

Recém-nascidos com risco de toxoplasmose congênita, revisão de 16 anos

Newborns at risk for congenital toxoplasmosis, review of 16 years

Joana Verdelho Andrade ¹✉, Catarina T. do Amaral Resende ¹, Joana C. F. N. S. Campos Correia ¹,
Cristina Maria B. S. C. Martins ¹, Cristina C. Fernandes de Faria ¹, Maria Cecília M. Figueiredo ¹,
Vitor Manuel Neves Bastos ¹, Nuno José Stattmiller Andrade ¹, Isabel G. M. Verdelho Andrade ¹

¹ Centro Hospitalar Tondela-Viseu E.P.E., Departamento de Pediatria, Viseu, Portugal.

Trabalho apresentado ao 6th International Congress of Union of European Neonatal and Perinatal Societies, Valencia, Espanha, 23 a 25 de Novembro de 2016.

Como citar este artigo (How to cite this article):

Andrade JV, Resende CTA, Correia JCFNSC, Martins CMBSC, Faria CCF, Figueiredo MCM, Bastos VMN, Andrade NJS, Andrade IGMV. Recém-nascidos com risco de toxoplasmose congênita, revisão de 16 anos (*Newborns at risk for congenital toxoplasmosis, review of 16 years*). *Sci Med*. 2018;28(4):ID32169. DOI: 10.15448/1980-6108.2018.4.32169

RESUMO

OBJETIVOS: Analisar os dados de gestações com risco de toxoplasmose congênita e investigar a evolução dos recém-nascidos, em um hospital de nível II em Portugal.

MÉTODOS: Um estudo transversal retrospectivo incluiu recém-nascidos com risco de toxoplasmose congênita e suas mães, cujo parto ocorreu entre janeiro de 2000 e dezembro de 2015. Os critérios de inclusão foram mãe com soroconversão para toxoplasmose durante a gestação ou primeira amostra sérica com IgM e IgG específicas positivas. O diagnóstico de toxoplasmose congênita foi definido por IgM específica positiva ao nascimento e/ou reação em cadeia da polimerase positiva no líquido amniótico e/ou persistência de IgG específica até os 12 meses de vida. A toxoplasmose congênita foi definida como sintomática quando os achados clínicos foram atribuídos à doença. Os testes Qui-quadrado ou Exato de Fisher foram usados para testar associações entre variáveis, assumindo-se significado estatístico quando $p < 0,05$.

RESULTADOS: Ocorreram 39.585 nascimentos vivos no período em estudo e foram identificados 98 casos com risco de toxoplasmose congênita, dos quais 89 completaram o seguimento. A prevalência de IgG para *T. gondii* nas gestantes foi de 26% (intervalo de confiança [IC] 95% 24-27%). Foram confirmados 22 casos de toxoplasmose congênita (5,6 por 10.000 nascidos vivos, IC95% 3,5-8,5 por 10.000). Dos 22 recém-nascidos, 18 (82%, IC95% 61-93%) eram sintomáticos. Os achados clínicos mais frequentes foram calcificação intracraniana (64%), hepatomegalia e/ou elevação das transaminases (32%) e retinocoroidite (14%). As lesões cerebrais foram mais frequentes quando a infecção materna foi documentada no primeiro e segundo trimestres em comparação com o terceiro ($p=0,018$). Em 31 casos (35%), as gestantes foram tratadas desde o momento do diagnóstico até o parto com espiramicina, não se tendo encontrado diferenças relativamente à taxa de transmissão vertical ou ao aparecimento de manifestações clínicas entre os recém-nascidos de mães tratadas e não tratadas.

CONCLUSÕES: A prevalência de toxoplasmose congênita foi superior à reportada em outros países da Europa. A prevalência de calcificações intracranianas foi maior do que a descrita na literatura, enquanto que a de retinocoroidite e estrabismo foi menor. As alterações cerebrais nos recém-nascidos foram mais frequentes nas infecções de primeiro e segundo trimestre. Não houve diferença na taxa de transmissão vertical e na ocorrência de manifestações clínicas entre os recém-nascidos cujas mães receberam espiramicina na gestação ou não receberam tratamento.

DESCRITORES: transmissão vertical de doença infecciosa; toxoplasmose congênita; coriorretinite; estudos transversais; prevalência.

ABSTRACT

AIMS: To analyze the data on pregnancies with risk of congenital toxoplasmosis and to investigate the newborns' outcome, in a level II hospital in Portugal.

METHODS: A cross-sectional retrospective study included newborns at risk for congenital toxoplasmosis and their mothers, whose delivery occurred between January 2000 and December 2015. The inclusion criteria were mother with seroconversion to toxoplasmosis during pregnancy or first serum sample with positive specific IgM and IgG. The diagnosis of congenital toxoplasmosis was defined by positive specific IgM at birth and/or polymerase chain reaction positive in amniotic fluid and/or persistence of specific IgG up to 12 months of life. Congenital toxoplasmosis was defined as symptomatic when clinical findings were attributed to the disease. Chi-square or Fisher's exact tests were used to test associations between variables, assuming statistical significance when $p < 0,05$.

RESULTS: There were 39,585 live births in the study period and 98 cases with risk of congenital toxoplasmosis were identified, of which 89 completed the follow-up. The prevalence of anti-*T. gondii* IgG in the pregnant women was 26% (95% confidence interval [CI] 24-27%). Twenty-two cases of congenital toxoplasmosis (5.6 per 10,000 live births, 95%CI 3.5-8.5 per 10,000) were confirmed. Of the 22 newborns, 18 (82%, 95%CI 61-93%) were symptomatic. The most frequent clinical findings were intracranial calcification (64%), hepatomegaly and / or elevation of transaminases (32%) and retinochoroiditis (14%). Cerebral lesions were more frequent when maternal infection was documented in the first and second trimester compared to the third trimester ($p=0.018$). In 31 cases (35%), the pregnant women were treated from the time of diagnosis until delivery with spiramycin, and no differences were found regarding the rate of vertical transmission or the appearance of clinical manifestations among the newborns of treated and non-treated mothers treated.

Recebido: 07/10/2018

Aceito: 10/12/2018

Publicado: 21/12/2018

✉ **Correspondência:** joanaverdelhoandrade@gmail.com

Serviço de Pediatria do Hospital São Teotónio – Centro Hospitalar Tondela-Viseu, E.P.E.
Avenida Rei D. Duarte – 3500-000, Viseu, Portugal



Este artigo está licenciado sob forma de uma licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional, que permite uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que a publicação original seja corretamente citada.

CONCLUSIONS: The prevalence of congenital toxoplasmosis was higher than that reported in other European countries. The prevalence of intracranial calcifications was higher than that described in the literature, whereas retinochoroiditis and strabismus occurrence was lower. Brain lesions in newborns were more frequent in first- and second-trimester infections. There was no difference in the rate of vertical transmission and in the occurrence of clinical manifestations among newborns whose mothers received spiramycin during gestation and those whose mothers did not receive treatment.

KEYWORDS: infectious disease transmission, vertical; toxoplasmosis, congenital; chorioretinitis; cross-sectional studies; prevalence.

Abreviaturas: IC, intervalo de confiança; Ig, imunoglobulina; PCR, *polymerase chain reaction* – reação em cadeia da polimerase; TC, toxoplasmose congênita.

INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma zoonose causada por um protozoário intracelular, *Toxoplasma gondii*, e a infecção é tipicamente assintomática no hospedeiro imunocompetente [1-3]. A infecção na gravidez pode resultar em toxoplasmose congênita (TC) por transmissão transplacentária, sendo esta a expressão mais grave da infecção por *T. gondii*. A transmissão vertical depende da resposta imune materna e do feto, da idade gestacional quando da infecção materna, da carga parasitária na circulação fetal, do genótipo do parasita e do tratamento específico administrado à gestante [1]. A infecção fetal ocorre quase que exclusivamente quando a mulher adquire a toxoplasmose durante a gestação [4, 5]. O risco de infecção fetal aumenta com a idade gestacional (segundo fontes publicadas, 2% no período periconcepcional, 10-25% no primeiro trimestre, 30-45% no segundo trimestre, 60-80% no terceiro trimestre). Entretanto, a gravidade da doença diminui no decorrer da gestação (ocorrem 61% de mortes intrauterinas/neonatais, doença neurológica, microftalmia e outras manifestações sistêmicas graves se a infecção ocorre no primeiro trimestre, enquanto que na infecção fetal no último trimestre, 90% das manifestações clínicas de TC são leves) [6-9].

A prevalência de TC varia consoante a região geográfica, de menos de 1:10.000 nascidos vivos nos Estados Unidos da América [10] até 1:1.000 nascidos vivos nos países da América Latina [11]. Na Europa, a prevalência média é de 1 a 3:10.000 nascidos vivos [10-13]. A ocorrência de TC sintomática varia de 0,15 casos por 10.000 nascidos vivos na Inglaterra e na Irlanda [14] e 0,34 casos por 10.000 nascidos vivos na França [15]. A prevalência de anticorpos específicos nas gestantes varia entre 10% e 75% em diferentes países [16-22]. A pesquisa de imunoglobulina (Ig) M

e de IgG deve ser realizada no primeiro trimestre em todas as gestantes sem imunidade documentada, e caso permaneçam com sorologia negativa, deve ser repetida no segundo e terceiro trimestre [21, 22]. O rastreio sorológico para toxoplasmose não é necessário em mulheres com imunidade documentada em consulta pré-concepcional ou gravidez anterior. Em Portugal, a soroprevalência de anticorpos IgG para *T. gondii* em gestantes foi relatada como sendo de 26% [23]. No Brasil, a seroprevalência variou entre 45% e 67% em diferentes regiões, enquanto a prevalência média de TC foi de 10 por 10.000 nados vivos [24-29].

O diagnóstico de toxoplasmose adquirida na gestação é baseado em testes laboratoriais sorológicos, dado que mais de 90% das gestantes com infecção aguda são assintomáticas. A reação em cadeia da polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*) para *T. gondii* no líquido amniótico é utilizada para identificar infecção fetal em casos selecionados. Quando as manifestações clínicas estão presentes na gestante, são inespecíficas e englobam febre, cefaleia, mialgia, adenopatias e exantema [4, 12]. A eficácia dos programas de rastreio e de tratamento com o objetivo de reduzir a transmissão vertical do parasita e as manifestações clínicas de TC tem sido objeto de estudos que demonstraram benefício na sua instituição [12].

Cerca de 70-90% dos recém-nascidos com TC não apresentam manifestações de doença no exame objetivo de rotina [10, 15, 30]. A investigação mais completa, com exame fundoscópio e imagem cerebral, pode detectar alterações não percebidas ao exame físico. Independentemente disso, as crianças infectadas, mesmo as que não apresentam nenhuma manifestação logo ao nascer, estão em risco de desenvolver sequelas mais tarde, principalmente manifestações oculares e neurológicas.

Os objetivos deste estudo incluíram a análise da prevalência, risco de transmissão vertical, apresentação clínica, sequelas e evolução de recém-nascidos com risco de TC. Pretendeu-se analisar também o manejo da gestante com risco de toxoplasmose adquirida na gestação.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo transversal retrospectivo, com base nos prontuários de recém-nascidos com risco de TC cujo parto ocorreu em um hospital de nível II, de referência para gestações de risco e seguimento de lactentes com diagnóstico ou risco de TC, cuja área de influência é a região interior centro de Portugal. Os dados foram coletados em 2016, através da análise dos prontuários clínicos de crianças nascidas entre janeiro de 2000 e dezembro de 2015. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Tondela-Viseu sob número 28/08/2016/10.

Os critérios de inclusão foram mãe com soroconversão para toxoplasmose durante a gestação ou primeira amostra de soro com IgM e IgG específicas positivas. Excluíram-se os recém-nascidos com malformação congênita, coinfeção com outros agentes que causam infecção congênita, disfunção neurológica de outra etiologia, doença neuromuscular ou metabólica. Considerou-se cuidado pré-natal adequado a existência de seis ou mais consultas, inadequado com menos de seis consultas e ausente quando não existiu qualquer tipo de acompanhamento durante a gestação.

O diagnóstico de TC foi definido por IgM específica positiva ao nascimento e/ou PCR para *T. gondii* positiva no líquido amniótico e/ou persistência de positividade de IgG específica até os 12 meses de vida do lactente. A suspeita não confirmada de TC ocorreu nos casos com anticorpos IgM negativos e em que os anticorpos IgG negativaram antes dos 12 meses [1, 2, 10]. A TC foi definida como sintomática quando os achados clínicos evidenciados durante o acompanhamento foram atribuídos à doença.

As variáveis estudadas incluíram dados maternos (idade, sorologia para toxoplasmose, idade gestacional em que ocorreu a soroconversão, ecografias pré-natais e tratamento na gestação) e dados neonatais (sexo, somatometria, sorologia para toxoplasmose, anomalias ao exame físico, exame de neuroimagem, avaliação oftalmológica, tratamento e evolução).

A retinocoroidite foi detectada por oftalmoscopia binocular indireta, realizada em todos os recém-nascidos. As alterações intracranianas foram diagnosticadas por ecografia transfontanelar. A avaliação de IgG e IgM foi realizada por quimioluminescência e confirmada por método de ensaio imunoenzimático quando positiva.

Os dados foram codificados para tratamento estatístico numa matriz inserida no Microsoft Excel®, versão 2011, complementado com o software IBM SPSS® versão 20 para Mac. O tratamento dos dados

teve um componente descritivo com distribuição de frequências, médias, medianas e medidas de dispersão, bem como um analítico. Foram utilizados o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher para testar associações entre variáveis. Assumiu-se significado estatístico quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Descrição da amostra e prevalências

Ocorreram 39.585 nascimentos vivos entre 2000 e 2015, e foram identificados 22 casos de TC. Dessa forma, a prevalência de TC foi de 5,6 casos por cada 10.000 nascidos vivos no período (intervalo de confiança [IC] 95%: 3,5-8,5 por 10.000). O número de casos de TC confirmada variou entre zero e cinco por ano, pelo que a prevalência variou entre 0 e 18,3:10.000 nascimentos vivos por ano (**Tabela 1**). Características das gestantes e dos recém-nascidos com TC descartada e confirmada encontram-se descritas na **Tabela 2**.

A prevalência de anticorpos IgG para *T. gondii* nas gestantes foi calculada com base nos resultados dos últimos três anos do estudo. Nesse período, foram incluídas 4.060 gestantes, sendo 1.055 com presença de IgG anti-*T. gondii* ao primeiro exame. Portanto, a prevalência de infecção toxoplásmica prévia nessa parcela da amostra de gestantes foi de 26% (IC95% 24-27%).

Análise do período pré-natal

O rastreamento pré-natal foi realizado em todas as gestantes. Durante os 16 anos do estudo foram identificadas 98 gestações com risco de TC conforme os critérios estabelecidos (toxoplasmose recente na gestação), entre as quais nove casos abandonaram o seguimento, sendo incluídos na amostra 89 casos com risco de TC. Entre os 89 recém-nascidos com risco de TC que foram acompanhados, o diagnóstico foi descartado em 67 e confirmado em 22 casos, configurando uma taxa de transmissão vertical de 25% (IC95% 16% a 34%). As taxas de transmissão vertical foram crescentes a cada trimestre da gestação (**Tabela 3**).

Entre as 24 gestantes (27%) que realizaram amniocentese com PCR para *T. gondii* no líquido amniótico, uma (4%) teve pesquisa positiva. Essa infecção ocorreu no segundo trimestre e a amniocentese foi realizada com 24 semanas de gestação. Nos restantes casos com indicação, o seguimento ecográfico, em detrimento à realização de amniocentese, foi efetuado por opção materna. As ecografias pré-natais foram descritas como não tendo alterações sugestivas de infecção para TC, exceto uma, que revelou ventriculomegalia.

Tabela 1. Prevalência de toxoplasmose congênita e casos sintomáticos, em 39.585 nascimentos vivos em um hospital de nível II da região interior centro de Portugal, entre os anos 2000 e 2015.

Ano	Toxoplasmose congênita (n)	Casos sintomáticos (n)	Nascidos vivos (n)	Prevalência de toxoplasmose congênita (por 10.000 nascidos vivos)	Toxoplasmose congênita sintomática (por 10.000 nascidos vivos)
2000	1	1	2.981	3,4	3,4
2001	0	0	2.879	0	0
2002	0	0	2.895	0	0
2003	1	1	2.824	3,5	3,5
2004	4	4	2.790	14,3	14,3
2005	5	4	2.732	18,3	14,6
2006	3	2	2.608	11,5	7,7
2007	1	1	2.485	4,0	4,0
2008	2	1	2.478	8,1	4,0
2009	1	1	2.354	4,2	4,2
2010	0	0	2.324	0	0
2011	1	0	2.354	4,2	0
2012	0	0	2.191	0	0
2013	1	1	1.958	5,1	5,1
2014	0	0	1.815	0	0
2015	2	2	1.917	10,4	10,4
Total	22	18	39.585	5,6	4,5

Tabela 2. Avaliação de associações entre características maternas e neonatais e taxa de transmissão vertical, em 89 casos de toxoplasmose aguda na gestação que foram acompanhados até a confirmação ou afastamento do diagnóstico de toxoplasmose congênita.

Característica	Toxoplasmose congênita não confirmada n=67 n (%)	Toxoplasmose congênita confirmada n=22 n (%)	p*
Pré-natal			
Sim (≥6 consultas)	57 (87)	18 (82)	0,134
Ausente/ <6 consultas	10 (12)	3 (18)	
Idade materna (anos)	30±6	27±7	0,149
Idade gestacional			
Termo	66 (99)	21 (95)	0,402
Pré-termo	1 (1)	1 (5)	
Idade gestacional mínima (semanas)	34	35	
Peso de nascimento (g)	3243±411	3199±423	
Baixo peso de nascimento	0 (0)	1 (5)	0,079
Peso mínimo (g)	2550	2200	
Sexo			
Masculino	35 (52)	9 (41)	0,067
Feminino	32 (48)	13 (59)	

* Teste do qui-quadrado.

Tabela 3. Caracterização da amostra quanto ao trimestre gestacional do diagnóstico sorológico de toxoplasmose na gestante e taxa de transmissão vertical.

Época do diagnóstico na gestante	Risco de toxoplasmose congênita (n)	Toxoplasmose congênita confirmada (n)	Transmissão vertical (%)
1º trimestre	43	10	10/43=23%
2º trimestre	21	5	5/21=24%
3º trimestre	25	7	7/25=28%
Total	89	22	22/89=25%

Em 31 casos (35% entre os 89 suspeitos de TC), as gestantes foram tratadas desde o momento do diagnóstico até o parto com espiramicina, não se tendo encontrado diferenças relativamente à taxa de transmissão vertical ou ao aparecimento de manifestações clínicas entre os recém-nascidos de mães tratadas e não tratadas (**Tabela 4, Figura 1**).

Avaliação dos recém-nascidos e acompanhamento

Todos os recém-nascidos com risco de TC foram avaliados ao nascimento e referenciados ao ambulatório de Neonatologia, com periodicidade de visitas estabelecida em primeiro, terceiro, sexto, nono

Tabela 4. Relação de algumas características do recém-nascido e da gestação, com a ocorrência de casos sintomáticos, em 22 recém-nascidos com toxoplasmose congênita.

Característica/ tratamento na gestação/ trimestre da infecção	Alteração na ecografia transfontanelar			Hepatomegalia e/ou elevação das transaminases			Retinocoroidite		
	Sim n=15 n (%)	Não n=7 n (%)	p*	Sim n=7 n (%)	Não n=15 n (%)	p*	Sim n=3 n (%)	Não n=19 n (%)	p*
Sexo do recém-nascido									
Masculino	5 (33)	4 (57)	0,421	3 (43)	6 (40)	0,176	0 (0)	9 (47)	0,054
Feminino	10 (67)	3 (43)		4 (57)	9 (60)		3 (100)	10 (53)	
Idade gestacional									
Termo	15 (100)	6 (86)	0,318	6 (86)	15 (100)	0,659	3 (100)	18 (95)	0,864
Pré-termo	0 (0)	1 (14)		1 (14)	0 (0)		0 (0)	1 (5)	
Peso de nascimento									
Adequado	15 (100)	6 (86)	0,318	7 (100)	14 (93)	0,909	3 (100)	18 (95)	0,864
Baixo	0 (0)	1 (14)		0 (0)	1 (7)		0 (0)	1 (5)	
Tratamento na gestação									
Espiramicina	7 (88)	1 (14)	0,141	3 (43)	7 (47)	0,674	0 (0)	8 (62)	0,159
Não	8 (12)	6 (86)		4 (57)	8 (53)		3 (100)	11 (58)	
Soroconversão/diagnóstico									
1º trimestre	8 (53)	2 (29)	0,018	0 (0)	7 (47)		1 (33)	9 (48)	
2º trimestre	5 (33)	0 (0)		4 (57)	3 (20)	0,377	0 (0)	5 (26)	0,328
3º trimestre	2 (14)	5 (71)		3 (43)	5 (33)		2 (66)	5 (26)	

* Teste do qui-quadrado.

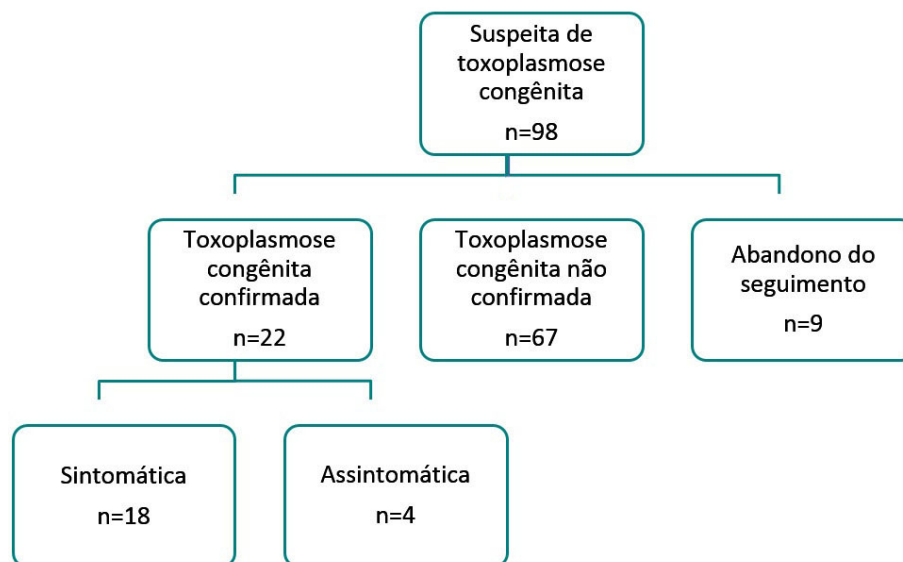


Figura 1. Fluxograma da amostra constituída por 98 gestantes com evidências de toxoplasmose adquirida na gestação.

e 12^o meses, mantendo-se em seguimento a partir dos 12 meses os casos com TC confirmada. Todos realizaram ecografia transfontanelar, otoemissões acústicas, potenciais auditivos de tronco cerebral e avaliação oftalmológica.

Dos 22 recém-nascidos, 18 eram sintomáticos: 82% (IC95% 61-93%) (**Figura 2**). Os achados clínicos foram calcificação intracraniana (n=14; 64%), hepatomegalia e/ou elevação das transaminases (n=7; 32%), retinocoroidite (n=3; 14%), trombocitopenia (n=2; 9%), hidrocefalia (n=1; 5%) e atraso motor com espasticidade (n=1; 5%). As alterações na ecografia transfontanelar foram mais frequentes quando a infecção materna tinha sido documentada no primeiro e segundo trimestres em comparação com o terceiro (p=0,018). A presença de retinocoroidite e a alteração de enzimas hepáticas e/ou hepatomegalia não tiveram associação com o trimestre da infecção materna (**Tabela 4**).

Não foi encontrada associação entre presença de retinocoroidite e alterações cerebrais visualizadas pela ecografia transfontanelar. Dos três recém-nascidos em que foi detectada retinocoroidite, um estava entre os 15 recém-nascidos com alterações na ecografia transfontanelar e dois estavam entre os sete sem alterações de imagem cerebral (p=0,163).

A TC definida por IgM específica positiva ao nascimento ocorreu em seis recém-nascidos (27%), sendo que um deles era o mesmo caso em que a PCR no líquido amniótico foi positiva. Os restantes casos com TC confirmada revelaram persistência de positividade de IgG específica aos 12 meses de vida. No grupo assintomático (n=4), o diagnóstico baseou-se na IgM positiva ao nascimento.

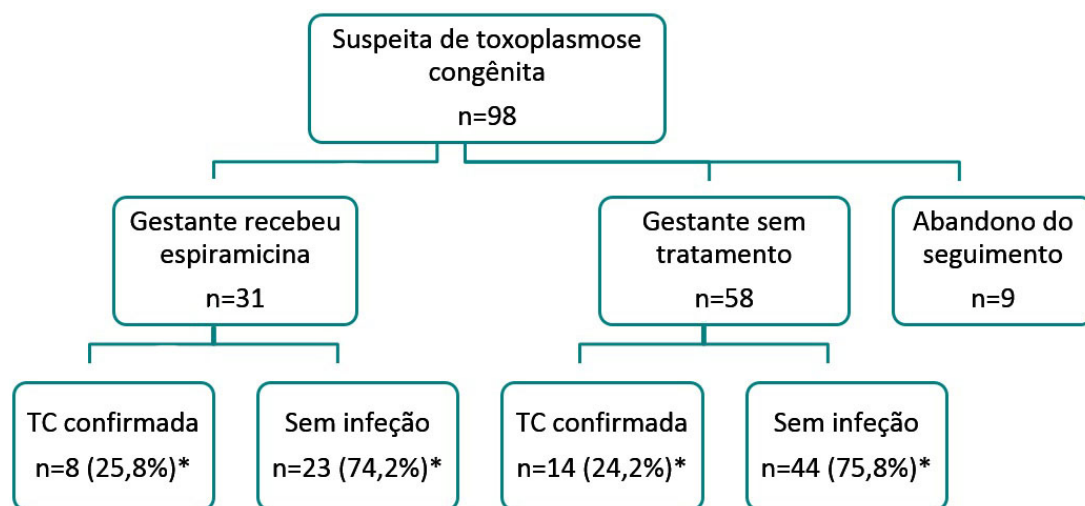
Tratamento e efeitos adversos

Todos os lactentes com TC receberam tratamento apropriado com pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico desde o primeiro até ao 12^o mês de vida. Os efeitos adversos durante o tratamento incluíram a neutropenia ligeira (1001-1499 células/mm³): três casos (14%); e a trombocitopenia ligeira (plaquetas 101.000-140.000/mm³): um caso (5%). Esses achados foram transitórios, regredindo com o aumento da dose diária de ácido folínico e interrupção temporária do tratamento.

DISCUSSÃO

Prevalência de TC

A prevalência de TC, de 5,6:10.000 nascidos vivos, foi superior à geralmente reportada na Europa (1-3:10.000 nascidos vivos) e na América do Norte (1:10.000 nascidos vivos) [6, 10, 12, 13], mas inferior à reportada no Brasil (em torno de 10 por 10.000 nascidos vivos) [24-29]. Como o estudo foi realizado em um serviço de referência para gestantes de alto risco, seria de esperar que a prevalência fosse alta. Por outro lado, a grande variação na prevalência, verificada no decorrer dos anos, chama atenção para a importância de um tamanho amostral suficiente, como o do presente estudo, para estimar com suficiente precisão a prevalência de eventos que, sob o ponto de vista epidemiológico, são considerados raros.



* Qui-quadrado: p=0,862.

Figura 2. Desfecho dos casos de toxoplasmose aguda durante a gestação, conforme o tratamento da gestante.

Período pré-natal

Como as manifestações clínicas na gestação são escassas e podem passar despercebidas, o rastreo sorológico sistemático durante a gravidez é importante, particularmente em países como Portugal, em que a imuno-reatividade nas mulheres em idade reprodutiva é baixa, porém a prevalência na população em geral ainda se encontra em um nível que resulta em elevado risco de soroconversão na gravidez [31].

O diagnóstico de infecção por *T. gondii* e o tratamento antiparasitário apropriado são medidas que podem reduzir a transmissão e a gravidade do acometimento fetal, o que justifica o rastreo sorológico de todas as gestantes [2, 32-34]. Entretanto, em até 18% dos casos podem ocorrer testes falsos negativos, impedindo o diagnóstico correto de infecção aguda [34, 35].

Na presente amostra, embora o rastreo sorológico pré-natal tenha sido realizado em todas as gestações, apenas foi instituída terapêutica em 35% dos casos. Não se estudou o motivo pelo qual houve baixa aderência ao tratamento nas gestantes, se por motivos de aconselhamento médico, se por opção materna.

A amniocentese está recomendada em alguns casos com infecção aguda na gestação comprovada sorologicamente, para confirmar infecção fetal. A amniocentese deve ser realizada nos casos em que é segura e possível a partir das 18 semanas de gestação [4, 36]. Em alguns estudos, a amniocentese foi realizada em cerca de 60% das gestações com evidência de infecção aguda, enquanto que na nossa amostra este exame foi realizado em apenas 27%. A ecografia fetal seriada deve ser realizada nas gestantes com suspeita ou diagnóstico de infecção congênita por *T. gondii* [4]. No nosso trabalho, na maioria dos casos, o seguimento ecográfico, em detrimento à realização de amniocentese, foi efetuado por opção materna.

A taxa de transmissão vertical da amostra foi 25% considerando todos os trimestres, tendo variado em outros trabalhos entre 13% e 79% [12, 26, 33-47]. O risco de infecção fetal aumentou proporcionalmente com a idade gestacional, fato bastante documentado na literatura, demonstrando que a aferição da época da infecção materna foi adequada no presente estudo.

Prusa et al. [12] demonstraram que o tratamento na gestação influenciou a transmissão vertical. Instituinto tratamento com espiramicina até as 16 semanas de gestação e tratamento posterior de acordo com o resultado da PCR no líquido amniótico (se negativo, mantinham espiramicina, se desconhecido ou positivo, iniciavam pirimetamina, sulfadiazina e ácido fólico durante quatro semanas, alternando por igual período

com espiramicina), a taxa de transmissão vertical foi reduzida para menos de 10%. Outros esquemas de tratamento foram associados a taxas de transmissão vertical de 20% e, na ausência de qualquer tratamento, a taxa foi de 50% [12]. Um estudo português com base em amostras de todo o país (67% da região centro) caracterizou o *T. gondii* de forma molecular e quanto à sua virulência, tendo observado que 67% das estirpes eram classificadas como tipo II tanto para Sag2 como por procedimentos microssatélite, o que se revelou, quanto à distribuição genotípica, semelhante a outros estudos europeus e norte-americanos. Quanto à inoculação no camundongo, a taxa de virulência *in vivo* foi baixa (15%), também semelhante à observada em outros trabalhos [49]. Esse fato pode explicar a taxa de transmissão global de 25%, relativamente inferior à descrita em outros estudos [12, 26, 33-47].

A influência do tratamento na gestação ainda é controversa, pois alguns estudos não encontraram redução do risco de infecção fetal com o tratamento materno [49-51], enquanto outros demonstraram benefício [52-54]. O tratamento da gestante com pirimetamina e sulfadiazina (mais o ácido fólico) é mais efetivo do que o realizado apenas com espiramicina na redução do risco de manifestações clínicas na criança infectada. Esse tratamento completo, que atravessa a barreira placentária, é indicado quando a infecção fetal é confirmada ou altamente suspeita [2, 3, 52-54]. Entretanto, a espiramicina, mesmo não atravessando a placenta, pode reduzir a gravidade da infecção fetal por atrasar a passagem transplacentária do *T. gondii* e, dessa forma, permitir a maturação do sistema imunitário do feto [55, 56]. No nosso trabalho, não se encontrou relação estatisticamente significativa entre a realização de tratamento pré-natal e a infecção congênita comprovada.

A grande maioria das grávidas fez acompanhamento pré-natal adequado, não tendo havido diferenças entre o grupo de TC confirmada e TC não confirmada. No grupo com TC confirmada não houve significativamente maior número de prematuros ou recém-nascidos com menor peso de nascimento.

Período pós-natal

Constatamos uma alta taxa de casos sintomáticos (82%). A prevalência de casos sintomáticos (4,5:10.000 nascidos vivos) foi superior à relatada em trabalhos europeus e americanos (24-40%) [6, 10, 15, 16] e deveu-se principalmente à presença de calcificações cerebrais. Este fato pode ser explicado por diferenças na investigação complementar realizada, lembrando

que a presença de calcificações intracranianas ao nascer é independente do tratamento feito no recém-nascido, ao contrário do surgimento de lesões oculares, que pode ser mais tardio.

Nos recém-nascidos e lactentes sintomáticos a apresentação clínica pode ser na forma neurológica/ocular e/ou sistêmica, generalizada. As lesões do sistema nervoso central resultam da infecção fetal nos primeiros trimestres, e o recém-nascido pode apresentar calcificações cerebrais, convulsões, hidrocefalia ou microcefalia, microftalmia e retinocoroidite, entre outras lesões menos frequentes. Na presente casuística, as alterações na ecografia transfontanelar foram mais frequentes quando a infecção foi diagnosticada no primeiro e segundo trimestre, o que é compatível com dados publicados. A forma sistêmica caracteriza-se por hepatomegalia, esplenomegalia, hiperbilirrubinemia com aumento da fração direta, linfonodomegalia, trombocitopenia, anemia, retinocoroidite e alterações no líquido cefalorraquidiano, e é menos frequente do que a forma neurológica [2, 33].

Estudos publicados demonstraram que as calcificações intracranianas estavam presentes em 10-100% e a retinocoroidite em 60-80% [1, 26, 33-47]. Na presente amostra, calcificação intracraniana ocorreu em 64% e retinocoroidite em 14%. A literatura reporta hidrocefalia/dilatação dos ventrículos cerebrais em 6-21% das crianças [46, 57], tendo ocorrido neste estudo em 5% dos lactentes com TC. As manifestações oculares não são tão dependentes da idade gestacional em que ocorre a infecção fetal, podendo haver casos graves de retinocoroidite em infecções adquiridas na segunda metade da gravidez [56, 57]. Isto está de acordo com os presentes resultados, visto que não se encontraram diferenças quanto a este achado e o momento da infecção congênita, ressaltando que a retinocoroidite foi pouco frequente na nossa amostra, principalmente se comparada a estudos sul-americanos. Tendo em vista que os exames oftalmológicos foram realizados em todos os casos no período neonatal e os lactentes foram reavaliados até os 12 meses independentemente do resultado anterior, é possível que a baixa ocorrência de retinocoroidite seja resultante da menor agressividade da estirpe de *T. gondii* prevalente em Portugal, como descrito por Vilares et al. [48], e as lesões oculares sejam comparáveis às de outras crianças europeias, menos frequentes e mais leves do que no Brasil [45, 57].

Fatores de risco associados ao desenvolvimento de retinocoroidite incluem o sexo feminino e o atraso da instituição do tratamento materno após a soroconversão. É descrita associação entre a

presença de retinocoroidite e de calcificações intracranianas [33, 41, 42], porém essa associação não foi encontrada neste estudo. Microftalmia e estrabismo são achados oculares da TC descritos na literatura, mas não foram encontrados na nossa amostra [26, 41-47, 57-59]. Os lactentes assintomáticos ao nascimento podem evoluir sem sequelas de infecção ou desenvolver, em meses a anos após o nascimento, estrabismo, retinocoroidite, atraso do desenvolvimento psicomotor, hidrocefalia, convulsões e déficit auditivo. Um dos benefícios do tratamento precoce é diminuir a prevalência e gravidade destas sequelas [2, 33, 42]. Talvez a pouca ocorrência de sequelas surgidas após o nascimento, nesta amostra, seja devida à instituição em tempo adequado do tratamento no recém-nascido.

No presente estudo, a taxa de positividade da IgM anti-*T. gondii* (27%) ao nascimento foi inferior à de outros estudos (50-75%) [2, 26, 60]. Esse fato pode ser devido à pouca sensibilidade do teste utilizado, ou à ocorrência mais frequente de casos em que a infecção materna foi no primeiro trimestre da gestação, uma vez que a IgM no recém-nascido tende a negatizar quando decorre um tempo mais longo entre a infecção e o parto [61]. Já a presença de IgG anti-*T. gondii* em amostra sanguínea de recém-nascido não se traduz necessariamente em infecção congênita, dado que os anticorpos maternos IgG atravessam a barreira placentária passivamente, podendo persistir na circulação do filho durante um ano. Por este motivo, deve-se continuar examinando amostras seriadas do lactente, para confirmar ou descartar a infecção congênita [25, 47].

Entre os efeitos adversos do tratamento da toxoplasmose, o mais frequente é a neutropenia causada pela mielotoxicidade da pirimetamina [2]. Nesta amostra esse achado foi transitório e observado em 14% dos casos.

Limitações e conclusões

A prevalência de TC está provavelmente subestimada para a amostra estudada, pois não se consideraram os abortos e natimortos. Os nossos dados sugerem a necessidade de aprofundar o motivo pelo qual houve uma baixa aderência ao tratamento pré-natal, bem como o motivo que levou as gestantes a recusar a amniocentese.

Como todo estudo observacional, este estudo está sujeito a vieses. Um ensaio randomizado controlado incluindo gestantes com e sem tratamento poderia fornecer um impacto estatístico maior, mas não pode

ser realizado por razões éticas. Embora ainda existam conclusões divergentes quanto à eficácia dos possíveis tratamentos, as evidências disponíveis já tornam eticamente incorreto um estudo desse tipo.

A prevalência de TC foi superior à reportada em geral em outros países da Europa. A prevalência de calcificações intracranianas foi maior do que a descrita na literatura, enquanto que a de retinocoroidite e estrabismo foi menor. É possível que a pouca ocorrência de sequelas oculares surgidas após o nascimento seja devida ao início precoce do tratamento nos recém-nascidos infectados, assim como à cepa de *T. gondii* menos virulenta prevalente em Portugal. As alterações cerebrais nos recém-nascidos foram mais frequentes nas infecções de primeiro trimestre. Não houve diferença na taxa de transmissão vertical e na ocorrência de manifestações clínicas entre os recém-nascidos cujas mães receberam espiramicina na gestação e as que não receberam tratamento. É possível que a implementação da terapêutica materna com

base nas mais recentes diretrizes sobre toxoplasmose gestacional e congênita diminuísse a morbidade das crianças com TC na população estudada.

NOTAS

Apoio financeiro

Este estudo não recebeu apoio financeiro de fontes externas.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesses relevantes ao conteúdo deste estudo.

Contribuições dos autores

Todos os autores fizeram contribuições substanciais para concepção, ou delineamento, ou aquisição, ou análise ou interpretação de dados; e redação do trabalho ou revisão crítica; e aprovação final da versão para publicação.

Disponibilidade dos dados e responsabilidade pelos resultados

Todos os autores declaram ter tido total acesso aos dados obtidos e assumem completa responsabilidade pela integridade destes resultados.

REFERÊNCIAS

1. Bischoff AR, Friedrich L, Cattan JM, Uberti FAF. Incidence of Symptomatic Congenital Toxoplasmosis During Ten Years in a Brazilian Hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(12):1313-6. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001307>
2. Remington JS, McLeod R, Tulliez P. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ., eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, Volume 31, 6th edition. United States of America: Saunders Elsevier; 2006: 947-1091. <https://doi.org/10.1016/B0-72-160537-0/50033-5>
3. McAuley JB, Boyer K, Remington JS, McLeod R. Toxoplasmosis. In: Feigin RD, Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL., eds. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 6th edition. United States of America: Elsevier; 2009:2954-71.
4. Moncada PA, Montoya JG. Toxoplasmosis in the fetus and newborn: an update on prevalence, diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10:815-28. <https://doi.org/10.1586/eri.12.58>
5. Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2008;47: 554-66. <https://doi.org/10.1086/590149>
6. Guerina NG, Hsu HW, Meissner HC, Maguire JH, Lynfield R, Stechenberg B, Abrams I, Pasternack MS, Hoff R, Eaton RB, Grady GF. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. The New England Regional *Toxoplasma* Working Group. *N Engl J Med*. 1994;330(26):1858-63. <https://doi.org/10.1056/NEJM199406303302604>
7. Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R, SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 2007;369:115-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60072-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60072-5)
8. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet*. 1999;353:1829-33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)08220-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)08220-8)
9. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet*. 2004;363:1965-76. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16412-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16412-X)
10. Villena I, Ancelle T, Delmas C, Garcia P, Brezin AP, Thulliez P, Wallon M, King L, Goulet V, Toxosurv network and National Reference Centre for Toxoplasmosis. Congenital toxoplasmosis in France in 2007: first results from a national surveillance system. *Euro Surveill*. 2010;15:19600. <https://doi.org/10.2807/ese.15.25.19600-en>
11. Varela IS, Canti IC, Santos BR, Coppini AZ, Argondizzo LC, Tonin C, Wagner MB. Prevalence of acute toxoplasmosis infection among 41,112 pregnant women and the mother-to-child transmission rate in a public hospital in South Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104:383-8. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000200037>
12. Prusa AR, Kasper DC, Pollak A, Gleiss A, Waldhoer T, Hayde M. The Austrian Toxoplasmosis Register, 1992-2008. *Clin Infect Dis*. 2015;60:e4-10. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu724>

13. Stagni L, Romano MA, Romano A, Magli A, Briganti F, Del Pezzo MA, Buffolano W. Prenatal screening for congenital toxoplasmosis in Campania: preliminary report on activities and results. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104:374-7. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000200035>
14. Gilbert R, Tan HK, Cliffe S, Guy E, Stanford M. Symptomatic toxoplasma infection due to congenital and postnatally acquired infection. *Arch Dis Child*. 2006;91:495-8. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.088385>
15. Lebech M, Andersen O, Christensen NC, Hertel J, Nielsen HE, Peitersen B, Rechner C, Larsen SO, Nørgaard-Pedersen B, Petersen E. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. Danish Congenital Toxoplasmosis Study Group. *Lancet*. 1999;353:1834-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)11281-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)11281-3)
16. Aspöck H. Prevention of congenital toxoplasmosis in Austria. *Arch Pediatr*. 2003;10:16-7.
17. Antoniou M, Tzouvali H, Sifakis S, Galanakis E, Georgopoulou E, Liakou V, Giannakopoulou C, Koumantakis E, Tselentis Y. Incidence of toxoplasmosis in 5532 pregnant women in Crete, Greece: management of 185 cases at risk. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;117:138-43. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2004.03.001>
18. Nash JQ, Chissel S, Jones J, Warburton F, Verlander NQ. Risk factors for toxoplasmosis in pregnant women in Kent, United Kingdom. *Epidemiol Infect*. 2005;133:475-83. <https://doi.org/10.1017/S0950268804003620>
19. Hung CC, Fan CK, Su KE, Sung FC, Chiou HY, Gil V, da Conceicao dos Reis Ferreira M, de Carvalho JM, Cruz C, Lin YK, Tseng LF, Sao KY, Chang WC, Lan HS, Chou SH. Serological screening and toxoplasmosis exposure factors among pregnant women in the Democratic Republic of São Tome and Principe. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101:134-9. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2006.04.012>
20. Liu Q, Wei F, Gao S, Jiang L, Lian H, Yuan B, Yuan Z, Xia Z, Liu B, Xu X, Zhu XQ. Toxoplasma gondii infection in pregnant women in China. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009;103:162-6. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2008.07.008>
21. Portugal. Serviço Nacional de Saúde. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional para a Vigilância da Gravidez de Baixo Risco [Internet]. [cited September 7, 2018]. Available from: <https://www.dgs.pt/em-destaque/programa-nacional-para-a-vigilancia-da-gravidez-de-baixo-risco.aspx>
22. Portugal. Serviço Nacional de Saúde. Direção-Geral da Saúde. Exames laboratoriais na Gravidez de Baixo Risco. [Cited September 7, 2018]. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0372011-de-30092011.aspx>
23. Lito D, Francisco T, Salva I, Tavares MI, Oliveira R, Neto MT. Análise das Serologias para Infecções do Grupo TORCH e do Rastreamento para Streptococcus do Grupo B na População de Grávidas de uma Maternidade. *Acta Med Port*. 2013;26(5):549-54.
24. Lago EG, Carvalho RL, Jungblut R, Silva VB, Fiori RM. Screening for Toxoplasma gondii antibodies in 2,513 consecutive parturient women and evaluation of newborn infants at risk for congenital toxoplasmosis. *Sci Med*. 2009;19:27-34.
26. Costa FF, Gondim APS, Lima MB, Braga JU, Souza Vieira LJE, Araujo MAL. Preventive behavior for toxoplasmosis in pregnant adolescents in the state of Ceara, Brazil. *BMC Public Health*. 2012;12:73. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-73>
28. Bichara CNC, Canto GAC, Tostes CL, Freitas JJS, Carmo EL, Póvoa MM, Silveira EC. Incidence of congenital toxoplasmosis in the City of Belém, State of Pará, Northern Brazil, determined by a neonatal screening program: preliminary results. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45:122-4. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822012000100024>
29. Dubey JP, Lago EG, Gennar SM, Su C, Jones JL. Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology. *Parasitology*. 2012;139:1375-424. <https://doi.org/10.1017/S0031182012000765>
30. Desmonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med*. 1974;290:1110-6. <https://doi.org/10.1056/NEJM197405162902003>
31. Naoi K, Yano A. A theoretical analysis of the relations between the risk of congenital toxoplasmosis and the annual infection rates with a convincing argument for better public intervention. *Parasitol Int*. 2002;51:187-94. [https://doi.org/10.1016/S1383-5769\(02\)00009-0](https://doi.org/10.1016/S1383-5769(02)00009-0)
32. Lebech M, Joynson DHM, Seitz HM, Thulliez P, Gilbert RE, Dutton GN, Ovlisen B, Petersen E. Classification system and case definitions of Toxoplasma infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996;15:799-805. <https://doi.org/10.1007/BF01701522>
33. McLeod R, Kieffer F, Sautter M, Hosten T, Pelloux H. Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104:320-44. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000200029>
34. Prusa AR, Hayde M, Pollak A, Herkner KR, Kasper DC. Evaluation of the liaison automated testing system for diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19:1859-63. <https://doi.org/10.1128/CVI.00489-12>
35. Jaisson-Hot I, Wallon M, Kurdi M, Thulliez P, Kahi S, Cozon G, Peyron F. Congenital toxoplasmosis. Transitory negative serology. *Presse Med*. 2001;30(20):1001-4
36. Prusa AR, Kasper DC, Pollak A, Olischar M, Gleiss A, Hayde M. Amniocentesis for the detection of congenital toxoplasmosis: results from the nationwide Austrian prenatal screening program. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:191.e1-8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.09.018>
37. Campello Porto L, Duarte EC. Association between the risk of congenital toxoplasmosis and the classification of toxoplasmosis in pregnant women and prenatal treatment in Brazil, 1994-2009. *Int J Infect Dis*. 2012;16:e480-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.01.016>
38. Hotop A, Hlobil H, Gross U. Efficacy of rapid treatment initiation following primary Toxoplasma gondii infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1545-52. <https://doi.org/10.1093/cid/cis234>

39. Wallon M, Peyron F, Cornu C, Vinault S, Abrahamowicz M, Kopp CB, Binquet C. Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1223-31. <https://doi.org/10.1093/cid/cit032>
40. Rodrigues IMX, Costa TL, Avelar JB, Amaral WN, Castro AM, Avelino MM. Assessment of laboratory methods used in the diagnosis of congenital toxoplasmosis after maternal treatment with spiramycin in pregnancy. *BMC Infect Dis*. 2014;14:349. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-349>
42. Sáfyadi MAP, Berezin EN, Farhat CK, Carvalho ES. Clinical presentation and follow up of children with congenital toxoplasmosis in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2003;7:325-33. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702003000500007>
43. Carvalheiro CG, Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Souza CBS, Maciel LMZ. Incidence of congenital toxoplasmosis estimated by neonatal screening: relevance of diagnostic confirmation in asymptomatic newborn infants. *Epidemiol Infect*. 2005;133:485-549. <https://doi.org/10.1017/S095026880400353X>
44. Lago EG, Neto EC, Melamed J, Rucks AP, Presotto C, Coelho JC, Parise C, Vargas PR, Goldbeck AS, Fiori RM. Congenital toxoplasmosis: late pregnancy infections detected by neonatal screening and maternal serological testing at delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007;21:525-31. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2007.00869.x>
45. Melamed J. Contributions to the history of ocular toxoplasmosis in Southern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104:358-63. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000200032>
46. Vasconcelos-Santos DV, Azevedo DOM, Campos WR, Oréfyce F, Queiroz-Andrade GM, Carellos EV, Castro Romanelli RM, Januário JN, Resende LM, Martins-Filho OA, de Aguiar Vasconcelos Carneiro AC, Almeida Vitor RW, Caiaffa WT; UFMG Congenital Toxoplasmosis Brazilian Group. Congenital toxoplasmosis in southeastern Brazil: results of early ophthalmologic examination of a large cohort of neonates. *Ophthalmology*. 2009;116:2199-205. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.04.042>
48. Vilares A, Gargaté MJ, Ferreira I, Martins S, Gomes JP. Molecular and virulence characterization of *Toxoplasma gondii* strains isolated from humans in Portugal. *Parasitol Res*. 2017;116(3):979-85. <https://doi.org/10.1007/s00436-017-5374-5>
49. Thiebaut R, Leproust S, Chene G, Gilbert R, [The Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis Study Group]. Effectiveness of treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients data. *Lancet*. 2007;369:115-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60072-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60072-5)
50. Chêne G, Thiébaut R. Options for clinical trials of pre and post-natal treatments for congenital toxoplasmosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(2):299-304. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000200025>
51. Di Mario S, Basevi V, Gagliotti C, Spetoli D, Gori G, D'Amico R, Magrini N. Prenatal education for congenital toxoplasmosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 10. Art. No.: CD006171. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006171.pub4>
52. Paquet C, Yudin MH, Allen VM, Bouchard C, Boucher M, Caddy S, Castillo E, Money DM, Murphy KE, Ogilvie G, van Schalkwyk S. Toxoplasmosis in pregnancy, prevention, screening, and treatment. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35(1 e Suppl A):S1-S7.
53. Wallon M, Peyron F, Cornu C, Vinault S, Abrahamowicz MC, BonithonKopp C, Binquet C. Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Infect Dis*. 2013;56(9):1223-31. <https://doi.org/10.1093/cid/cit032>
54. Hotop A, Hlobil H, Gross U. Efficacy of rapid treatment initiation following primary *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2012;54(11):1545-52. <https://doi.org/10.1093/cid/cis234>
55. van de Schoondermark Ven E, Camps W, Eskes T, Meuwissen J, Galama J. Effectiveness of spiramycin for treatment of congenital *Toxoplasma gondii* infection in rhesus monkeys. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38:1930-6. <https://doi.org/10.1128/AAC.38.9.1930>
56. van de Schoondermark Ven E, Melchers W, Galama J, Camps W, Eskes T, Meuwissen J. Congenital toxoplasmosis: an experimental study in rhesus monkeys for transmission and prenatal diagnosis. *Exp Parasitol*. 1993;77:200-11. <https://doi.org/10.1006/expr.1993.1077>
57. Rodrigues LMX, Castro AM, Gomes MBF, Amaral WN, Avelino MM. Congenital toxoplasmosis: evaluation of serological methods for detection of anti *Toxoplasma gondii* IgM and IgA antibodies. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104:434-40. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000300006>
58. Gilbert R, Freeman K, Lago EG, Bahia-Oliveira LM, Tan HK, Wallon M, Buffolano W, Stanford MR, Petersen E; European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT). Ocular Sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(8):e277. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000277>
59. Kieffer F, Wallon M, Garcia P, Thulliez P, Peyron F, Franck J. Risk factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:27-32. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318134286d>
60. Lebech M, Andersen O, Christensen NC, Hertel J, Nielsen HE, Peitersen B, Rechnitzer C, Larsen SO, Nørgaard-Pedersen B, Petersen E. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. *Lancet*. 1999;353:1834-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)11281-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)11281-3)
61. Lago EG, Oliveira AP, Bender AL. Presence and duration of anti-*Toxoplasma gondii* immunoglobulin M in infants with congenital toxoplasmosis. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(4):363-9. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2013.12.00> 