. *et al.* **The molecular biology and immune control of chronic *Toxoplasma gondii* infection.** *The Journal of clinical investigation*, v. 130, n. 7, p. 3370-3380, 2020.