



ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária
Dissertação de Mestrado

A TOXOPLASMOSE CONGÉNITA NA EUROPA: UM DESAFIO DE PROMOÇÃO DA SAÚDE

Chloé Anabela Pardelinha

Coimbra, dezembro de 2025





ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária
Dissertação de Mestrado

A TOXOPLASMOSE CONGÉNITA NA EUROPA: UM DESAFIO DE PROMOÇÃO DA SAÚDE

Coimbra, dezembro de 2025

Chloé Anabela Pardelinha

Constituição do Júri
Presidente do Júri: Professora Doutora Anabela
Maduro de Almeida Francisco

Trabalho realizado sob a orientação da:
Professora Doutora Sofia Ferreira Anastácio

Arguente: Professor Doutor Gonçalo Daniel Dos
Santos Frouco

Orientador: Professora Doutora Sofia Ferreira
Anastácio



Dissertação do Estágio Curricular do Ciclo de Estudo Conducente ao Grau de Mestre em Medicina
Veterinária da EUVG



AGRADECIMENTOS

Gostaria, em primeiro lugar, de expressar minha profunda gratidão à minha orientadora, a Professora Doutora Sofia Ferreira Anastácio pelo apoio constante, conselhos esclarecidos conferidos em mim ao longo do meu percurso académico. Experiência, gentileza e sua compreensão foram pilares essenciais para a realização deste trabalho.

Agradeço também aos membros do Júri, por terem aceitado avaliar este trabalho e por seus valiosos comentários e sugestões que contribuíram para o enriquecimento desta tese. Gostaria também de agradecer à EUVG pelo seu ensino, pois graças a esta escola pude realizar o meu sonho e me tornar a pessoa que eu desejava ser.

Um agradecimento especial à minha família pelo seu apoio inabalável, sua paciência e seu amor que me permitiram completar esses 6 anos sem falhar. À minha mãe, que foi meu pilar, sua força me permite avançar. Apesar das provas que nos aguardam, meu trabalho será sempre uma homenagem à sua força.

Aos meus amigos que me apoiaram, me deram força e me ajudaram durante todos esses anos. Sem eles, a vida em Portugal não teria sido tão incrível e cheia de sonhos.

Gostaria de agradecer ao Théo, meu colega de casa, sem o qual eu não estaria aqui. Você foi meu pilar durante todos esses anos de estudos, cheios de alegrias e lágrimas. Este é apenas o começo de nosso caminho, mas estou feliz por tê-lo começado com você.



ÍNDICE GERAL

LISTA DAS ABREVIATURAS	vi
A TOXOPLASMOSE CONGÉNITA NA EUROPA: UM DESAFIO DE PROMOÇÃO DA SAÚDE	1
RESUMO	2
ABSTRACT	3
INTRODUÇÃO	4
1. CICLO BIOLÓGICO E EPIDEMIOLOGIA DE TOXOPLASMA GONDII	4
1.1. CICLO BIOLÓGICO	5
1.1.1 FASE SEXUADA NO HOSPEDEIRO DEFINITIVO	5
1.1.2 FASE ASSEXUADA EM TODOS OS HOSPEDEIROS	6
1.1.3 FASE EXTERNA NO MEIO AMBIENTE	7
1.2. VIAS DE TRANSMISSÃO	7
1.2.1 HORIZONTAL PELA INGESTÃO DE OOCISTOS INFETANTES NO AMBIENTE	8
1.2.2 HORIZONTAL PELA INGESTÃO DE QUISTOS EM TECIDOS	8
1.2.3 VERTICAL PELA TRANSMISSÃO TRANSPLACENTÁRIA DE TAQUIZOÍTOS	8
1.2.4 VIA IATROGÊNICA	9
1.3 EPIDEMIOLOGIA	10
1.3.1 DISTRIBUIÇÃO NOS MEIOS URBANOS E RURAIS	10
1.3.2 DISTRIBUIÇÃO DOS HOSPEDEIROS INTERMEDIÁRIOS	10
1.3.3 TOXOPLASMOSE CONGÉNITA	11
1.3.4 EM FRANÇA	13
2. DIAGNOSTICAR, PREVENIR E MONITORIZAR A TOXOPLASMOSE	14
2.1 GENÉTICA	14
2.2 A TOXOPLASMOSE	15

2.2.1 A TOXOPLASMOSE FELINA	15
2.2.2 A TOXOPLASMOSE MATERNA	16
2.2.3 A TOXOPLASMOSE FETAL	16
2.2.4 A TOXOPLASMOSE NEONATAL	17
2.3 DIAGNÓSTICO DE TOXOPLASMOSE CONGÉNITA	17
2.3.1 DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO	18
2.3.2 DIAGNÓSTICO PRENATAL	19
2.3.3 DIAGNÓSTICO NEONATAL	19
2.4 TRATAMENTO	20
2.5 MEDIDAS HIGIÊNICO-DIETÉTICAS	20
2.5.1 CARNE E OUTROS PRODUTOS COMESTÍVEIS	20
2.5.2 PRÁTICAS AMBIENTAIS	21
2.5.3 PRECAUÇÃO COM OS GATOS	21
2.6 EDUCAÇÃO	21
2.7 ONE HEALTH	22
CONCLUSÃO	24
BIBLIOGRAFIA	II

LISTA DE ABREVIATURAS:

CST1: Cystatin-SN

Elisa: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

IgA: Immunoglobulin A

IgG: Immunoglobulin G

IgM: Immunoglobulin M

MAT: Modified Agglutination Test

STAT: Signal Transducers and Activators of Transcription

A TOXOPLASMOSE CONGÉNITA NA EUROPA: UM DESAFIO DE PROMOÇÃO DA SAÚDE

Chloé Anabela Pardelinha ^a, Sofia Ferreira Anastácio ^{ab}

^aDepartamento de Medicina Veterinária, Escola Universitária Vasco da Gama, Av. José R. Sousa Fernandes 197, Campus Universitário- Bloco B, Lordemão, 3020-210, Coimbra, Portugal
(chloepardelinha@gmail.com)

^b Centro de Investigação Vasco da Gama (CIVG), Escola Universitária Vasco da Gama (EUVG), Av. José R. Sousa Fernandes 197, Campus Universitário- Bloco B, Lordemão, 3020-210, Coimbra, Portugal
(sofia.anastacio@euvvg.pt)



RESUMO

A toxoplasmose é uma infecção parasitária causada por *Toxoplasma gondii*, um protozoário intracelular. Os gatos domésticos e selvagens desempenham um papel central no ciclo de vida do parasita, sendo os hospedeiros definitivos onde *T. gondii* completa seu ciclo sexuado e excreta oocistos infectantes nas fezes. Esta zoonose apresenta uma ocorrência mundial, estimando-se que cerca de um terço da população mundial apresenta uma toxoplasmose latente. A infecção é particularmente preocupante em mulheres grávidas, podendo causar a toxoplasmose congênita, devido à transmissão ao feto através da passagem de taquizoítos através da placenta. Nesta sequência, diversas complicações podem ocorrer dependendo da fase da gestação, como malformações congênitas, distúrbios neurológicos ou até a morte fetal ou neonatal. De forma a prevenir os riscos associados à toxoplasmose, uma educação em saúde é muito importante. No entanto, esta educação deve ser promovida por profissionais qualificados disseminando orientações baseadas em evidência científica. Assim, uma abordagem One Health é crucial, através de uma colaboração transdisciplinar necessária para avaliar, pesquisar e prevenir os desafios significativos enfrentados em relação à toxoplasmose. A vigilância das populações e a avaliação da prevalência de infecção por *T. gondii* são essenciais para uma abordagem integrada da saúde humana, animal, vegetal e ambiental.

Este trabalho visa sistematizar a informação atual disponível sobre a toxoplasmose, designadamente a toxoplasmose congênita, com uma análise na situação na Europa.

Palavras-chave: *Toxoplasma gondii*, zoonose, gato, one health, prevenção

ABSTRACT

Toxoplasmosis is a parasitic infection caused by *Toxoplasma gondii*, an intracellular protozoan. Domestic and wild cats play a central role in the parasite's life cycle, being the definitive hosts where *T. gondii* completes its sexual cycle and excretes infectious oocysts in feces. This zoonosis has a worldwide occurrence, with an estimated one-third of the global population having latent toxoplasmosis. The infection is particularly concerning in pregnant women, as it can cause congenital toxoplasmosis due to transmission to the fetus through the passage of tachyzoites across the placenta. Consequently, various complications can occur depending on the stage of pregnancy, such as congenital malformations, neurological disorders, or even fetal or neonatal death. To prevent the risks associated with toxoplasmosis, health education is very important. However, this education should be promoted by qualified professionals disseminating evidence-based guidelines. Thus, a One Health approach is crucial, through transdisciplinary collaboration necessary to assess, research, and prevent the significant challenges faced in relation to toxoplasmosis. Surveillance of populations and assessment of the prevalence of *T. gondii* infection are essential for an integrated approach to human, animal, plant, and environmental health. This work aims to systematize the current available information on toxoplasmosis, particularly congenital toxoplasmosis, with an analysis of the situation in Europe.

Keywords: *Toxoplasma gondii*, zoonosis, cat, one health, prevention

INTRODUÇÃO

Toxoplasma gondii é um protozoário eucariota unicelular pertencente ao filo Apicomplexa, subclasse Coccidia e família Sarcocystidae. Os Apicomplexa são parasitas intracelulares obrigatórios. No interior da célula hospedeira é garantida a nutrição assim como a proteção contra o sistema imunológico do hospedeiro. Estes parasitas apresentam organelos únicos numa extremidade apical da célula que intervêm no processo de invasão de células hospedeiras (Kochanowsky & Koshy, 2018). Os parasitas da família Sarcocystidae têm um ciclo de vida heteroxeno, do tipo predador - presa afetando tecidos de hospedeiros definitivos e intermediários. Durante o seu desenvolvimento, muitos destes parasitas formam quistos nos tecidos dos hospedeiros intermediários, originando uma infecção crónica e contribuindo para uma transmissão eficaz quando o hospedeiro definitivo ingere o hospedeiro intermediário (Duszynski, 2015).

Toxoplasma gondii é um dos parasitas mais polixenos tendo como potenciais hospedeiros intermediários, os animais de sangue quente, incluindo o homem. Os hospedeiros definitivos são os felídeos, incluindo assim gatos domésticos e selvagens. *T. gondii* apresenta uma distribuição mundial e tem um impacto na saúde animal e na saúde pública devido ao seu potencial zoonótico, à grande variedade de hospedeiros e à sua resistência (Tenter *et al.*, 2000).

Os estadios assexuados de parasitas semelhantes a *Toxoplasma* foram descritos pela primeira vez, no início do século XX. Nicole e Manceaux, em 1908, descreveram pela primeira vez de merozoítos de *T. gondii* (i.e., taquizoítos ou endozoítos) no baço, fígado e sangue de uma espécie de roedores (*Ctenodactylus gundi*) no norte da África. Assim, foi considerada a espécie *T. gondii* no género *Toxoplasma* (Nicole & Manceaux, 1908). Nos anos seguintes, várias espécies de *Toxoplasma* foram nomeadas de acordo com as espécies em que foram identificadas. Apenas no final da década de 1930 se concluiu que os isolados de origem animal e humana eram idênticos a *T. gondii* (Tenter *et al.*, 2000).

Este trabalho teve como objetivo compilar informação sobre *T. gondii* e a toxoplasmose congénita, contribuindo para uma melhor compreensão e abordagem das causas da doença, a partir de artigos científicos publicados sobre este tema.

1. CICLO BIOLÓGICO E EPIDEMIOLOGIA DA TOXOPLASMOSE

1.1. CICLO BIOLÓGICO

Toxoplasma gondii possui um ciclo biológico complexo, que envolve hospedeiros intermediários e definitivos, decorrendo em três fases distintas: a fase sexuada, a fase assexuada e a fase exterior no meio ambiente. Morfologicamente, os esporozoítos, taquizoítos e bradizoítos de *T. gondii* apresentam-se em forma de crescente, medindo cerca de 2 a 6 µm de largura e 4 a 8 µm de

comprimento. A extremidade anterior possui organelos secretoras designadas de complexo apical, utilizadas na invasão de novas células hospedeiras. A locomoção ocorre através de um processo chamado “motilidade por deslizamento”, um mecanismo crucial para a migração do parasita sem modificação da sua morfologia através dos tecidos, atravessando barreiras biológicas e invadindo células hospedeiras (Daher *et al.*, 2010).

O genoma de *T. gondii* é haploide, exceto durante a divisão sexuada, no hospedeiro definitivo (Halonen et Weiss, 2013).

1.1.1. FASE SEXUADA NO HOSPEDEIRO DEFINITIVO

A reprodução sexuada ocorre exclusivamente no hospedeiro definitivo. Os felídeos podem ser infectados por ingestão de quistos (bradizoítos) presentes nos tecidos de hospedeiros intermediários, ou oocistos esporulados no ambiente (Montoya & Liesenfeld, 2004). Após a ingestão, a parede dos quistos é destruída no estômago, provavelmente devido ao pH baixo e à ação de enzimas proteolíticas, ocorrendo a libertação de bradizoítos dos quistos ou esporozoítos do oocisto (Attias *et al.*, 2020). No intestino delgado, os bradizoítos e / ou esporozoítos infectam os enterócitos onde ocorre a esquizogonia. Formam-se os esquizontes durante a esquizogonia, um estadio de reprodução caracterizado por múltiplas divisões nucleares que precedem a individualização de cada célula (merozoito). Após essas divisões, inicia-se a formação do complexo de membrana interna, juntamente com o complexo apical, que inclui estruturas características típicas dos Apicomplexa. Essas estruturas citoplasmáticas organizam-se ao redor de cada núcleo, dando origem a células filhas chamadas merozoítos dentro da célula hospedeira. Quando os enterócitos se rompem, numerosos merozoítos são libertados, capazes de infectar novos enterócitos e continuar o ciclo, aumentando exponencialmente o número de parasitas (Attias *et al.*, 2020).

Entre três a quinze dias após a infecção primária em felinos, inicia-se a fase seguinte, a gametogonia, onde o parasita se diferencia em gametas masculinos (microgametas) e femininos (macrogametas) (Dubey *et al.*, 2020). Os macrogametas originam-se de um único merozoíto e têm um formato oval (8 µm de comprimento e 6 µm de largura), contendo um único núcleo. Os microgametas são formados por divisão esquizogónica, são alongados (6 µm de comprimento e 2 µm de largura); apresentam cromatina nuclear condensada, dois corpos basais, flagelos localizados na região anterior e uma mitocôndria localizada na base dos flagelos. Subsequentemente, o microgameta move-se até encontrar um macrogameta numa célula epitelial formando um oocisto imaturo. Este oocisto é libertado no lúmen intestinal do hospedeiro definitivo. O oocisto imaturo tem formato elíptico e contém um único esporoblasto no interior (Attias *et al.*, 2020).

1.1.2. FASE ASSEXUADA EM TODOS OS HOSPEDEIROS

A reprodução assexuada, ou esquizogonia, pode ocorrer em todos os hospedeiros, tanto definitivo como intermediário (Halonen & Weiss, 2013).

Ao infectar um hospedeiro intermediário, *Toxoplasma* avança para a fase de enquistamento em tecidos, permanecendo latente até ocorrer oportunidade de transmissão, via predação. Para assegurar a transmissão, o parasita dissemina-se pelo organismo, maximizando a formação de quistos sem matar o hospedeiro (Kamerkar & Davis, 2012). Para atingir este objetivo, *Toxoplasma* desenvolveu estratégias como instalar-se no citoplasma das células hospedeiras e garantir que quantidades adequadas de metabolitos sejam disponibilizadas ao parasita (Coppens & Romano, 2018).

T. gondii replica-se assexuadamente através de um processo chamado endodiogenia, onde há replicação do seu genoma haploide com divisão em duas células filhas dentro da célula mãe. Este processo difere da divisão celular eucariótica típica, pois as células filhas formam-se e separam-se enquanto a célula mãe se dissolve (Kochanowsky & Koshy, 2018). Os taquizoítos são a forma haploide de *T. gondii* que se replica rapidamente e se dissemina pelo corpo do hospedeiro, frequentemente desencadeando uma resposta imune. Em tecidos e células específicas, os taquizoítos podem transformar-se em bradizoítos, uma forma de replicação mais lenta que origina quistos. Os quistos contêm muitos bradizoítos e são capazes de se evadir à resposta imune, permitindo que *T. gondii* estabeleça uma infecção persistente ao longo da vida do hospedeiro (Kamerkar & Davis, 2012). Em humanos, *T. gondii* forma quistos e persiste principalmente no cérebro e nos músculos cardíaco e esquelético (Ferguson & Hutchison, 1987).

Os taquizoítos podem infectar todos os tipos de células nucleadas, espalham-se por todo o corpo e replicam-se a cada 6 a 8 horas num processo chamado endodiogenia. A replicação ocorre num compartimento intracelular denominado vacúolo parasitóforo, inicialmente formado através da invaginação da membrana da célula hospedeira durante a invasão. Este vacúolo evita a fusão da via endolisossomal da célula hospedeira associando-se com organelos celulares, facilitando a aquisição de nutrientes e metabólitos necessários para a replicação dos taquizoítos (Halonen & Weiss, 2013). O parasita provoca mudanças significativas na expressão génica do hospedeiro, afetando moléculas envolvidas em vias de sinalização e nas defesas imunológicas, como as vias STAT, uma proteína envolvida na regulação de vários processos celulares e a apoptose, facilitando assim a sobrevivência do parasita nas células do hospedeiro. Os taquizoítos continuam a replicar-se exponencialmente até saírem ou lisarem a célula hospedeira. Os parasitas extracelulares devem então invadir uma nova célula hospedeira rapidamente para completar outro ciclo lítico (Kochanowsky & Koshy, 2018).

Os taquizoítos podem diferenciar-se em bradizoítos, uma forma de replicação mais lenta, com uma morfologia semelhante sendo frequente em infecções crónicas. Ao contrário dos taquizoítos, os bradizoítos não rompem a célula hospedeira. Em vez disso, eles desenvolvem-se dentro de vacúolos que maturam em quistos com uma parede espessa contendo a glicoproteína parasitária CST1. Esta glicoproteína parece desempenhar um papel crucial na estabilidade e na proteção dos cistos contra a resposta imunológica do hospedeiro (Zhang *et al.*, 2001).

Os quistos em tecidos podem atingir diâmetro até 100 μm e podem conter milhares de bradizoítos. Estes quistos são predominantemente encontrados na matéria cinzenta do cérebro, no interior dos neurônios, e em tecidos musculares. Houve também identificação de quistos em órgãos como pulmão, fígado, rins entre outros. Os bradizoítos podem ser detetados no cérebro cerca de três dias após a infecção (Dubey *et al.*, 1997). Os quistos que contêm bradizoítos viáveis podem permanecer por muitos anos, possivelmente durante toda a vida do hospedeiro (Ferguson & Hutchison, 1987). Quando há uma falha do sistema imunitário do hospedeiro, os bradizoítos podem reconverter-se em taquizoítos replicantes, reativando a infecção e potencialmente causando danos graves nos tecidos, em órgãos críticos como o cérebro (Halonen & Weiss, 2013).

1.1.3. FASE EXTERNA NO MEIO AMBIENTE

No hospedeiro definitivo, após a libertação de oocistos não esporulados nas fezes, ocorre a esporogonia, em que os oocistos encontram condições aeróbicas que desencadeiam a sua maturação, ou esporulação. Durante a esporulação, o oocisto divide-se em dois esporocistos (6-8 μm cada). A maturação subsequente resulta em cada esporocisto contendo quatro esporozoítos. Estes oocistos esporulados apresentam elevada resistência às condições ambientais e podem permanecer viáveis em água ou condições secas vários meses (Attias *et al.*, 2020). Durante uma infecção primária, os gatos podem eliminar milhões de oocistos. (Kochanowsky & Koshy, 2018).

1.2. VIAS DE TRANSMISSÃO

Tanto hospedeiros definitivos quanto intermediários podem ser infectados pela ingestão de alimentos ou água contaminados com oocistos ou cistos de tecido de *T. gondii*. Além disso, em humanos, *T. gondii* pode ser transmitido da mãe para o feto (infecção congénita) e também através de transplantes de órgãos contaminados, como corações (Kochanowsky & Koshy, 2018). Existem três estádios infectantes no ciclo de vida do *T. gondii*: taquizoítos, bradizoítos encontrados em quistos e esporozoítos encontrados em oocistos esporulados (Tenter *et al.*, 2000). No entanto, o período pré-patente (ou seja, o período de tempo até a eliminação de oocistos após a infecção) varia de acordo com o estadio ingerido (Kochanowsky & Koshy, 2018). Esses estádios podem infectar tanto hospedeiros intermediários quanto definitivos, a infecção por *T. gondii* ocorrer através de diferentes vias.

1.2.1. HORIZONTAL PELA INGESTÃO DE OOCISTOS INFECTANTES NO AMBIENTE

Durante uma infecção primária, os gatos podem eliminar milhões de oocistos, sendo que a excreção ocorre por 7 até 21 dias após a infecção (Kochanowsky & Koshy, 2018). Os oocistos esporulados infectantes podem permanecer por mais de 1 ano em solo húmido e não congelado (Simon *et al.*, 2017). Verificou-se ainda que os oocistos têm capacidade de sobrevivência na água do mar por até 6 meses, indicando que ambientes marinhos costeiros podem contribuir para a infecção

através de hospedeiros transportadores (Lindsay & Dubey, 2009). Os oocistos podem manter sua viabilidade em animais filtradores como anchovas e sardinhas, permanecendo infetantes nos seus sistemas digestivos (Massie *et al.*, 2010). Os mamíferos podem ser infetados por ingestão de alimentos ou água contaminados pelas fezes de gatos com oocistos. O consumo de vegetais ou frutas crus e não lavados, assim como a ingestão de água contaminada com oocistos, representam importantes fatores de risco para os humanos (Robinson *et al.*, 2021).

A transmissão através de água contaminada não tratada ou não filtrada tem estado associada a pequenos surtos de infecção primária sintomática. Este problema parece ser característico do continente americano, pois os critérios para tratamento ou filtração da água parecem ser mais rigorosos na Europa (Kodjikian, 2010).

1.2.2. HORIZONTAL PELA INGESTÃO DE QUISTOS EM TECIDOS

Os quistos são encontrados principalmente nos músculos e no cérebro dos hospedeiros intermediários. Os gatos são infectados ao ingerir presas infectadas (roedores, aves), bem como animais selvagens carnívoros, como ursos, raposas, guaxinins. O homem pode ser infectado pela ingestão de carne contaminada, de porco, cordeiro ou outras espécies animais, crua ou com insuficiente tratamento térmico. (Halonen & Weiss, 2013).

1.2.3. VERTICAL PELA TRANSMISSÃO TRANSPLACENTÁRIA DE TAQUIZOÍTOS

A transmissão congênita ou vertical ocorre durante a toxoplasmose aguda numa mãe soronegativa (não imune), quando os taquizoítos presentes no sangue podem atravessar a placenta e infectar o feto. A transmissão do parasita da mãe para a placenta provavelmente ocorre durante a parasitemia, no início da infecção, quando a mãe ainda está assintomática. A transferência dos taquizoítos da placenta para o feto pode ser mais lenta e incerta, pois a placenta atua como um filtro, atrasando essa transferência (Nizard, 2008).

O momento da gravidez em que a mãe é infectada é um fator crucial na frequência da transmissão e na gravidade da infecção congênita (Halonen & Weiss, 2013). Estima-se que a passagem do toxoplasma através da placenta e consequente infecção do feto ocorra em cerca de 30% dos casos. O risco é mais elevado durante o último trimestre da gravidez, alcançando cerca de 70%, enquanto no primeiro trimestre é apenas de 5%. Este risco aumenta para 90% durante a última semana de gestação. A gravidade das complicações relacionadas à infecção fetal é inversamente proporcional ao risco de transmissão através da placenta. Portanto, as consequências da infecção são potencialmente mais graves quando ocorre uma infecção precoce, com risco elevado de aborto espontâneo, hidrocefalia e atraso mental, anomalias neurológicas detetadas por ultrassonografia pré-natal ou no primeiro ano de vida. No último trimestre, as taxas de transmissão são mais altas, porém a maioria desses casos é subclínica, resultando em infecções assintomáticas ou coriorretinite recorrente ao longo da vida adulta inicial, que pode causar problemas de visão e potencialmente

cegueira (Montoya & Liesenfeld, 2004). O risco de lesões oculares está presente em todas as crianças, independentemente do momento da infecção materna (Kodjikian, 2010).

Além disso, em vários hospedeiros, os taquizoítos também podem ser transmitidos pelo leite da mãe para o filho (Tenter *et al.*, 2000).

1.2.4. VIA IATROGÉNICA

A transmissão de *T. gondii* através de transplante de órgãos de um doador soropositivo para um receptor soronegativo (dador [D]+/receptor [R]–) representa também uma causa significativa de infecção em pacientes transplantados coração-pulmão, rim, fígado e pâncreas-fígado. A reativação da infecção latente no receptor (D–/R+ ou D+/R+) é o mecanismo mais comum para o surgimento da toxoplasmose em pacientes submetidos a transplante de medula óssea, células-tronco hematopoéticas e fígado, assim como em pessoas com AIDS (Montoya & Liesenfeld, 2004).

Os taquizoítos podem ser transmitidos também se forem inoculados num hospedeiro por exemplo, acidente de laboratório ou transfusão de sangue (Daher *et al.*, 2021).

Desta forma, *T. gondii* pode ser transmitido de hospedeiros definitivos para intermediários, e também de intermediários para definitivos. A importância epidemiológica das diferentes vias de transmissão ainda não é completamente compreendida. A prevalência das infecções por *T. gondii* não está restrita à presença de uma única espécie hospedeira, pois seu ciclo de vida pode persistir indefinidamente através da transmissão de cistos teciduais entre hospedeiros intermediários, mesmo na ausência de hospedeiros definitivos (Tenter *et al.*, 2000).

1.3. EPIDEMIOLOGIA

A toxoplasmose tem sido reportada em humanos em todo o mundo, estimando-se que cerca de um terço da população mundial está infectada com toxoplasmose latente. No entanto, a incidência de toxoplasmose difere, sendo que os países menos desenvolvidos apresentam uma incidência maior do que os países desenvolvidos. As regiões com maior prevalência situam-se na América Latina, partes da Europa Oriental/Central, no Médio Oriente e em partes do sudeste da Ásia e da África (Pappas *et al.*, 2009). As variações na prevalência em humanos podem ser explicadas por vários fatores, incluindo a presença e o número de gatos, o clima e hábitos culturais. O contacto direto com gatos não é necessário para a transmissão devido à persistência de oocistos no ambiente (Dabritz & Conrad, 2010). É importante realçar que a prevalência é maior em países de clima quente e húmido, pois os oocistos perdem sua virulência em ambientes secos e frios (congelação) (Massie *et al.*, 2010).

1.3.1. DISTRIBUIÇÃO NOS MEIOS URBANOS E RURAIS

A dispersão ou acumulação potencial de oocistos de *T. gondii* no ambiente depende em parte dos hábitos de defecação dos gatos. Gatos domésticos que vivem em grupo (colónias) geralmente escolhem locais comuns para defecar, embora também possam defecar noutros locais. Este padrão pode resultar em altas concentrações de oocistos infectantes, concentrados em microfocos, onde o

risco de infecção para animais e humanos é elevado (Simon *et al.*, 2017). Estudos em áreas urbanas demonstraram frequentemente a contaminação por *T. gondii* em locais como caixas de areia, parques públicos com áreas de atividades recreativas, jardins e áreas próximas a depósitos de lixo, locais frequentemente utilizados por gatos para defecar (Adeela *et al.*, 2013).

Em áreas rurais, as quintas de animais de produção são identificadas como fontes de contaminação por *T. gondii*. Um estudo realizado em várias explorações em França revelou uma alta proporção de amostras de solo contaminadas (de 37,7% a 66,3%) por *T. gondii*. Fatores como a alta densidade de gatos selvagens contribuem para a contaminação ambiental por oocistos em explorações. Esta sobreposição espacial entre hospedeiros definitivos e intermediários favorece a transmissão do parasita. Outros fatores também foram identificados na relação com a contaminação dos solos em quintas como medidas de controle de roedores, práticas de manejo, alimentação e abastecimento de água, os quais podem contribuir para a heterogeneidade da contaminação do solo entre as quintas (Simon *et al.*, 2017).

1.3.2. DISTRIBUIÇÃO DOS HOSPEDEIROS INTERMEDIÁRIOS

O consumo de carne é uma fonte importante de contaminação para o homem, especialmente no caso de consumo de carne crua ou insuficiente tratamento térmico. *T. gondii* tem uma distribuição mundial um grande impacto na saúde pública. Estima-se que *T. gondii* é responsável por aproximadamente 24% de todas as mortes associadas a agentes transmitidos por alimentos nos Estados Unidos (Guo *et al.*, 2015). Além disso, um estudo da *Global Disease Burden* em 2010 estimou que, no mundo, a toxoplasmose transmitida por alimentos foi responsável por 10,3 milhões de casos em 2010 (Torgerson *et al.*, 2015).

Estudos recentes reportam que a prevalência de *T. gondii* é menor em bovinos e aves do que em suínos e ovinos em sistemas com manejo convencional. O aumento da prevalência de *T. gondii* em animais de produção biológica é frequentemente subestimado, principalmente devido ao acesso desses animais ao ar livre (Guo *et al.*, 2015). Por exemplo, na Roménia, um estudo revelou uma seroprevalência de 53,5% em ovinos. Esta seroprevalência foi significativamente maior em adultos (61,1%). Além disso, o parasita foi responsável por 11,8% dos abortos em ovelhas (Pastui *et al.*, 2023). Em Espanha, observou-se em suínos uma prevalência individual em animais com mais de 7 semanas de idade de 22,8% e a prevalência intra-exploração variou de 7,1% a 36,4% com uma prevalência que aumenta com a idade do animal (de 0 semana até mais de 7 semanas). Os fatores de risco identificados associados à exposição a *T. gondii* foram a presença de gatos, a taxa de mortalidade ao desmame e um acesso ao exterior nas explorações (Garcia-Bocanegra *et al.*, 2010).

A prevalência de *T. gondii* varia com os sistemas de manejo. Em sistemas de produção fechada, com estratégia *all-in-all-out* ou com produção do nascimento ao abate, a infecção por *T. gondii* pode ser consideravelmente reduzida ou eliminada com a implementação de rigorosas medidas de biossegurança. Por outro lado, em explorações com poucas medidas sanitárias, a soroprevalência de *T. gondii* pode ser bastante alta. Além disso, a prevalência da infecção parece ser

significativamente maior em suínos criados em sistemas de produção extensiva ou caseira, com acesso ao ambiente (Van Der Giessen *et al.*, 2007).

A carne de aves pode ser também uma fonte de infecção. A produção de aves ao ar livre aumenta o risco de infecção pelo consumo de oocistos presentes em alimentos contaminados. Assim, a carne de aves deve ser considerada como uma fonte potencial de infecção para humanos devido à crescente popularidade das práticas de produção ao ar livre (Beck *et al.*, 2022).

As discrepâncias de contaminação observadas entre diferentes sítios podem ser atribuídas a características biológicas e ambientais particulares das áreas estudadas, como o tamanho e a composição da população de gatos, bem como o impacto do clima na sobrevivência dos oocistos, e também as práticas de explorações. Além disso, fatores relacionados com a metodologia utilizada na avaliação, como a sensibilidade das técnicas de detecção do DNA de *T. gondii*, podem influenciar na variação encontrada entre os estudos (Simon *et al.*, 2017).

1.3.3. TOXOPLASMOSE CONGÉNITA

Em 2021 foi publicado o relatório epidemiológico anual sobre o número de casos de toxoplasmose congénita reportado pelo *European Center For Disease Prevention And Control* (ECDC). Assim, dados foram reportados em 21 países da União Europeia, onde Portugal relatou pela primeira vez. Alguns países na Europa não possuem sistemas de vigilância para toxoplasmose como Dinamarca, Liechtenstein, Itália, Holanda, Noruega e Suécia. Seis países (Áustria, Bélgica, França, Grécia, Eslováquia e Eslovênia) têm vigilância ativa de casos congénitos com triagem obrigatória de mulheres grávidas. Quatro países (Bulgária, República Tcheca, Alemanha e Hungria) têm triagem voluntária. Alguns países da Europa não possuem políticas de rastreamento e/ou vigilância da toxoplasmose congénita em mulheres grávidas, no entanto, Estónia, Islândia, Irlanda e Malta reportam seus dados para o ECDC. Desde 2020, o Reino Unido parou de reportar dados devido à sua saída da UE em 31 de janeiro de 2020. Na Espanha, a vigilância da toxoplasmose não cobre todo o país e também não fornece uma estimativa da população coberta pela vigilância, portanto o país não fornece dados (*Congenital toxoplasmosis - Annual Epidemiological Report for 2021*, 2024).

Em 2021, foram registados 150 casos confirmados de toxoplasmose por 21 países da UE/EEA. A taxa de notificações foi de 5,51 casos por 100.000 nascidos vivos na UE/EEA, com a França apresentando a maior taxa (15,84), seguida pela Polónia (3,92) e a República Tcheca (3,58). A toxoplasmose apresenta uma taxa de letalidade de 2,0% na UE/EEA, nos 128 casos com resultados conhecidos 5 morreram (*Congenital toxoplasmosis - Annual Epidemiological Report for 2021*, 2024).

Uma mulher é considerada soropositiva se apresenta anticorpos IgG ou se ocorre uma soroconversão durante a gravidez. Ao contrário, uma mulher é considerada soronegativa se apresenta uma ausência de anticorpos anti-*T. gondii*. A diminuição da soroprevalência foi relatada em alguns países como os Países Baixos, com redução de 41% para 26% entre 1995-1996 e 2006-2007; Portugal com redução de 47% para 22% entre 1979 e 2013; e Áustria com redução de

43% para 32% entre 1995 e 2012 (Robinson *et al.*, 2021).

Comparando os diversos relatórios epidemiológicos anuais, o número de casos de toxoplasmose congénita aumentou ligeiramente em 2021. Este aumento pode ser explicado pela inclusão dos relatórios de Portugal pela primeira vez, além da República Checa que relatou o maior número de casos desde o início da vigilância da toxoplasmose congénita em 2007, e o ligeiro aumento de casos em França (*Congenital toxoplasmosis - Annual Epidemiological Report for 2021*, 2024).

Poucos países na Europa implementaram sistemas de vigilância específicos de acordo com suas políticas de prevenção da toxoplasmose congénita. Considera-se assim necessário melhorar a vigilância epidemiológica da toxoplasmose congénita para determinar o verdadeiro impacto da doença e avaliar a necessidade e a eficácia dos programas de prevenção existentes (*Congenital toxoplasmosis - Annual Epidemiological Report for 2021*, 2024).

1.3.4. EM FRANÇA

França representou 78% do total de casos confirmados de toxoplasmose congénita na União Europeia/Área Económica Europeia (UE/EEE) em 2021, possivelmente devido ao seu sistema de vigilância sensível (*Congenital toxoplasmosis - Annual Epidemiological Report for 2021*, 2024). Desde 1978, as autoridades de saúde pública em França têm implementado um programa de prevenção da toxoplasmose congénita, que inclui a triagem sorológica mensal de todas as mulheres grávidas que são soronegativas, bem como o tratamento em casos de seroconversão e confirmação laboratorial de todos os casos de toxoplasmose congénita detectados durante o processo, incluindo casos assintomáticos (Nogareda *et al.*, 2013).

França é tradicionalmente considerado um país com elevada prevalência, em que na década de 1960 foi registada uma seroprevalência superior a 80%. Em 2016, foi registado um valor de 31%. Esta diminuição pode ser explicada pelo consumo mais difundido de carne congelada, uma melhor filtração de água, uma produção moderna de carne, uma melhor higiene, assim como pela urbanização (Peyron *et al.*, 2019).

Segundo a pesquisa nacional perinatal de Robinson *et al.*, (2021), realizada em França em 2016, observou-se uma seroprevalência mais alta em mulheres com mais de 40 anos em comparação com aquelas de 20 a 24 anos. Também foi notada uma disparidade entre as regiões de França e os territórios ultramarinos, provavelmente devido ao clima mais favorável à conservação de oocistos no ambiente. A seroprevalência foi significativamente mais alta também em mulheres i) multíparas (32,8%); ii) que não vivem com um parceiro (35,7%); iii) com *status* profissional mais alto (35,4%) ou iv) em profissões agrícolas/comerciais (34,8%).

Quanto à influência dos hábitos alimentares, observa-se que o consumo geral de carne em França diminuiu, com uma redução particularmente marcante no consumo de carne de carneiro, que anteriormente era considerada uma contribuição significativa para a toxoplasmose humana no país (*Animaux de boucherie et Volailles de chair : consommation de viande*, 2024). Quanto às mulheres

francesas, essa associação provavelmente está ligada aos seus hábitos alimentares, já que aquelas das classes socioeconómicas mais elevadas tendem a consumir certos tipos de carne pouco cozida com maior frequência (Robinson *et al.*, 2021).

O número de casos anuais de toxoplasmose congénita relatados depende então dos resultados anuais da França com seu sistema de vigilância sensível. A queda mais significativa ocorreu em França em 2016, seguida por uma diminuição contínua nos anos seguintes, alcançando o índice mais baixo em 2020. Uma possível correlação existe com a pandemia de COVID-19 que afetou o mundo inteiro. Devido às diferenças na monitorização da toxoplasmose congénita e à ausência de notificação ou notificação de zero casos em 23 países da UE/EEE, não é possível estimar a prevalência real da doença nesta região, limitando assim a avaliação desta forma da doença (*Congenital toxoplasmosis - Annual Epidemiological Report for 2021*, 2024).

Os programas de vigilância não só ajudam a monitorar a prevalência da toxoplasmose congénita, mas também têm um impacto económico significativo. Na Áustria, por exemplo, o programa de rastreio e tratamento teve um impacto de 448 milhões de euros em 17 anos, ou aproximadamente 26 milhões de euros por ano. O custo anual do programa de rastreio é de 1,9 milhão de euros. Os benefícios sociais do rastreio são 14 vezes maiores que o custo do programa, representando um excelente investimento para a sociedade (Prusa *et al.*, 2017). Apesar das discussões na área da economia da saúde sobre a utilidade do rastreio em regiões com baixa prevalência, análises económicas que levam em conta os custos ao longo da vida de doenças incapacitantes mostram de forma consistente que a prevenção pode ser economicamente vantajosa, mesmo nessas circunstâncias (Bobić, Villena et Stillwaggon, 2019).

2. DIAGNOSTICAR, PREVENIR E MONITORIZAR A TOXOPLASMOSE

2.1. GENÉTICA

A genotipagem de *T. gondii* é amplamente utilizada para determinar o impacto potencial de um determinado genótipo no curso da doença (Sroka *et al.*, 2023). A estrutura genética da população de *T. gondii* foi determinada pela análise do polimorfismo de comprimento de fragmentos de restrição multilocus em 106 isolados independentes de humanos e animais. Análises filogenéticas e estatísticas revelaram uma estrutura populacional muito incomum composta por três linhagens clonais amplamente distribuídas. Genótipos amplamente misturados foram observados apenas em quatro amostras, o que sugere que, embora não sejam espécies distintas, a recombinação sexual entre essas três linhagens é extremamente rara nas populações naturais (Howe & Sibley, 1995).

Na Europa, as estirpes de *T. gondii* mais frequentemente isoladas são categorizadas em três principais linhagens clonais (I, II, III) que exibem diferentes níveis de virulência. No entanto, parece que há uma predominância do genótipo II do *T. gondii* nos animais como na Alemanha, Suíça ou em Portugal (Sroka *et al.*, 2023). A linhagem clonal tipo I foi caracterizada como altamente virulenta em

ratos, onde a infecção por um único parasita pode resultar na morte do hospedeiro. Por outro lado, as linhagens tipo II e III são consideradas avirulentas, permitindo uma resposta imunológica do hospedeiro contra a infecção e a possibilidade de a doença se tornar crónica. Em humanos, a toxoplasmose apresenta um padrão semelhante: a forma aguda está associada ao genótipo tipo I, enquanto o tipo II é mais comum em pacientes imunocomprometidos e o tipo III está relacionado à forma assintomática da doença (Howe & Sibley, 1995). Estudos recentes de genotipagem na Europa encontraram isolados híbridos virulentos de *T. gondii* ou estirpes atípicas (Uzelac *et al.*, 2021) e como um quarto genótipo clonal foi descoberto nos EUA (Khan *et al.*, 2011).

2.2. A TOXOPLASMOSE

2.2.1. A TOXOPLASMOSE FELINA

No hospedeiro definitivo, *T. gondii* assume a forma do típico ciclo enteroepitelial de coccídias no epitélio intestinal, com a excreção de oocistos nas fezes. Gatos imunocompetentes, portanto, são assintomáticos à infecção (Sroka *et al.*, 2023).

A toxoplasmose sistémica aguda foi observada em neonatos, gatinhos jovens com sistema imunológico imaturo e gatos imunocomprometidos. Em gatos adultos com imunossupressão devido a infecções concomitantes pelo vírus da leucemia felina (FeLV) ou pelo vírus da imunodeficiência felina (FIV), foi relatada a reativação de quistos latentes. No entanto, essa forma da doença é considerada rara (Last *et al.*, 2004).

Os sinais clínicos são inespecíficos podem incluir falta de apetite, febre persistente, depressão, icterícia, diarreia, e letargia. A fase grave da doença pode manifestar-se com o desenvolvimento de pneumonia, hepatite, necrose pancreática, miosite, miocardite, uveíte, dermatite e encefalite (Nagel *et al.*, 2013). Os gatinhos infetados por via vertical ou pela lactação desenvolvem sinais mais graves e frequentemente morrem de doença pulmonar ou hepática (Hartmann *et al.*, 2013). Podem ser também encontradas alterações inespecíficas de parâmetros hematológicos, como leucocitose, eosinofilia, neutrofilia, linfocitose, monocitose, anemia e hipoalbuminemia. Uma doença não identificada que resulta num estado de imunocomprometimento pode ser a causa da reativação de um quisto tecidual latente de *T. gondii* (Cohen *et al.*, 2016). Os médicos veterinários devem estar cientes de que os gatos, especialmente aqueles com sistema imunológico comprometido, podem desenvolver toxoplasmose disseminada. Esta é uma doença sistémica que pode resultar na morte do gato e na transmissão do agente a outros animais domésticos e humanos (Sroka *et al.*, 2023).

O diagnóstico ante-mortem da toxoplasmose em gatos é complexo devido à inespecificidade dos sintomas (Sroka *et al.*, 2023). Depende geralmente da medição dos anticorpos anti-Toxoplasma (especialmente IgM) e/ou da resposta clínica ao tratamento eficaz contra a infecção por *T. gondii*, geralmente a clindamicina. A confirmação diagnóstica requer a detecção dos taquizoítos, seja por

citologia, histopatologia ou por reação em cadeia da polimerase (PCR) em amostras de tecidos ou de líquidos biológicos (Cohen *et al.*, 2016). A detecção de oocistos nas fezes é rara e trabalhosa, devido ao curto período de excreção dos gatos, mesmo com amostras colhidas ao longo de 3 dias. Além disso, a morfologia dos oocistos de *T. gondii* é muito semelhante à de *Hammondia hammondi*, *Besnoitia oryctofelisi* e *Besnoitia darlingi* (Hartmann *et al.*, 2013).

Em geral, a identificação da infecção crônica por *T. gondii* em animais é predominantemente realizada através de testes sorológicos. Utilizando o ensaio de imunofluorescência (IFA), anticorpos dos isotipos IgM, IgG e IgA podem ser detectados, mas os anticorpos são comumente encontrados tanto em gatos saudáveis quanto doentes. Portanto, sua presença não prova toxoplasmose clínica. Não existe um teste padrão definitivo para abranger a vasta diversidade de espécies hospedeiras de *Toxoplasma*. Atualmente, o teste de aglutinação modificada (MAT) parece ser o mais apropriado para um amplo espectro de espécies, embora testes específicos de ELISA também tenham sido desenvolvidos para os gatos (Robert-Gangneux & Dardé, 2012).

O tratamento de escolha é a Clindamicina, que deve ser administrada oralmente na dose de 10–12 mg/kg a cada 12 horas por 4 semanas. No entanto, outros tratamentos sintomáticos podem ser adicionados, como por exemplo no caso de uveíte ou outras condições (Hartmann *et al.*, 2013).

2.2.2. A TOXOPLASMOSE MATERNA

A toxoplasmose é assintomática em 80% dos casos em pacientes imunocompetentes (como as mulheres grávidas), resultando em imunização com persistência de cistos no cérebro, músculos e retina (Montoya & Liesenfeld, 2004). Os pacientes sintomáticos geralmente apresentam sintomas leves e não específicos como febre, suores, dor de cabeça, dor muscular, faringite, aumento dos gânglios linfáticos, hepatomegalia/esplenomegalia e/ou uma erupção cutânea maculopapular difusa e não pruriginosa. O episódio febril dura cerca de 2 a 3 dias. Entre esses sintomas, a linfadenopatia é a mais comum e pode persistir por várias semanas (Ahmed, Sood et Gupta, 2020). Em casos graves, especialmente devido à reativação da infecção, a coriorretinite pode se manifestar com a presença de manchas flutuantes ou até mesmo perda de visão. As consequências da transmissão e das sequelas em mulheres cuja infecção é detectada e tratada precocemente durante a gravidez são raramente graves (Wallon *et al.*, 2013).

2.2.3. A TOXOPLASMOSE FETAL

Um feto infectado pode não apresentar sintomas na ultrassonografia. Estima-se que cerca de 80% dos fetos infectados no primeiro trimestre apresentem sintomas na ultrassonografia, enquanto aproximadamente 20% no segundo trimestre e nenhum no terceiro trimestre (Nizard, 2008).

A maioria dos sinais sugestivos de infecção fetal são do sistema nervoso central, com calcificações intracerebrais, dilatação ventricular ($\pm$ hidrocefalia), microcefalia e atrofia cerebral. Também pode haver lesão placentária com calcificações visíveis na ultrassonografia ou

espessamento da placenta. Por fim, outras manifestações generalizadas incluem derrame pleural ou pericárdico, ascite, hepatomegalia e hiperecogenicidade intestinal (Hohlfeld *et al.*, 1991).

Os achados ecográficos da toxoplasmose são inespecíficos e também podem ser observados noutras infecções congénitas ou doenças genéticas. Para confirmar o diagnóstico de toxoplasmose, é necessário realizar exames laboratoriais. O prognóstico num feto infectado depende da gravidade das lesões cerebrais. A dilatação ventricular severa, a necrose cerebral e a microcefalia são sinais ecográficos associados a um prognóstico desfavorável (Ahmed *et al.*, 2020). Um estudo europeu revelou que as sequelas neurológicas graves, como paralisia cerebral, cegueira, epilepsia ou morte, decorrentes de danos neurológicos, têm uma incidência de 43% (Cortina-Borja *et al.*, 2010).

Contudo, nem todos os sinais ecográficos fetais estão associados a sequelas graves, especialmente com tratamento precoce (Ahmed, Sood *et Gupta*, 2020).

2.2.4. A TOXOPLASMOSE NEONATAL

Cerca de 80% dos recém-nascidos com toxoplasmose congénita são assintomáticos ao nascimento. Nos recém-nascidos sintomáticos, dois terços apresentam uma forma moderada da doença com calcificações intracranianas e retinocoroidite periférica. Aproximadamente um terço apresenta uma forma grave da doença, caracterizada por disseminação com hidrocefalia ou retinocoroidite macular. Os sintomas mais comuns incluem a tríade: retinocoroidite, calcificações intracranianas e hidrocefalia (Ahmed *et al.*, 2020). No entanto, o sexo, os níveis séricos de IgM e IgA ao nascimento, o tratamento da mãe e/ou do filho, e a idade da mãe no início da gravidez não parecem ter impacto no risco de desenvolver retinocoroidite (Kodjikian, 2010). Outros sinais podem estar associados, como erupção máculo-papular, adenopatias, hepatomegalia, esplenomegalia, anemia, icterícia ou trombocitopenia (Nizard, 2008).

Num estudo foi estimado que o risco máximo de nascimento de um bebé sintomático é de 8% a 14%, quando a infecção ocorre por volta das 24 a 30 semanas de gestação. O risco de nascimento de um bebé sintomático diminui à medida que aumenta a idade gestacional na soroconversão materna (Dunn *et al.*, 1999).

2.3. DIAGNÓSTICO DA TOXOPLASMOSE CONGÉNITA

As mulheres grávidas são especialmente vulneráveis durante uma infecção aguda, pois o toxoplasma pode atravessar a barreira placentária e infectar o feto, que ainda não tem imunidade. Por conseguinte, é fundamental testar os anticorpos IgG e IgM para avaliar o estado sorológico da mãe, para prevenir a toxoplasmose congénita (Villard *et al.*, 2016).

Numa primeira fase deve-se determinar se a mãe é imunocompetente, e verificar se ela se enquadra num dos três grupos seguintes:

1. nunca infectada pelo *Toxoplasma* e confirmada como permanecendo soronegativa um mês após o parto (sem risco de transmissão da mãe para o filho);

2. infectada de forma crónica - a mãe contraiu a infeção antes da gravidez (sem risco de transmissão da mãe para o filho, a menos que seja imunodeprimida);

3. infectada de forma aguda - a mãe contraiu a infeção durante a gravidez ou nos três meses anteriores à concepção (em risco de transmissão materno-fetal).

Para uma categorização, foi considerado o exemplo de França, onde foram implementados programas de prevenção com rastreio sorológico materno obrigatório. As diretivas estipulam que a triagem de imunoglobulinas IgG e IgM de *Toxoplasma* deve ser realizada durante a visita pré-natal e, idealmente, a partir do primeiro trimestre da gravidez (Picone *et al.*, 2020).

2.3.1. DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO

As mulheres em situação de risco (sem anticorpos contra *Toxoplasma*) são identificadas e monitoradas durante programa de prevenção da toxoplasmose congénita que inclui triagem sorológica mensal até um mês após o nascimento (Villard *et al.*, 2016). A confirmação do *status* soronegativo da mãe um mês após o parto é importante para excluir a rara possibilidade de ter sido infectada pouco antes do parto. Este método possibilita o início imediato do tratamento para mães que desenvolvem anticorpos e para fetos infectados. Estudos mostraram que esta estratégia diminui a transmissão da mãe para o filho, assim como a incidência de doença grave e morte na descendência (Pomares *et al.*, 2016).

O Centro Nacional de Referência para Toxoplasmose francês criou organogramas que fornecem uma interpretação inicial da sorologia em mulheres grávidas baseada na detecção exclusiva de IgM e IgG. Esses organogramas são parte essencial do programa de prevenção da toxoplasmose congénita (Villard *et al.*, 2016).

A *performance* dos testes sorológicos é regularmente controlada e avaliada, apresentando de acordo com últimos dados uma sensibilidade entre 97,1% e 100% para a detecção de IgG e entre 65% e 97,9% para IgM, e uma especificidade entre 99,5% a 100% para IgG e entre 92,6% e 100% para IgM (Picone *et al.*, 2020).

As IgM são a primeira classe de anticorpos a surgir, geralmente uma semana após a infeção. O seu título aumenta até atingirem um pico entre 1 e 3 meses. Em seguida, ocorre uma diminuição lenta ao longo dos 9 meses seguintes até desaparecerem. No entanto, foi observado que uma parte dos pacientes (9 a 27%) apresenta uma resposta persistente de IgM, que pode durar 2 anos ou mais. A IgG aparece cerca de duas semanas após a infeção, atinge o pico aos três meses e depois mantém-se em um nível estável por cerca de seis meses. Após um ano, os níveis de IgG começam a diminuir lentamente e podem persistir em níveis baixos ao longo da vida do indivíduo infectado devido à presença de quistos latentes em órgãos. A afinidade dos anticorpos IgG, isto é, sua capacidade de se ligar aos antígenos de *Toxoplasma*, aumenta gradualmente nos primeiros quatro meses após a infeção (Villard *et al.*, 2016).

A produção de IgA segue uma cinética semelhante à de IgM, mas atingindo o pico mais tarde e persistindo por cerca de três a quatro meses após a infecção (Bessi res *et al.*, 1992).

Na ausência de anticorpos IgG e IgM, podemos excluir a infecção recente superior a 7 dias, exceto se a infecção tiver ocorrido no mês anterior,   possível que os anticorpos ainda não tenham atingido um nível detectável. A rapidez de detecção de anticorpos depende do método utilizado. Técnicas sorológicas que usam antígenos de membrana ou do parasita inteiro, como Sabin-Feldman dye test (DT) ou imunofluorescência indireta, identificam precocemente a resposta imune inicialmente dirigida contra os antígenos de superfície. Por outro lado, as técnicas de ELISA que utilizam misturas de antígenos citoplásmicos, metabólicos e de superfície detectam as IgG um pouco mais tardiamente (Robert-Gangneux *et al.*, 2012).

Por isso, em França, as autoridades de saúde pública implementaram um programa de prevenção da toxoplasmose cong nita com controlo sorológico mensal até o nascimento (Villard *et al.*, 2016).

2.3.2. DIAGNÓSTICO PRENATAL

Em caso de infecção materna por *Toxoplasma* não resultará necessariamente numa infecção fetal. O diagnóstico da infecção fetal é baseado na detecção do parasita e/ou em respostas específicas de anticorpos no feto. Os sinais ecográficos, por exemplo, não são suficientes para confirmar o diagnóstico. A detecção direta do parasita no sangue fetal ou no líquido amniótico através da reacção de polimerase em cadeia (PCR) permite o diagnóstico definitivo de infecção fetal. A amplificação por PCR do DNA de *Toxoplasma* no líquido amniótico é o método de diagnóstico pré-natal mais confiável e seguro (UK Health Security Agency, 2024). A PCR apresenta uma especificidade próxima de 100%. A sensibilidade   de cerca de 90% se a amniocentese for realizada após a 18  semana de gestação e pelo menos 4 semanas após a data estimada da infecção materna. Assim, um resultado negativo na PCR reduz a probabilidade de infecção para um risco residual de 1% nos dois primeiros trimestres e 16% no terceiro trimestre (De Oliveira Azevedo *et al.*, 2016). A amniocentese não deve ser realizada antes da 18  semana de gestação e pelo menos 4 semanas após uma suspeita de infecção materna aguda para evitar resultados falsos negativos. Em gestações com infecção materna pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), a amniocentese para PCR não é recomendada devido aos riscos de transmissão do HIV ao feto (Ahmed *et al.*, 2020).

2.3.3. DIAGNÓSTICO NEONATAL

O diagnóstico neonatal da toxoplasmose cong nita pode ser realizado por diferentes testes como análise por PCR do sangue do cordão umbilical, do sangue periférico da criança e da placenta, ou do líquido amniótico colhido durante o parto, assim como testes sorológicos. A positividade da PCR apenas no sangue do cordão umbilical ou na placenta não permite confirmar o diagnóstico de toxoplasmose cong nita (Robert-Gangneux & Dard , 2012). A pesquisa de IgM e IgA constitui a base dos estudos sorológicos, com excelente especificidade e elevada qualidade de resultados positivos que permitem considerar o recém-nascido como infetado quando IgM ou IgA são detectadas em

sangue colhido nos primeiros dias de vida. No entanto, a sensibilidade é baixa devido à curta semi-vida das IgM e IgA no feto e à síntese tardia em caso de infecção próxima ao parto (Villard *et al.*, 2016).

2.4. TRATAMENTO

Apesar dos esforços contínuos e bem-sucedidos para melhorar o diagnóstico, os esquemas terapêuticos não evoluíram ao longo dos anos, pois não foram introduzidos no mercado novos fármacos (Konstantinovic *et al.*, 2019).

No caso de haver uma seroconversão numa mulher grávida, pode ser iniciado um tratamento preventivo, sendo a espiramicina geralmente utilizada para fins profiláticos da infecção fetal. No caso de ocorrer uma infecção fetal, a combinação de pirimetamina e sulfonamidas (parasiticida) é o tratamento curativo recomendado. No entanto, este tratamento deve ser evitado antes das 14 semanas de gestação. Em França, o tratamento preventivo é geralmente usado inicialmente, a menos que a toxoplasmose congénita seja confirmada por amniocentese. Porém, em alguns países da Europa, como Áustria, Alemanha e Itália, é utilizado de imediato um tratamento curativo com a combinação de sulfadiazina e pirimetamina (Picone *et al.*, 2020).

Ambos os protocolos são ativos apenas nas formas parasitárias que se multiplicam rapidamente (taquizoítos), sendo inativos em quistos de *T. gondii*, que permanecem quiescentes desde que o sistema imunológico seja suficientemente forte para evitar sua reativação em taquizoítos (Peyron *et al.*, 2019). Além disso, foi identificada uma estirpe de *T. gondii* resistente à sulfadiazina em recém-nascidos infectados no Brasil. Esta descoberta evidencia a possibilidade de desenvolvimento de resistência aos fármacos utilizados no tratamento de *T. gondii*, mesmo que o risco de disseminação de uma estirpe resistente seja reduzido (Da Silva Sousa *et al.*, 2017).

2.5. MEDIDAS HIGIÊNICO-DIETÉTICAS

A redução do risco de contaminação por *Toxoplasma* e prevenção da toxoplasmose congénita, depende de medidas higiénicas e dietéticas em mulheres grávidas imunocompetentes soronegativas para toxoplasmose ou imunodeprimidas independentemente do seu estado sorológico. De acordo com as recomendações do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) alguns pontos chave para prevenir a infecção incluem:

2.5.1. CARNE E OUTROS PRODUTOS COMESTÍVEIS

A carne deve sofrer um tratamento térmico a pelo menos 63°C para cortes inteiros, a pelo menos 71°C para carne moída, durante pelo menos 3 minutos e a carne de aves deve ser cozida a pelo menos 74°C (tanto cortes inteiros quanto moídos) (deve-se usar um termómetro para alimentos).

O peixe deve ser cozido a pelo menos 63°C até que o músculo esteja opaco e se separe facilmente com um garfo.

A congelação a temperaturas -20°C durante pelo menos 48 horas podem destruir os quistos de tecido de *T. gondii*.

A carne infectada que tenha sido defumada, salgada em salmoura ou seca ainda pode estar infetada.

Devem ser utilizadas luvas ao manipular carne crua e legumes, evitando o contato com as mucosas. As mãos devem ser lavadas após a manipulação.

O consumo de leite de cabra não pasteurizado, ostras, amêijoas ou mexilhões crus deve ser evitada.

As frutas e vegetais crus devem ser cuidadosamente lavados antes de serem consumidos.

2.5.2. PRÁTICAS AMBIENTAIS

A ingestão ou o contacto com águas não tratadas, potencialmente contaminadas com fezes de gatos domésticos ou selvagens com oocistos de *T. gondii* deve ser evitada.

Na prática de jardinagem com contacto com o solo ou areia potencialmente contaminada com com fezes de gato com oocistos de *T. gondii* devem ser utilizadas luvas,

Após estas atividades, as as mãos devem ser lavadas com água e sabão

2.5.3. PRECAUÇÃO COM OS GATOS

Não deve limpar a caixa de areia, se não for possível, usar luvas;

A areia dos gatos deve ser trocada diariamente, esta medida reduz significativamente o risco uma vez que *T. gondii* se torna infetante entre 12 a 24 horas após a excreção fecal.

Os gatos selvagens ou de rua não devem ser manipulados ou adotados durante a gravidez.

Os gatos devem ser alimentados com comida comercial enlatada ou seca, não devendo ser alimentados com carne crua ou mal cozida.

A caixa da areia não deve ser mantida em espaços onde são confeccionados alimentos, como a cozinha.

2.6. EDUCAÇÃO

A soroprevalência de *T. gondii* é variável nas diferentes regiões do mundo e nas diferentes populações. A prevenção da infeção primária em mulheres grávidas é a principal ferramenta para prevenir a Toxoplasmose congénita e suas complicações. As medidas para prevenir a infecção por *T. gondii* são uma abordagem possível para reduzir a prevalência da doença em humanos e animais. (Smereka *et al.*, 2018).

As políticas de saúde pública para prevenir a Toxoplasmose congénita são diferentes entre países. No entanto, os dados comparativos sobre a eficácia dessas políticas são escassos. Na União Europeia, por exemplo, apenas alguns países implementam programas de triagem obrigatória para gestantes (*Congenital toxoplasmosis - Annual Epidemiological Report for 2021, 2024*).

A educação da população é frequentemente considerada como um componente essencial para promover comportamentos preventivos. Alguns estudos demonstram que programas de educação em saúde têm um impacto positivo, levando à redução das taxas de soroconversão da toxoplasmose congénita (Gollub *et al.*, 2008). A educação visando a prevenção da toxoplasmose não tem usado este termo representa um desafio significativo, devido às diversas vias de transmissão e aos diferentes contextos geográficos, sociais e culturais (Smereka *et al.*, 2018). Estudos europeus têm tentado avaliar o nível de conhecimento das mulheres grávidas sobre a toxoplasmose, assim como seu nível educacional. Na Polónia, observa-se um conhecimento básico elevado (94,4%) sobre toxoplasmose entre as mulheres grávidas, assim como na Suíça (87%) e nos Países Baixos (75,3%) (Pereboom *et al.*, 2013; Willame *et al.*, 2015). Estes resultados contrastam com estudos realizados ao nível mundial que geralmente indicam um baixo nível de conhecimento sobre toxoplasmose, seus fatores de risco, prevenção e consequências entre as mulheres grávidas (Jones *et al.*, 2003). Os profissionais de saúde e a comunicação social são frequentemente citados como principais fontes de informação sobre toxoplasmose congénita. Desta forma, a falta de conhecimento entre os profissionais de saúde pode comprometer a eficácia das estratégias de prevenção (Coelho *et al.*, 2024). Num estudo realizado na Polónia, a idade jovem, a residência em área urbana, o nível de escolaridade mais elevado e o número de filhos foram associados a um maior conhecimento sobre *T. gondii* e sintomas da toxoplasmose (Smereka *et al.*, 2018).

Embora as evidências de uma correlação significativa entre medidas de educação em saúde e a redução da soroprevalência da toxoplasmose congénita sejam escassas (Coelho *et al.*, 2024), um estudo na Bélgica revelou que a educação em saúde conduziu a uma redução de 63% na soropositividade para *T. gondii* (Foulon *et al.*, 1994). Assim, a importância da estratégia de educação da população na prevenção primária de doenças infecciosas não deve ser ignorada.

2.7. ONE HEALTH

O conceito *One Health* foca-se em colaborações transdisciplinares para resolver problemas de saúde humana, animal, vegetal e ambiental. Parece ser assim essencial um envolvimento conjunto na pesquisa, mitigação e prevenção de desafios significativos (Aguirre *et al.* 2016). Um programa de vigilância da toxoplasmose eficaz será de suma importância. A realização de rastreios permite obter dados que podem ser utilizados no desenvolvimento de estratégias mais eficazes para a redução de risco de infeção. A integração de dados relativos às populações humana e animal permite uma melhor avaliação dos riscos assim como a criação de métodos de controlo mais eficazes (Djurković-Djaković *et al.*, 2019).

Nos últimos anos, surgiram novas ferramentas e estratégias para a monitorização de agentes patogénicos emergentes, incluindo métodos de avaliação ecológica da saúde que combinam indicadores ambientais com dados biomédicos específicos. Acrescem metodologias inovadoras como

técnicas não invasivas de monitorização fisiológica e comportamental, técnicas biomoleculares, monitorização populacional de doenças, e sistemas de vigilância da saúde em ecossistemas com recurso a espécies sentinelas. Além disso, crescem estratégias como a modelação matemática, os estudos preditivos e as novas estratégias de prevenção de doenças infecciosas emergentes evoluíram enormemente na última década (Aguirre *et al.* 2016).

No caso da toxoplasmose, numa abordagem transdisciplinar *One Health* poderão ser realizados estudos para integrar dados em diferentes escalas para avaliar riscos e criar métodos de controlo. Por exemplo, a pesquisa de oocistos em amostras de solo de forma harmonizada ao nível mundial considerando as políticas de gestão de gatos ao ar livre poderá ser de grande utilidade para compreender os riscos. Ainda, o desenvolvimento de uma vacina, bem como de terapias mais eficazes para os efeitos a longo prazo dos quistos no cérebro, e outros órgãos vitais permanecem objetivos importantes (Aguirre *et al.*, 2019). O desenvolvimento de medicamentos não tóxicos, bem tolerados e de custo acessível para prevenir a reativação, reduzir a duração do tratamento ou até mesmo erradicar a toxoplasmose crónica representaria uma revolução no tratamento atual de *T. gondii* (Konstantinovic *et al.*, 2019).

Uma vacina eficaz para a Toxoplasmose humana é um alvo desejável, mas difícil de alcançar. Apenas a estirpe atenuada viva S48 do parasita foi licenciada para uso em ovelhas na Europa e na Nova Zelândia. As abordagens para desenvolvimento de vacinas incluíram o uso de antígenos de superfície purificados ou recombinantes de *T. gondii*, estirpes vivas atenuadas ou mutantes do parasita, ou DNA com plasmídeos que codificam fatores estimuladores de colónias. (Montoya & Liesenfeld, 2004). Ao longo dos últimos anos, avanços importantes foram feitos na compreensão da imunidade para *T. gondii*. Várias vacinas foram testadas usando várias estratégias em modelos animais, mas nenhuma dessas estratégias teve sucesso, permanecendo um desafio importante o desenvolvimento de vacinas que permitam eliminar os quistos e/ou prevenir a transmissão vertical (Wang *et al.*, 2019).

Um componente-chave da resposta *One Health* à toxoplasmose deve incluir a comunicação dos riscos e das vias de exposição a *T. gondii*. Os profissionais de saúde humana e veterinária, tem um papel importante na disseminação dos conhecimentos atuais sobre o ciclo de vida, as vias de transmissão e as melhores práticas para evitar a exposição (Aguirre *et al.*, 2019).

Os médicos veterinários devem assumir um papel ativo nas atividades de saúde pública veterinária e no desenvolvimento de programas e políticas que visam proteger a saúde humana, contribuindo no campo das doenças transmitidas por alimentos e nas zoonoses (Robinson, 2001). As escolas de veterinária têm a responsabilidade específica de instruir os futuros profissionais sobre os riscos da toxoplasmose de impedir que programas com financiamento externo, como as organizações de direitos dos animais, disseminem à população mensagens que contradigam as evidências científicas (Aguirre *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

A toxoplasmose, uma infecção parasitária causada por *Toxoplasma gondii*, apresenta uma ocorrência mundial, afetando cerca de um terço da população humana. Os gatos domésticos e selvagens desempenham um papel central no ciclo de vida do parasita, como hospedeiros definitivos, excretando oocistos infectantes em suas fezes. Esta zoonose é particularmente preocupante nas mulheres grávidas, pois pode causar toxoplasmose congênita com consequências graves para o feto. O diagnóstico baseia-se principalmente em testes sorológicos em mulheres grávidas. As estratégias de prevenção incluem medidas de higiene pessoal e doméstica.

As alterações ambientais causadas pelo homem e a globalização do comércio podem aumentar a disseminação de *Toxoplasma* e de outros parasitas de origem animal para populações humanas, facilitando a sua propagação ao nível local, regional e global. Para reduzir a prevalência da toxoplasmose congênita, é essencial continuar as pesquisas para melhorar os métodos de diagnóstico e desenvolver estratégias de prevenção mais eficazes. A abordagem de One Health contempla a compreensão profunda dos fatores socioeconômicos e culturais locais, bem como um conhecimento sólido das políticas de saúde e ambientais em todos os níveis. Adotar essa abordagem integrada é fundamental para enfrentar os desafios atuais e futuros na prevenção e controle de doenças infecciosas.

BIBLIOGRAFIA:

- Adeela, A, Azhar, M, Muhammad, FQ, Kamran, A and Aftab, AA (2013) 'Detection of Toxoplasma gondii in environmental matrices (water, soil, fruits and vegetables)', *African Journal Of Microbiology Research*, 7(16), p. 1505-1511. <https://doi.org/10.5897/ajmr12.925>.
- Aguirre, AA, Longcore, T, Barbieri, M, Dabritz, H, Hill, D, Klein, PN, Lepczyk, C, Lilly, EL, McLeod, R, Milcarsky, J, Murphy, CE, Su, C, VanWormer, E, Yolken, R and Sizemore, GC (2019) 'The One Health Approach to Toxoplasmosis : Epidemiology, Control, and Prevention Strategies', *Ecohealth*, 16(2), p. 378-390. <https://doi.org/10.1007/s10393-019-01405-7>.
- Ahmed, M., Sood, A. and Gupta, J. (2020) 'Toxoplasmosis in pregnancy', *European Journal Of Obstetrics, Gynecology, And Reproductive Biology/European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology*, 255, p. 44-50. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.10.003>.
- Animaux de boucherie et Volailles de chair : consommation de viande* (2024). <https://agreste.agriculture.gouv.fr/agreste-web/disaron/CONSOVIANDE/detail/>.
- Antunes, AV, Shahinas, M, Swale, C, Farhat, DC, Ramakrishnan, C, Bruley, C, Cannella, D, Robert, MG, Corrao, C, Couté, Y, Hehl, AB, Bougdour, A, Coppens, I and Hakimi, M-A (2023) 'In vitro production of cat-restricted Toxoplasma pre-sexual stages', *Nature*, 625(7994), p. 366-376. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06821-y>.
- Attias, M, Teixeira, DE, Benchimol, M, Vommaro, RC, Crepaldi, PH and De Souza, W (2020) 'The life-cycle of Toxoplasma gondii reviewed using animations', *Parasites & Vectors*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04445-z>.
- Azeez et Prabhakar (2016) 'A review of disease inference techniques', *International Journal Of Science And Research* [Preprint].
- Beck, Berberich and Dauschies (2022) *Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte GST : Update zur Toxoplasmose im Nutzgeflügel*. <https://sat.gstsvs.ch/de/sat/sat-artikel/archiv/2022/012022/update-on-toxoplasmosis-in-poultry-farming.html>.
- Bénard, A, Petersen, E, Salamon, R, Chêne, G, Gilbert, R, Salmi, LR (2008) 'Survey of European programmes for the epidemiological surveillance of congenital toxoplasmosis', *Euro Surveillance/Eurosurveillance*, 13(15). <https://doi.org/10.2807/ese.13.15.18834-en>.
- Bessieres, MH, Roques, C, Berrebi, A, Barre, V, Cazaux, M and Seguela, JP (1992) 'IgA antibody response during acquired and congenital toxoplasmosis.', *Journal Of Clinical Pathology*, 45(7), p. 605-608. <https://doi.org/10.1136/jcp.45.7.605>.
- Bobić, B., Villena, I. et Stillwaggon, E. (2019) 'Prevention and mitigation of congenital toxoplasmosis. Economic costs and benefits in diverse settings', *Food And Waterborne Parasitology*, 16, p. e00058. <https://doi.org/10.1016/j.fawpar.2019.e00058>.
- Coelho, DRA, Da Luz, RO, Melegario, CS, Vieira, WF and Bahia-Oliveira, LMG (2024) 'Knowledge Gaps and Educational Opportunities in Congenital Toxoplasmosis : A Narrative Review of Brazilian



- and Global Perspectives', *Tropical Medicine And Infectious Disease*, 9(6), p. 137. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed9060137>.
- Cohen, T.M., Blois, S. and Vince, A.R. (2016) *Fatal extraintestinal toxoplasmosis in a young male cat with enlarged mesenteric lymph nodes*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4827736/>.
- Congenital toxoplasmosis - Annual Epidemiological Report for 2021* (2024). <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/congenital-toxoplasmosis-annual-epidemiological-report-2021>.
- Coppens, I. and Romano, J.D. (2018) 'Hostile intruder : Toxoplasma holds host organelles captive', *PLOS Pathogens*, 14(3), p. e1006893. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006893>.
- Cortina-Borja, M, Tan, HK, Wallon, M, Paul, M, Prusa, A, Buffolano, W, Malm, G, Salt, A, Freeman, K, Petersen, E and Gilbert, RE (2010) 'Prenatal Treatment for Serious Neurological Sequelae of Congenital Toxoplasmosis : An Observational Prospective Cohort Study', *PLoS Medicine*, 7(10), p. e1000351. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000351>.
- Da Silva Sousa, JA, Da Graça Carvalho Frazão Corrêa, R, De Aquino, DMC, Coutinho, NPS, Da Silva, MACN and Nascimento, MDDSB (2017) 'Knowledge and perceptions on toxoplasmosis among pregnant women and nurses who provide prenatal in primary care', *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 59(0). <https://doi.org/10.1590/s1678-9946201759031>.
- Dabritz, H.A. and Conrad, P.A. (2010) 'Cats and Toxoplasma : Implications for Public Health', *Zoonoses And Public Health*, 57(1), p. 34-52. <https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2009.01273.x>.
- Daher, D, Shaghlil, A, Sobh, E, Hamie, M, Hassan, ME, Moumneh, MB, Itani, S, Hajj, RE, Tawk, L, Sabban, ME and Hajj, HE (2021) 'Comprehensive Overview of Toxoplasma gondii-Induced and Associated Diseases', *Pathogens*, 10(11), p. 1351. <https://doi.org/10.3390/pathogens10111351>.
- Daher, W, Plattner, F, Carlier, M-F and Soldati-Favre, D(2010) 'Concerted Action of Two Formins in Gliding Motility and Host Cell Invasion by Toxoplasma gondii', *PLOS Pathogens*, 6(10), p. e1001132. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001132>.
- De Oliveira Azevedo, CT, Brasil, PEAAD, Guida, L and Moreira, MEL (2016) 'Performance of Polymerase Chain Reaction Analysis of the Amniotic Fluid of Pregnant Women for Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis : A Systematic Review and Meta-Analysis', *PloS One*, 11(4), p. e0149938. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149938>.
- Djurković-Djaković, O, Dupouy-Camet, J, Van Der Giessen, J and Dubey, JP (2019) 'Toxoplasmosis : Overview from a One Health perspective', *Food And Waterborne Parasitology*, 15, p. e00054. <https://doi.org/10.1016/j.fawpar.2019.e00054>.
- Dubey, JP, Speer, CA, Shen, SK, Kwok, OC and Blixt, JA (1997) *Oocyst-induced murine toxoplasmosis : life cycle, pathogenicity, and stage conversion in mice fed Toxoplasma gondii oocysts*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9379292/>.

- Dubey, JP, Cerqueira-Cézar, CK, Murata, FHA, Kwok, OCH, Yang, YR and Su, C (2020) 'All about toxoplasmosis in cats : the last decade', *Veterinary Parasitology*, 283, p. 109145. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2020.109145>.
- Dunn, D, Wallon, M, Peyron, F, Petersen, E, Peckham, C and Gilbert, R (1999) 'Mother-to-child transmission of toxoplasmosis : risk estimates for clinical counselling', *Lancet*, 353(9167), p. 1829-1833. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)08220-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)08220-8).
- Duszynski, D.W. (2015) 'Sarcocystidae', dans *Elsevier eBooks*, p. 129-140. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-802709-7.00008-4>.
- Ferguson, D.J.P. and Hutchison, W.M. (1987) 'The host-parasite relationship of *Toxoplasma gondii* in the brains of chronically infected mice', *Virchows Archiv. A, Pathological Anatomy And Histopathology*, 411(1), p. 39-43. <https://doi.org/10.1007/bf00734512>.
- Fleck, K, McNutt, S, Chu, F and Jeffers, V (2023) 'An apicomplexan bromodomain protein, TgBDP1, associates with diverse epigenetic factors to regulate essential transcriptional processes in *Toxoplasma gondii*', *MBio* [Preprint]. <https://doi.org/10.1128/mbio.03573-22>.
- Foulon, W., Naessens, A. and Derde, M.P. (1994) 'Evaluation of the Possibilities for Preventing Congenital Toxoplasmosis', *American Journal Of Perinatology*, 11(01), p. 57-62. <https://doi.org/10.1055/s-2007-994537>.
- García-Bocanegra, I, Dubey, JP, Simon-Grifé, M, Cabezón, O, Casal, J, Allepuz, A, Napp, S and Almería, S (2010) 'Seroprevalence and risk factors associated with *Toxoplasma gondii* infection in pig farms from Catalonia, north-eastern Spain', *Research In Veterinary Science/Research In Veterinary Science*, 89(1), p. 85-87. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.01.017>.
- Gollub, EL, Leroy, V, Gilbert, R, Chêne, G and Wallon, M (2008) 'Effectiveness of health education on *Toxoplasma*-related knowledge, behaviour, and risk of seroconversion in pregnancy', *Pubmed* [Preprint]. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.09.010>.
- Guo, M, Dubey, JP, Hill, D, Buchanan, RL, Gamble, HR, Jones, JL and Pradhan, AK (2015) 'Prevalence and Risk Factors for *Toxoplasma gondii* Infection in Meat Animals and Meat Products Destined for Human Consumption', *Journal Of Food Protection*, 78(2), p. 457-476. <https://doi.org/10.4315/0362-028x.jfp-14-328>.
- Halonon, S.K. and Weiss, L.M. (2013) 'Toxoplasmosis', dans *Handbook of clinical neurology*, p. 125-145. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-53490-3.00008-x>.
- Hartmann, K, Addie, D, Belák, S, Boucraut-Baralon, C, Egberink, H, Frymus, T, Gruffydd-Jones, T, Hosie, MJ, Lloret, A, Lutz, H, Marsilio, F, Möstl, K, Pennisi, MG, Radford, AD, Thiry, E, Truyen, U and Horzinek, MC (2013) '*Toxoplasma Gondii* Infection in Cats', *Journal Of Feline Medicine And Surgery*, 15(7), p. 631-637. <https://doi.org/10.1177/1098612x13489228>.
- Hohlfeld, P, MacAleese, J, Capella-Pavlovski, M, Giovangrandi, Y, Thulliez, P, Forestier, F and Daffos, F (1991) 'Fetal toxoplasmosis : ultrasonographic signs', *Ultrasound In Obstetrics & Gynecology*, 1(4), p. 241-244. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1991.01040241.x>.

- Howe, D.K. and Sibley, L.D. (1995) 'Toxoplasma gondii Comprises Three Clonal Lineages : Correlation of Parasite Genotype with Human Disease', *The Journal Of Infectious Diseases (Online. University Of Chicago Press)/The Journal Of Infectious Diseases*, 172(6), p. 1561-1566. <https://doi.org/10.1093/infdis/172.6.1561>.
- Jones, JL, Ogunmodede, F, Scheffel, J, Kirkland, E, Lopez, A, Schulkin, J and Lynfield, R(2003) 'Toxoplasmosis-Related Knowledge and Practices Among Pregnant Women in the United States', *Infectious Diseases In Obstetrics And Gynecology*, 11(3), p. 139-145. <https://doi.org/10.1080/10647440300025512>.
- Kamerkar, S. and Davis, P.H. (2012) 'Toxoplasma on the Brain : Understanding Host-Pathogen Interactions in Chronic CNS Infection', *Journal Of Parasitology Research*, 2012, p. 1-10. <https://doi.org/10.1155/2012/589295>.
- Khan, A, Dubey, JP, Su, C, Ajioka, JW, Rosenthal, BM and Sibley, LD (2011) 'Genetic analyses of atypical Toxoplasma gondii strains reveal a fourth clonal lineage in North America', *International Journal For Parasitology/International Journal For Parasitology*, 41(6), p. 645-655. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2011.01.005>.
- Kochanowsky, J.A. and Koshy, A.A. (2018) 'Toxoplasma gondii', *CB/Current Biology*, 28(14), p. R770-R771. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.05.035>.
- Kodjikian, L. (2010) 'Toxoplasmose et grossesse', *Journal Français D'ophtalmologie*, 33(5), p. 362-367. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2010.03.002>.
- Konstantinovic, N. et al. (2019) 'Treatment of toxoplasmosis : Current options and future perspectives', *Food And Waterborne Parasitology*, 15, p. e00036. <https://doi.org/10.1016/j.fawpar.2019.e00036>.
- Last, RD, Suzuki, Y, Manning, T, Lindsay, D, Galipeau, L and Whitbread, TJ (2004) 'A case of fatal systemic toxoplasmosis in a cat being treated with cyclosporin A for feline atopy', *Veterinary Dermatology*, 15(3), p. 194-198. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2004.00371.x>.
- Lindsay, D.S. and Dubey, J.P. (2009) 'Long-Term Survival of Toxoplasma gondii Sporulated Oocysts in Seawater', *The Journal Of Parasitology/The Journal Of Parasitology*, 95(4), p. 1019-1020. <https://doi.org/10.1645/ge-1919.1>.
- Massie, GN, Ware, MW, Villegas, EN and Black, MW (2010) 'Uptake and transmission of Toxoplasma gondii oocysts by migratory, filter-feeding fish', *Veterinary Parasitology*, 169(3-4), p. 296-303. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.01.002>.
- Montoya, J. and Liesenfeld, O. (2004) 'Toxoplasmosis', *Lancet*, 363(9425), p. 1965-1976. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)16412-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)16412-x).
- Nagel, S.S., Williams, J.H. and Schoeman, J.P. (2013) *Fatal disseminated toxoplasmosis in an immunocompetent cat*. <https://journals.jsava.aosis.co.za/index.php/jsava/article/view/299/1030>.
- Nizard, J. (2008a) 'Toxoplasmose et grossesse', *Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction. Supplément/Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 37, p. 4-9. [https://doi.org/10.1016/s0368-2315\(08\)70497-6](https://doi.org/10.1016/s0368-2315(08)70497-6).

- Nizard, J. (2008b) 'Toxoplasmose et grossesse', *Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction. Supplément/Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 37, p. 4-9. [https://doi.org/10.1016/s0368-2315\(08\)70497-6](https://doi.org/10.1016/s0368-2315(08)70497-6).
- Nogareda, F, Strat, YL, Villena, I, De Valk, H and Goulet, V(2013) 'Incidence and prevalence of Toxoplasma gondii infection in women in France, 1980–2020 : model-based estimation', *Epidemiology And Infection*, 142(8), p. 1661-1670. <https://doi.org/10.1017/s0950268813002756>.
- Pappas, G., Roussos, N. and Falagas, M.E. (2009) 'Toxoplasmosis snapshots : Global status of Toxoplasma gondii seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis', *International Journal For Parasitology/International Journal For Parasitology*, 39(12), p. 1385-1394. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2009.04.003>.
- Paștiu, AI, Mircean, V, Mercier, A, Passebosc-Faure, K, Plault, N, Dardé, M-L, Blaga, R, Villena, I, Pusta, DL, Cozma-Petruț, A and Györke, A (2023) 'Toxoplasma gondii infection in sheep from Romania', *Parasites & Vectors*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s13071-022-05634-8>.
- Pereboom, MTR, Manniën, J, Spelten, ER, Schellevis, FG and Hutton, EK (2013) 'Observational study to assess pregnant women's knowledge and behaviour to prevent toxoplasmosis, listeriosis and cytomegalovirus', *BMC Pregnancy And Childbirth*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2393-13-98>.
- Peyron, F, L'ollivier, C, Mandelbrot, L, Wallon, M, Piarroux, R, Kieffer, F, Hadjadj, E, Paris, L and Meric, PG (2019) 'Maternal and Congenital Toxoplasmosis : Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group', *Pathogens*, 8(1), p. 24. <https://doi.org/10.3390/pathogens8010024>.
- Picone, O, Fuchs, F, Benoist, G, Binquet, C, Kieffer, F, Wallon, M, Wehbe, K, Mandelbrot, L and Villena, I (2020) 'Toxoplasmosis screening during pregnancy in France : Opinion of an expert panel for the CNGOF', *Journal Of Gynecology Obstetrics And Human Reproduction*, 49(7), p. 101814. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101814>.
- Pomares, C. and Montoya, J.G. (2016) 'Laboratory Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis', *Journal Of Clinical Microbiology*, 54(10), p. 2448-2454. <https://doi.org/10.1128/jcm.00487-16>.
- Preventing toxoplasmosis (2024). <https://www.cdc.gov/toxoplasmosis/prevention/>.
- Prusa, A-R, Kasper, DC, Sawers, L, Walter, E, Hayde, M and Stillwaggon, E (2017) 'Congenital toxoplasmosis in Austria : Prenatal screening for prevention is cost-saving', *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 11(7), p. e0005648. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005648>.
- Robert-Gangneux, F. and Dardé, M.-L. (2012) 'Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis', *Clinical Microbiology Reviews*, 25(2), p. 264-296. <https://doi.org/10.1128/cmr.05013-11>.
- Robinson, R (2003) 'Salud Pública Veterinaria Y Control de Zoonosis en Países en Desarrollo', *Resumen de Comentarios Y Discusiones de la Conferencia Electrónica FAO/OMS/OIE*, Food & Agriculture Organization of the UN (FAO).

- Robinson, E, De Valk, H, Villena, I, Strat, YL and Tourdjman, M (2021) 'National perinatal survey demonstrates a decreasing seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection among pregnant women in France, 1995 to 2016 : impact for screening policy', *Euro Surveillance/Eurosurveillance*, 26(5). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2021.26.5.1900710>.
- Simon, JA, Kurdzielewicz, S, Jeanniot, E, Dupuis, E, Marnef, F, Aubert, D, Villena, I and Poulle, MI (2017) 'Spatial distribution of soil contaminated with *Toxoplasma gondii* oocysts in relation to the distribution and use of domestic cat defecation sites on dairy farms', *International Journal For Parasitology/International Journal For Parasitology*, 47(6), p. 357-367. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2017.01.004>.
- Smereka, J, Szarpak, L, Ruetzler, K, Schacham, Y, Smereka, A, Dabrowski, M, Terpilowska, M, Terpilowski, L and Adam, I (2018) 'A multicenter survey on toxoplasmosis knowledge among pregnant women in Poland (the TOWER study)', *BMC Pregnancy And Childbirth*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12884-018-2031-7>.
- Sroka, J, Wójcik-Fatla, A, Bilska-Zajac, E, Karamon, J, Zdybel, JM, Piotrowska, W, Dąbrowska, J, Samorek-Pieróg, M, Korpysa-Dzirba, W and Cencek, T (2023) 'Molecular confirmation of the systemic toxoplasmosis in cat', *AAEM. Annals Of Agricultural And Environmental Medicine/Annals Of Agricultural And Environmental Medicine*, 30(4), p. 640-644. <https://doi.org/10.26444/aaem/176075>.
- Tenter, A.M., Heckeroth, A.R. and Weiss, L.M. (2000) '*Toxoplasma gondii* : from animals to humans', *International Journal For Parasitology/International Journal For Parasitology*, 30(12-13), p. 1217-1258. [https://doi.org/10.1016/s0020-7519\(00\)00124-7](https://doi.org/10.1016/s0020-7519(00)00124-7).
- Torgerson, PR, Devleeschauwer, B, Praet, N, Speybroek, N, Willingham, AL, Kasuga, F, Rokni, M, Zhou, X-N, Fèvre, M, Sripa, B, Gargouri, N, Fürst, T, Budke, CM, Carabin, H, Kirk, MD, Angulo, FJ, Havelaar, A and De Silva, N(2015) 'World Health Organization Estimates of the Global and Regional Disease Burden of 11 Foodborne Parasitic Diseases, 2010 : A Data Synthesis', *PLoS Medicine*, 12(12), p. e1001920. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001920>.
- Torgerson, P.R. & Mastroiacovo, P. (2013) 'The global burden of congenital toxoplasmosis : a systematic review', *Bulletin Of The World Health Organization*, 91(7), p. 501-508. <https://doi.org/10.2471/blt.12.111732>.
- Uzelac, A, Klun, I, Ćirković, V, Bauman, N, Bobić, B, Štajner, T, Srbijanović, J, Lijeskić, O and Djurković-Djaković, O (2021) '*Toxoplasma gondii* Genotypes Circulating in Serbia—Insight into the Population Structure and Diversity of the Species in Southeastern Europe, a Region of Intercontinental Strain Exchange', *Microorganisms*, 9(12), p. 2526. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9122526>.
- Van Der Giessen, J, Fonville, M, Bouwknecht, M, Langelaa, M and Vollema, A (2007) 'Seroprevalence of *Trichinella spiralis* and *Toxoplasma gondii* in pigs from different housing systems in The Netherlands', *Veterinary Parasitology*, 148(3-4), p. 371-374. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2007.06.009>.

- Villard, O, Cimon, B, L'Ollivier, C, Fricker-Hidalgo, H, Godineau, N, Houze, S, Paris, L, Pelloux, H, Villena, I and Candolfi, E (2016) 'Serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection', *Diagnostic Microbiology And Infectious Disease*, 84(1), p. 22-33. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2015.09.009>.
- Wallon, M, Peyron, F, Cornu, C, Vinault, S, Abrahamowicz, M, Kopp, CB and Binquet, C (2013) 'Congenital *Toxoplasma* Infection : Monthly Prenatal Screening Decreases Transmission Rate and Improves Clinical Outcome at Age 3 Years', *Clinical Infectious Diseases/Clinical Infectious Diseases (Online. University Of Chicago. Press)*, 56(9), p. 1223-1231. <https://doi.org/10.1093/cid/cit032>.
- Wang, J-L, Zhang, N-Z, Li, T-T, He, J-J, Elsheikha, HM and Zhu, X-Q (2019) 'Advances in the Development of Anti-*Toxoplasma gondii* Vaccines : Challenges, Opportunities, and Perspectives', *Trends In Parasitology*, 35(3), p. 239-253. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2019.01.005>.
- Willame, A, Blanchard-Rohner, G, Combescure, C, Irion, O, Posfay-Barbe, K and De Tejada, BM (2015) 'Awareness of Cytomegalovirus Infection among Pregnant Women in Geneva, Switzerland : A Cross-sectional Study', *International Journal Of Environmental Research And Public Health/International Journal Of Environmental Research And Public Health*, 12(12), p. 15285-15297. <https://doi.org/10.3390/ijerph121214982>.

