

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA E PARASITOLOGIA
APLICADAS

**Manejo da toxoplasmose congênita e gestacional: uma revisão sistemática
com meta-análise**

SISSI KELLY RIBEIRO

UBERLÂNDIA - MG
Fevereiro - 2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA E PARASITOLOGIA
APLICADAS

**Manejo da toxoplasmose congênita e gestacional: uma revisão sistemática
com meta-análise**

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para obtenção de título de Mestre.

SISSI KELLY RIBEIRO

Orientador: Prof. Dr. Jose Roberto Mineo

Co-orientador: Dr. Igor Moraes Mariano

UBERLÂNDIA - MG

Fevereiro – 2024

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

R484 2024	<p>Ribeiro, Sissi Kelly, 1980- Manejo da toxoplasmose congênita e gestacional: uma revisão sistemática com meta-análise [recurso eletrônico] : REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE / Sissi Kelly Ribeiro. - 2024.</p> <p>Orientadora: JOSÉ ROBERTO MINEO. Coorientadora: IGOR MORAES MARIANO. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas. Modo de acesso: Internet. Disponível em: http://doi.org/10.14393/ufu.di.2024.290 Inclui bibliografia.</p> <p>1. Imunologia. I. MINEO, JOSÉ ROBERTO ,1945- (Orient.). II. MARIANO, IGOR MORAES,1990-, (Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas. IV. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDU: 612.017</p>
--------------	---

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Imunologia e
Parasitologia Aplicada

Av. Amazonas, s/n, Bloco 4C, Sala 4C218 - Bairro Umarama, Uberlândia-MG, CEP
38400-902

Telefone: (34) 3225-8672 - www.imunoparasito.ufu.br - coipa@ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Imunologia e Parasitologia Aplicadas				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico nº 294				
Data:	29/04/2024	Hora de início:	14:00	Hora de encerramento:	16 h_38 min
Matrícula do Discente:	12212IPA007				
Nome do Discente:	Sissi Kelly Ribeiro				
Título do Trabalho:	Manejo da toxoplasmose congênita e gestacional: uma revisão sistemática com meta-análise				
Área de concentração:	Imunologia e Parasitologia Aplicadas				
Linha de pesquisa:	Biologia das Interações entre patógenos e seus hospedeiros				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Diagnóstico, soropidemiologia e controle da infecção por Toxoplasma gondii e Neospora caninum				

Em 29/04/2024 às 14h00, por vídeo conferência, reuniu-se, a Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas, assim composta pelos titulares: Presidente: Prof. Dr. José Roberto Mineo - ICBIM/UFU, orientador(a) do(a) candidato(a); Profa. Dra. Angelica de Oliveira Gomes - UFTM; Profa. Dra. Caroline Matins Mota - IBTEC/ UFU.

Iniciando os trabalhos o(a) presidente da mesa, Prof. Dr. José Roberto Mineo, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato(a), agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir, o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

APROVADA

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre. O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar, foram encerrados os trabalhos, e lavrada a presente ATA, que após lida e achada conforme, foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **José Roberto Mineo, Professor(a) do Magistério Superior**, em 29/04/2024, às 16:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Angelica de Oliveira Gomes, Usuário Externo**, em 29/04/2024, às 16:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Caroline Martins Mota, Professor(a) do Magistério Superior**, em 29/04/2024, às 16:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5351256** e o código CRC **AF00B84A**.

Referência: Processo nº 23117.026195/2024-91

SEI nº 5351256

DEDICATÓRIA

Dedico mais esta conquista da minha vida aos meus pais, Joanna D'arc Affonso Ribeiro e Frederico Arnaldo Ribeiro. A todos vocês que me ajudaram na minha caminhada, com orações, conselhos ou somente com um sorriso, mas que foram essenciais para eu conseguir passar por todos os obstáculos e chegar até aqui.

Obrigada por tudo!

Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

À Deus, por sempre colocar chão aonde piso!

Ao meu orientador, Professor Dr. José Roberto Mineo por ter me concedido a oportunidade a de caminhar próximo ao senhor e ter me conduzido por este caminho. Obrigada pelo seu sim!

Ao meu coorientador, Dr. Igor Mariano, um jovem doutor de um conhecimento imenso e uma nobreza de alma, sem palavras para te agradecer. Obrigada!

Ao Professor Dr. Thiago Mineo obrigada pelo seu sim de prontidão, sua compreensão da proposta e acreditar que o objetivo era este mesmo e permitir cumprir o objetivo. Obrigada!

À Dra. Ana Cláudia obrigada pelo apoio, acolhimento e ensinamentos, como é bom encontrar pessoas dispostas a contribuir com o próximo. Obrigada!

Aos colegas do laboratório, David, Ana Paula, Débora, Carolina que foram companheiros nesta jornada apesar de um contato breve. Obrigada! Torço por vocês!

À minha irmã Sibeles Cristina, sem seu apoio e seu exemplo nada teria acontecido. Obrigada!

À minha amada sobrinha Ana Clara com seu imensurável apoio, dedicação em me ajudar a realizar esta nobre tarefa, mas também a sua dedicação e apoio aos meninos Lucas e Bruno.

Você é minha menina, te amo!

Ao meu marido Régis Alberto Finotti Ribeiro, sem seu apoio e compreensão, não teria sido possível chegar até aqui. Obrigada por tudo, por ter me compreendido e nada me exigido, somente me dado seu amor. Te amo!

A vocês dois, minhas melhores versões Lucas e Bruno, obrigada por vocês existirem e me fazer uma pessoa melhor com o amor de vocês. Amo vocês!

Ao Dr. Marcelo obrigada pela confiança em meu trabalho e por ter acreditado em mim.

Minha eterna admiração pela sua nobre pessoa!

À Sueli Pereira Borges estimada coordenadora e apoiadora deste sonho, obrigada pelo apoio e punho forte. Obrigada!

Aos colegas de trabalho, obrigada pela compreensão, pelas palavras de incentivo e contribuições. Obrigada!

RESUMO

A toxoplasmose é uma doença parasitária zoonótica globalmente prevalente cujo agente etiológico é o protozoário *Toxoplasma gondii*. Os neonatos com infecção congênita podem desenvolver sequelas graves a longo prazo, que podem ser mitigadas ou evitadas por meio do diagnóstico precoce e abordagens terapêuticas. O principal objetivo deste estudo foi comparar estudos transdisciplinares e integrativos anteriores no âmbito dos protocolos de tratamento recomendados globalmente para toxoplasmose congênita. Esta revisão sistemática com meta-análise foi pesquisada nos bancos de dados digitais (PUBMED, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, EMBASE e COCHRANE) para artigos publicados de 2013 a 2023 com foco no tratamento da toxoplasmose congênita e gestacional. A qualidade do estudo foi avaliada seguindo o protocolo do Instituto Joanna Briggs. Dentre os 1.089 estudos identificados, 52 estudos foram selecionados, atendendo aos critérios de inclusão, com foco no tratamento da toxoplasmose congênita e gestacional. Participaram 10.304 mulheres grávidas e 3.877 crianças expostas a toxoplasmose de 12 países, sendo 38% dos estudos realizados no Brasil, seguido pela França e Itália. Apenas 9% dos estudos indicaram conhecimento do estado sorológico da gestante antes do estágio gestacional. 9.401 mulheres tiveram o diagnóstico confirmado para toxoplasmose e 2.394 crianças foram infectadas pelo *T. gondii*, das quais 1.000 crianças tiveram o diagnóstico confirmado para a toxoplasmose congênita. Das gestantes diagnosticadas por esse parasito, 7.922 receberam algum tipo de tratamento, resultando em 1.524 (19%) crianças *toxoplasma* positivo. Além disso, 870 crianças das 1.479 mães não tratadas foram infectadas com *T. gondii* (59%). A meta-análise revelou que o tratamento reduz os riscos de infecção (RR = 0,42 [0,22; 0,80]) e manifestações clínicas (RR = 0,40 [0,18; 0,88]). A análise comparativa entre os tratamentos mostrou efeitos similares entre mães tratadas com espiramicina ou com tratamentos que incluem de forma isolada ou alternada com o esquema triplo. Entretanto, a menor heterogeneidade em estudos que incluem esquema tríplice ($P = 39\%$; 95%IC = 7,10;13,89) em relação aos estudos com espiramicina isolada ($P = 83\%$; 95%IC = 6,30; 26,40) indicam efeitos de tratamento mais consistentes em mães tratadas com o esquema tríplice alternado com a espiramicina ou não. Em conclusão, os tratamentos para toxoplasmose congênita ou gestacional se mostraram eficazes na redução de risco de infecção e de manifestações clínicas pelo neonato. Quanto ao tipo de tratamento, apesar de terem respostas similares, o uso do esquema tríplice tem respostas mais consistente que a espiramicina isolada.

Palavras-chaves: Toxoplasmose congênita, tratamento materno e recém-nascido, eficácia, falha terapêutica, diagnóstico, sequelas.

ABSTRACT

Toxoplasmosis is a globally prevalent zoonotic parasitic disease caused by a protozoan parasite, *Toxoplasma gondii*. Neonates with congenital infection can develop severe long-term sequelae, which can be mitigated or prevented through early diagnosis and therapeutic approaches. The main objective of this study was to compare previous transdisciplinary and integrative studies within the scope of globally recommended treatment protocols for congenital toxoplasmosis. This systematic review with meta-analysis searched digital databases (PUBMED, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, EMBASE, and COCHRANE) for articles published from 2013 to 2023 focusing on the treatment of congenital and gestational toxoplasmosis. The study quality was assessed following the Joanna Briggs Institute protocol. Among the 1,089 identified studies, 52 studies were selected, meeting the inclusion criteria, focusing on the treatment of congenital and gestational toxoplasmosis. A total of 10,304 pregnant women and 3,877 children exposed to toxoplasmosis from 12 countries participated. 38% of the studies were conducted in Brazil, followed by France and Italy. Only 9% of the studies indicated knowledge of the serological status of the pregnant woman before the gestational stage. 9,401 women were diagnosed with confirmed toxoplasmosis, and 2,394 children were infected with *Toxoplasma*, of which 1,000 children were diagnosed with confirmed congenital toxoplasmosis. Of the pregnant women diagnosed with toxoplasma, 7,922 received some form of treatment, resulting in 1,524 (19%) toxoplasma-positive children. Additionally, 870 children out of 1,479 untreated mothers were infected with *T. gondii* (59%). The meta-analysis revealed that treatment reduces the risks of infection (RR = 0.42 [0.22; 0.80]) and clinical manifestations (RR = 0.40 [0.18; 0.88]). The comparative analysis between treatments showed similar effects between mothers treated with spiramycin or with treatments that include isolated or alternated triple therapy. However, the lower heterogeneity in studies including triple therapy ($I^2 = 39\%$; 95% CI = 7.10; 13.89) compared to studies with isolated spiramycin ($I^2 = 83\%$; 95% CI = 6.30; 26.40) indicates more consistent treatment effects in mothers treated with triple therapy. In conclusion, treatments for congenital or gestational toxoplasmosis have proven to be effective in reducing the risk of infection and clinical manifestations in neonates. Regarding the type of treatment, although they have similar responses, the use of triple therapy shows more consistent responses than isolated spiramycin.

Keywords: Congenital toxoplasmosis, maternal and newborn treatment, efficacy, therapeutic failure, diagnosis, sequelae.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma de acompanhamento

Figura 2. Gráfico floresta do risco de infecção no concepto após tratamento gestacional para toxoplasmose.

Figura 3. Gráfico Floresta do risco de manifestações clínicas nas crianças após tratamento gestacional para toxoplasmose.

Figura 4. Gráfico floresta da Proporção de conceptos infectados divididos em subgrupos de medicamento de tratamento.

Figura 5. Ferramenta de Avaliação Crítica Jonna Briggs Institute.

Figura 6. Risco de viés de publicação pelo método *trim-and-fill* e gráficos de funil.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características gerais dos estudos incluídos na meta-análise.

Tabela 2. Características gerais dos estudos incluídos nas análises qualitativas.

LISTA DE SIGLAS E BREVIATURAS

AZ – Azitromicina

C- Corticosteroide

CLN- Clindamicina

DNA- Ácido desoxirribonucleico

Ig – Imunoglobulina

JBI- Instituto Joanna Briggs

NA- Não se aplica

NI- Não Informado

OMS- Organização mundial de saúde

PCR – Reação em cadeia de polimerase

PIR- Pirimetamina

PRISMA-P – Relatório Transparente De Revisões Sistemáticas E Meta-Análises

RN- Recém-nascido

S- Espiramicina

S/SPF – Espiramicina alternada com Sulfadiazina + Pirimetamina + Ácido folínico

SDZ- Sulfadiazina

SM- Sulfametoxazol

SPF- Espiramicina + Sulfadiazina + Pirimetamina + Ácido folínico

SX- Sulfadoxina

T. gondii – Toxoplasma gondii

TMP – Trimetropina

SUMÁRIO

CAPÍTULO I.....	12
1 INTRODUÇÃO.....	13
1.1. Filogenia do <i>Toxoplasma gondii</i>	14
1.2. Ciclo de vida.....	15
1.3. Infecção por <i>Toxoplasma gondii</i>	17
1.4. Diagnóstico.....	18
1.5. Tratamento.....	21
1.6. Perspectivas atuais para o tratamento.....	27
2 JUSTIFICATIVA.....	29
3. OBJETIVOS.....	30
3.1. Objetivo geral.....	30
3.2. Objetivos específicos.....	30
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	31
4.1 Estratégia de busca.....	31
4.2 Critérios de elegibilidade.....	31
4.3 Seleção dos artigos.....	31
4.4 Risco de viés.....	32
4.5 Análises estatísticas.....	32
5. RESULTADOS.....	33
5.1. Resultados qualitativos.....	33
5.2 Resultados quantitativos.....	36
5.3. Análise comparativa entre tratamentos.....	40
5.3 Risco de viés.....	41
6 DISCUSSÃO.....	44

7	CONCLUSÃO	48
8	REFERÊNCIAS	50
	CAPÍTULO II.....	73

CAPÍTULO I

Revisão sistemática com meta-análise

1 INTRODUÇÃO

O protozoário *Toxoplasma gondii*, é responsável por uma das infecções parasitárias mais prevalentes globalmente, afetando um número significativo de hospedeiros aviários e mamíferos, incluindo seres humanos (AGUIRRE *et al.*, 2019). Esse parasito tem um ciclo de vida heteroxênico, com felinos atuando como reservatórios definitivos (KAMUS *et al.*, 2023; VIEIRA; DUARTE, 2023a). A infecção geralmente é assintomática para hospedeiros imunocompetentes, mas se torna um grande problema de saúde para os imunocomprometidos devido a graves consequências neurológicas (KAMUS *et al.*, 2023). Além dessas implicações, fatores socioeconômicos, como o menor status e educação da população, desempenham um papel significativo na prevalência da toxoplasmose, no entanto a infecção adquirida durante a gestação que coloca o feto em risco de infecção congênita afeta todos os grupos demográficos uma vez adquirida (MONTROYA *et al.*, 2021).

Diante desse cenário complexo, a abordagem terapêutica da toxoplasmose é um desafio importante (KONSTANTINOVIC *et al.*, 2019). O tratamento convencional é limitado à fase aguda da doença, sem efeitos sobre parasitos latentes; conseqüentemente, uma cura ainda não está disponível. Além disso, consideráveis efeitos tóxicos e terapia de longo prazo contribuem para altas taxas de abandono do tratamento (DENG *et al.*, 2019). Porém, abordagens preventivas e terapêuticas durante a gravidez podem reduzir o risco de sintomas e sequelas em crianças, de acordo com estudos realizados na França (WALLON; PEYRON, 2015).

Quanto ao tipo de tratamento, a quimioterapia anti-*T. gondii* consiste em vários medicamentos que podem ser usados individualmente ou em combinação. Estes incluem Sulfadiazina (SDZ), Pirimetamina (PYR), Sulfametoxazol (SMT), Trimetoprim (TMP) e a Espiramicina (DUNAY *et al.*, 2018). Atualmente, o tratamento padrão ouro envolve uma combinação de SDZ e PYR, com a opção de usar a combinação de SMT e TMP, CLN e Espiramicina, ambas apresentando um efeito sinérgico afetando a replicação da forma taquizoíta de *T. gondii* (ALDAY; DOGGETT, 2017; CHORLTON, 2019). Novas pesquisas sobre os impactos da toxoplasmose (NGÔ *et al.*, 2017; SUVISAARI *et al.*, 2017) destacam a necessidade de aumentar a conscientização institucional sobre as vias de infecção e de ações abrangentes e interdisciplinares para controlar a transmissão e otimizar o tratamento (DOS SANTOS *et al.*, 2023).

Neste contexto, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sistemática com meta-análise sobre o manejo da toxoplasmose gestacional e congênita para observar o melhor protocolo para evitar ou mitigar as consequências da infecção fetal.

1.1. Filogenia do *Toxoplasma gondii*

A classificação biológica do *Toxoplasma gondii*, um protozoário do reino Protista, agrupa as seguintes categorias taxonômicas, que incluem o filo Apicomplexa, classe Conoidasida, subclasse Coccidia, ordem Eucoccidiida, sub-ordem Eimeriina, família Sarcocystidae, sub-família Toxoplasmatinae, gênero *Toxoplasma* e espécie *Toxoplasma gondii*. O filo Apicomplexa é dividido principalmente em cinco táxons, incluindo Haemosporidia, Piropalmaria, Coccidia, Cryptosporida e Gregarinasina, mas apenas os três primeiros são apoiados pela filogenia (YANG; ARRIZABALAGA, 2016). Os Apicomplexa compõem um grande filo que contém vários protistas parasitos, incluindo patógenos humanos, como os gêneros Plasmodium, *Toxoplasma*, Cryptosporidium e Babesia (ARISUE; HASHIMOTO, 2015).

Além da classificação biológica, a história do *Toxoplasma* é notável. O gênero *Toxoplasma* foi criado por Nicolle e Manceaux em 1909, a partir da observação de um novo protozoário, que estava causando uma infecção disseminada e fatal em roedores africanos denominados gundi (FERREIRA; VITOR, 2014). Os seus descobridores utilizaram o termo *Toxoplasma* (do grego toxon = arco e plasma = corpo) pelo fato de apresentar morfologia crescente. No mesmo ano, Splendore identificou o novo protozoário em coelhos no Brasil (FERREIRA; VITOR, 2014).

A partir disso, diversas técnicas moleculares foram utilizadas para estabelecer relações filogenéticas e determinar diferenças entre cepas específicas. Por exemplo, na subfamília Toxoplasmatinae tem-se empregado amplamente marcadores moleculares como genes mitocondriais, sequências codificadoras da citocromo oxidase II e do citocromo B e genes do apicoplastos – organelas de herança materna, que ajudam a reconstruir a história evolutiva dos organismos (SERCUNDES *et al.*, 2016).

Dentro da própria espécie do *T. gondii* são encontradas diferenças biológicas marcantes entre as cepas, na patogenicidade e na distribuição geográfica, com diferentes níveis de virulência (AGUIRRE *et al.*, 2019; TEIXEIRA *et al.*, 2023). Genótipos variados são encontrados em diversas partes do mundo enquanto três tipos principais são predominantes na

América do Norte e na Europa, linhagens clonais arquetípicas conhecidas como tipos I, II e III, que exibem diferenças fenotípicas notáveis confirmados por estudos de epidemiologia molecular baseados principalmente no método do polimorfismo de comprimento de fragmentos de restrição (LI *et al.*, 2014). Na América do Norte, o tipo 2 coexiste com o tipo 3, mas outros tipos foram descritos na fauna silvestre e doméstica (GOMES FERRARI STRANG; FERRAR; FALAVIGNA-GUILHERME, 2023). Até agora, mais de 200 genótipos foram registrados no banco de dados do *T. gondii* (EUKARYOTIC PATHOGEN, 2023).

Na América do Sul, especialmente no Brasil, apesar do padrão genotípico observado, estão caracterizadas cepas atípicas, de genótipo não clonal, apresentando a existência de uma maior variabilidade genética (VIEIRA; DUARTE, 2023b). Sendo que, nos estudos brasileiros foi possível isolar quinze genótipos diferentes (GOMES FERRARI STRANG; FERRAR; FALAVIGNA-GUILHERME, 2023).

A análise do polimorfismo de proteínas Rhoptry 5 (ROP5), ROP16, ROP18 e os grânulos densos 15 (GRA15) secretadas por *T. gondii*, indica que são importantes efetores que se ligam à virulência da cepa para camundongos e modulam a resposta do hospedeiro ao parasito (CHENG *et al.*, 2017). Genes expressos diferencialmente refletem uma combinação de fatores, incluindo disponibilidade de nutrientes e respostas gerais ao estresse, além do programa de diferenciação de formas de vida deste protozoário (WALDMAN *et al.*, 2020). Por fim, o *T. gondii* desenvolveu uma série de estratégias para subverter as respostas imunológicas do seu hospedeiro (CHENG *et al.*, 2017).

1.2. Ciclo de vida

O ciclo de vida do *T. gondii* é complexo. Este parasito possui uma ampla gama de hospedeiros e, assim como outros parasitos do filo Apicomplexa, possui redes metabólicas intrincadas que coordenam a aquisição de metabólitos por síntese de novo e por eliminação do hospedeiro, exibindo uma flexibilidade desta rede metabólica (WALSH; KATRIS; BOTTÉ, 2022). O *T. gondii* possui três estágios infecciosos em seu ciclo de vida, sendo eles taquizoítos, bradizoítos e oocistos ou esporozoítos.

Seu ciclo de vida se alterna entre fases assexuada e sexuada. A propagação assexuada de *T. gondii* ocorre em todos os seus hospedeiros de sangue quente, enquanto a fase sexual ocorre exclusivamente nas células epiteliais intestinais dos membros da família Felidae. Os gatos eliminam oocistos que contaminam o meio ambiente e espalham infecções para roedores

e uma ampla variedade de outras espécies animais (DUNAY *et al.*, 2018). E devido a esta ampla gama de hospedeiros, *T. gondii* é exposto a diferentes ambientes potencialmente propícios, e o parasito pode ser metabolicamente flexível para se adaptar às mudanças ambientais e fisiológicas (WALSH; KATRIS; BOTTÉ, 2022).

São exibidas duas formas do parasito na reprodução assexuada, que ocorre em hospedeiros intermediários. A infecção aguda manifesta a forma taquizoíta, que se prolifera rapidamente e a infecção crônica, que é lenta, apresenta a forma bradizoíta. Essas duas formas são interconvertíveis, dependendo da condição de crescimento (PAN *et al.*, 2022). As formas taquizoítos e bradizoítos manifestam diferenças em níveis moleculares, apresentando proteínas específicas de cada estágio, como antígenos de superfície (SAGs) e proteínas de choque térmico (HSPs), além das diferenças morfológicas (JEFFERS *et al.*, 2018).

A forma taquizoíta se prolifera após a invasão de células nucleadas pelo *T. gondii*. Essa forma espalha-se amplamente em hospedeiros intermediários, pois apresenta divisão rápida causando infecção aguda (HAKIMI; OLIAS; DAVID, 2017). Desta forma, células como fibroblastos, monócitos e células dendríticas são sequestradas para a promoção da disseminação sistêmica dos taquizoítos (DREWRY *et al.*, 2019). Esses taquizoítos podem formar cistos semiadormecidos em neurônios e células musculares ao se diferenciarem em bradizoítos de forma espontânea, indicando um tropismo tecidual relevante (MATTA *et al.*, 2021). Estes cistos caracterizam uma infecção crônica em células vivas, num hospedeiro imunocompetente (JEFFERS *et al.*, 2018). Assim, essa capacidade de persistência dos bradizoítos representa uma ameaça potencial aos hospedeiros intermediários (PAN *et al.*, 2022), ao mesmo tempo em que representam uma forma de resistência aos tratamentos medicamentosos atuais (SINAI *et al.*, 2016). A caracterização do mecanismo de diferenciação dos bradizoítos pode abrir caminho para novos alvos terapêuticos (PAN *et al.*, 2022).

Por fim, os oocistos formam-se a partir do ciclo sexual do organismo no intestino do gato. Nesta fase aguda da infecção intestinal, o gato libera milhões de oocistos nas fezes por cerca de 1 a 2 semanas. Esses oocistos esporulam em condições ambientais ideais de umidade e contaminam o solo, a grama e os vegetais do jardim. Hospedeiros intermediários como humanos, ovinos, bovinos, suínos, aves e camundongos adquirem a infecção nesta fase. Com o tempo, eles são depositados nos tecidos como cistos (bradizoítos) nos hospedeiros intermediários. Os bradizoítos são responsáveis pela infecção latente e persistem no cérebro, miocárdio, músculo esquelético e outros órgãos por toda a vida (ROURE, 2010).

À medida que a invasão avança, o taquizoíto se impulsiona por meio de um motor interno de actina/miosina na célula hospedeira, levando à formação de um vacúolo parasitóforo cercado pela membrana do vacúolo parasitóforo dentro da célula hospedeira. Em princípio, a maioria das infecções ativas por *T. gondii* são eliminadas pelo sistema imunológico ou medicamentos apropriados; entretanto, alguns taquizoítos se diferenciam em bradizoítos, que formam cistos nos tecidos infectados. Os cistos teciduais relativamente quiescentes podem servir como fonte para exacerbações subsequentes, particularmente em indivíduos imunossuprimidos (KATO, 2018).

1.3. Infecção por *T. gondii*

A toxoplasmose é resultado da transmissão do parasito *T. gondii* ao hospedeiro. A transmissão se dá devido à ingestão de carne mal cozida ou alimentos ou água contaminados com oocistos do parasito (GOMES FERRARI STRANG; FERRAR; FALAVIGNA-GUILHERME, 2023). Em indivíduos saudáveis, a infecção por *T. gondii* é geralmente assintomática, no entanto, mulheres grávidas ou pessoas com baixa imunidade podem apresentar manifestações clínicas, caracterizando-se como uma doença potencialmente grave, especialmente nestes indivíduos imunocomprometidos ou infectados congenitamente.

Embora em mais de 75% dos casos a infecção aguda passe despercebida devido a sintomas e sinais clínicos muito leves ou imperceptíveis (SINGH, 2016), as manifestações clínicas mais comuns incluem febre, linfadenopatia cervical, mialgia e fadiga (DUBEY, 2021). Além disso, a alta mortalidade em imunodeficientes está associada a reativação de infecção no sistema nervoso central (MATTA *et al.*, 2021), manifestando-se com dores de cabeça, convulsões, anormalidades sensoriais (WOHLFERT; BLADER; WILSON, 2017).

Quanto a transmissão congênita ou transplacentária, a toxoplasmose é resultante da infecção primária materna durante a gravidez ou perto do parto, sendo esta infecção assintomática em sua grande maioria (MONTROYA, 2018). Alcançando a circulação materna, os taquizoítos atravessam a barreira feto placentária e proliferam irrestritamente nos tecidos fetais imunologicamente imaturos. Neste contexto, quando a mãe faz a soro conversão, a fase de parasitemia já aconteceu. Entretanto é desconhecido se o mecanismo predominante de transmissão da mãe para feto se dá por passagem transplacentária de *T. gondii* durante a fase de parasitemia, ou pela formação de focos inflamatórios de taquizoítos na placenta que pode ser ativado mais tarde na gravidez (CAPDEVILA *et al.*, 2014). Durante a fase de parasitemia, o parasito *T. gondii* pode atravessar a barreira placentária ; portanto, é crucial tratar o mais cedo

possível, pois a ação dos medicamentos utilizados tem caráter supressivo e age somente nessa fase (na presença de taquizoítas), sendo ineficaz no combate da fase crônica com as formas de bradizoítas encistados (SILVA *et al.*, 2019a). As consequências deste tipo de infecção irão depender principalmente da idade gestacional no momento da infecção, variando desde o abortamento a lesões neurológicas ou oculares no nascimento, ou ainda pode ocorrer uma infecção latente, em que os sinais clínicos irão se manifestar meses ou anos após o nascimento (SILVA *et al.*, 2019a)

Embora a maioria das crianças sejam assintomáticas ao nascer, manifestações clínicas podem aparecer a qualquer momento.(WALLON *et al.*, 2014). Uma ampla variedade de manifestações ocorre no período perinatal e varia desde sinais relativamente leves, como tamanho pequeno para a idade gestacional, nascimento prematuro, cicatrizes retinianas periféricas, icterícia persistente, trombocitopenia leve e pleocitose do líquido cefalorraquidiano, até a tríade clássica de coriorretinite, hidrocefalia e calcificação intracraniana. A coriorretinite está presente na maioria dos recém-nascidos (92%) com envolvimento do sistema nervoso central. Geralmente é bilateral e envolve a região macular. Os sinais e sintomas típicos de coriorretinite podem estar presentes ao nascimento ou aparecer mais tarde na vida e podem recorrer a qualquer momento após o nascimento. (TEIL *et al.*, 2016).

Assim, o resultado da transmissão congênita é influenciado por fatores como genótipo do *T. gondii*, virulência da cepa, estado imunológico materno, parasitemia materna, idade gestacional no momento da infecção e o tratamento no pré-natal (GOMES FERRARI STRANG; FERRAR; FALAVIGNA-GUILHERME, 2023). Essa diversidade genética mostra que o perfil clínico e epidemiológico da doença não é uniforme e que o impacto da toxoplasmose congênita na saúde pública deve ser avaliado país por país (PAPPAS; ROUSSOS; FALAGAS, 2009).

1.4. Diagnóstico

As diferentes formas de manifestação clínica da toxoplasmose, o impacto durante a gravidez e a potencial transmissão ao feto, assim como sua incidência em pacientes imunodeprimidos, são cenários que tornam o diagnóstico laboratorial um tema relevante (SOUZA; BELFORT JR., 2014).

De forma geral, o diagnóstico direto mais empregado se dá a partir de técnicas de biologia molecular, entre as quais as numerosas variantes de amplificação do DNA do

Toxoplasma, como a PCR (reação em cadeia da polimerase). Essa técnica baseia-se na construção de um segmento de DNA denominado primer ou iniciador, cuja sequência de bases é complementar a uma sequência do DNA do parasito que se quer identificar, denominada ‘alvo’. Para que o procedimento tenha desde o início maior sensibilidade, escolhem-se sequências-alvo repetitivas. As técnicas moleculares têm sido empregadas também para o diagnóstico de infecções oculares, do sistema nervoso central e de material de biópsias (GRANATO; JUNIOR, 2014). Diversos protocolos foram desenvolvidos para aplicação no líquido cefalorraquidiano, no humor aquoso e no sangue (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Quanto aos métodos de diagnóstico indiretos, o mais comumente utilizado na prática clínica é a detecção de anticorpos. Neste contexto, há várias técnicas que exploram diferentes características de abordagem (como neutralização e imunológica), possibilitando até mesmo a identificação do isótipo e da subclasse do anticorpo detectado (KASPER *et al.*, 2009).

Durante a gravidez, o diagnóstico de toxoplasmose em gestantes se baseia na soroconversão das imunoglobulinas específicas contra o *toxoplasma* (PRUSA *et al.*, 2015b). Contudo, quando detectada nos trimestres finais (segundo ou terceiro), a interpretação torna-se desafiadora devido à ausência de imunoglobulinas IgM, o que dificulta discernir se a infecção é recente ou antiga. Além disso, como a maioria das infecções por *T. gondii* em grávidas e recém-nascidos é assintomática, deve-se utilizar a triagem sorológica a fim de diagnosticar e tratar os casos de toxoplasmose aguda (BICHARA; ANDRADE; LAGO, 2014). Neste sentido, a partir de 1992 na França foi implantada a sorologia mandatória mensal para gestantes não infectadas pelo *T. gondii* após estudos demonstrarem a importância do diagnóstico precoce e com a rápida instituição do tratamento podem resultar na minimização dos danos causados ao feto (PEYRON *et al.*, 2019). No Brasil, houve avanços significativos no manejo da toxoplasmose em gestantes. O objetivo principal da triagem é identificar mulheres grávidas suscetíveis, sem infecção prévia, para monitoramento durante toda a gestação. A detecção precoce visa prevenir a transmissão fetal e oferecer tratamento adequado. Todas as gestantes suscetíveis devem realizar pelo menos três testes sorológicos durante a gravidez, com um adicional no momento do parto ou puerpério. Casos confirmados são encaminhados para cuidados pré-natais de alto risco. Até 2018, não existiam diretrizes nacionais padronizadas para vigilância, levando estados a desenvolver protocolos com base na prevalência local da doença (GOMES FERRARI STRANG; FERRAR; FALAVIGNA-GUILHERME, 2023).

Em relação aos métodos de análise, a baixa avidéz de IgG anti-*T. gondii* é um parâmetro crucial para identificar o estágio preciso da infecção (KALEM et al., 2022). No entanto, dependendo do momento da gestação em que os testes sorológicos são realizados, as respostas aos perfis de IgM, IgG e avidéz de IgG podem não se manifestar conforme esperado pelos critérios clássicos.

Outra técnica importante para o diagnóstico fetal é a PCR. Para este diagnóstico deve-se incluir o exame do fluido amniótico com o objetivo de detectar o DNA do parasito *T. gondii* (PRUSA et al., 2015c). Para a realização do PCR é recomendado fortemente que a amniocentese seja realizada com pelo menos 18 semanas de gestação e não mais de que 6 semanas após o momento da suspeita infecção materna aguda, para diminuir o ocorrência de resultados falsos negativos (FRICKER-HIDALGO et al., 2013; PRUSA et al., 2015c; SAGHROUNI et al., 2013). A amniocentese é uma importante ferramenta diagnóstica para prever a infecção pelo *T. gondii* no pré-natal, com o objetivo de reduzir o estresse parental devido aos esclarecimentos da infecção fetal. Isto ajuda a reduzir a utilização de testes estressantes como a punção lombar nos bebês posteriormente para confirmar a infecção pelo *T. gondii* (PRUSA et al., 2015c).

Em recém-nascidos, testes sorológicos são importantes para o diagnóstico da toxoplasmose congênita, principalmente nos casos em que a PCR não foi realizada no líquido amniótico ou onde o resultado da PCR foi negativo. Um terço dos recém-nascidos infectados com toxoplasmose apresenta resultado negativo do teste IgM ao nascer. Este resultado pode ser justificado pela fase da gravidez em onde ocorreu a infecção materna, tendo sido anterior às 22 semanas de gestação, ou como resultado de tratamento materno, que pode bloquear ou atrasar a resposta imunológica. Embora os anticorpos da classe IgG não sejam marcadores de infecção congênita, pois a IgG das mães atravessa a placenta e permanecem circulando no sangue da criança, é necessário que a criança seja acompanhada por um ano de vida. Quando os níveis desta classe de imunoglobulinas permanecem estáveis ou aumentam até o primeiro ano de vida da criança, sugere a ocorrência de infecção congênita (BOLLANI et al., 2022).

A maioria dos bebês com infecção por *T. gondii* podem ser identificados com precisão por meio do teste do PCR durante a amniocentese, porém o padrão de referência para o diagnóstico da toxoplasmose congênita é definido como presença de IgG no soro após 1 ano de idade (PRUSA et al., 2015c). Entretanto, como a resposta sorológica detectada no momento do

diagnóstico da infecção é heterogênea a interpretação dos testes sorológicos pode ser desafiadora (FRICKER-HIDALGO *et al.*, 2013).

1.5. Tratamento

A pesquisa de agentes quimioterápicos para o tratamento da toxoplasmose teve início com a descoberta de *T. gondii* como causa de infecções humanas em 1939 (VOMMARO; MATINS-DUARTE; SOUZA, 2014). Desde então, muitos modelos *in vitro* e *in vivo* de infecção por *T. gondii* têm sido utilizados para investigar terapias antiparasitárias em humanos (DUNAY *et al.*, 2018). Historicamente, os tratamentos experimentados para a toxoplasmose têm sido testados também contra outros protozoários do filo Apicomplexa. Os gêneros clinicamente importantes *Plasmodium*, *Babesia* e *Cryptosporidium* compartilham semelhanças biológicas que representam alvos terapêuticos comuns para os fármacos de diversos grupos químicos, de maneira que tratamentos atuais contra toxoplasmose também tiveram sua indicação como antimaláricos e outras protozooses (ALDAY; DOGGETT, 2017).

Um destes grupos de fármacos é o dos antifolatos. Isso ocorre porque a cascata metabólica para a biossíntese do ácido fólico é inibida principalmente por compostos assim classificados devido à sua capacidade de inibir a di-hidropteroatosintase parasitária, enzima envolvida em uma das etapas de biossíntese de ácido fólico, essencial para o parasito (DUNAY *et al.*, 2018).

Os primeiros representantes dos antifolatos com uso terapêutico são as sulfonamidas. Uma retrospectiva do uso das sulfonamidas mostra que, além de constituírem o primeiro tratamento quimioterápico eficaz contra infecções (CHRISTENSEN, 2021), estas provocaram uma revolução na quimioterapia por introduzir e concretizar o conceito de antagonismo metabólico, ao inibir a via metabólica do folato (NEVILLE *et al.*, 2015). É possível inclusive, atuar sobre diferentes pontos nesta rota metabólica da síntese do ácido fólico. No início da década de 1950, estudos observaram o efeito sinérgico da terapia combinada com pirimetamina e sulfadiazina contra a toxoplasmose, comprovando sua atuação sinérgica na sobrevivência e proliferação do parasito, por inibição de etapas diferentes das vias metabólicas do folato (DUNAY *et al.*, 2018).

A sulfadiazina (SDZ) e a pirimetamina (PIR), ainda hoje, correspondem à terapia de primeira linha para a toxoplasmose humana, por permitir um bloqueio sequencial do metabolismo do ácido fólico (FERNANDES, 2014; HAJJ *et al.*, 2021). Por serem análogos

estruturais do ácido paminobenzóico (PABA), as sulfonamidas, como a sulfadiazina, inibem de forma competitiva a síntese do ácido fólico (di-hidrofolato) pela célula parasitária, a partir do PABA e da pteridina (Figura 1), ligando-se à enzima di-hidropteroato sintetase (DHPS). O bloqueio da DHPS pela SDZ impede a biossíntese de pirimidinas, que compõem o DNA (JORDAN *et al.*, 2004). O outro grupo de fármacos que age no metabolismo dos folatos, da classe das 2,4-diaminopirimidinas é representado pela pirimetamina e a trimetoprima. Estes fármacos atuam sequencialmente ao sítio de ação das sulfonamidas (Figura 2), pela inibição da enzima di-hidrofolato redutase, responsável por sintetizar o tetra-hidrofolato (ácido folínico) (VAN BAMBEKE *et al.*, 2017), antagonizando assim a formação do ácido tetra-hidrofólico (este, com o radical formil é conhecido como ácido folínico) (MENDONÇA, 2014).

Figura 1. Estrutura química do ácido fólico (adaptada de CONTRERAS, 2005).

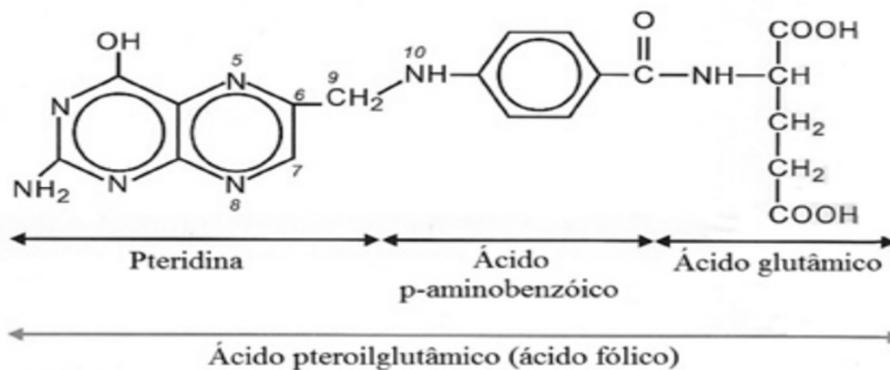
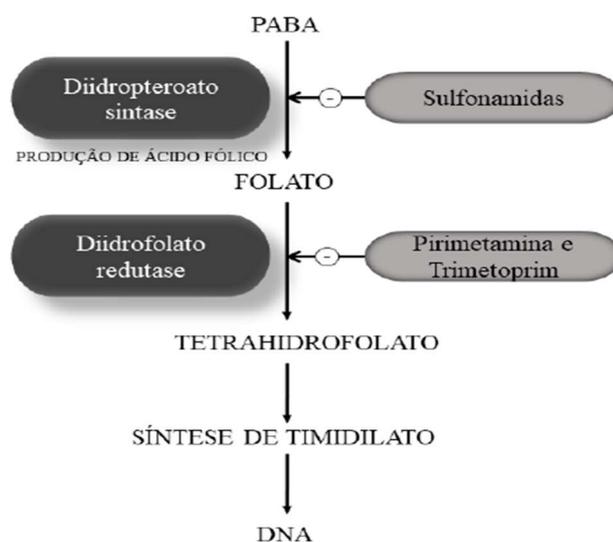


Figura 2. Rota metabólica da síntese de ácido fólico (adaptado de https://www.ebi.ac.uk/pdbe/docs/roadshow_tutorial/msdsite/2/MSDsite_Scenario.html)



Para abordar o tratamento da doença humana causada por *T. gondii* é importante considerar os estudos relacionados à comprovação da eficácia da farmacoterapia disponível atualmente. A maioria dos trabalhos buscam avaliar o sucesso do tratamento em pacientes imunocomprometidos, que manifestam uma doença oportunista (MENDONÇA, 2014). Como a maioria dos pacientes apresenta sintomas leves e autolimitados, a toxoplasmose aguda em pacientes imunocompetentes geralmente não requer tratamento. No entanto, o tratamento deve ser considerado se o paciente continuar a apresentar sintomas persistentes e desconfortáveis ou apresentar sintomas graves, sendo que a infecção no feto e em pacientes imunocomprometidos pode causar doenças devastadoras (DUNAY *et al.*, 2018).

Quando os pacientes imunocompetentes adoecem, a forma mais comum de manifestação é a toxoplasmose linfonodal, apresentando tipicamente um quadro clínico de pouca gravidade e resolução espontânea. Contudo, em alguns casos, a sintomatologia pode ser mais intensa, seja pela prolongada intensidade dos sintomas ou pelo comprometimento de órgãos específicos, como nos casos de pneumonite e miocardite. Nestas situações, há consenso de que um tratamento específico é necessário, geralmente com uma duração de três a quatro semanas. As opções terapêuticas incluem o uso combinado de sulfadiazina e pirimetamina, assim como o uso de cotrimoxazol (trimetoprima, outro inibidor de DHFR, em combinação com sulfametoxazol - TMP-SMX); menos comum é a utilização de clindamicina, com ou sem pirimetamina (MENDONÇA, 2014).

Neste sentido, a terapia combinada de PIR com SDZ continua sendo o padrão ouro para o tratamento da toxoplasmose. Embora a combinação de sulfadiazina e pirimetamina produza resultados satisfatórios nos casos agudos da doença, o tratamento tem caráter supressivo e age somente nessa fase, onde se observa a presença de taquizoítas, sendo ineficaz no combate da fase crônica (com bradizoítas encistados) (SILVA *et al.*, 2019a). O tratamento convencional não apresenta efeitos nos parasitos latentes, conseqüentemente, a cura ainda não está disponível (DOS SANTOS *et al.*, 2023). Além disso, efeitos tóxicos consideráveis e terapia a longo prazo contribuem para altas taxas de abandono do tratamento (DUNAY *et al.*, 2018).

A combinação de sulfadiazina e pirimetamina apresenta alta toxicidade para o hospedeiro, o que pode levar ao abandono do tratamento, com conseqüências particularmente graves em pacientes portadores da síndrome da imunodeficiência (HAJJ *et al.*, 2021). Os efeitos indesejáveis estão principalmente associados à pirimetamina e sua capacidade de inibir as vias do ácido fólico em tecidos metabolicamente ativos no hospedeiro, como o epitélio e a medula óssea. Além disso, podem ocorrer efeitos adversos significativos mesmo na ausência de manifestação clínica da infecção (BEN-HARARI; GOODWIN; CASOY, 2017).

O mecanismo pelo qual esses efeitos ocorrem podem ser explicados pela similaridade entre as enzimas do parasito e hospedeiro, de maneira que os antifolatos interferem nas mesmas vias metabólicas de ambos os organismos. A enzima di-hidrofolato redutase catalisa a redução da di-hidrofolato (DHF) para sua forma ativa tetrahydrofolato (THF) no fígado e em outros tecidos (HEPPLER *et al.*, 2022). Os tecidos alvo dessa vitamina são principalmente os de rápida divisão celular, como medula óssea e mucosa gastrointestinal. O fígado realiza a redução e a metilação do ácido pteroilglutâmico e secreta o tetrahydrofolato através da bile. Após ser secretado na bile, o tetrahydrofolato é reabsorvido pelo intestino e em seguida liberado aos tecidos. O folato constitui-se em elemento essencial para a síntese de DNA e RNA, funciona como coenzima em diversas reações envolvendo transferência de carbonos (radicais metílicos), incluindo síntese de purina e timidilato, metabolismo de diversos aminoácidos (especialmente serina e homocisteína, em ação conjunta com a cobalamina e o ácido ascórbico), metilação de aminas biogênicas e síntese proteica da metionina, sendo elemento fundamental na eritropoiese (ROURE, 2010), o 5-metil-THF auxilia na conversão de homocisteína em metionina, que, por sua vez, é metabolizada em S-adenosilmetionina (SAM), o principal doador de grupo metil na maioria das reações bioquímicas (ZHENG; CANTLEY, 2019).

A maioria dos relatos de efeitos adversos advindos do uso de antifolatos descreveu a ocorrência de danos hepáticos, eosinofilia e sintomas sistêmicos quando a pirimetamina foi administrada em conjunto com sulfonamidas. Reações medicamentosas relacionadas às sulfonamidas estavam associadas a lesões hepatocelulares, eosinofilia e manifestações sistêmicas. Por outro lado, a pirimetamina estava vinculada a pancitopenia, neutropenia e náuseas (SHAMMAA; POWELL; BENMERZOUGA, 2021). Além dos efeitos colaterais, a administração de pirimetamina e sulfadiazina está associada a reações graves raras, incluindo agranulocitose e necrose hepática (ALDAY; DOGGETT, 2017). A pirimetamina tem efeito teratogênico não devendo ser recomendado no primeiro trimestre de gestação. Além disso a pirimetamina apresenta um efeito supressor na medula óssea, por isso é recomendado o uso do ácido fólico associado a pirimetamina. Durante o tratamento da toxoplasmose, em casos de mielossupressão, toxicidade gastrointestinal, nefrotoxicidade e neurotoxicidade o folinato de cálcio é utilizado como antídoto, por ser necessário para a síntese de purinas e timidilato (MCLEOD, 2014).

Outra opção terapêutica para o tratamento da toxoplasmose é a espiramicina, que tem sido amplamente recomendada tanto na Europa quanto no Brasil (BOLLANI *et al.*, 2022). A espiramicina é um antimicrobiano do grupo dos macrolídeos usado no tratamento de infecções bacterianas e também no tratamento da toxoplasmose congênita (HAJJ *et al.*, 2021). O tratamento com este fármaco tem sido indicado no caso de infecção primária aguda por *Toxoplasma* adquirida pela mãe durante as primeiras 18 semanas de gestação, por atingir concentrações significativas na placenta. Isso pode contribuir para diminuir a frequência da transmissão vertical (MENDONÇA, 2014).

A espiramicina não atravessa a barreira placentária, e tem o objetivo principal a diminuição do risco de infecção fetal. Este medicamento é administrado à mãe devido ao fato de possuir baixo efeito tóxico ao feto e ser rapidamente absorvida por via oral. Ela tem um efeito rápido nos tecidos eliminando as formas morfológicas dos taquizoítos na transmissão vertical (SILVA *et al.*, 2019b). No entanto, não se mostra eficaz para o tratamento da infecção fetal pois sua concentração no feto é precária, de maneira que não propicia ação efetiva, caso já tenha ocorrido a infecção do concepto (DUNAY *et al.*, 2018). Os macrolídeos apresentam um mecanismo de ação que envolve a inibição da síntese proteica do parasito (VAZQUEZ-LASLOP; MANKIN, 2018).

As drogas pertencentes à classe dos macrolídeos são classificadas como “státicas” na maioria dos casos, por inibirem a multiplicação do parasito e não induzirem diretamente sua morte. Os macrolídeos agem bloqueando a síntese proteica bacteriana ao se ligarem à subunidade 50S do ribossomo (FLORES, 1985).

A espiramicina é indicada nos primeiros estágios da gravidez até amniocentese com teste de DNA de *T. gondii* seja realizada, e quando esse resultado diagnóstico for positivo ou achados ultrassonográficos são encontrados, o tratamento é alterado para administração de pirimetamina/sulfadiazina (PRASIL *et al.*, 2023). Os protocolos de tratamento não são padronizados em todo o mundo e há uma variação considerável prática das prescrições dos regimes de terapêuticos para as gestantes, não apenas dentro dos continentes mas também dentro dos centros nacionais individuais (KAYA KALEM *et al.*, 2022). O esquema tríplice (Pirimetamina 25 mg.+ Ácido folínico 15 mg + Sulfadiazina 500 mg) é prescrito para as gestantes que possuem idade gestacional de 16 semanas ou mais (TIBURCIO *et al.*, 2022). O tratamento do feto, por sua vez, inicia se na gestação e perdura por até um ano de vida para sanar ou reduzir os danos causados pela infecção com Pirimetamina, Sulfadiazina e ácido folínico (MCLEOD *et al.*, 2014a; RUEDA-PAEZ *et al.*, 2019; SERRANTI; BUONSENSO; VALENTINI, 2011).

Os recém-nascidos acometidos pela toxoplasmose congênita podem ser interpretados como pacientes relativamente imunocomprometidos. Devido às potenciais e significativas sequelas, a atenção deve ser centrada no emprego da combinação de sulfadiazina e pirimetamina, eventualmente intercaladas com a espiramicina, por período prolongado, até que se estabeleça uma apropriada maturidade imunológica do lactente (MENDONÇA, 2014). No tratamento de neonatos infectados a eficácia dos protocolos terapêuticos não conta com o respaldo de ensaios clínicos randomizados. Dados observacionais descrevem que a toxoplasmose congênita tem boa evolução e resulta em desenvolvimento neurológico normal quando o tratamento é iniciado o mais rápido possível, tanto na gestante quanto no recém-nascido (BOLLANI *et al.*, 2022). Assim, atrasar a terapia e/ou negligenciar a infecção subclínica aumenta o risco de incapacidades graves. O tratamento da toxoplasmose congênita é obrigatório e deve ser mantido durante todo o primeiro ano de vida da criança, seja o quadro sintomático ou não (BICHARA; ANDRADE; LAGO, 2014). Suspeita-se que a resistência aos medicamentos em *T. gondii* contribua para falhas no tratamento que ocorreram em

aproximadamente 10% dos pacientes durante a terapia inicial e em 10% a 20% dos pacientes que recidivaram durante a terapia supressiva (ALDAY; DOGGETT, 2017).

1.6. Perspectivas atuais para o tratamento

As novas terapias propostas para o tratamento da toxoplasmose devem abordar critérios como aumento da seletividade, redução de efeitos colaterais, eliminação de cistos teciduais e redução do tempo de exposição ao medicamento (DOS SANTOS *et al.*, 2023).

Um dos alvos seletivos e promissores para a quimioterapia está relacionado ao apicoplasto presente na célula do protozoário. Esta é uma organela simbiótica, essencial para a sobrevivência do parasito devido ao seu papel no metabolismo, principalmente em vias ligadas à biossíntese de ácidos graxos, isoprenoides e heme (ARISUE; HASHIMOTO, 2015; VAN DOOREN; STRIEPEN, 2013). O apicoplasto é considerado um potencial alvo seletivo por apresentar enzimas específicas sem homólogos nas células hospedeiras; o que aumenta a especificidade de ação do fármaco sobre o parasito, sem atingir o hospedeiro (ARISUE; HASHIMOTO, 2015). Estudos propuseram que o apicoplasto poderia ser um sítio de ação importante para medicamentos específicos devido ao seu papel vital em vias metabólicas críticas (KADIAN *et al.*, 2018).

Nessa direção, as proteínas quinases (PKs) têm sido identificadas como alvos promissores para o desenvolvimento de inibidores altamente seletivos e eficazes contra várias doenças. Pesquisas realizadas em *T. gondii* revelaram a presença de PKs exclusivas que não possuem homólogos em células humanas, sugerindo que essas proteínas podem representar alvos interessantes para a concepção de novos fármacos. As particularidades identificadas em várias PKs nos apicomplexos têm o potencial de fornecer novas perspectivas para terapias quimioterápicas direcionadas, levando em consideração as características distintas que as diferenciam das quinases presentes no hospedeiro (DOS SANTOS *et al.*, 2023).

Diferentemente de muitos outros parasitos do filo Apicomplexa, o *T. gondii* tem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e estabelecer uma infecção persistente em um estágio de bradizoíta que é resistente a medicamentos. Um tratamento ideal para a toxoplasmose seria capaz de alcançar concentrações terapêuticas nos órgãos onde a doença é mais prevalente, incluindo o sistema nervoso central e os olhos, sendo eficaz tanto contra as fases agudas replicantes de taquizoítos quanto contra as fases latentes de bradizoítos do parasito (ALDAY; DOGGETT, 2017).

Diversos estudos *in vitro* têm sido realizados para testar a atividade de variadas moléculas contra as formas ativa e encistada do *T. gondii*. Entre estes fármacos podem ser descritos os derivados de artemisina, com atividade antimalárica, bisfosfonatos: inibidores da enzima farnisil difosfato, inibidores de proteínas quinases, outros inibidores da di-hidrofolato redutase diferentes dos que estão em corrente uso, inibidores da síntese de ácidos graxos, antibacterianos de uso clínico como fluorquinolonas e macrolídeos, entre outros (ALDAY; DOGGETT, 2017). Alguns destes estudos estão mais adiantados, o que traz uma promessa de alternativas terapêuticas mais aplicadas e eficientes, com uma redução significativa dos efeitos colaterais das opções quimioterapêuticas tradicionais, disponibilizando compostos capazes de eliminar as formas latentes que servem como fonte de reinfecção em pacientes (DOS SANTOS et al., 2023).

2 JUSTIFICATIVA

A toxoplasmose gestacional e congênita tornou-se doença de notificação compulsória em todo o Brasil em 2017 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018), refletindo uma crescente preocupação com suas incidências e consequências. Recentemente, a toxoplasmose congênita foi incluída no Programa Nacional de Triagem Neonatal, ampliando os esforços de monitoramento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). A infecção geralmente é assintomática tanto na mãe quanto no feto, sendo o diagnóstico possível apenas através da sorologia sistemática durante a gestação e após o nascimento.

O diagnóstico orienta diretamente a decisão sobre a necessidade de tratamento para a mãe e o filho. Para gestantes, a escolha do tratamento considera o momento da infecção, crucial para mitigar a transmissão transplacentária e os danos ao feto. Importante destacar que o esquema tríplice (Sulfadiazina, Pirimetamina e Ácido fólico) não é recomendado no primeiro trimestre devido ao potencial teratogênico da Pirimetamina. A espiramicina é preferencialmente utilizada neste período, com a possibilidade de mudança terapêutica baseada nos resultados dos exames posteriores. No entanto, persistem controvérsias sobre a continuidade do tratamento após este período.

Para neonatos, a sulfadiazina/pirimetamina é o tratamento de escolha durante o primeiro ano de vida, associado à redução da reativação da retinocoroidite. Dada a gravidade da doença congênita e os potenciais efeitos adversos do tratamento, é crucial identificar corretamente e precocemente as mães e crianças infectadas, evitando tratamentos desnecessários ou inadequados.

Este trabalho se propõe a avaliar a implementação do modelo assistencial desde o diagnóstico até o uso de medicamentos, visando destacar as melhores práticas para mitigar os impactos da toxoplasmose congênita.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Avaliar a conduta atual para o tratamento da toxoplasmose gestacional e congênita.

3.2. Objetivos específicos

- Avaliar – por meio de uma revisão sistemática – dados obtidos em estudos realizados sobre toxoplasmose congênita, com ênfase na conduta do tratamento.
- Apresentar evidências científicas atualizadas sobre o tratamento farmacológico da toxoplasmose congênita.
- Propor parametrização na oferta dos medicamentos para as crianças infectadas por *T. gondii* no Brasil, visto que é possível e está preconizado no protocolo do Ministério da Saúde a preparação de fórmulas apropriadas para estas crianças.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

A revisão sistemática com meta-análise foi realizada de acordo com a declaração Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA-P) (PAGE *et al.*, 2021) e o protocolo do método utilizado foi previamente publicado (Disponível em: [dx.doi.org/10.17504/protocols.io.e6nvwdp2lmk/v1](https://doi.org/10.17504/protocols.io.e6nvwdp2lmk/v1)) e registrado na plataforma PROSPERO (Disponível em: <https://protocols.io/view/protocol-of-a-systematic-review-with-metanalysis-f-cymnxu5e.pdf>).

4.1 Estratégia de busca

Foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane e Scopus. Foram identificados os artigos publicados entre 1º de janeiro de 2013 a 31 de janeiro de 2023. Tratamento "OU" "Droga" OU "Drogas" OU "Espiramicina" OU "Sulfadiazina" OU "Ácido folínico" OU "Pirimetamina") e ("Toxoplasmose congênita") e ("Materna" OU "Grávida" OU "Crianças" OU "Criança" OU "Recém-nascido" OU "Bebê" OU "Bebês" OU "Pediátrico" OU "Infantil" OU "Recém-nascido" Todo o trabalho foi elaborado seguindo as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

4.2 Critérios de elegibilidade

Estudos com as seguintes características foram eleitos: 1) População: seres humanos, gestantes e recém-nascidos; 2) Intervenção: tratamento medicamentoso da toxoplasmose; 3) Controle: Crianças/mães não tratadas para toxoplasmose; 4) Resultados de interesse: qual tratamento foi utilizado, forma farmacêutica utilizada, número de infectados e de manifestações clínicas; 5) Idiomas: não houve restrição de idioma; 6) Desenhos de estudo: sem limitações de desenho, contanto que seja mencionado se o recém-nascido/feto foi infectado pelo *T. gondii* e se recebeu ou não tratamento; 7) Período: publicações feitas nos últimos 10 anos, a partir de 2013. Os critérios de exclusão foram: Revisões de literatura, meta-análises, cartas ao editor, estudos em animais, estudos não relacionados à toxoplasmose e seu tratamento, estudos que tratam outras comorbidades além da toxoplasmose e textos publicados antes de 2013.

4.3 Seleção dos artigos

Primeiramente, os títulos e resumos dos estudos de pesquisa foram avaliados por dois pesquisadores de forma independente. Duplicatas e estudos que não atendam aos critérios de inclusão foram excluídos das análises.

A triagem por título e resumo foi realizada no Rayyan (OUZZANI *et al.*, 2016), um software para organização e gerenciamento de revisões sistemáticas de forma independente, onde cada revisor realizou a seleção dos artigos de forma cega. Durante o processo de seleção, todos os dados foram cruzados e discrepâncias foram resolvidas por consenso e caso necessário pelo pesquisador sênior. Por fim, os textos completos dos artigos elegíveis foram lidos pelos mesmos pesquisadores para decidir sobre a inclusão definitiva. Em artigos considerados relevantes para a revisão que não estavam disponíveis na íntegra para leitura, os autores foram contatados para solicitar a disponibilidade do artigo na íntegra.

Os dados foram coletados usando uma planilha Excel padronizada (Microsoft Excel®, versão 2016). A extração de dados incluíram: 1) Bibliometria (país onde o estudo foi conduzido, título, revista, idioma, DOI, ano de publicação); 2) tempo de diagnóstico; 3) fase início do tratamento; 4) opções terapêuticas; 5) forma farmacêutica dos medicamentos; 6) dosagem; 7) principais manifestações clínicas e sequelas; 8) duração do tratamento; 9) acompanhamento do paciente; 10) número de pacientes tratados e não tratados; 11) idiossincrasias da população ou tratamento.

4.4 Risco de viés

Após a seleção dos artigos pesquisados, os dados foram extraídos e a qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada seguindo o protocolo do Instituto Joanna Briggs (JBI) (THE JOANNA BRIGGS, 2015a).

4.5 Análises estatísticas

Os dados foram avaliados utilizando a linguagem de programação "R" por meio dos suplementos "meta" e "metafor". As estimativas de efeito combinado foram calculadas a partir das diferenças de relação de risco entre os grupos tratados e não tratados. Os dados das análises de intenção de tratamento foram inseridos sempre que disponíveis nos estudos incluídos. Os autores foram contatados por e-mail para dados não relatados. Os resultados foram apresentados como risk ratio e os cálculos foram realizados utilizando modelos de efeitos aleatórios dado a característica heterogeneia de drogas e formas farmacêuticas utilizadas. A heterogeneidade

estatística entre os estudos foi avaliada pelo teste Q de Cochran e pelo teste de inconsistência I^2 ; foi considerado que valores de I^2 acima de 50% indicam alta heterogeneidade. Foram gerados gráficos de floresta para apresentar o efeito combinado e o intervalo de confiança de 95% foi calculado.

5. RESULTADOS

5.1. Resultados qualitativos

Da seleção inicial de 1.089 estudos, 607 eram duplicatas. Dos 482 restantes, 430 foram excluídos por motivos definidos antes do estudo, como estudos que não mencionam sobre o tratamento da toxoplasmose congênita, relatos de casos, estudos realizados em animais, revisões, apresentações em conferências científicas, sendo selecionados 52 estudos de que abordaram o tratamento da toxoplasmose congênita ou gestacional (Figura 1).

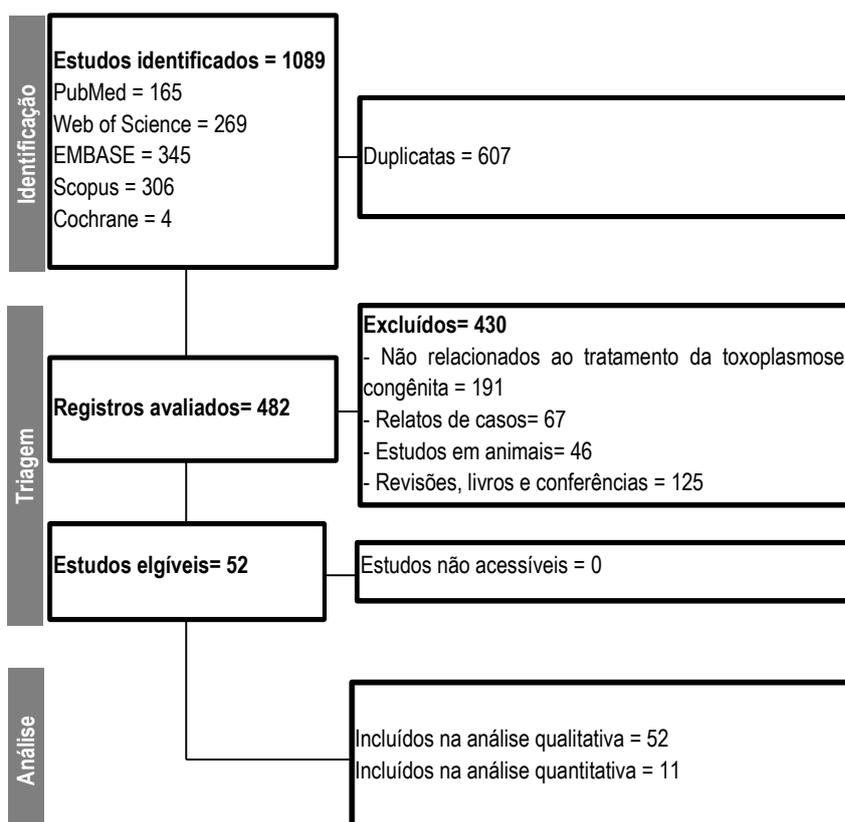


Figura 1. Fluxograma utilizado no presente estudo.

Todos os 52 estudos elegíveis contribuíram para a construção de dados para elucidar as evidências, considerando as seguintes variáveis: tempo de diagnóstico; fase inicial da terapia, opções terapêuticas; forma farmacêutica dos medicamentos; dosagem; principais manifestações clínicas e sequelas; duração do tratamento; acompanhamento do paciente; número de pacientes tratados e não tratados; idiossincrasias da população ou tratamento, o compilado dos dados podem ser consultados no material suplementar 1.

Um total de 10.304 mulheres grávidas e 3.827 crianças foram selecionadas para o presente estudo. Os estudos elegíveis foram publicados entre 2013 e 2023 em 12 países. Do número total de estudos analisados, 20 foram realizados no Brasil, seguido pela França e Itália, com 6 estudos cada. Sendo que 85% dos estudos foram realizados em Centros de Referência.

Alguns estudos demonstraram que o período de rastreabilidade da toxoplasmose na gestação pode variar a cada país, porém os métodos de diagnóstico indireto para a detecção das imunoglobulinas IgM e que IgG foram unânimes, variando a metodologia sorológica (CARRAL *et al.*, 2013; DAMAR ÇAKIRCA *et al.*, 2023; OLARIU *et al.*, 2019a; PRUSA *et al.*, 2015c). Neste sentido, um dos métodos diagnósticos citados foi o Sabin Feldman, considerado padrão ouro para o diagnóstico da toxoplasmose. Alguns estudos demonstraram o uso de outras imunoglobulinas como IgA e IgE (BUONSENSO *et al.*, 2022; CONCEIÇÃO *et al.*, 2021; DE ARAÚJO *et al.*, 2021b; FINDAL *et al.*, 2017; GUEGAN *et al.*, 2021; PIFFER *et al.*, 2020; SAGHROUNI *et al.*, 2013; SOARES *et al.*, 2023; VALENTINI *et al.*, 2015; YAMADA *et al.*, 2019) de modo a complementar o diagnóstico da infecção pelo *toxoplasma*. Outra metodologia abordada nos estudos foi o teste de avidéz que é considerado um aliado para detecção do momento da infecção (TROTТА *et al.*, 2021). Os exames de ultrassonografia foram realizados em todas as gestantes nos estudos, enquanto a técnica de diagnóstico PCR foi utilizada em 50% dos casos.

Em relação ao conhecimento do status sorológico da gestante antes do estágio gestacional, um fato relevante na definição do momento da infecção, se a infecção foi adquirida durante ou no início da gravidez, o que facilitaria a detecção do momento da soroconversão, esta análise foi abordada em apenas 9% dos estudos.

Um total de 2.646 testes de avidéz de IgG foram realizados, sendo que 1.595 deles detectaram baixa avidéz. Além disso, um total de 4.284 testes de PCR foram realizados, sendo 3.724 no líquido amniótico e 560 na placenta ou cordão umbilical, mas resultando em 442 resultados positivos para um total de 995 crianças diagnosticadas com toxoplasmose congênita

com acompanhamento após um ano de idade. Adicionalmente, os testes de acompanhamento de rotina para mulheres grávidas consideradas soronegativas para toxoplasmose durante o pré-natal são mensais na França e na Itália (FRICKER-HIDALGO *et al.*, 2013; KAMUS *et al.*, 2023; PIFFER *et al.*, 2020; VALENTINI *et al.*, 2015; VIMERCATI *et al.*, 2020; WALLON *et al.*, 2013) enquanto que no Brasil este acompanhamento acontece trimestralmente (GOMES FERRARI STRANG; FERRAR; FALAVIGNA-GUILHERME, 2023; RIGHI *et al.*, 2021; TIBURCIO *et al.*, 2022). A ultrassonografia foi realizada em mulheres grávidas como exame complementar aos exames de diagnósticos indiretos e, nas crianças foram realizados como diagnóstico a fundoscopia ocular, ultrassonografia transfontanelar realizadas ao nascer, além de exames físicos e neurológicos em todos os estudos realizados em centros de referência.

Segundo Damar (DAMAR ÇAKIRCA *et al.*, 2023), na Turquia, especificamente na cidade de Sanlúrfya, não há um protocolo estabelecido considerando que não se trata de uma doença altamente prevalente no país. No Japão, onde a frequência de exames sorológicos de IgG, IgM e avidéz para toxoplasmose no rastreamento pré-natal, de acordo com Hijikata (HIJIKATA *et al.*, 2022), é trimestral, devido ao fato de que a toxoplasmose não possui alta incidência naquele país. Em Viena, Áustria, a frequência dos exames é bimestral (PRUSA *et al.*, 2015a). De acordo com Carral (CARRAL *et al.*, 2013), em Buenos Aires, Argentina, os exames são repetidos a cada trimestre e durante o parto. No Brasil, os exames são repetidos trimestralmente (GOMES FERRARI STRANG; FERRAR; FALAVIGNA-GUILHERME, 2023; RIGHI *et al.*, 2021; TIBURCIO *et al.*, 2022).

Das 9.401 mulheres grávidas diagnosticadas com toxoplasmose, 7.922 receberam tratamento, resultando em 1.479 (19%) crianças infectadas. Por outro lado, 1.524 mães não foram tratadas, muitas vezes devido à falta de triagem sistemática, atrasos no primeiro exame durante a gestação e a escassez de laboratórios de referência em toxoplasmose, o que dificulta a interpretação dos resultados e a decisão sobre o tratamento. Este grupo teve 870 crianças infectadas com *T. gondii* (58%). Em 71% dos estudos apresentam o esquema tríplice (Sulfadiazina, Pirimetamina e ácido fólico) associado ou não com espiramicina como forma de tratamento da toxoplasmose gestacional e congênita, nas seguintes dosagens de posologias: pirimetamina 25-50 mg/dia, sulfadiazina 3 g/dia e ácido fólico 25-50 mg duas vezes por semana, espiramicina 3g/dia. Para os neonatos é estabelecido pirimetamina 3 mg/kg a cada 3 dias, sulfadiazina 25 mg/kg a cada 8 horas e ácido fólico 50 mg a cada 7 dias por via oral (BARTHOLO *et al.*, 2020b).

Apenas 5 estudos citaram a forma farmacêutica adotada para o tratamento dos neonatos/crianças. As manifestações clínicas mais comuns nos filhos de mães tratadas foram do tipo oftalmológicas, enquanto nos filhos de mães não tratadas que as manifestações clínicas predominantes foram do tipo neurológicas. No total, foram registradas 113 mortes, com 48% correspondendo a abortos espontâneos e 25% a interrupções de gravidez após resultados de amniocentese, em países europeus onde essa prática é permitida (AVCI et al., 2016; FINDAL et al., 2017; MANDELBROT et al., 2018b). Os demais casos incluem 15% de natimortos, 11% de óbitos após o nascimento e 1% de mortes durante a adolescência. As características de todos os 52 estudos incluídos na análise qualitativa estão detalhadas na Tabela Suplementar S1.

5.2 Resultados quantitativos

Para realizar a meta-análise, apenas estudos com grupos maiores que 10 pessoas por grupo e que não incluíram apenas pessoas infectadas foram consideradas. Dessa forma diminuiríamos o risco de viés associado as pequenas amostras e estudos em que ambos os grupos teriam todos os indivíduos infectados, o que não permitiriam as análises de risco de infecção. Como mostrado na *Tabela 1*, um total de 11 estudos foram incluídos na meta-análise, alguns dos quais continham dados de risco de infecção, enquanto outros apresentando dados de manifestações clínicas, restando 9 para cada análise.

Tabela 1. Características gerais dos estudos incluídos na meta-análise.

Estudo	País	População	Tratamento gestante	Tratamento recém-nascido	Conclusão
Lago, 2014	Brasil	12 gestantes tratadas, 16 gestantes não tratadas, 59 RN tratados, 6 RN não tratados	NI	NI	"Mesmo com métodos de alta sensibilidade, recém-nascidos com toxoplasmose congênita podem apresentar resultados negativos de Toxo-IgM ao nascer. Naqueles que têm esses anticorpos, o período positivo pode ser bastante curto. É importante não interromper o monitoramento de bebês com suspeita de toxoplasmose congênita simplesmente porque apresentam um resultado negativo de Toxo-IgM."
Rodrigues, 2014	Brasil	44 gestantes tratadas, 24 gestantes não tratadas, 46 RN tratados, 0 RN não tratados	S	SPF	"A proporção mais alta de bebês sem sintomas clínicos no grupo 1 (70,4%) sugere que o tratamento materno com espiramicina retarda a infecção fetal, reduzindo as sequelas clínicas da doença nos recém-nascidos. Devido à baixa sensibilidade dos testes utilizados, quando há suspeita de transmissão congênita, vários testes

					sorológicos e parasitológicos são necessários para confirmar ou excluir a toxoplasmose congênita em recém-nascidos."
Avelino, 2014	Brasil	120 gestantes tratadas, 115 gestantes não tratadas, 162 RN tratados, 0 RN não tratados	S	SPF	"O tratamento de mulheres grávidas com espiramicina reduz a possibilidade de transmissão da infecção para o feto. No entanto, a falta de tratamento adequado está associada ao surgimento da forma neural-óptica da infecção congênita. Medidas preventivas primárias devem ser intensificadas para todas as mulheres grávidas durante o período pré-natal, e a profilaxia secundária por meio da vigilância da soro conversão em mulheres grávidas soronegativas deve ser introduzida para reduzir a gravidade da infecção congênita no ambiente."
Prusa, 2015	Áustria	660 gestantes tratadas, 27 gestantes não tratadas, 35 RN tratados, 4 RN não tratados	S-SPF- S/SPF- SZ	S/SPF	"A amniocentese é indicada em mulheres com infecção materna aguda e facilita terapias direcionadas em mulheres grávidas e seus descendentes. Em mulheres com infecção tardia por <i>Toxoplasma</i> , a PCR negativa no líquido amniótico tornou o tratamento dos bebês desnecessário. O acompanhamento sorológico e clínico dos bebês é importante para confirmar o estado de infecção do bebê. Recomendações, baseadas em nossa experiência de 17 anos, para melhorar as estratégias diagnósticas atuais e reduzir amniocenteses desnecessárias, são fornecidas."
Prusa, 2015-2	Áustria	110 gestantes tratadas, 63 gestantes não tratadas, 141 RN tratados, 0 RN não tratados	S/SPF	S/SPF	"Os resultados do Registro de Toxoplasmose da Áustria mostram a eficácia do programa de triagem pré-natal. Nossos resultados são de relevância clínica para bebês, sistemas de saúde e formuladores de políticas considerarem a triagem preventiva para <i>Toxoplasma</i> como uma ferramenta potencial para reduzir a incidência de toxoplasmose congênita."
Talucod, 2019	USA e Romênia	23 gestantes tratadas, 164 gestantes não tratadas, 0 RN tratados, 0 RN não tratados	NI	NI	Essas descobertas fornecem evidências adicionais de que o tratamento antiparasitário, se administrado durante a gravidez, pode contribuir para melhores resultados clínicos, mesmo em países onde a triagem e o tratamento sistemáticos não foram rotineiramente implementados.
Conceição, 2021	Brasil	82 gestantes tratadas, 102 gestantes não tratadas, 29 RN tratados, 0 RN não tratados	NI	SPF-C	"Foram observadas altas taxas de prevalência de manifestações clínicas em bebês com toxoplasmose congênita após um surto de toxoplasmose transmitida pela água, o maior já

					descrito. Calcificações cerebrais foram mais altas em bebês com anormalidades oculares, e a infecção materna durante o terceiro trimestre da gravidez foi associada a uma taxa mais alta de toxoplasmose congênita, independentemente do tratamento materno."
Guegan, 2021	França, Servia e EUA	61 gestantes tratadas, 54 gestantes não tratadas, 0 RN tratados, 0 RN não tratados	S-SPF-S/SPF	NI	"A sensibilidade do PCR de Toxoplasma no sangue também foi reduzida pelo tratamento materno, de 39,1% para 23,2%. Esses resultados destacam que a terapia anti-Toxoplasma durante a gravidez pode diminuir as evidências biológicas da infecção neonatal ao nascimento e ressaltam a necessidade de um acompanhamento sorológico cuidadoso de bebês com avaliação normal."
Damar, 2023	Turquia	103 gestantes tratadas, 16 gestantes não tratadas, 3 RN tratados, 2 RN não tratados	S	C-SX	Em conclusão, embora a soro prevalência da toxoplasmose tenha sido encontrada alta em nossa região, houve escassez no diagnóstico, acompanhamento e tratamento. Nossos resultados apoiam que a profilaxia pré-natal com espiramicina é eficaz na prevenção da transmissão de parasitos da mãe para o filho.
Soares, 2023	Brasil	46 gestantes tratadas, 33 gestantes não tratadas, 79 RN tratados, 0 RN não tratados	S-SPF-S/SPF	SPF	Observou-se um avanço positivo no cuidado prestado ao binômio mãe-filho afetado por <i>T. gondii</i> , com uma redução nos resultados negativos para a criança. No entanto, ainda existem desafios relacionados ao diagnóstico e manejo adequado da doença.
Gomes, 2023	Brasil	48 gestantes tratadas, 13 gestantes não tratadas, 61 RN tratados, 0 RN não tratados	S-S/SPF	SPF	O acompanhamento de mulheres com infecção aguda por <i>T. gondii</i> e seus filhos, por meio de uma equipe multidisciplinar, disponibilidade de sorologia anti- <i>T. gondii</i> e tratamentos pré e pós-natais, reduziu o risco de transmissão da toxoplasmose.

RN: recém-nascidos; NI: Não informado; S: espiramicina; SPF: sulfadiazina + pirimetamina + ácido folínico; S/SPF: espiramicina alternada com SPF; SX: sulfadoxina; SM: sulfametoxazol + trimetropim; AZ: azitromicina; C: corticosteroide.

Em relação ao risco de infecção, das 2.245 mães que foram tratadas durante a gravidez e 409 que permaneceram como mães não tratadas, observou-se que um total de 162 (7%) e 179 (44%) tiveram recém-nascidos infectados com o diagnóstico confirmado após 12 meses de

acompanhamento, respectivamente (Figura 2). Dessa forma, o tratamento reduz a possibilidade de transmissão vertical (RR = 0,42 [0,22; 0,80]; $I^2 = 90\%$; Figura 2)

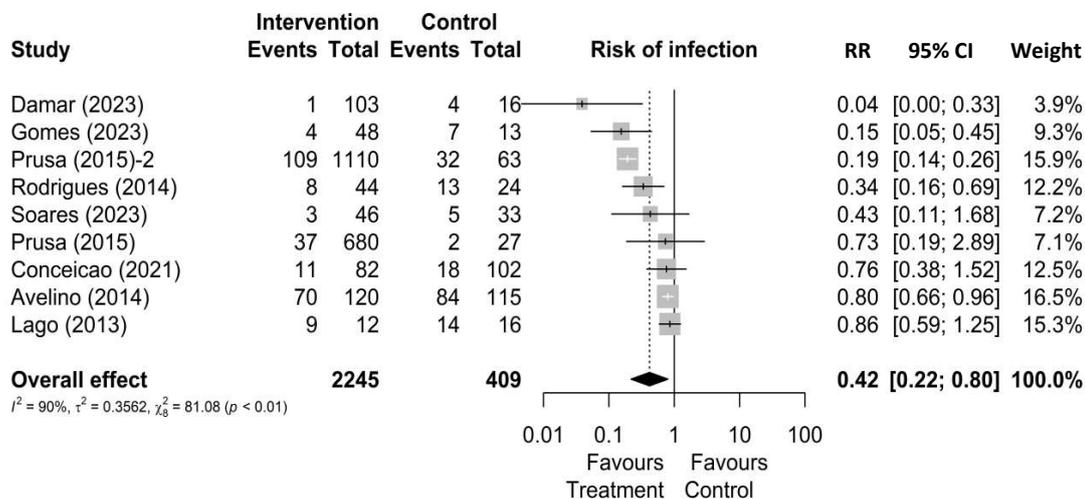


Figura 2. Gráfico floresta do risco de infecção no concepto após tratamento gestacional para toxoplasmose.

Em relação às manifestações clínicas dos recém-nascidos de mães tratadas ou não, observou-se que, das 2.189 mães tratadas, 143 (6,5%) tiveram filhos que apresentaram algum tipo de manifestação clínica (Figura 3). Em contraste, das 476 mães não tratadas, um total de 277 (58%) de seus filhos apresentaram alguma das manifestações clínicas típicas (Figura3). Dessa forma, o tratamento reduz o risco de apresentar manifestações clínicas (RR = 0,40 [0,18; 0,88]; $I^2 = 89\%$; Figura 3). Além disso, não foram identificados valores discrepantes em relação ao risco de infecção; no entanto, no que diz respeito ao risco de manifestações clínicas, um estudo (CONCEIÇÃO *et al.*, 2021) foi identificado como um valor discrepante e ponto de influência sem efeitos sobrepostos com outros estudos. Ao não considerar este estudo, o resultado deixa de ser nulo (RR = 0,50 [0,20; 1,25]) e passa a ser favorável ao tratamento (RR = 0,40 [0,18; 0,88]).

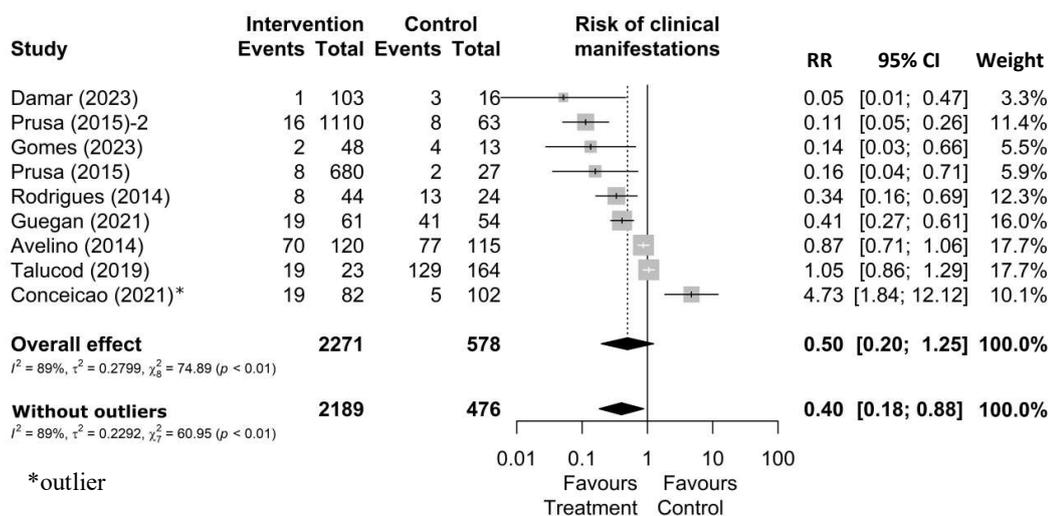


Figura 3. Gráfico Floresta do risco de manifestações clínicas nas crianças após tratamento gestacional para toxoplasmose.

5.3. Análise comparativa entre tratamentos

Tanto o tratamento com espiramicina (RR = 13,44 [6,3; 26,40]; $I^2 = 89\%$) quanto o tratamento realizado com o protocolo triplo associado ou não a espiramicina (RR = 9,99 [7,10; 13,89]; $I^2 = 39\%$) reduzem o risco de transmissão vertical (Figura 4). Além disso, apesar de observarmos que não houve diferença significativa entre os tratamentos, o subgrupo de estudos de mães tratadas com esquema triplo apresenta menos heterogeneidade ($I^2 = 39\%$) em relação ao grupo tratado apenas com espiramicina ($I^2 = 83\%$), o que pode indicar efeitos de tratamento mais consistentes para mães tratadas com esquema tríplice.

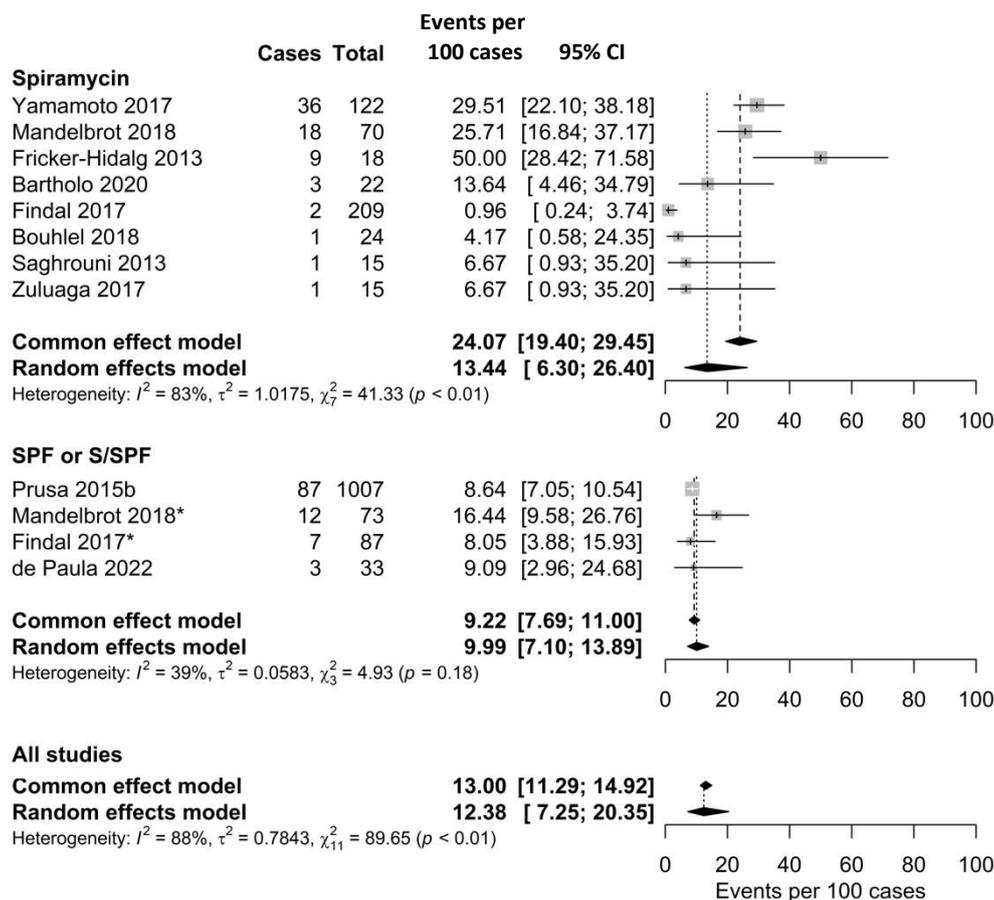


Figura 4. Gráfico floresta da Proporção de conceitos infectados divididos em subgrupos de medicamento de tratamento. CI: Intervalo de confiança; *: estudos com mais de um subgrupo de medicamento; SPF: sulfadiazina + pirimetamina + ácido folínico; S/SPF: espiramicina alternada com SPF.

5.3 Risco de viés

O resumo gráfico da avaliação de risco de viés pela ferramenta de avaliação crítica do Instituto Joanna Briggs é mostrado na Figura 5. Em geral, os estudos têm qualidade aceitável, com uma média de 82% de adequação aos itens avaliados pelo instrumento utilizado. Nenhum autor relatou conflitos de interesse. O teste de Egger não demonstrou um risco aumentado de viés de publicação, no entanto, os gráficos de funil com o método trim-and-fill sugerem a possível omissão de 2 estudos em relação ao risco de infecção e 3 estudos em relação ao risco de manifestações clínicas (Figura 6).

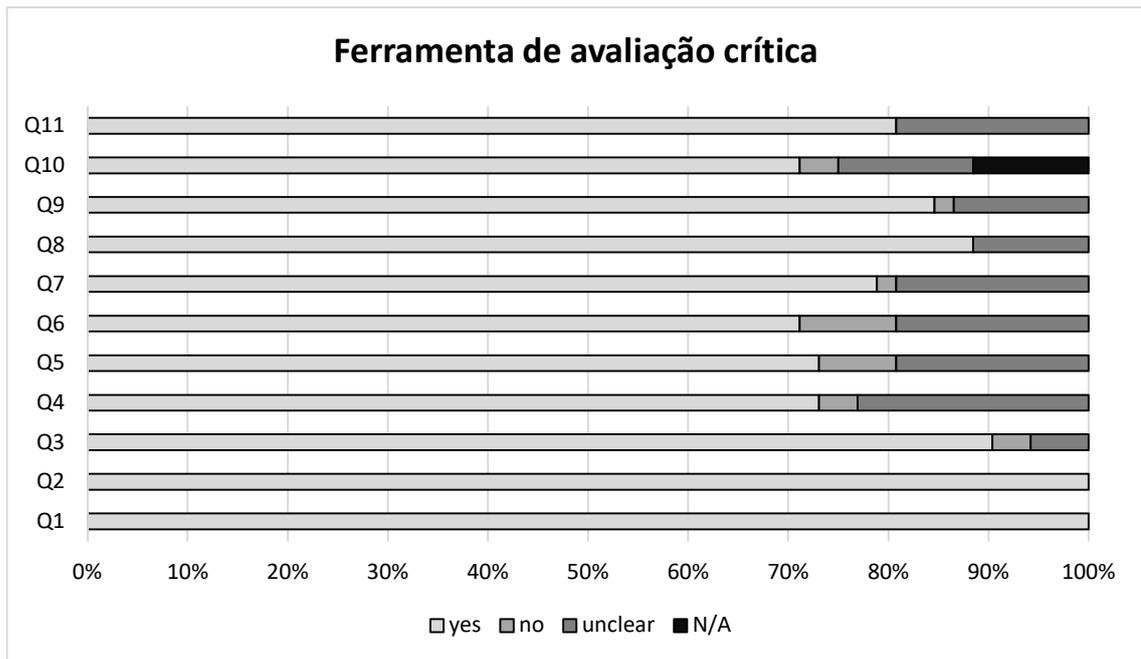


Figura 5. Ferramenta de avaliação crítica do instituto Joanna Briggs. Q1. Os dois grupos eram semelhantes e recrutados da mesma população? Q2. As exposições foram medidas de forma semelhante para atribuir pessoas aos grupos expostos e não expostos? Q3. A exposição foi medida de maneira válida e confiável? Q4. Os fatores de confusão foram identificados? Q5. Foram declaradas estratégias para lidar com os fatores de confusão? Q6. Os grupos/participantes estavam livres do desfecho no início do estudo (ou no momento da exposição)? Q7. Os desfechos foram medidos de maneira válida e confiável? Q8. O tempo de acompanhamento foi relatado e foi suficientemente longo para que os desfechos ocorressem? Q9. O acompanhamento foi completo e, caso contrário, foram descritas e exploradas as razões para a perda de seguimento? Q10. Foram utilizadas estratégias para lidar com o acompanhamento incompleto? Q11. Foi utilizada uma análise estatística apropriada?

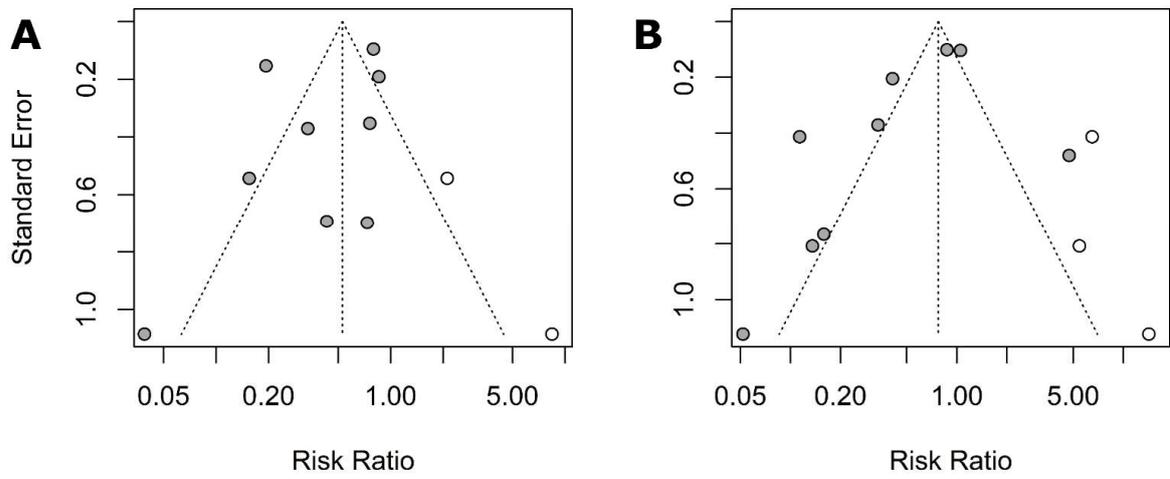


Figura 6. Risco de viés de publicação pelo método trim-and-fill e gráficos de funil. A: Risco de infecção; B: Risco de manifestações clínicas.

6 DISCUSSÃO

Esses dados revelam a necessidade de implementar um modelo para incentivar a busca por conhecimento sorológico precoce em mulheres em idade fértil nos países onde há a toxoplasmose tem alta incidência, já que a definição do momento da infecção é um preditor para definir a melhor conduta bem como o tratamento (WALLON *et al.*, 2013). A estratégia mais eficaz para prevenir a toxoplasmose congênita envolve um manejo adequado que abrange desde o diagnóstico até o tratamento da mãe e do bebê. Nesta revisão sistemática, apenas 9% dos estudos mencionaram o conhecimento prévio do status sorológico para toxoplasmose nas mulheres antes da concepção. Esses dados destacam a necessidade de implementar um modelo que promova a busca precoce do status sorológico em mulheres em idade fértil, especialmente em regiões com alta incidência de toxoplasmose. Identificar o momento da infecção é crucial para determinar a melhor abordagem de tratamento (WALLON *et al.*, 2013).

A França é um país que também tem uma alta incidência de casos de toxoplasmose, como demonstrado no estudo de Piffer, a taxa de incidência de toxoplasmose congênita na França é de 0,12% (PIFFER *et al.*, 2020) e no Brasil, segundo estudos de Gomes, a taxa é de 0,15% (GOMES FERRARI STRANG; FERRAR; FALAVIGNA-GUILHERME, 2023). O uso de métodos indiretos para diagnóstico, visando detectar imunoglobulinas, é crucial para guiar o tratamento adequado. É importante destacar que o estudo de Fricker-Hidalgo *et al.* (2013) descreveu níveis discordantes de imunoglobulinas, enfatizando que a interpretação dos testes vai além dos padrões convencionais. Uma interpretação equivocada ou interpretação errônea dos resultados pode acarretar danos irreversíveis ao feto. Esses achados reforçam a necessidade de utilizar diferentes metodologias para avaliar a sorologia, não se limitando às dosagens clássicas de IgG e IgM, mas também considerando a acurácia na detecção de outras imunoglobulinas complementares, como IgE e IgA, que não são comumente incluídas nos protocolos diagnósticos padrão (MANDELBROT *et al.*, 2018b). Os profissionais que cuidam de mulheres grávidas devem adotar medidas baseadas em ensaios laboratoriais precisos e confiáveis, como a técnica de PCR (WALLON *et al.*, 2013).

A necessidade da precisão na data de realização do teste PCR, não deve ultrapassar o tempo de dosagem mais que 4 ou 6 semanas a partir da data da infecção e deve ser realizado entre 16^a e 30^a semana gestacional (YAMADA *et al.*, 2019), fato este que reafirma a

necessidade de um monitoramento mensal das mulheres grávidas, permitindo determinar com mais precisão e exatidão o momento da soroconversão, evitando assim resultados falso negativos. O número de células infectadas, bem como a concentração intracelular do parasito, influencia o processo fisiopatológico da infecção, fato que torna necessário que o fornecimento de um diagnóstico preciso seja realizado o mais cedo possível, sendo preditores para o sucesso do prognóstico (PRUSA *et al.*, 2015c).

A imunidade adquirida é altamente específica para o genótipo primário de *T. gondii* com o qual a gestante teve contato inicial. Portanto, após exposição a um genótipo diferente, é necessário que as gestantes desenvolvam uma nova memória imunológica específica para esse novo genótipo (FERGUSON, 2004). Diante dessa potencial vulnerabilidade, é crucial monitorar sorologicamente as gestantes ao longo da gravidez para identificar infecções recentes e ajustar o manejo clínico adequadamente.

Além disso, quando o diagnóstico de infecção pelo *T. gondii* é confirmado durante a gravidez, o tratamento deve ser estabelecido com espiramicina até a 16^a semana da gestação, e após isso, dependendo do diagnóstico da amniocentese e/ou ultrassom, o regime terapêutico deve ser substituído (SOBERON FELIN *et al.*, 2022). Nesse cenário, ao detectar DNA por PCR ou achados ultrassonográficos identificarem alterações morfológicas, o feto pode estar infectado e a alteração do protocolo terapêutico para tratamento triplo com sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico é necessária.

Há alguns fatos a serem considerados antes de descartar a possibilidade de infecção do feto, como o momento da infecção, o momento da coleta da amostra para PCR e o início do tratamento, podem contribuir para reduzir a sensibilidade desse teste (AVCI *et al.*, 2016). Além disso, os exames por imagens estão sujeitos a não descartar a infecção fetal, pois o envolvimento retiniano não pode ser identificado por meio de exames por imagens. Portanto, não seria prudente continuar o tratamento apenas com espiramicina até o final da gravidez, pois este medicamento não trata o feto, como as sulfas em combinação com a pirimetamina. De acordo com as análises de subgrupos do presente estudo, pode haver efeitos mais consistentes do tratamento para mães tratadas com SPF ou S/SPF em relação a espiramicina isolada. Resultados semelhantes foram relatados por Montoya *et al.* (MONTOYA *et al.*, 2021). Além disso os resultados obtidos demonstraram que o tratamento medicamentoso durante a gestação após a confirmação diagnóstica reduz em 42% a transmissão da toxoplasmose e em 40% o tratamento reduz as manifestações clínicas.

Outro fato importante a ser considerado é o tratamento oportuno dos neonatos. Pois algumas características podem influenciar o tempo de detecção de imunoglobulinas nas crianças, e um desses fatores diz respeito ao maior tempo entre a infecção placentária e fetal, permitindo a passagem de anticorpos maternos IgG para o feto e inibindo a produção fetal de anticorpos. Assim, uma infecção fetal precoce pode influenciar o tempo de produção de IgM, fazendo com que o feto atinja seu pico na fase intrauterina, o que causará resultados negativos para Toxo-IgM ao nascimento, mesmo quando testados com métodos sorológicos altamente sensíveis. Em contraste, para casos de infecção materna ocorrendo próxima ao parto, o neonato pode apresentar sorologia positiva para toxoplasmose alguns dias ou semanas após o nascimento, mesmo que crianças infectadas com Toxo-IgM positivo no teste neonatal possam já estar negativas no momento do teste confirmatório, o que não deve ser inicialmente considerado como uma falsa positividade durante o teste de triagem. Neste sentido, Lago (LAGO *et al.*, 2021b) demonstra que o tratamento iniciado nos primeiros dois meses é um fator protetor contra o desenvolvimento tardio de retinocoroidite, que pode se manifestar mais tarde na vida (WALLON *et al.*, 2014).

O objetivo principal ao prescrever um protocolo terapêutico para neonatos infectados pelo *Toxoplasma* acomdurante o primeiro ano de vida é controlar a infecção até que a criança desenvolva uma resposta imunológica capaz de suprimir a proliferação do parasito. Conforme descrito por McLeod *et al.* (2014a), o tratamento deve ser meticulosamente preparado para cada paciente, ajustando-se a dosagem dos medicamentos de acordo com o peso da criança. Essa abordagem individualizada atende aos princípios farmacoterapêuticos essenciais, garantindo a formulação correta e a dosagem precisa para cada paciente, promovendo assim a segurança do tratamento conforme recomendado pela Organização Mundial da Saúde.

A preparação de fórmulas magistrais em xarope para esses pacientes minimiza a manipulação inadequada dos medicamentos, otimiza as doses e reduz o uso de medicamentos em doses inadequadas, contribuindo para o uso racional dos fármacos. Como mencionado por Trotta *et al.* (2021), mesmo com o tratamento adequado desde o nascimento, crianças, especialmente as infectadas no primeiro trimestre, podem enfrentar consequências graves. Diante dessas evidências, é crucial padronizar a preparação de fórmulas individualizadas para garantir que os medicamentos, que normalmente são disponíveis apenas em comprimidos para adultos, sejam adequados para o tratamento pediátrico conforme discutido por McLeod *et al.* (2014a).

Não há um consenso global sobre o rastreamento da toxoplasmose durante a gravidez (KOCAK et al., 2020). Enquanto alguns países defendem o monitoramento universal de todas as mulheres grávidas, outros não recomendam essa prática (KALEM et al., 2022; YAMADA et al., 2019). No entanto, alguns aspectos importantes na rastreabilidade da toxoplasmose devem ser considerados:

A ocorrência de toxoplasmose congênita frequentemente está relacionada ao diagnóstico tardio em mulheres grávidas e, conseqüentemente, ao atraso no início do tratamento adequado (RIGHI et al., 2021). Este estudo reforça as diretrizes para o manejo clínico, diagnóstico e tratamento da toxoplasmose adquirida durante a gravidez e a toxoplasmose congênita subsequente. Melhorar a condução do acompanhamento de mulheres em idade fértil, gestantes e crianças infectadas pelo *Toxoplasma* pode significativamente reduzir a incidência dessa condição (GOMES FERRARI STRANG; FERRAR; FALAVIGNA-GUILHERME, 2023).

Com base nessas evidências, recomenda-se padronizar a mudança no protocolo terapêutico após a 16ª ou 18ª semana de gravidez, além de realizar monitoramento mensal das mulheres grávidas com testes sorológicos, conforme indicado nos estudos incluídos nesta revisão sistemática como um preditor para reduzir a transmissão vertical do *T. gondii* (AVELINO et al., 2014). Além disso, propõe-se instituir um protocolo que inicie o tratamento das crianças logo após o nascimento e estabeleça a padronização na preparação de fórmulas personalizadas para esses pacientes.

Este estudo apresenta algumas limitações, como a extração de dados de estudos com objetivos variados, tratamentos diferentes e doses distintas. Além disso, as abordagens de tratamento nos estudos analisados não consideraram as possíveis reações na infecção gestacional por diferentes genótipos do parasito e a resistência aos tratamentos, bem como o manejo para detectar essa nova infecção, dado que o organismo pode produzir imunoglobulinas específicas em resposta. Portanto, os resultados agrupados apresentam certa heterogeneidade, sendo necessário interpretar essas respostas com cautela, especialmente considerando que apenas estudos observacionais foram incluídos.

7 CONCLUSÃO

Os esquemas terapêuticos para toxoplasmose congênita ou gestacional demonstraram eficácia na redução do risco de infecção e das manifestações clínicas nos neonatos. No entanto, quanto ao tipo de tratamento, observou-se que o uso do esquema tríplice, alternando ou não com espiramicina (S/SPF ou SPF), apresentou respostas mais consistentes do que a espiramicina isolada.

Além dos resultados quantitativos, a análise qualitativa dos estudos revelou pontos relevantes para a prática clínica e orientações para futuras investigações. É crucial o conhecimento prévio do perfil sorológico das mulheres em idade fértil, assim como a detecção da soroconversão em gestantes não reativas ou reinfectadas pelo *T. gondii*, incentivando uma vigilância mensal rigorosa. Essa abordagem visa possibilitar uma decisão mais precisa e rápida quanto à instituição do tratamento, contribuindo para um prognóstico mais favorável da infecção.

Adicionalmente, recomendamos a implementação do uso de fórmulas preparadas em xarope para neonatos e crianças, a fim de minimizar a manipulação inadequada desses medicamentos por preparos caseiros. Isso permitiria otimizar as doses, reduzir o risco de administração de doses inadequadas e promover o uso racional dos fármacos, alinhando-se ao objetivo de mitigar as manifestações clínicas nestes pacientes.

Essas estratégias podem não apenas melhorar os desfechos clínicos, mas também servir como base para novas investigações que aprofundem o entendimento sobre o manejo e tratamento da toxoplasmose congênita e gestacional.

8 REFERÊNCIAS

AGUIRRE, A. A.; LONGCORE, T.; BARBIERI, M.; DABRITZ, H.; HILL, D.; KLEIN, P. N.; LEPCZYK, C.; LILLY, E. L.; MCLEOD, R.; MILCARSKY, J.; MURPHY, C. E.; SU, C.; VANWORMER, E.; YOLKEN, R.; SIZEMORE, G. C. The One Health Approach to Toxoplasmosis: Epidemiology, Control, and Prevention Strategies. **EcoHealth**, v. 16, n. 2, p. 378–390, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10393-019-01405-7>>.

ALDAY, P. H.; DOGGETT, J. S. Drugs in development for toxoplasmosis: Advances, challenges, and current status. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 11, p. 273–293, 2017.

ANDRADE, F. M.; SANTANA, E. F. M.; ARAUJO, E.; ANDRADE, S. G. A.; BORTOLETTI FILHO, J.; AMED, A. M.; MORON, A. F. Polymerase chain reaction analysis of amniotic fluid for diagnosis of fetal toxoplasmosis. **Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology**, v. 46, n. 4, p. 593–595, 2019. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85072100735&doi=10.12891%2Fceog4585.2019&partnerID=40&md5=9a0020dc999ae30847448b9172f74d25>>.

ARISUE, N.; HASHIMOTO, T. Phylogeny and evolution of apicomplasts and apicomplexan parasites. **Parasitology International**, v. 64, n. 3, p. 254–259, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.parint.2014.10.005>>.

AVCI, M. E.; ARSLAN, F.; ÇİFTÇİ, S.; EKİZ, A.; TÜTEN, A.; YILDIRIM, G.; MADAZLI, R. Role of spiramycin in prevention of fetal toxoplasmosis. **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, v. 29, n. 13, p. 2073–2076, 2016.

AVELINO, M. M.; AMARAL, W. N.; RODRIGUES, I. M.; RASSI, A. R.; GOMES, M. B.; COSTA, T. L.; CASTRO, A. M. **Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs. BMC infectious diseases** England. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24438336/>>.

BALDUZZI, S.; RÜCKER, G.; SCHWARZER, G. How to perform a meta-analysis with R: A practical tutorial. **Evidence-Based Mental Health**, v. 22, n. 4, p. 153–160, 2019.

BARTHOLO, B. B. G. R.; MONTEIRO, D. L. M.; RODRIGUES, N. C. P.; TRAJANO, A. J. B.; DE JESUS, N. R.; CARDOSO, F. F. O.; DE SOUZA, F. M.; WERNER, H.; ARAUJO JÚNIOR, E. Treatment of Acute Toxoplasmosis in Pregnancy: Influence in the Mother-to-Child Transmission. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, v. 42, n. 12, p. 1505–1510, 2020a.

BARTHOLO, B. B. G. R.; MONTEIRO, D. L. M.; RODRIGUES, N. C. P.; TRAJANO, A. J. B.; DE JESUS, N. R.; CARDOSO, F. F. O.; DE SOUZA, F. M.; WERNER, H.; ARAUJO JÚNIOR, E. Treatment of Acute Toxoplasmosis in Pregnancy: Influence in the Mother-to-Child Transmission. **Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC**, v. 42, n. 12, p. 1505–1510, dez. 2020b.

BARTHOLO, B. B. G. R.; MONTEIRO, D. L. M.; RODRIGUES, N. C. P.; TRAJANO, A. J. B.; DE JESUS, N. R.; CARDOSO, F. F. O.; DE SOUZA, F. M.; WERNER, H.; ARAUJO JÚNIOR, E.; BBGR, B.; DLM, M.; NCP, R.; AJB, T.; DE JESUS NR; FFO, C.; DE SOUZA FM; H, W.; E, A. J. Treatment of Acute Toxoplasmosis in Pregnancy: Influence in the Mother-to-Child Transmission. **Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC**, v. 42, n. 12, p. 1505–1510, dez. 2020c. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32912728/>>.

BEN-HARARI, R. R.; GOODWIN, E.; CASOY, J. Adverse Event Profile of Pyrimethamine-Based Therapy in Toxoplasmosis: A Systematic Review. **Drugs in R and D**, v. 17, n. 4, p. 523–544, 2017.

BICHARA, C. C.; ANDRADE, G. M. Q.; LAGO, E. . 10. Toxoplasmose Congênita. p. 137–155, 2014.

BOLLANI, L.; AURITI, C.; ACHILLE, C.; GAROFOLI, F.; DE ROSE, D. U.; MERONI, V.; SALVATORI, G.; TZIALLA, C. Congenital Toxoplasmosis: The State of the Art. **Frontiers in Pediatrics**, v. 10, 2022.

BOUDAOUARA, Y.; AOUN, K.; MAATOUG, R.; SOUISSI, O.; BOURATBINE, A.; ABDALLAH, R. B. Congenital toxoplasmosis in Tunisia: Prenatal and neonatal diagnosis and postnatal follow-up of 35 cases. **American Journal of Tropical**

Medicine and Hygiene, v. 98, n. 6, p. 1722–1726, 2018.

BOUHLEL, S.; BEN ABDALLAH, R.; AOUN, K.; MAATOUG, R.; SOUISSI, O.; BOURATBINE, A. [Management of Toxoplasmic Seroconversion in the Third Trimester of Pregnancy in Tunisia]. **Bulletin de la Societe de pathologie exotique (1990)**, v. 111, n. 5, p. 269–274, 2018.

BUONSENSO, D.; PATA, D.; COLONNA, A. T.; IADEMARCO, M.; DE SANTIS, M.; MASINI, L.; CONTI, G.; MOLLE, F.; BALDASCINO, A.; ACAMPORA, A.; GALLINI, F.; VALENTINI, P. Spyramicine and Trimethoprim-Sulfamethoxazole Combination to Prevent Mother-To-Fetus Transmission of *Toxoplasma gondii* Infection in Pregnant Women: A 28-Years Single-center Experience. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 41, n. 5, p. E223–E227, 2022.

CAPDEVILA, E.; PORTA, R.; CUBELLS, J. M.; VIÑALLONGA, X.; ROGER, M.; MOLINA, V. Postnatal evolution of children born after a maternal *Toxoplasma gondii* seroconversion during pregnancy. **Pediatría Catalana**, v. 74, n. 2, p. 64–69, 2014. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84908300047&partnerID=40&md5=36c1791f915119180898f02eb7fe8d55>>.

CARELLOS, E. V. M.; DE ANDRADE, J. Q.; ROMANELLI, R. M. C.; TIBÚRCIO, J. D.; JANUÁRIO, J. N.; VASCONCELOS-SANTOS, D. V.; FIGUEIREDO, R. M.; DE ANDRADE, G. M. Q. High Frequency of Bone Marrow Depression During Congenital Toxoplasmosis Therapy in a Cohort of Children Identified By Neonatal Screening in Minas Gerais, Brazil. **Pediatric Infectious Disease Journal**, 2017.

CARRAL, L.; KAUFER, F.; OLEJNIK, P.; FREULER, C.; DURLACH, R. [Prevention of congenital toxoplasmosis in a Buenos Aires hospital]. **Medicina**, v. 73, n. 3, p. 238–242, 2013.

CHENG, W.; WANG, C.; XU, T.; LIU, F.; PAPPOE, F.; LUO, Q.; XU, Y.; LU, F.; SHEN, J. Genotyping of polymorphic effectors of *Toxoplasma gondii* isolates from China. **Parasites and Vectors**, v. 10, n. 1, p. 4–11, 2017.

CHORLTON, S. D. Adjunctive Bradyzoite-Directed Therapy for Reducing Complications of Congenital Toxoplasmosis. **Medical hypotheses**, v. 133, p. 109376, dez. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31472369/>>.

CHRISTENSEN, S. B. **Drugs that changed society: History and current status of the early antibiotics: Salvarsan, sulfonamides, and β -lactams.** [s.l: s.n.]v. 26

CONCEIÇÃO, A. R.; BELUCIK, D. N.; MISSIO, L.; GUSTAVO BRENNER, L.; HENRIQUE MONTEIRO, M.; RIBEIRO, K. S.; COSTA, D. F.; VALADÃO, M. C. D. S.; COMMODARO, A. G.; DE OLIVEIRA DIAS, J. R.; DE OLIVEIRA DIAS, J. R.; BELFORT, R. Ocular Findings in Infants with Congenital Toxoplasmosis after a Toxoplasmosis Outbreak. **Ophthalmology**, v. 128, n. 9, p. 1346–1355, 2021.

CONTRERAS, F. **Tomo I – Bases Fisiológicas y Bioquímicas de la Nutrición.** [s.l: s.n.]1294 p.

DAMAR ÇAKIRCA, T.; CAN, İ. N.; DENİZ, M.; TORUN, A.; AKÇABAY, Ç.; GÜZELÇİÇEK, A. Toxoplasmosis: A Timeless Challenge for Pregnancy. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 8, n. 1, 2023.

DAVID CARO-GARZON, J.; ANGELA GOMEZ-HENCK, C.; JARAMILLO-GIRALDO, T.; MATEO CIFUENTES-BOTERO, J.; GOMEZ-MARIN, J. E. Evaluation of the avidity test for the follow up on children treated for congenital toxoplasmosis during the first year of life. **IATREIA**, v. 34, n. 1, p. 25–32, 2021.

DE ARAÚJO, T. E.; GOMES, A. O.; COELHO-DOS-REIS, J. G.; CARNEIRO, A. C. A. V.; MACHADO, A. S.; ANDRADE, G. M. Q.; VASCONCELOS-SANTOS, D. V.; JANUÁRIO, J. N.; PERUHYPE-MAGALHÃES, V.; TEIXEIRA-CARVALHO, A.; RESENDE, L. M.; CASTRO ROMANELLI, R. M. Long-term impact of congenital toxoplasmosis on phenotypic and functional features of circulating leukocytes from infants one year after treatment onset. **Clinical Immunology**, v. 232, 2021a.

DE ARAÚJO, T. E.; GOMES, A. O. O.; COELHO-DOS-REIS, J. G. G.; CARNEIRO, A. C. A. V. A.; MACHADO, A. S. S.; ANDRADE, G. M. Q. M. Q.; VASCONCELOS-SANTOS, D. V. V.; JANUÁRIO, J. N.; PERUHYPE-MAGALHÃES, V.; TEIXEIRA-CARVALHO, A.; RESENDE, L. M. M.; CASTRO ROMANELLI, R. M.; DE ARAUJO, T. E.; GOMES, A. O. O.; COELHO-DOS-REIS, J. G. G.; CARNEIRO, A. C. A. V. A.; MACHADO, A. S. S.; ANDRADE, G. M. Q. M. Q.; VASCONCELOS-SANTOS, D. V. V.; JANUARIO, J. N.; PERUHYPE-MAGALHAES, V.; TEIXEIRA-CARVALHO, A.; VITOR, R. W. A.; ANTONELLI, L. R. D.; FERRO, E. A. V;

MARTINS, O. A.; AZEVEDO, D. O. M.; CARELLOS, E. V. M.; RESENDE, L. M. M.; ROMANELLI, R. M. C.; DE ARAÚJO, T. E.; GOMES, A. O. O.; COELHO-DOS-REIS, J. G. G.; CARNEIRO, A. C. A. V. A.; MACHADO, A. S. S.; ANDRADE, G. M. Q. M. Q.; VASCONCELOS-SANTOS, D. V. V.; JANUÁRIO, J. N.; PERUHYPE-MAGALHÃES, V.; TEIXEIRA-CARVALHO, A.; RESENDE, L. M. M.; CASTRO ROMANELLI, R. M. Long-term impact of congenital toxoplasmosis on phenotypic and functional features of circulating leukocytes from infants one year after treatment onset. **CLINICAL IMMUNOLOGY**, v. 232, 2021b.

DE LA FUENTE VILLAR, B. B.; NEVES, E. de S.; LOURO, V. C.; LESSA, J. F.; ROCHA, D. N.; GOMES, L. H. F.; JUNIOR, S. C. G.; PEREIRA, J. P. J.; MOREIRA, M. E. L.; GUIDA, L. da C. Toxoplasmosis in Pregnancy: A Clinical, Diagnostic, and Epidemiological Study in a Referral Hospital in Rio de Janeiro, Brazil. **The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, v. 24, n. 6, p. 517–523, 2020.

DENG, Y.; WU, T.; ZHAI, S. Q.; LI, C. H. Recent progress on anti-Toxoplasma drugs discovery: Design, synthesis and screening. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 183, p. 111711, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111711>>.

DIESEL, A. A.; ZACHIA, S. D. A.; MÜLLER, A. L. L.; PEREZ, A. V.; UBERTI, F. A. D. F.; MAGALHÃES, J. A. D. A. Follow-up of Toxoplasmosis during Pregnancy: Ten-Year Experience in a University Hospital in Southern Brazil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia**, v. 41, n. 9, p. 539–547, 2019.

DONADONO, V.; SACCONI, G.; MARUOTTI, G. M.; BERGHELLA, V.; MIGLIORINI, S.; ESPOSITO, G.; SIRICO, A.; TAGLIAFERRI, S.; WARD, A.; MAZZARELLI, L. L.; SARNO, L.; AGANGI, A.; QUAGLIA, F.; ZULLO, F.; MARTINELLI, P. Incidence of Toxoplasmosis in Pregnancy in Campania: A Population-Based Study on Screening, Treatment, and Outcome. **European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology**, v. 240, p. 316–321, set. 2019.

DOS SANTOS, D. A.; SOUZA, H. F. S.; SILBER, A. M.; SOUZA, T. de A. C. B. de; ÁVILA, A. R. Protein kinases on carbon metabolism: potential targets for alternative chemotherapies against toxoplasmosis. **Frontiers in Cellular and Infection**

Microbiology, v. 13, n. May, p. 1–14, 2023.

DREWRY, L.; JONES, N.; WANG, Q.; ONKEN, M.; MILLER, M.; SIBLEY, L. The secreted kinase ROP17 promotes *Toxoplasma gondii* dissemination by hijacking monocyte tissue migration. **Nature Microbiology**, v. 4, n. 11, p. 1951–1963, 2019.

DUBEY, J. P. Outbreaks of clinical toxoplasmosis in humans: five decades of personal experience, perspectives and lessons learned. **Parasites and Vectors**, v. 14, n. 1, p. 1–12, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13071-021-04769-4>>.

DUNAY, I. R.; GAJUREL, K.; DHAKAL, R.; LIESENFELD, O.; MONTOYA, J. G. Treatment of Toxoplasmosis: Historical Perspective, Animal Models, and Current Clinical Practice. **CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS**, v. 31, n. 4, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30209035/>>.

EUKARYOTIC PATHOGEN, V. and H. I. R. **ToxoDB Toxoplasma Informatics Resources**. Disponível em: <<http://toxodb.org/toxo>>.

FELÍN, M. S.; WANG, K.; MOREIRA, A.; GROSE, A.; LEAHY, K.; ZHOU, Y.; CLOUSER, F. A.; SIDDIQUI, M.; LEONG, N.; GOODALL, P.; MICHALOWSKI, M.; ISMAIL, M.; CHRISTMAS, M.; SCHRANTZ, S.; CABALLERO, Z.; NORERO, X.; ESTRIPEAUT, D.; ELLIS, D.; RAGGI, C.; CASTRO, C.; MOOSSAZADEH, D.; RAMIREZ, M. M.; PANDEY, A.; ASHI, K.; DOVGIN, S.; DIXON, A.; LI, X.; BEGEMAN, I.; HEICHMAN, S.; LYKINS, J.; VILLALOBOS-CERRUD, D.; FABREGA, L.; MONTALVO, J. L. S.; MENDIVIL, C.; QUIJADA, M. R.; FERNÁNDEZ-PIRLA, S.; DE LA GUARDIA, V.; WONG, D.; DE GUEVARA, M. L.; FLORES, C.; BORACE, J.; GARCÍA, A.; CABALLERO, N.; RENGIFO-HERRERA, C.; DE SAEZ, M. T. M.; POLITIS, M.; WROBLEWSKI, K.; KARRISON, T.; ROSS, S.; DOGRA, M.; DHAMSANIA, V.; GRAVES, N.; KIRCHBERG, M.; MATHUR, K.; AUE, A.; RESTREPO, C. M.; LLANES, A.; GUZMAN, G.; REBELLON, A.; BOYER, K.; HEYDEMANN, P.; NOBLE, A. G.; SWISHER, C.; RABIAH, P.; WITHERS, S.; HULL, T.; SU, C.; BLAIR, M.; LATKANY, P.; MUI, E.; VASCONCELOS-SANTOS, D. V.; VILLAREAL, A.; PEREZ, A.; GALVIS, C. A. N.; MONTES, M. V.; PEREZ, N. I. C.; RAMIREZ, M. M.; CHITTENDEN, C.; WANG, E.; GARCIA-LÓPEZ, L. L.; MUÑOZ-ORTIZ, J.; RIVERA-VALDIVIA, N.; BOHORQUEZ-GRANADOS, M. C.; DE-LA-TORRE, G. C.; PADRIEU, G.;

HERNANDEZ, J. D. V.; CELIS-GIRALDO, D.; DÁVILA, J. A. A.; TORRES, E.; OQUENDO, M. M.; ARTEAGA-RIVERA, J. Y.; NICOLAE, D. L.; RZHETSKY, A.; ROIZEN, N.; STILLWAGGON, E.; SAWERS, L.; PEYRON, F.; WALLON, M.; CHAPEY, E.; LEVIGNE, P.; CHARTER, C.; DE FRIAS, M.; MONTOYA, J.; PRESS, C.; RAMIREZ, R.; CONTOPOULOS-IOANNIDIS, D.; MALDONADO, Y.; LIESENFELD, O.; GOMEZ, C.; WHEELER, K.; HOLFELS, E.; FRIM, D.; MCLONE, D.; PENN, R.; COHEN, W.; ZEHAR, S.; MCAULEY, J.; LIMONNE, D.; HOUZE, S.; ABRAHAM, S.; PIARROUX, R.; TESIC, V.; BEAVIS, K.; ABELEDA, A.; SAUTTER, M.; EL MANSOURI, B.; EL BACHIR, A.; AMARIR, F.; EL BISSATI, K.; DE-LA-TORRE, A.; BRITTON, G.; MOTTA, J.; ORTEGA-BARRIA, E.; ROMERO, I. L.; MEIER, P.; GRIGG, M.; GÓMEZ-MARÍN, J.; KOSAGISHARAF, J. R.; LLORENS, X. S.; REYES, O.; MCLEOD, R.; FELIN, M. S.; WANG, K.; MOREIRA, A.; GROSE, A.; LEAHY, K.; ZHOU, Y.; CLOUSER, F. A.; SIDDIQUI, M.; LEONG, N.; GOODALL, P.; MICHALOWSKI, M.; ISMAIL, M.; CHRISTMAS, M.; SCHRANTZ, S.; CABALLERO, Z.; NORERO, X.; ESTRYPEAUT, D.; ELLIS, D.; RAGGI, C.; CASTRO, C.; MOOSSAZADEH, D.; RAMIREZ, M. M.; PANDEY, A.; ASHI, K.; DOVGIN, S.; DIXON, A.; LI, X.; BEGEMAN, I.; HEICHMAN, S.; LYKINS, J.; FABREGA, L.; MONTALVO, J. L. S.; MENDIVIL, C.; QUIJADA, M. R.; FERNANDEZ-PIRLA, S.; DE LA GUARDIA, V.; WONG, D.; DE GUEVARA, M. L.; FLORES, C.; BORACE, J.; GARCIA, A.; CABALLERO, N.; DE SAEZ, M. T. M.; POLITIS, M.; WROBLEWSKI, K.; KARRISON, T.; ROSS, S.; DOGRA, M.; DHAMSANIA, V.; GRAVES, N.; KIRCHBERG, M.; MATHUR, K.; AUE, A.; RESTREPO, C. M.; LLANES, A.; GUZMAN, G.; REBELLON, A.; BOYER, K.; HEYDEMANN, P.; NOBLE, A. G.; SWISHER, C.; RABIAH, P.; WITHERS, S.; HULL, T.; SU, C.; BLAIR, M.; LATKANY, P.; MUI, E.; VASCONCELOS-SANTOS, D. V.; VILLAREAL, A.; PEREZ, A.; GALVIS, C. A. N.; MONTES, M. V.; PEREZ, N. I. C.; RAMIREZ, M. M.; CHITTENDEN, C.; WANG, E.; PADRIEU, G.; HERNANDEZ, J. D. V.; DAVILA, J. A. A.; TORRES, E.; OQUENDO, M. M.; NICOLAE, D. L.; RZHETSKY, A.; ROIZEN, N.; STILLWAGGON, E.; SAWERS, L.; PEYRON, F.; WALLON, M.; CHAPEY, E.; LEVIGNE, P.; CHARTER, C.; DE FRIAS, M.; MONTOYA, J.; PRESS, C.; RAMIREZ, R.; MALDONADO, Y.; LIESENFELD, O.; GOMEZ, C.; WHEELER, K.; HOLFELS, E.; FRIM, D.; MCLONE,

D.; PENN, R.; COHEN, W.; ZEHAR, S.; MCAULEY, J.; LIMONNE, D.; HOUZE, S.; ABRAHAM, S.; PIARROUX, R.; TESIS, V.; BEAVIS, K.; ABELEDA, A.; SAUTTER, M.; EL MANSOURI, B.; EL BACHIR, A.; AMARIR, F.; EL BISSATI, K.; BRITTON, G.; MOTTA, J.; ORTEGA-BARRIA, E.; ROMERO, I. L.; MEIER, P.; GRIGG, M.; GOMEZ-MARIN, J.; KOSAGISHARAF, J. R.; LLORENS, X. S.; REYES, O.; MCLEOD, R. Building Programs to Eradicate Toxoplasmosis Part I: Introduction and Overview. **CURRENT PEDIATRICS REPORTS**, v. 10, n. 3, p. 57–92, 2022.

FERGUSON, D. J. P. Use of molecular and ultrastructural markers to evaluate stage conversion of *Toxoplasma gondii* in both the intermediate and definitive host. **International Journal for Parasitology**, v. 34, n. 3, p. 347–360, 2004.

FERNANDES, M. D. Efeito da sulfadiazina e da pirimetamina, isoladamente e em associação, sobre isolados de *Toxoplasma gondii* obtidos de humanos com toxoplasmose congênita em minas gerais. p. 96, 2014. Disponível em: <http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/BUOS-9KYFZT/matheus_delgado_fernandes_pdf.pdf?sequence=1>.

FERREIRA, A. M.; VITOR, R. W. A. Aspectos Taxonômicos e Evolutivos. **Toxoplasmose & Toxoplasma gondii**, p. 21–31, 2014.

FF, E.; FM, M.; KK, L.; AA, M.; LF, B.; AH, S.; PL, S.; CO, R.; LT, H.; ALF, G. Prospective Evaluation of Pregnant Women with Suspected Acute Toxoplasmosis Treated in a Reference Prenatal Care Clinic at a University Teaching Hospital in Southern Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 62, p. e46, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32667393/>>.

FINDAL, G.; HELBIG, A.; HAUGEN, G.; JENUM, P. A.; STRAY-PEDERSEN, B. Management of suspected primary *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women in Norway: Twenty years of experience of amniocentesis in a low-prevalence population. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 17, n. 1, 2017. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85018625665&doi=10.1186%2Fs12884-017-1300-1&partnerID=40&md5=cefbe5e1087d37d61470973dbd7ea0e0>>.

FLORES, M. E. *Streptomyces erythreus*. **FEMS Microbiology Letters**, v. 26, p. 191–194, 1985.

FRICKER-HIDALGO, H.; CIMON, B.; CHEMLA, C.; DARDE, M. L.; DELHAES, L.; L'OLLIVIER, C.; GODINEAU, N.; HOUZE, S.; PARIS, L.; QUINIO, D.; ROBERT-GANGNEUX, F.; VILLARD, O.; VILLENA, I.; CANDOLFI, E.; PELLOUX, H. Toxoplasma seroconversion with negative or transient immunoglobulin M in pregnant women: Myth or reality? A French multicenter retrospective study. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 51, n. 7, p. 2103–2111, 2013. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84879434669&doi=10.1128%2FJCM.00169-13&partnerID=40&md5=0fb604f37f25ee476747252b3fbc6f68>>.

GOMES FERRARI STRANG, A. G.; FERRAR, R. G.; FALAVIGNA-GUILHERME, A. L. Gestational Toxoplasmosis Treatment Changes the Child's Prognosis: A Cohort Study in Southern Brazil. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 17, n. 9, p. e0011544, 2023. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L642399437&from=export>>.

GRANATO, C. F. H.; JUNIOR, I. J. P. 9. Diagnóstico Laboratorial da Toxoplasmose. p. 127–135, 2014.

GUEGAN, H.; STAJNER, T.; BOBIC, B.; PRESS, C.; OLARIU, R. T.; OLSON, K.; SRBLJANOVIC, J.; MONTOYA, J. G.; DJURKOVIĆ-DJAKOVIĆ, O.; ROBERT-GANGNEUX, F. Maternal Anti-Toxoplasma Treatment during Pregnancy Is Associated with Reduced Sensitivity of Diagnostic Tests for Congenital Infection in the Neonate. **Journal of clinical microbiology**, v. 59, n. 2, jan. 2021.

HAJJ, R. El; TAWK, L.; ITANI, S.; HAMIE, M.; EZZEDDINE, J.; EL SABBAN, M.; EL HAJJ, H. Toxoplasmosis: Current and Emerging Parasite Druggable Targets. **MICROORGANISMS**, v. 9, n. 12, 2021.

HAKIMI, M.; OLIAS, P.; DAVID, L. crossm Toxoplasma Effectors Targeting Host. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 30, n. 3, p. 615–645, 2017.

HEPPLER, L. N.; ATTARHA, S.; PERSAUD, R.; BROWN, J. I.; WANG, P.;

PETROVA, B.; TOSIC, I.; BURTON, F. B.; FLAMAND, Y.; WALKER, S. R.; YEH, J. E.; ZUBAREV, R. A.; GAETANI, M.; KANAREK, N.; PAGE, B. D. G.; FRANK, D. A. The antimicrobial drug pyrimethamine inhibits STAT3 transcriptional activity by targeting the enzyme dihydrofolate reductase. **Journal of Biological Chemistry**, v. 298, n. 2, p. 1–17, 2022.

HIGGINS, J. P. T.; THOMPSON, S. G.; SPIEGELHALTER, D. J. A re-evaluation of random-effects meta-analysis. **Journal of the Royal Statistical Society. Series A: Statistics in Society**, v. 172, n. 1, p. 137–159, 2009.

HIJIKATA, M.; MORIOKA, I.; OKAHASHI, A.; NAGANO, N.; KAWAKAMI, K.; KOMATSU, A.; KAWANA, K.; OHYAMA, S.; FUJIOKA, K.; TANIMURA, K.; DEGUCHI, M.; SASAI, M.; YAMAMOTO, M.; YAMADA, H. A prospective cohort study of newborns born to mothers with serum *Toxoplasma gondii* immunoglobulin M positivity during pregnancy. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 28, n. 4, p. 486–491, 2022. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85121360786&doi=10.1016%2Fj.jiac.2021.12.005&partnerID=40&md5=b83e862fdae223ed85d85709bd33c85d>>.

JEFFERS, V.; TAMPAKI, Z.; KIM, K.; SULLIVAN, W. J. A latent ability to persist: differentiation in *Toxoplasma gondii*. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 75, n. 13, p. 2355–2373, 2018.

JORDAN, M. K.; BURSTEIN, A. H.; ROCK-KRESS, D.; ALFARO, R. M.; PAU, A. K.; KOVACS, J. A.; PISCITELLI, S. C. Plasma Pharmacokinetics of Sulfadiazine Administered Twice Daily versus Four Times Daily Are Similar in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 48, n. 2, p. 635–637, 2004.

KADIAN, K.; GUPTA, Y.; SINGH, H. V.; KEMPAIAH, P.; RAWAT, M. Apicoplast metabolism: parasite's achilles' heel. **Curr. Top. Med. Chem**, v. 18, p. 1987–1997, 2018.

KALEM, A. K.; HASANOĞLU, I.; AYHAN, M.; KAYAASLAN, B.; ESER, F.; OĞUZ, Y.; AVŞAR, F. Y.; GÜNER, R. Toxoplasmosis in Pregnancy: Test, Treatment

and Outcome. **European Research Journal**, v. 8, n. 2, p. 296–303, 2022. Disponível em:

<<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2017221880&from=export>>.

KAMUS, L.; BELEC, S.; LAMBRECHT, L.; ABASSE, S. L.; OLIVIER, S.; COMBE, P. L.; BONNAVE, P.-E.; VAULOUP-FELLOUS, C. L.; JAFFE, C. Maternal and congenital toxoplasmosis in Mayotte: Prevalence, incidence and management. **PLOS NEGLECTED TROPICAL DISEASES**, v. 17, n. 3, 2023.

KASPER, D. C.; PRUSA, A. R.; HAYDE, M.; GERSTL, N.; POLLAK, A.; HERKNER, K. R.; REITER-REISACHER, R. Evaluation of the vitros ECiQ immunodiagnostic system for detection of anti-toxoplasma immunoglobulin G and immunoglobulin M antibodies for confirmatory testing for acute toxoplasma gondii infection in pregnant women. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 47, n. 1, p. 164–167, 2009.

KATO, K. How does toxoplasma gondii invade host cells? **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 80, n. 11, p. 1702–1706, 2018.

KAYA KALEM, A.; HASANOĞLU, İ.; AYHAN, M.; KAYAASLAN, B.; ESER, F.; OĞUZ, Y.; AVŞAR, F.; GÜNER, R. Toxoplasmosis in pregnancy: test, treatment and outcome. **The European Research Journal**, v. 8, n. 2, p. 296–303, 2022.

KOÇAK, O.; KAN, O.; KOÇAK, Ö.; KAN, Ö. Results of the Toxoplasmosis Screening in 9311 Pregnant Women in a Tertiary Center in Turkey. **FLORA INFEKSIYON HASTALIKLARI VE KLINIK MIKROBIYOLOJİ DERGİSİ**, v. 25, n. 3, p. 332–338, 2020. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2008605046&from=export>>.

KOÇAK, Ö.; KAN, Ö.; KOÇAK, O.; KAN, O. Results of the Toxoplasmosis Screening in 9311 Pregnant Women in a Tertiary Center in Turkey. **Flora**, v. 25, n. 3, p. 332–338, 2020. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2008605046&from=export>>.

KONSTANTINOVIC, N.; GUEGAN, H.; STÄJNER, T.; BELAZ, S.; ROBERT-GANGNEUX, F. Treatment of toxoplasmosis: Current options and future perspectives. **Food and Waterborne Parasitology**, v. 15, 2019. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85064631167&doi=10.1016%2Fj.fawpar.2019.e00036&partnerID=40&md5=c5b344d02a35e429e3dfa88d362de1af>>.

LAGO, E. G.; ENDRES, M. M.; SCHEEREN, M. F. D. C.; FIORI, H. H. Ocular Outcome of Brazilian Patients With Congenital Toxoplasmosis. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 40, n. 1, p. e21–e27, jan. 2021a. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33060522/>>.

LAGO, E. G.; ENDRES, M. M.; SCHEEREN, M. F. da C.; FIORI, H. H. Ocular Outcome of Brazilian Patients With Congenital Toxoplasmosis. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 40, n. 1, p. e21–e27, jan. 2021b.

LI, M.; MO, X. W.; WANG, L.; CHEN, H.; LUO, Q. L.; WEN, H. Q.; WEI, W.; ZHANG, A. M.; DU, J.; LU, F. L.; LUN, Z. R.; SHEN, J. L. Phylogeny and virulence divergency analyses of *Toxoplasma gondii* isolates from China. **Parasites and Vectors**, v. 7, n. 1, p. 1–12, 2014.

LM, Z.; JC, H.; CF, C.; JH, D.; MARIA ZULUAGA, L.; CAMILO HERNANDEZ, J.; FELIPE CASTANO, C.; HERNANDO DONADO, J.; ZULUAGA, L. M.; HERNANDEZ, J. C.; CASTANO, C. F.; DONADO, J. H.; MARIA ZULUAGA, L.; CAMILO HERNANDEZ, J.; FELIPE CASTANO, C.; HERNANDO DONADO, J. Effect of antenatal spiramycin treatment on the frequency of retinochoroiditis due to congenital toxoplasmosis in a Colombian cohort. **BIOMEDICA**, v. 37, p. 86–91, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28527270/>>.

LUDWIG, A.; D'AMBROSO FERNANDES, F.; ROJAS GUERRA, R.; BRAÜNIG, P.; SILVA RAMOS, L.; SOUTO PACHECO, L.; SANGIONI, L. A.; SILVEIRA FLORES VOGEL, F. Molecular Detection of *Toxoplasma Gondii* in Placentas of Women Who Received Therapy during Gestation in a Toxoplasmosis Outbreak. **Infection, genetics and evolution: journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases**, v. 97, p. 105145, jan. 2022.

MANDELBROT, L.; KIEFFER, F.; SITTA, R.; LAURICHESSE-DELMAS, H.; WINER, N.; MESNARD, L.; BERREBI, A.; LE BOUAR, G.; BORY, J.-P. P.; CORDIER, A.-G. G.; VILLE, Y.; PERROTIN, F.; JOUANNIC, J. M.; BIQUARD, F.; D'ERCOLE, C.; HOUFFLIN-DEBARGE, V.; VILLENA, I.; THIEBAUT, R.; GRP, T. S.; VERSPYK, E.; FAVENNEC, L. Prenatal therapy with pyrimethamine plus sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. **AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**, v. 219, n. 4, p. 386.e1-386.e9, 2018a.

MANDELBROT, L.; VILLENA, I.; KIEFFER, F.; LAURICHESSE-DELMAS, H.; WINER, N.; MESNARD, L.; BERREBI, A.; LE BOUAR, G.; CORDIER, A.-G.; SITTA, R.; THIEBAUT, R. Congenital Toxoplasmosis Prevention by Pyrimethamine-Sulfadiazine vs Spiramycin, a Randomized Trial. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 218, n. 1, p. S25, 2018b. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L620310164&from=export>>.

MATTA, S. K.; RINKENBERGER, N.; DUNAY, I. R.; SIBLEY, L. D. Toxoplasma gondii infection and its implications within the central nervous system. **Nature Reviews Microbiology**, v. 13, p. 467–480, 2021.

MCLEOD, K. Orientating to assembling: Qualitative inquiry for more-than-human worlds. **International Journal of Qualitative Methods**, v. 13, p. 377–394, 2014.

MCLEOD, R.; LYKINS, J.; GWENDOLYN NOBLE, A.; RABIAH, P.; SWISHER, C. N.; HEYDEMANN, P. T.; MCLONE, D.; FRIM, D.; WITHERS, S.; CLOUSER, F.; BOYER, K. Management of Congenital Toxoplasmosis. **Current Pediatrics Reports**, v. 2, n. 3, p. 166–194, 2014a. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84941200328&doi=10.1007%2Fs40124-014-0055-7&partnerID=40&md5=8abf5da9e93f978c2da3d182da4df1e9>>.

MCLEOD, R.; LYKINS, J.; GWENDOLYN NOBLE, A.; RABIAH, P.; SWISHER, C. N.; HEYDEMANN, P. T.; MCLONE, D.; FRIM, D.; WITHERS, S.; CLOUSER, F.; BOYER, K. Management of Congenital Toxoplasmosis. **Current Pediatrics Reports**, v. 2, n. 3, p. 166–194, 2014b.

MENDONÇA, J. S. Princípios Gerais de Terapêutica. **Toxoplasmose & Toxoplasma gondii [online]**, p. 209–214, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo de notificação e investigação: toxoplasmose gestacional e congênita**. [s.l: s.n.]v. 133 p.

MONTOYA, J. G. Systematic screening and treatment of toxoplasmosis during pregnancy: is the glass half full or half empty? **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 219, n. 4, p. 315–319, 2018.

MONTOYA, J. G.; LAESSIG, K.; FAZELI, M. S.; SILIMAN, G.; YOON, S. S.; DRAKE-SHANAHAN, E.; ZHU, C. Y.; AKBARY, A.; MCLEOD, R. A fresh look at the role of spiramycin in preventing a neglected disease: meta-analyses of observational studies. **EUROPEAN JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH**, v. 26, n. 1, 2021.

NEVILLE, A. J.; ZACH, S. J.; WANG, X.; LARSON, J. J.; JUDGE, A. K.; DAVIS, L. A.; VANNERSTROM, J. L.; DAVIS, P. H. Clinically available medicines demonstrating anti-toxoplasma activity. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, n. 12, p. 7161–7169, 2015.

NGÔ, H. M.; ZHOU, Y.; LORENZI, H.; WANG, K.; KIM, T. K.; ZHOU, Y.; BISSATI, K. El; MUI, E.; FRACZEK, L.; RAJAGOPALA, S. V.; ROBERTS, C. W.; HENRIQUEZ, F. L.; MONTPETIT, A.; BLACKWELL, J. M.; JAMIESON, S. E.; WHEELER, K.; BEGEMAN, I. J.; NARANJO-GALVIS, C.; ALLIEY-RODRIGUEZ, N.; DAVIS, R. G.; SOROCEANU, L.; COBBS, C.; STEINDLER, D. A.; BOYER, K.; NOBLE, A. G.; SWISHER, C. N.; HEYDEMANN, P. T.; RABIAH, P.; WITHERS, S.; SOTEROPOULOS, P.; HOOD, L.; MCLEOD, R. Toxoplasma Modulates Signature Pathways of Human Epilepsy, Neurodegeneration & Cancer. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1–32, 2017.

OLARIU, T. R.; PRESS, C.; TALUCOD, J.; OLSON, K.; MONTOYA, J. G. Congenital Toxoplasmosis in the United States: Clinical and Serologic Findings in Infants Born to Mothers Treated during Pregnancy. **Parasite (Paris, France)**, v. 26, p. 13, 2019a. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30838974/>>.

OLARIU, T. R.; PRESS, C.; TALUCOD, J.; OLSON, K.; MONTOYA, J. G. Toxoplasmose Congénitale Aux États-Unis : Observations Cliniques et Sérologiques

Chez Les Nourrissons Nés de Mères Traitées Pendant La Grossesse. **Parasite (Paris, France)**, v. 26, p. 13, 2019b. Disponible em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L626695862&from=export>>.

OUZZANI, M.; HAMMADY, H.; FEDOROWICZ, Z.; ELMAGARMID, A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 1–11, 2016. Disponible em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>>.

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T. C.; MULROW, C. D.; SHAMSEER, L.; TETZLAFF, J. M.; AKL, E. A.; BRENNAN, S. E.; CHOU, R.; GLANVILLE, J.; GRIMSHAW, J. M.; HRÓBJARTSSON, A.; LALU, M. M.; LI, T.; LODER, E. W.; MAYO-WILSON, E.; MCDONALD, S.; MCGUINNESS, L. A.; STEWART, L. A.; THOMAS, J.; TRICCO, A. C.; WELCH, V. A.; WHITING, P.; MOHER, D. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **The BMJ**, v. 372, p. 2020–2021, 2021.

PAN, M.; GE, C.; FAN, Y.; JIN, Q.; SHEN, B.; HUANG, S. The determinants regulating *Toxoplasma gondii* bradyzoite development. **Front Microbiol.**, 2022.

PAPPAS, G.; ROUSSOS, N.; FALAGAS, M. E. Toxoplasmosis snapshots: Global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. **International Journal for Parasitology**, v. 39, n. 12, p. 1385–1394, 2009. Disponible em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpara.2009.04.003>>.

PENGSA, K.; HATTASINGH, W. Congenital toxoplasmosis: An uncommon disease in Thailand. **Paediatrics and International Child Health**, v. 35, n. 1, p. 56–60, 2015.

PEYRON, F.; L'OLLIVIER, C.; MANDELBROT, L.; WALLON, M.; PIARROUX, R.; KIEFFER, F.; HADJADJ, E.; PARIS, L.; GARCIA-MERIC, P. Maternal and congenital toxoplasmosis: Diagnosis and treatment recommendations of a French multidisciplinary working group. **Pathogens**, v. 8, n. 1, 2019.

PIFFER, S.; LAURIOLA, A. L.; PRADAL, U.; COLLINI, L.; DELL'ANNA, L.; PAVANELLO, L. *Toxoplasma Gondii* Infection during Pregnancy: A Ten-Year Observation in the Province of Trento, Italy. **Le infezioni in medicina**, v. 28, n. 4, p. 603–610, nov. 2020.

POUZAS, T.; MARTINS, S.; MAIA, R.; ROMANELLI, D. C.; VANNI, F. D. S.; VIANA, E.; CARELLOS, M.; MEDICINA, F. De; MEDICINA, F. De; MEDICINA, F. De. Volume: Tratar ou não crianças com toxoplasmose congênita suspeita? Contribuição de um sistema de classificação diagnóstica para decisão. p. 1–13, 2021.

PRASIL, P.; SLEHA, R.; KACEROVSKY, M.; BOSTIK, P. Comparison of Adverse Reactions of Spiramycin versus Pyrimethamine/Sulfadiazine Treatment of Toxoplasmosis in Pregnancy: Is Spiramycin Really the Drug of Choice for Unproven Infection of the Fetus? **The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians**, v. 36, n. 1, p. 2215377, dez. 2023.

PRUSA, A.-R.; KASPER, D. C.; POLLAK, A.; GLEISS, A.; WALDHOER, T.; HAYDE, M. The Austrian toxoplasmosis register, 1992-2008. **Clinical Infectious Diseases**, v. 60, n. 2, p. e4–e10, 2015a.

PRUSA, A.-R.; KASPER, D. C.; POLLAK, A.; OLISCHAR, M.; GLEISS, A.; HAYDE, M. Amniocentesis for the Detection of Congenital Toxoplasmosis: Results from the Nationwide Austrian Prenatal Screening Program. **Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 21, n. 2, p. 191.e1–8, fev. 2015b.

PRUSA, A. R.; KASPER, D. C.; POLLAK, A.; OLISCHAR, M.; GLEISS, A.; HAYDE, M. **Amniocentesis for the detection of congenital toxoplasmosis: results from the nationwide Austrian prenatal screening program.** **Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases** England. 2015c. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25596783/>>.

R CORE TEAM. **R: a language and environment for statistical computing.**

RAS, M.; ACC, F.; DD, M. B.; DPF, V.; GB, L.; GP, L.; MG, M.; MV, P.; PD, M.; RLM, C.; TF, A.; CB, H. Congenital Toxoplasmosis: Missed Opportunities for Diagnosis and Prevention. **Journal of tropical pediatrics**, v. 67, n. 1, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33280053/>>.

RIGHI, N. C.; HERMES, L.; PICCINI, A. D.; BRANCO, J. C.; SKUPIEN, J. A.; WEINMANN, A. R. M.; VALADAO, M. C. D.; SCHUCH, N. J. Epidemiological profile of gestational and congenital toxoplasmosis cases arising out of the population outbreak. **SCIENTIA MEDICA**, v. 31, n. 1, 2021.

ROURE, M. C. Folic acid deficiency. **FMC Formacion Medica Continuada en Atencion Primaria**, v. 17, n. 2, p. 94–100, 2010.

RUEDA-PAEZ, Y. S.; VALBUENA-RUIZ, L.; QUINTERO-PIMIENTO, N.; PINILLA-PLATA, A.; SAYAGO-SILVA, J. Toxoplasmosis congénita, una mirada en la actualidad del tratamiento; revisión de la literatura. **MedUNAB**, v. 22, n. 1, p. 51–63, 2019.

SAGHROUNI, F.; KHAMMARI, I.; BEN ABDELJELIL, J.; YAACOUB, A.; GAÏED MEKSI, S.; ACH, H.; GARMA, L.; FATHALLAH, A.; BEN SAÏD, M. Congenital toxoplasmosis: Series of 21 cases. **Journal de Pediatrie et de Puericulture**, v. 26, n. 2, p. 83–89, 2013. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84875830206&doi=10.1016%2Fj.jpp.2013.01.004&partnerID=40&md5=1b11f49018567f9612e35f550c062024>>.

SERCUNDES, M. K.; VALADAS, S. Y. O. B.; KEID, L. B.; OLIVEIRA, T. M. F. S.; FERREIRA, H. L.; VITOR, R. W. de A.; GREGORI, F.; SOARES, R. M. Molecular phylogeny of Toxoplasmatinae: comparison between inferences based on mitochondrial and apicoplast genetic sequences. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 25, n. 1, p. 82–89, 2016.

SERRANTI, D.; BUONSENSO, D.; VALENTINI, P. Congenital toxoplasmosis treatment. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 15, n. 2, p. 193–198, 2011.

SHAMMAA, A. M.; POWELL, T. G.; BENMERZOUGA, I. Adverse outcomes associated with the treatment of Toxoplasma infections. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1–8, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-020-80569-7>>.

SILVA, L. A.; FERNANDES, M. D.; MACHADO, A. S.; REIS-CUNHA, J. L.; BARTHOLOMEU, D. C.; ALMEIDA VITOR, R. W.; LA, S.; MD, F.; AS, M.; JL, R.-

C.; DC, B.; RW, A. V. Efficacy of Sulfadiazine and Pyrimetamine for Treatment of Experimental Toxoplasmosis with Strains Obtained from Human Cases of Congenital Disease in Brazil. **Experimental parasitology**, v. 202, p. 7–14, jul. 2019a. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31077733/>>.

SILVA, L. A.; FERNANDES, M. D.; MACHADO, A. S.; REIS-CUNHA, J. L.; BARTHOLOMEU, D. C.; ALMEIDA VITOR, R. W.; LA, S.; MD, F.; AS, M.; JL, R.-C.; DC, B.; RW, A. V. Efficacy of sulfadiazine and pyrimetamine for treatment of experimental toxoplasmosis with strains obtained from human cases of congenital disease in Brazil. **Experimental Parasitology**, v. 202, p. 7–14, 2019b.

SINAI, A. P.; WATTS, E. A.; DHARA, A.; MURPHY, R. D.; GENTRY, M. S.; PATWARDHAN, A. Reexamining Chronic *Toxoplasma gondii* Infection: Surprising Activity for a “Dormant” Parasite. **Current Clinical Microbiology Reports**, v. 3, n. 4, p. 175–185, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40588-016-0045-3>>.

SINGH, S. Congenital toxoplasmosis: Clinical features, outcomes, treatment, and prevention. **Tropical Parasitology**, v. 6, n. 2, p. 113–122, 2016.

SOARES, J. A. S.; HOLZMANN, A. P. F.; ALVES, B. B. S.; LIMA, C. F. Q.; CALDEIRA, A. P. Profile of pregnant women and children accompanied due to *T. gondii* exposure at a referred healthcare center: What has changed in 10 years? **Revista Brasileira de Saude Materno Infantil**, v. 23, 2023. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85151353297&doi=10.1590%2F1806-9304202300000225&partnerID=40&md5=8863a6660a117c386f8ea3f4f2e91ec3>>.

SOBERON FELIN, M.; WANG, K.; MOREIRA, A.; GROSE, A.; LEAHY, K.; ZHOU, Y.; CLOUSER, F. A. F. A.; SIDDIQUI, M.; LEONG, N.; GOODALL, P.; MICHALOWSKI, M.; ISMAIL, M.; CHRISTMAS, M.; SCHRANTZ, S.; CABALLERO, Z.; NORERO, X.; ESTRYPEAUT, D.; ELLIS, D.; RAGGI, C.; CASTRO, C.; MOOSSAZADEH, D.; RAMIREZ, M. M.; PANDEY, A.; ASHI, K.; DOVGIN, S.; DIXON, A.; LI, X.; BEGEMAN, I.; HEICHMAN, S.; LYKINS, J.; VILLALOBOS-CERRUD, D.; FABREGA, L.; SANCHEZ MONTALVO, J. L.; MENDIVIL, C.; QUIJADA, M. R.; FERNANDEZ-PIRLA, S.; DE LA GUARDIA, V.; WONG, D.; LADRON DE GUEVARA, M.; FLORES, C.; BORACE, J.; GARCIA, A.;

CABALLERO, N.; RENGIFO-HERRERA, C.; THERESA MORENO DE SAEZ, M.; POLITIS, M.; ROSS, S.; DOGRA, M.; DHAMSANIA, V.; GRAVES, N.; KIRCHBERG, M.; MATHUR, K.; AUE, A.; RESTREPO, C. M.; LLANES, A.; GUZMAN, G.; REBELLON, A.; BOYER, K.; HEYDEMANN, P.; NOBLE, A. G.; SWISHER, C.; RABIAH, P.; WITHERS, S.; HULL, T.; FRIM, D.; MCLONE, D.; SU, C.; BLAIR, M.; LATKANY, P.; MUI, E.; VASCONCELOS-SANTOS, D. V.; VILLAREAL, A.; PEREZ, A.; NARANJO GALVIS, C. A.; VARGAS MONTES, M.; CARDONA PEREZ, N. I.; RAMIREZ, M. M.; CHITTENDEN, C.; WANG, E.; LORENA GARCIA-LOPEZ, L.; PADRIEU, G.; MUNOZ-ORTIZ, J.; RIVERA-VALDIVIA, N.; CRISTINA BOHORQUEZ-GRANADOS, M.; CASTANO DE-LA-TORRE, G.; VALENCIA HERNANDEZ, J. D.; CELIS-GIRALDO, D.; ACOSTA DAVILA, J. A.; TORRES, E.; MEJIA OQUENDO, M.; ARTEAGA-RIVERA, J. Y.; NICOLAE, D. L.; RZHETSKY, A.; ROIZEN, N.; STILLWAGGON, E.; SAWERS, L.; PEYRON, F.; WALLON, M.; CHAPEY, E.; LEVIGNE, P.; CHARTER, C.; DE FRIAS, M.; MONTOYA, J.; PRESS, C.; RAMIREZ, R.; CONTOPOULOS-IOANNIDIS, D.; MALDONADO, Y.; LIESENFELD, O.; GOMEZ, C.; WHEELER, K.; ZEHAR, S.; MCAULEY, J.; LIMONNE, D.; HOUZE, S.; ABRAHAM, S.; PIARROUX, R.; TESIC, V.; BEAVIS, K.; ABELEDA, A.; SAUTTER, M.; EL MANSOURI, B.; EL BACHIR, A.; AMARIR, F.; EL BISSATI, K.; HOLFELS, E.; PENN, R.; COHEN, W.; DE-LA-TORRE, A.; BRITTON, G.; MOTTA, J.; ORTEGA-BARRIA, E.; ROMERO, I. L.; MEIER, P.; GRIGG, M.; GOMEZ-MARIN, J.; KOSAGISHARAF, J. R.; LLORENS, X. S.; REYES, O.; MCLEOD, R.; FELÍN, M. S.; WANG, K.; MOREIRA, A.; GROSE, A.; LEAHY, K.; ZHOU, Y.; CLOUSER, F. A. F. A.; SIDDIQUI, M.; LEONG, N.; GOODALL, P.; REYES, O.; MCLEOD, R. Building Programs to Eradicate Toxoplasmosis Part IV: Understanding and Development of Public Health Strategies and Advances “Take a Village”. **CURRENT PEDIATRICS REPORTS**, v. 10, n. 3, p. 125–154, 2022.

SOUZA, W. de; BELFORT JR., R. **Toxoplasmose & Toxoplasma gondii**. [s.l: s.n.]
SUvisaari, J.; Torniainen-Holm, M.; Lindgren, M.; Härkänen, T.; Yolken, R. H. Toxoplasma gondii infection and common mental disorders in the Finnish general population. **Journal of Affective Disorders**, v. 223, n. July, p. 20–25, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2017.07.020>>.

TEIL, J.; DUPONT, D.; CHARPIAT, B.; CORVAISIER, S.; VIAL, T.; LÉBOUCHER, G.; WALLON, M.; PEYRON, F. Treatment of Congenital Toxoplasmosis: Safety of the Sulfadoxine-Pyrimethamine Combination in Children Based on a Method of Causality Assessment. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 35, n. 6, p. 634–638, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26906163/>>.

TEIXEIRA, S. C.; PASCHOALINO, M.; DE SOUZA, G.; ROSINI, A. M.; DE LIMA JUNIOR, J. P.; LUZ, L. C.; FAJARDO MARTÍNEZ, A. F.; ALVES, R. N.; ALMEIDA, M. P. O.; DAMASCENO, J. L.; SILVA, M. J. B.; IETTA, F.; BARBOSA, B. F.; FERRO, E. A. V.; GOMES MARTINS, C. H. Rottlerin Impairs Early and Late Steps of Toxoplasma Gondii Infection in Human Trophoblast Cells and Villous Explants. **Chemico-Biological Interactions**, v. 384, 2023. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2027098713&from=export>>.

THE JOANNA BRIGGS. The Joanna Briggs Institute Reviewers'. Manual 2015: Methodology for JBI scoping reviews. **Joanne Briggs Institute**, p. 1–24, 2015a.

THE JOANNA BRIGGS. The Joanna Briggs Institute Reviewers'. Manual 2015: Methodology for JBI scoping reviews. **Joanne Briggs Institute**, p. 1–24, 2015b. Disponível em: <http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/ReviewersManual_Mixed-Methods-Review-Methods-2014-ch1.pdf>.

TIBURCIO, J. D.; VASCONCELOS-SANTOS, D. V.; VASCONCELOS, G. C.; CARELLOS, E. V. M.; ROMANELLI, R. M. de C.; JANUARIO, J. N.; ANDRADE, G. M. Q.; TIBÚRCIO, J. D.; VASCONCELOS-SANTOS, D. V.; VASCONCELOS, G. C.; CARELLOS, E. V. M.; ROMANELLI, R. M. de C.; JANUARIO, J. N.; ANDRADE, G. M. Q. Psychometric Properties of CVFQ7-BR-Toxo to Evaluate Vision-Related Quality of Life in Children with Congenital Toxoplasmosis in Brazil. **ARQUIVOS BRASILEIROS DE OFTALMOLOGIA**, v. 85, n. 1, p. 46–58, 2022.

TROTTA, M.; TROTTA, A.; SPATARO, E.; GIACHE, S.; BORCHI, B.; ZAMMARCHI, L.; CAMPOLMI, I.; GALLI, L.; PASQUINI, L. Primary toxoplasmosis acquired during early pregnancy: Is it currently overestimated? **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, v. 267, p. 285–289, 2021. Disponível em: <[https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-](https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-69)

s2.0-

85119926865&doi=10.1016%2Fj.ejogrb.2021.11.019&partnerID=40&md5=ff2a53b01a0528d74edb526ece4fea97>.

V, D.; G, S.; L, S.; G, E.; LL, M.; A, S.; M, G.; P, M.; F, Z.; GM, M. Association between lymphadenopathy after toxoplasmosis seroconversion in pregnancy and risk of congenital infection. **European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology**, v. 41, n. 1, p. 45–51, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34458947/>>.

VALENTINI, P.; BUONSENSO, D.; BARONE, G.; SERRANTI, D.; CALZEDDA, R.; CECCARELLI, M.; SPEZIALE, D.; RICCI, R.; MASINI, L. Spiramycin/cotrimoxazole versus pyrimethamine/sulfonamide and spiramycin alone for the treatment of toxoplasmosis in pregnancy. **Journal of Perinatology**, v. 35, n. 2, p. 90–94, 2015.

VAN BAMBEKE, F.; MINGEOT-LECLERCQ, M. P.; GLUPCZYNSKI, Y.; TULKENS, P. M. Mechanisms of Action. **Infectious Diseases**, v. 2017, p. 1162–1180, 2017.

VAN DOOREN, G. G.; STRIEPEN, B. The algal past and parasite present of the apicoplast. **Annual Review of Microbiology**, v. 67, p. 271–289, 2013.

VAZQUEZ-LASLOP, N.; MANKIN, A. S. How macrolide antibiotics work. **Trends Biochem**, v. 43, n. 9, p. 668–684, 2018.

VIEIRA, G. C. D.; DUARTE, É. dos S. M. Cepas atípicas de *Toxoplasma gondii* e seu impacto no desenvolvimento da toxoplasmose. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 2, p. e3412239884, 2023a.

VIEIRA, G. C. D.; DUARTE, E. S. M. Atypical strains of *Toxoplasma gondii* and its impact on development of toxoplasmosis. **Research, Society and Development**, v. 12, 2023b.

VIMERCATI, A.; CHINCOLI, A.; DE GENNARO, A. C.; CALVARIO, A.; AMENDOLARA, M.; DEL GAUDIO, G.; LAFORGIA, N.; CARBONARA, S. Congenital toxoplasmosis and proposal of a new classification for the likelihood of primary maternal infection: analysis of 375 cases in Southeast Italy. **Journal of**

Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, v. 33, n. 22, p. 3746–3751, 2020. Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85062604300&doi=10.1080%2F14767058.2019.1583737&partnerID=40&md5=7532b9d74dcbe39f61c886404328a5c0>.

VOMMARO, R. C.; MATINS-DUARTE, E. S.; SOUZA, W. 7. Quimioterapia Experimental. p. 99–115, 2014.

W, V. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. **J Stat Softw**, v. 36, p. 1–48, 2010.

WALDMAN, B. S.; SCHWARZ, D.; WADSWORTH, M. H.; SAEIJ, J. P.; SHALEK, A. K.; LOURIDO, S. Identification of a Master Regulator of Differentiation in *Toxoplasma*. **Cell**, v. 180, n. 2, p. 359–372, 2020.

WALLON, M.; GARWEG, J. G.; ABRAHAMOWICZ, M.; CORNU, C.; VINAULT, S.; QUANTIN, C.; BONITHON-KOPP, C.; PICOT, S.; PEYRON, F.; BINQUET, C. Ophthalmic outcomes of congenital toxoplasmosis followed until adolescence. **Pediatrics**, v. 133, n. 3, p. e601-8, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24534412/>.

WALLON, M.; PEYRON, F. Effect of Antenatal Treatment on the Severity of Congenital Toxoplasmosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 62, n. 6, p. 811–812, 2015.

WALLON, M.; PEYRON, F.; CORNU, C.; VINAULT, S.; ABRAHAMOWICZ, M.; KOPP, C.; BINQUET, C. Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 56, n. 9, p. 1223–1231, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23362291/>.

WALSH, D.; KATRIS, N. J.; BOTTÉ, C. Y. *Toxoplasma* metabolic flexibility in different growth conditions. **Trends Parasitol**, v. 38, n. 9, p. 775–790, 2022.

WOHLFERT, E. A.; BLADER, I. J.; WILSON, E. H. Brains and Brawn: *Toxoplasma* Infections of the Central Nervous System and Skeletal Muscle. **Trends Parasitol**, v. 33, n. 7, p. 519–531, 2017.

YAMADA, H.; TANIMURA, K.; DEGUCHI, M.; TAIRAKU, S.; MORIZANE, M.; UCHIDA, A.; EBINA, Y.; NISHIKAWA, A. A cohort study of maternal screening for congenital *Toxoplasma gondii* infection: 12 years' experience. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 25, n. 6, p. 427–430, 2019.

YAMAMOTO, L.; TARGA, L. S.; SUMITA, L. M.; SHIMOKAWA, P. T.; RODRIGUES, J. C.; KANUNFRE, K. A.; OKAY, T. S. Association of Parasite Load Levels in Amniotic Fluid With Clinical Outcome in Congenital Toxoplasmosis. **OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**, v. 130, n. 2, p. 335–345, 2017.

YANG, C.; ARRIZABALAGA, G. The serine/threonine phosphatases of apicomplexan parasites. **The Laryngoscope**, v. 44, n. 0, p. 2–31, 2016.

ZHENG, Y.; CANTLEY, L. C. Toward a better understanding of folate metabolism in health and disease. **Journal of Experimental Medicine**, v. 216, n. 2, p. 253–266, 2019.

CAPÍTULO II

Manuscrito redigido e formatado para ser submetido na Revista:

The Lancet Infectious Diseases

MANAGEMENT OF CONGENITAL AND GESTATIONAL TOXOPLASMOSIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

<p>The Lancet Infectious Diseases</p> <p>Scopus coverage years: from 2001 to Present</p> <p>Publisher: Elsevier</p> <p>ISSN: 1473-3099 E-ISSN: 1474-4457</p> <p>Subject area: Medicine: Infectious Diseases</p> <p>Source type: Journal</p> <p>View all documents > Set document alert Save to source list</p>	<p>CiteScore 2022 55.6</p> <p>SJR 2022 8.140</p> <p>SNIP 2022 7.634</p>
---	---

Title:

***MANAGEMENT OF CONGENITAL AND GESTATIONAL TOXOPLASMOSIS: A
SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS***

AUTHORS:

Sissi Kelly Ribeiro¹, Igor Moraes Mariano², Ana Clara Ribeiro Cunha², Ana Cláudia Arantes Marquez Pajuaba¹, Tiago Wilson Patriarca Mineo¹, José Roberto Mineo^{1,*}

¹Laboratory of Immunoparasitology. Institute of Biomedical Sciences, Federal University of Uberlândia, Uberlândia-MG, 38400-678, Brazil.

²Laboratory of Cardiorespiratory and Metabolic Physiology. Federal University of Uberlândia, Uberlândia-MG, 38405-302, Brazil.

*Corresponding author: Instituto de Ciências Biomédicas. Universidade Federal de Uberlândia. Av. Amazonas, 1740, campus Umuarama. Uberlândia – MG, Brasil. ZIP Code: 38400-678. Phone: +55 34 3225-8666. E-mail: jrmineo@ufu.br

Summary

Background: Toxoplasmosis is a globally prevalent zoonotic parasitic disease. Neonates with congenital infection can develop severe long-term sequelae, which can be mitigated or prevented through early diagnosis and therapeutic approaches. The main objective of this study was to compare previous transdisciplinary and integrative studies within the scope of globally recommended treatment protocols for congenital toxoplasmosis. **Methods:** This systematic review with meta-analysis searched digital databases (PUBMED, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, EMBASE, and COCHRANE) for articles published from 2013 to 2023 focusing on the treatment of congenital and gestational toxoplasmosis. The study quality was assessed following the Joanna Briggs Institute protocol. **Findings:** Among the 1,089 identified studies, 52 studies were selected, meeting the inclusion criteria, focusing on the treatment of congenital and gestational toxoplasmosis. A total of 10,304 pregnant women and 3,877 children exposed to toxoplasmosis from 12 countries participated. 38% of the studies were conducted in Brazil, followed by France and Italy. Only 9% of the studies indicated knowledge of the serological status of the pregnant woman before the gestational stage. 9,401 women were diagnosed with confirmed toxoplasmosis, and 2,394 children were infected with *Toxoplasma*, of which 1,000 children were diagnosed with confirmed congenital toxoplasmosis. Of the pregnant women diagnosed with *toxoplasma*, 7,922 received some form of treatment, resulting in 1,524 (19%) *toxoplasma*-positive children. Additionally, 870 children out of 1,479 untreated mothers were infected with *T. gondii* (59%). The meta-analysis revealed that treatment reduces the risks of infection (RR = 0.42 [0.22; 0.80]) and clinical manifestations (RR = 0.40 [0.18; 0.88]). The comparative analysis between treatments showed similar effects between mothers treated with spiramycin or with treatments that include isolated or alternated triple therapy. However, the lower heterogeneity in studies including triple therapy ($P = 39\%$; 95% CI = 7.10; 13.89) compared to studies with isolated spiramycin ($P = 83\%$; 95% CI = 6.30; 26.40) indicates more consistent treatment effects in mothers treated with triple therapy. In conclusion, treatments for congenital or gestational toxoplasmosis have proven to be effective in reducing the risk of infection and clinical manifestations in neonates. Regarding the type of treatment, although they have similar responses, the use of triple therapy shows more consistent responses than isolated spiramycin. **Interpretation:** In conclusion, the best protocol to avoid or to mitigate the consequences of fetuses infection is effective strategies to prevent congenital toxoplasmosis necessitate improvements in diagnostic assays, new drug discoveries and educational programs for women of childbearing age.

Funding: This study was supported by Brazilian Research Agencies (CNPq, FAPEMIG and CAPES).

Key words: Congenital toxoplasmosis; Maternal and newborn treatment; Efficacy; Therapeutic failure; Diagnostics, Sequelae.

Panel: Research in context

- Evidence before this study:

The occurrence of congenital toxoplasmosis remains a significant health problem in numerous countries. There is no global consensus on the traceability of toxoplasmosis during pregnancy. While some countries advocate monitoring all pregnant women, others do not recommend it, and the choice of treatment conduct is not yet well-established. The frequency of congenital toxoplasmosis is primarily associated with late, inaccurate, or nonexistent diagnosis during pregnancy, leading to delays or the absence of adequate treatment.

- Added value of this study:

The systematic review and meta-analysis of articles published from 2013 to 2023, selected based on inclusion and exclusion criteria, reveal an urgent need to establish standardization for therapeutic protocols. This is particularly crucial after the 16th or 18th weeks of pregnancy. Additionally, monthly monitoring of pregnant women with serological tests is recommended as a predictor to reduce the vertical transmission of *T. gondii*. Ensuring proper healthcare access and promoting the adequate treatment, we aim to improve overall public health outcomes.

- Implications of all the available evidence:

Future studies on congenital toxoplasmosis that address procedures in the mother-child dyad should concentrate on new diagnostic tools, novel drugs with efficacy against potentially resistant genotypes and fewer side effects, as well as fresh strategies for health education aimed at women of childbearing age.

Introduction

The protozoan *Toxoplasma gondii* is responsible for one of the most prevalent parasitic infections globally, affecting a significant number of avian and mammalian hosts, including humans (AGUIRRE *et al.*, 2019). This parasite has a heteroxenous life cycle, with felines acting as definitive hosts (KAMUS *et al.*, 2023; VIEIRA; DUARTE, 2023b). The infection is usually asymptomatic for immunocompetent hosts but becomes a significant health issue for immunocompromised individuals due to severe neurological consequences (KAMUS *et al.*, 2023). In addition to these implications, socioeconomic factors such as lower socioeconomic status and education of the population play a significant role in the prevalence of toxoplasmosis. However, the infection acquired during pregnancy, which puts the fetus at risk of congenital infection, affects all demographic groups once acquired (MONTROYA *et al.*, 2021).

In the face of this complex scenario, the therapeutic approach to toxoplasmosis is a significant challenge (KONSTANTINOVIC *et al.*, 2019). Conventional treatment is limited to the acute phase of the disease, with no effects on latent parasites; consequently, a cure is still not available. Furthermore, considerable toxic effects and long-term therapy contribute to high rates of treatment abandonment (DENG *et al.*, 2019). Preventive and therapeutic approaches during pregnancy can reduce the risk of symptoms and sequelae in children, according to studies conducted in France (WALLON; PEYRON, 2015).

Regarding the type of treatment, anti-toxoplasma chemotherapy consists of several medications that can be used individually or in combination. These include Sulfadiazine (SDZ), Pyrimethamine (PYR), Sulfamethoxazole (SMT), Trimethoprim (TMP), and Spiramycin (DUNAY *et al.*, 2018). Currently, the gold standard treatment involves a combination of SDZ and PYR, with the option to use the combination of SMT and TMP, CLN, and Spiramycin, all of which present a synergistic effect affecting the replication of the tachyzoite form of *T. gondii* (ALDAY; DOGGETT, 2017; CHORLTON, 2019). New research on the impacts of toxoplasmosis (NGÔ *et al.*, 2017; SUVISAARI *et al.*, 2017) highlights the need to increase institutional awareness of infection pathways and implement comprehensive, interdisciplinary actions to control transmission and optimize treatment (DOS SANTOS *et al.*, 2023).

In this context, the aim of the present study was to conduct a systematic review with meta-analysis on the management of gestational and congenital toxoplasmosis to observe the best protocol for preventing or mitigating the consequences of fetal infection.

Methods

Search strategy and selection criteria

The systematic review with meta-analysis was conducted following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA-P) guidelines (PAGE *et al.*, 2021), and the method protocol used was previously published (Available at: dx.doi.org/10.17504/protocols.io.e6nvwddp2lmk/v1) and registered on the PROSPERO platform (Available at: <https://protocols.io/view/protocol-of-a-systematic-review-with-metanalysis-f-cymnxu5e.pdf>). A systematic search was conducted in the PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane, and Scopus databases. Articles published between January 1, 2013, and January 31, 2023, were identified. Treatment"OR "Drug" OR "Drugs" OR "Spiramycin" OR "Sulfadiazine" OR "Folinic acid" OR "Pyrimethamine") and ("Congenital toxoplasmosis") and ("Maternal" OR "Pregnant" OR "Children" OR "Child" OR "Newborn" OR "Baby" OR "Babies" OR "Pediatric" OR "Infantile" OR "Newborn"). All work was conducted following the standards of the Brazilian Association of Technical Standards (ABNT).

The results of this systematic review, including studies published between January 1st, 2013, and Dec 21st, 2023. The searches were carried out in digital databases (PUBMED, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, EMBASE, and COCHRANE), in the references of the main articles, and through manual search in Google Scholar platform. The search was divided into three categories of terms: Treatment, Congenital toxoplasmosis, and population. Within each term separated by union operators (i.e., "OR") and the categories separated by parentheses and intersection operators (i.e. "AND") in the following format: ("Treatment" OR "Drug" OR "Drugs" OR "Spiramycin" OR "Sulfadiazine" OR "Folinic acid" OR "Pyrimethamine") and ("Congenital toxoplasmosis") and ("Maternal" OR "Pregnant" OR "Children" OR "Child" OR "Newborn" OR "Baby" OR "Babies" OR "Pediatric" OR "Infant" OR "Neonate").

Studies were eligible with the following characteristics: 1) Population: human, pregnant, and newborn; 2) Intervention: treatment of toxoplasmosis; 3) Control: children/mothers not treated for toxoplasmosis; 4) Outcome of interest: which treatment was used and the dosage form utilized; 5) Languages: there was no language restriction; 6) Study designs: without limitations on design, provided it was mentioned whether the person was

infected with *Toxoplasma gondii* and whether they received treatment or not; 7) Publication dates: no time limit.

The exclusion criteria were literature reviews, meta-analysis, letters to the editor, animal studies, studies unrelated to toxoplasmosis and treatment, studies that treat other comorbidities in addition to toxoplasmosis, full texts not accessible, texts published before 2013. To avoid bias in the results, studies whose mothers had co-infection were excluded.

Firstly, the titles and abstracts of the research studies were evaluated independently by two researchers. Duplicates and studies that did not meet the inclusion or exclusion criteria were excluded from the analyses. Title and abstract screening were conducted using Rayyan (OUZZANI *et al.*, 2016), a software for organizing and managing systematic reviews independently, where each reviewer performed article selection blindly. During the selection process, all data were cross-checked, and discrepancies were resolved through consensus and, if necessary, by the senior researcher. Finally, the full texts of eligible articles were read by the same researchers to decide on their definitive inclusion. For articles considered relevant to the review but not available in full for reading, authors were contacted to request the availability of the full article.

Data was collected using a standardized Excel spreadsheet (Microsoft Excel®, version 2016). The data extraction included: 1) Bibliometrics (country where the study was conducted, title, journal, language, DOI, publication year); 2) Time of diagnosis; 3) Initiation phase of therapy, therapeutic options; 4) dosage form of drugs; 5) Dosage; 6) Main clinical manifestations and sequels; 7) Duration of treatment; 8) Patient follow-up; 9) Number of treated and untreated patients; 10) Idiosyncrasies of the population or treatment.

After the selection phase, the data was extracted, and the quality of the studies was evaluated following the Joanna Briggs Institute (JBI) protocol (THE JOANNA BRIGGS, 2015b).

Data analysis

The data was evaluated using the programming language “R” (R CORE TEAM, 2019) through the supplements "meta" (BALDUZZI; RÜCKER; SCHWARZER, 2019) and "metafor" (W, 2010). The pooled effect estimates were computed from risk ratio differences between treated and untreated groups. Results were presented as risk ratio (RR) and calculations were performed using random effects models. Statistical heterogeneity among studies was evaluated by Cochran’s Q test and I^2 inconsistency test; it was considered that I^2 values over 75% indicated high heterogeneity (HIGGINS; THOMPSON;

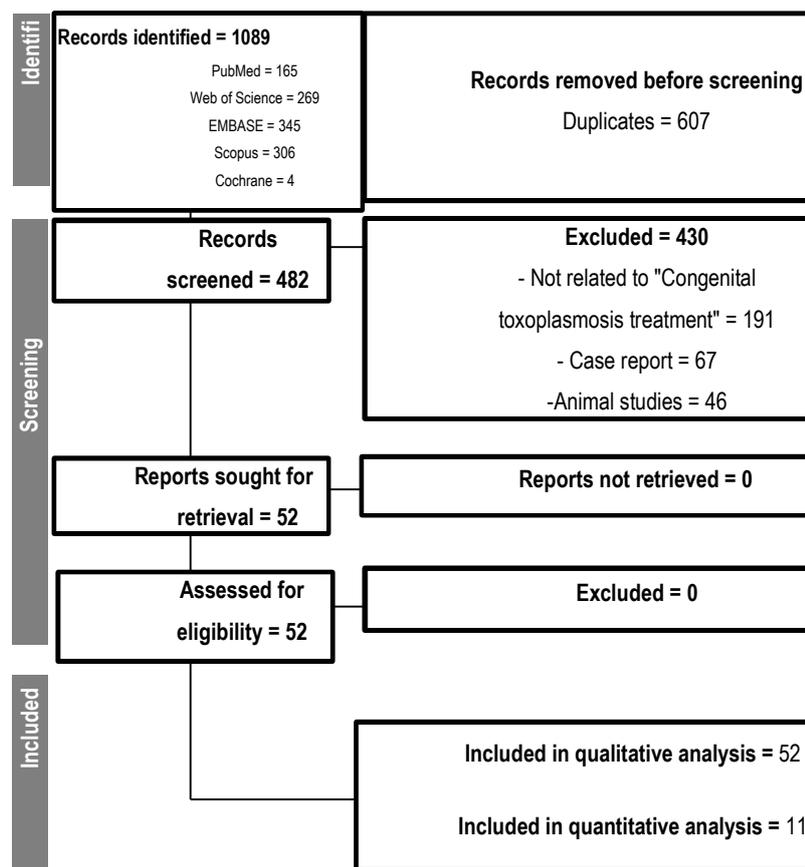
SPIEGELHALTER, 2009). Comparative analysis between treatments subgroups was done through proportion meta-analysis, comparing the incidence of cases of congenital toxoplasmosis after different treatments in pregnant women. Forest plots were generated to present the pooled effect and the 95% confidence interval was calculated.

Results

Qualitative results

From the initial selection of 1,089 studies, 607 were duplicates. Out of the remaining 482, 430 were excluded for pre-defined reasons, such as studies unrelated to the treatment of congenital toxoplasmosis, case reports, studies conducted on animals, reviews, presentations at scientific

Figure 1. Follow-up flowchart.



conferences, resulting in the selection of 52 studies that addressed the treatment of congenital or gestational toxoplasmosis (**Figure 1**).

All 52 eligible studies contributed to the construction of data to elucidate the evidence, considering the following variables: time of diagnosis; initial phase of therapy, therapeutic

options; pharmaceutical form of medications; dosage; main clinical manifestations and sequelae; treatment duration; patient follow-up; number of treated and untreated patients; population or treatment idiosyncrasies. The compiled data can be consulted in Supplementary Material 1. A total of 10,304 pregnant women and 3,827 children were enrolled in these studies. The eligible studies were published between 2013 and 2023 in 12 countries. Out of the total number of studies analyzed, 20 were conducted in Brazil, followed by France and Italy, with 6 studies each. 85% of the studies were conducted in Referral Centers. Some studies have shown that the screening period for toxoplasmosis during pregnancy may vary from country to country, but indirect diagnostic methods for detecting IgM and IgG immunoglobulins were unanimous, albeit with variations in serological methodology (CARRAL *et al.*, 2013; DAMAR ÇAKIRCA *et al.*, 2023; OLARIU *et al.*, 2019b; PRUSA *et al.*, 2015b). In this regard, one of the mentioned diagnostic methods was the Sabin Feldman test, considered the gold standard for toxoplasmosis diagnosis. Some studies have demonstrated the use of other immunoglobulins such as IgA and IgE (BUONSENSO *et al.*, 2022; CONCEIÇÃO *et al.*, 2021; DE ARAÚJO *et al.*, 2021a; FINDAL *et al.*, 2017; GUEGAN *et al.*, 2021; PIFFER *et al.*, 2020; SAGHROUNI *et al.*, 2013; SOARES *et al.*, 2023; VALENTINI *et al.*, 2015; YAMADA *et al.*, 2019) to complement the diagnosis of *Toxoplasma* infection. Another methodology addressed in the studies was the avidity test, considered an ally for detecting the timing of infection (TROTTA *et al.*, 2021). Ultrasound imaging examinations in pregnant women were also present in all studies, while the PCR technique was present in 50% of the studies.

Regarding the knowledge of the pregnant woman's serological status before the gestational stage, a relevant factor in defining the timing of infection if the infection was acquired during or early in pregnancy, which would facilitate the detection of the moment of seroconversion. However, this analysis was addressed in only 9% of the studies.

A total of 2,646 IgG avidity tests were conducted, with 1,595 of them detecting low avidity. Additionally, a total of 4,284 PCR tests were performed, with 3,724 on amniotic fluid and 560 on placenta or umbilical cord, resulting in 442 positive results for a total of 995 children diagnosed with congenital toxoplasmosis with follow-up after one year of age. Additionally, routine follow-up tests for pregnant women considered seronegative for toxoplasmosis during prenatal care are monthly in France and Italy (FRICKER-HIDALGO *et al.*, 2013; KAMUS *et al.*, 2023; PIFFER *et al.*, 2020; VALENTINI *et al.*, 2015; VIMERCATI *et al.*, 2020; WALLON *et al.*, 2013). Ultrasounds were conducted on pregnant women as a complementary

examination to indirect diagnostic tests, and in children, fundoscopic eye examinations, transfontanelle ultrasounds performed at birth, along with physical and neurological examinations were carried out in all studies conducted at reference centers.

According to Damar (DAMAR ÇAKIRCA *et al.*, 2023), in Turkey, specifically in the city of Sanlúrfa, there is no established protocol considering that it is not a highly prevalent disease in the country. Similarly, in Japan, where the frequency of prenatal screening exams, according to Hijikata (HIJIKATA *et al.*, 2022), is quarterly since it does not have a high incidence. In Vienna, Austria, the frequency of exams is bimonthly (PRUSA *et al.*, 2015b). According to Carral (CARRAL *et al.*, 2013), in Buenos Aires, Argentina, exams are repeated every trimester and during childbirth, and in Brazil, exams are repeated quarterly (GOMES FERRARI STRANG; FERRAR; FALAVIGNA-GUILHERME, 2023; RIGHI *et al.*, 2021; TIBURCIO *et al.*, 2022).

Out of a total of 9,401 pregnant women diagnosed with toxoplasmosis, 7,922 received some form of treatment and had 1,479 (19%) infected children, while 1,524 untreated mothers had 870 children infected with *T. gondii* (58%).

In 71% of the studies, the triple therapy regimen (Sulfadiazine, Pyrimethamine, and folinic acid) associated or not with spiramycin is used as a treatment for gestational and congenital toxoplasmosis, with the following dosage regimens: pyrimethamine 25-50 mg/day, sulfadiazine 3 g/day, and folinic acid 25-50 mg twice a week, spiramycin 3 g/day. For neonates, the established regimen is pyrimethamine 3 mg/kg every 3 days, sulfadiazine 25 mg/kg every 8 hours, and folinic acid 50 mg every 7 days orally (BARTHOLO *et al.*, 2020a).

Only 5 studies cited the pharmaceutical form adopted for the treatment of neonates/children. The most common clinical manifestations in children of treated mothers were ophthalmological, while in children of untreated mothers, the predominant clinical manifestations were neurological. In total, 113 deaths were reported, of which 48% were spontaneous abortions and 25% were terminations of pregnancy after amniocentesis results (AVCI *et al.*, 2016; FINDAL *et al.*, 2017; MANDELBROT *et al.*, 2018a), the remainder being represented by 15% stillbirths, 11% postnatal deaths, and 1% death during adolescence. The characteristics of all 52 studies included in the qualitative analysis are shown in Supplementary Table S1.

Quantitative results

To perform the meta-analysis, only studies with groups larger than 10 individuals per group and that did not include only infected individuals were considered. This approach

reduces the risk of bias associated with small sample sizes and studies in which both groups would have all individuals infected, which would not allow for infection risk analyses. As shown in Table 1, a total of 11 studies were included in the meta-analysis, some of which contained infection risk data, while others presented clinical manifestation data, leaving 9 for each analysis.

Table 1. General characteristics of the studies included in the meta-analysis.

Study	Country	Population	Mother treatment	New Born treatment	Conclusion
Lago, 2014	Brazil	12 treated PW, 16 untreated PW, 59 treated NB, 6 untreated NB	Undefined	Undefined	Even with high sensitivity methods, newborns with congenital toxoplasmosis can have negative Toxo-IgM at birth. It is important not to interrupt the monitoring of infants with suspected congenital toxoplasmosis simply because they present a negative Toxo-IgM result.
Wallon, 2013	France	1901 treated PW, 139 untreated PW, 485 treated NB, 28 untreated NB	S-S/SPF	SPF	These analyses demonstrated that introduction of monthly prenatal screening and improvement in antenatal diagnosis were associated with a significant reduction in the rate of congenital infection and a better outcome at 3 years of age in infected children..
Saghrouni, 2013	Tunisie	16 treated PW, 5 untreated PW, 20 treated NB, 1 untreated NB	S-S/SPF	Undefined	Severe congenital toxoplasmosis is still present in our country. The care of pregnant women at risk needs to be improved.
Rodrigues, 2014	Brazil	44 treated PW, 24 untreated PW, 46 treated NB, 0 untreated NB	S	SPF	The higher proportion of infants without clinical symptoms in group 1 (70.4%) suggests the maternal treatment with spiramycin delays fetal infection, reducing the clinical sequelae of the disease in newborns.
Pengsaa, 2015	Thailand	0 treated PW, 0 untreated PW, 2 treated NB, 18 untreated NB	Undefined	SPF-S/SPF-C	The prevention of toxoplasmosis in pregnant women and prompt diagnosis and appropriate treatment of congenital toxoplasmosis should be a priority in order to prevent a poor outcome in infected children.
Prusa, 2015	Austria	660 treated PW, 27 untreated PW, 35 treated NB, 4 untreated NB	S-SPF-S/SPF-SX	S/SPF	Amniocentesis is indicated in women with acute maternal infection, and facilitated targeted therapies in pregnant women and their offspring. Recommendations, to improve the current diagnostic strategies and to reduce unnecessary amniocentesis.
Prusa, 2015-2	Austria	1110 treated PW, 63 untreated PW, 141 treated NB, 0 untreated NB	S/SPF	S/SPF	Our results are of clinical relevance for infants, healthcare systems, and policy makers to consider preventive Toxoplasma screening as a potential tool to reduce the incidence of congenital toxoplasmosis
Conceição, 2021	Brazil	82 treated PW, 102 untreated PW, 29 treated NB, 0 untreated NB	Undefined	SPF-C	High prevalence rates of clinical manifestations were observed in infants with congenital toxoplasmosis after a waterborne toxoplasmosis outbreak, the largest yet described.
Damar, 2023	Turkey	103 treated PW, 16 untreated PW, 3 treated NB, 2 untreated NB	S	C-SX	In conclusion, although toxoplasma seroprevalence was found to be high in our region, there was a paucity in diagnosis, follow-up, and treatment. Our findings support that prenatal spiramycin prophylaxis is effective in preventing the transmission of parasites from mother to child.
Soares, 2023	Brazil	46 treated PW, 33 untreated PW, 79 treated NB, 0 untreated NB	S-SPF-S/SPF	SPF	A positive advance was observed regarding the care provided for the mother-child binomial affected by T. gondii, with a reduction in negative outcomes for the child. However, there are still challenges concerning the diagnosis and proper management of the disease.
Gomes, 2023	Brazil	48 treated PW, 13 untreated PW, 61 treated NB, 0 untreated NB	S-S/SPF	SPF	The follow-up of women with acute T. gondii infection and their children, through a multidisciplinary team, availability of anti-T. gondii serology and pre- and post-natal treatments reduced the risk of toxoplasmosis transmission.

Table 1: PW: pregnancy women; NB: newborn; S: spiramycin; SPF: sulfadiazine + pyrimethamine + folinic acid; S/SPF: spiramycin alternate with SPF; SX: sulfadoxine; SM: sulfamethoxazol + trimetropim; AZ: azithromycin; C: corticosteroid.

Regarding the risk of infection, out of the 2,245 mothers treated during pregnancy and 409 who remained untreated, it was observed that a total of 162 (7%) and 179 (44%) had infected newborns, respectively (Figure 2). Therefore, treatment reduces the possibility of vertical transmission (RR = 0.42 [0.22; 0.80]; $I^2 = 90\%$; Figure 2).

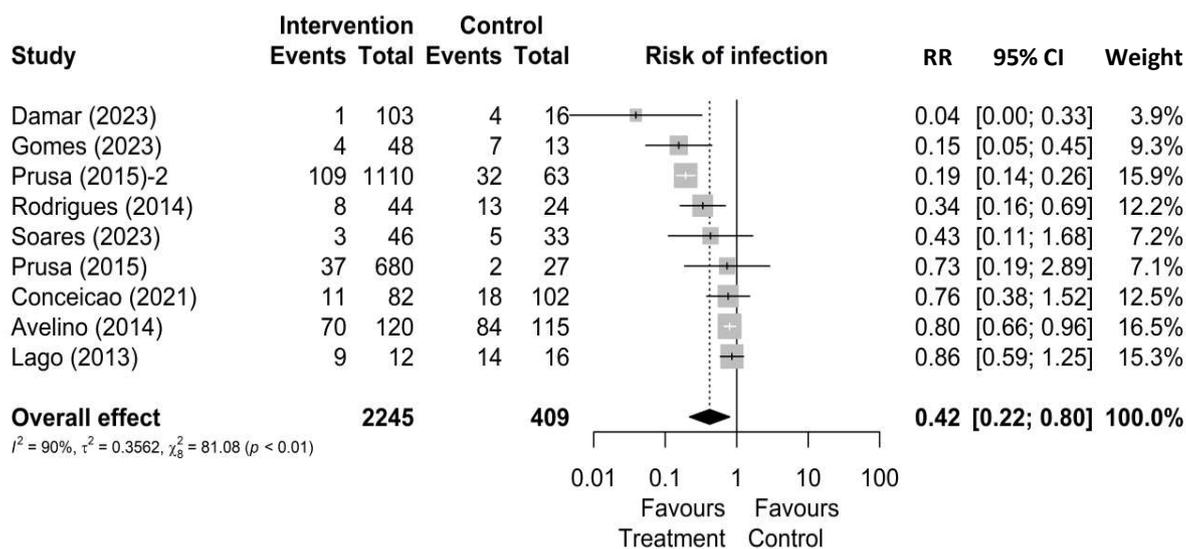


Figure 2. Forest graph of the risk of infection in the fetus after gestational treatment for toxoplasmosis.

Regarding the clinical manifestations of newborns from treated or untreated mothers, it was observed that out of 2,189 treated mothers, 143 (6.5%) had children who presented some type of clinical manifestation (Figure 3). In contrast, out of 476 untreated mothers, a total of 277 (58%) of their children presented one of the typical clinical manifestations (Figure 3). Therefore, treatment reduces the risk of presenting clinical manifestations (RR = 0.40 [0.18; 0.88]; $I^2 = 89\%$; Figure 3). Additionally, no outlier values were identified regarding the risk of infection; however, concerning the risk of clinical manifestations, one study (CONCEIÇÃO *et al.*, 2021) was identified as an outlier and influential point without overlapping effects with other studies. By omitting this study, the result ceases to be null (RR = 0.50 [0.20; 1.25]) and becomes favorable to treatment (RR = 0.40 [0.18; 0.88]).

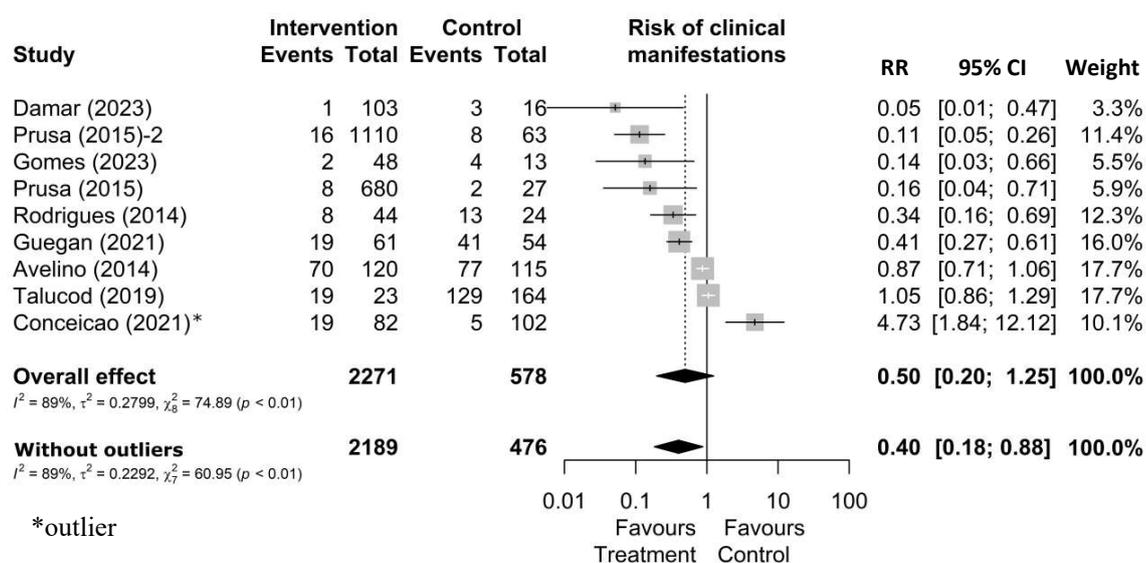


Figure 3. Forest Chart of the risk of clinical manifestations in children after gestational treatment for toxoplasmosis.

Comparative analysis between treatments

Both treatment with spiramycin (RR = 13.44 [6.3; 26.40]; $I^2 = 89\%$) and treatment with the triple protocol associated or not with spiramycin (RR = 9.99 [7.10; 13.89]; $I^2 = 39\%$) reduce the risk of vertical transmission (Figure 4). Additionally, although no significant difference between treatments was observed, the subgroup of studies involving mothers treated with the triple regimen shows less heterogeneity ($I^2 = 39\%$) in relation to compared to the group treated only with spiramycin ($I^2 = 83\%$), which may indicate more consistent treatment effects for mothers treated with the triple regimen.

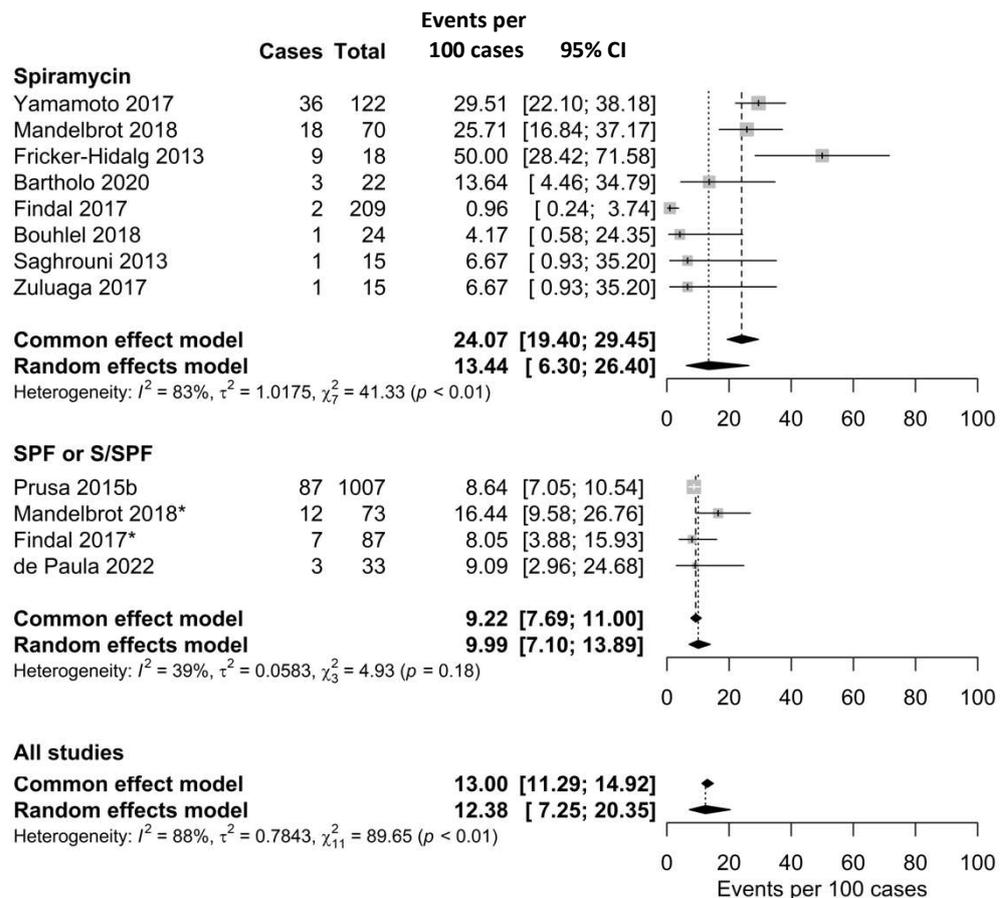


Figure 4. Forest plot of the Proportion of infected neonates divided into treatment drug subgroups. CI: Confidence Interval; *: studies with more than one drug subgroup; SPF: sulfadiazine + pyrimethamine + folinic acid; W/SPF: spiramycin alternated with SPF.

Risk of bias

The graphical summary of the bias risk assessment using the Joanna Briggs Institute critical appraisal tool is shown in **Figure 5**. Overall, the studies have acceptable quality, with an average of 82% adherence to the items assessed by the instrument used. No authors reported conflicts of interest. The Egger's test did not show an increased risk of publication bias; however, funnel plots with the trim-and-fill method suggest the possible omission of 2 studies regarding the risk of infection and 3 studies regarding the risk of clinical manifestations (**Figure 6**).

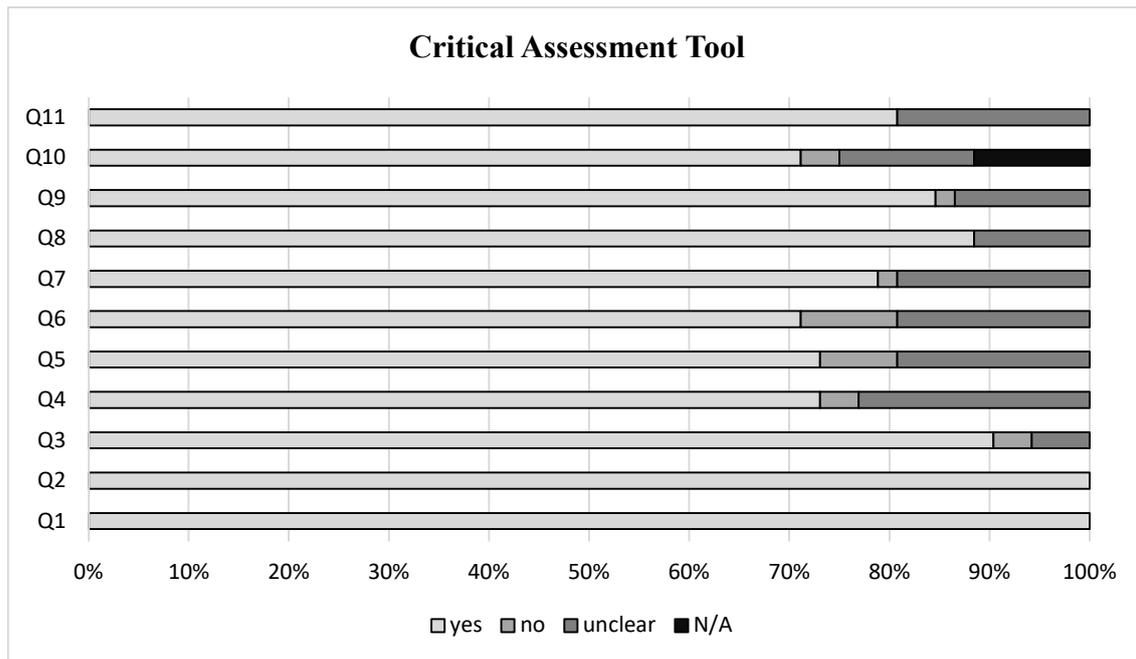


Figure 5. Joanna Briggs Institute Critical Assessment Tool. Q1. Were the two groups similar and recruited from the same population? Q2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups? Q3. Was the exposure measured in a valid and reliable way? Q4. Were confounding factors identified? Q5. Were strategies to deal with confounding factors stated? Q6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)? Q7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way? Q8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur? Q9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored? Q10. Were strategies to address incomplete follow up utilized? Q11. Was appropriate statistical analysis used? N/A - not applicable.

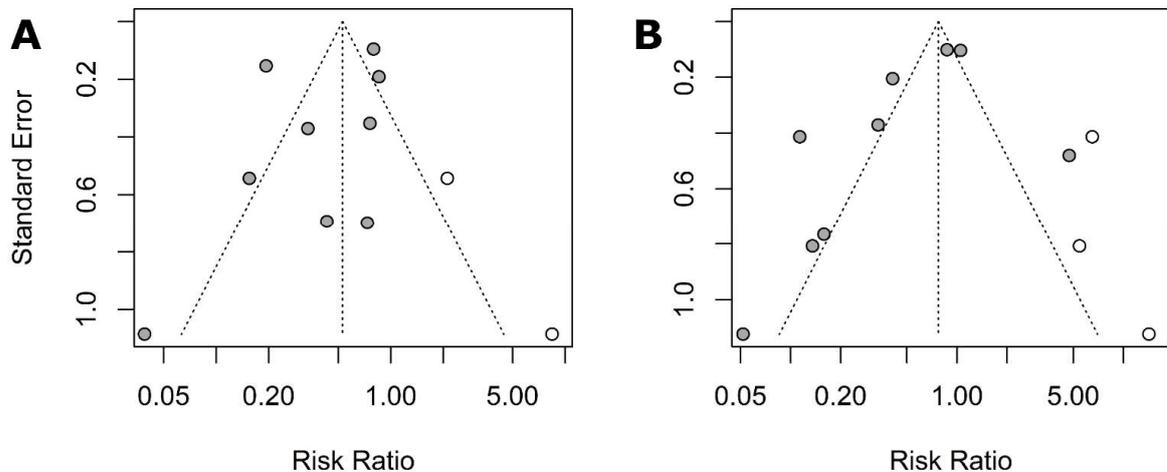


Figure 6. Publication bias risk by the trim-and-fill method and funnel plots. A: Risk of infection; B: Risk of clinical manifestations.

Discussion

The most effective approach to prevent congenital toxoplasmosis should involve correct management from diagnosis to treatment of the mother-child pair. In the present systematic review, 9% of the studies demonstrated prior knowledge of toxoplasmosis serological status in women during the pre-conception period. These data reveal the need to implement a model to encourage early serological knowledge-seeking in women of childbearing age in countries where toxoplasmosis has a high incidence, as defining the timing of infection is a predictor for determining the best course of action as well as treatment (WALLON *et al.*, 2013). France is a country that also has a high incidence of toxoplasmosis cases, as demonstrated in the study by Piffer, where the incidence rate of congenital toxoplasmosis in France is 0.12% (PIFFER *et al.*, 2020), and in Brazil, according to studies by Gomes, the rate is 0.15% (GOMES FERRARI STRANG; FERRAR; FALAVIGNA-GUILHERME, 2023). The use of indirect diagnostic methods for the detection of immunoglobulins serves as predictors for the entire treatment approach. In this regard, it is worth emphasizing that discordant levels of immunoglobulins were described in the study conducted by Fricker-Hidalgo H., et al. (FRICKER-HIDALGO *et al.*, 2013), corroborating the fact that the interpretation of current tests goes beyond normal standards and that

misinterpretation or relativization of results outside the recommended levels may result in irreversible harm to the fetus in the future.

Based on these results, it reinforces the importance of using different methodologies to assess serology and not solely relying on the results of classic measurements of standard immunoglobulins IgG and IgM. It is also important to consider the identification of other complementary immunoglobulins such as IgE and IgA, which are usually not performed in most laboratories as a standard diagnostic method (MANDELROT *et al.*, 2018a). The measures to be adopted by professionals caring for pregnant women depend on accurate and reliable laboratory assays, such as the PCR technique (WALLON *et al.*, 2013).

The need for accuracy in the timing of the PCR test should not exceed the dosing time by more than 4 or 6 weeks from the date of infection and should be performed between the 16th and 30th weeks of gestation (YAMADA *et al.*, 2019). This fact reaffirms the need for monthly monitoring of pregnant women, allowing for a more precise and accurate determination of the seroconversion timing, thus avoiding false negative results.

The number of infected cells, as well as the intracellular concentration of the parasite, influences the pathophysiological process of the infection, making it necessary for an accurate diagnosis to be provided as early as possible, which is predictive of successful prognosis (PRUSA *et al.*, 2015a). The differences found in the present study regarding positive PCR diagnosis in patients with toxoplasmosis may be due to various factors, such as reduced sensitivity of the PCR test, or the time taken to perform the test, outside the ideal period for detecting parasite DNA (FRICKER-HIDALGO *et al.*, 2013; PRUSA *et al.*, 2015a; SAGHROUNI *et al.*, 2013), or even due to the initiation of treatment (GUEGAN *et al.*, 2021). A acquired immunity is more specific for the primary contact with the *T. gondii* genotype. Thus, after contact with a different genotype, pregnant women will have to acquire a new immunological memory specific to this new genotype (FERGUSON, 2004). Faced with this potential vulnerability, it is necessary for pregnant women to be serologically monitored throughout the gestational period, which may characterize a recent infection.

Furthermore, when the diagnosis of *T. gondii* infection is confirmed during pregnancy, treatment should be established with spiramycin until the 16th week of gestation, and after that, depending on the diagnosis of amniocentesis and/or ultrasound, the therapeutic regimen should be altered (FELÍN *et al.*, 2022). In this scenario, upon detecting DNA by PCR or ultrasonographic findings identifying morphological changes, the fetus may be infected, and

changing the therapeutic protocol to triple therapy with sulfadiazine, pyrimethamine, and folic acid is necessary.

There are several factors to consider before ruling out the possibility of fetal infection, such as the timing of infection, the timing of sample collection for PCR, and the onset of treatment, all of which contribute to reducing the sensitivity of this test (AVCI *et al.*, 2016). Additionally, imaging tests are not foolproof in ruling out fetal infection, as retinal involvement cannot be identified through imaging tests. Therefore, it would not be prudent to continue treatment with spiramycin alone until the end of pregnancy, as this medication does not treat the fetus, unlike sulfas in combination with pyrimethamine. According to subgroup analyses of the present study, there may be more consistent effects of treatment for mothers treated with SPF or S/SPF compared to spiramycin alone. Similar results were reported by Montoya *et al.* (MONTROYA *et al.*, 2021). Furthermore, we have demonstrated that drug treatment reduces toxoplasmosis transmission by 42% and reduces clinical manifestations by 40%.

Another important factor to consider is the timely treatment of neonates. Some characteristics can influence the timing of immunoglobulin detection in children, and one of these factors concerns the longer time between placental and fetal infection, allowing the passage of maternal IgG antibodies to the fetus and inhibiting fetal antibody production. Thus, an early fetal infection may influence the timing of IgM production, causing the fetus to peak in the intrauterine phase, resulting in negative Toxo-IgM results at birth, even when tested with highly sensitive serological methods. In contrast, for cases where maternal infection occurs close to delivery, the neonate may present positive serology for toxoplasmosis a few days or weeks after birth, even though infants infected with positive Toxo-IgM in the neonatal test may already be negative at the time of confirmatory testing, which should not be initially considered as a false positive during screening. In this regard, Lago (LAGO *et al.*, 2021a) demonstrates that treatment initiated within the first two months is a protective factor against the late development of retinochoroiditis, which may manifest later in life (WALLON *et al.*, 2014).

The primary objective of prescribing a therapeutic protocol for neonates infected with *Toxoplasma* during the first year of life is to control the infection until the child can develop an immune response capable of inhibiting the parasite's proliferation. As previously described by McLeod (MCLEOD *et al.*, 2014b), the treatment prescribed for these children should be a skillfully compounded formulation tailored to each individual, as the dosage of medications

used for treatment is established based on the child's weight. The formulation prepared and offered as an individualized formula for each patient meets pharmacotherapeutic principles, correct formulation, at the correct dosage for the right patient, resulting in patient safety, as advised by the World Health Organization.

Dispensing magistral formulations in syrup form for these patients minimizes improper handling of these medications, optimizes medication doses, reduces the use of medications in inappropriate doses, and contributes to the rational use of these medications. Indeed, as mentioned by Trotta et al. (TROTTA *et al.*, 2021), even when children are appropriately treated after birth, many serious consequences can occur, especially for those infected in the first trimester. Based on this evidence, standardization is necessary to provide a individually compounded formula for each patient, as described by McLeod (MCLEOD *et al.*, 2014b), considering that these medications are only available in adult tablets.

There is no global consensus on the traceability of toxoplasmosis during pregnancy (KOÇAK *et al.*, 2020). While some countries advocate for monitoring all pregnant women, others do not recommend it (KALEM *et al.*, 2022; YAMADA *et al.*, 2019). However, there are some key points in toxoplasmosis traceability that should be noted, as follows:

The occurrence of congenital toxoplasmosis is primarily associated with late diagnosis in pregnant women and, consequently, delays in initiating appropriate treatment (RIGHI *et al.*, 2021). In this context, the present study corroborates the data from guidelines on the clinical management, diagnosis, and treatment of acquired toxoplasmosis in pregnancy and subsequent congenital toxoplasmosis. The decision to improve the monitoring of women of childbearing age, pregnant women, and children infected with *Toxoplasma* demonstrates an improvement in the scenario of congenital gestational toxoplasmosis incidence (GOMES FERRARI STRANG; FERRAR; FALAVIGNA-GUILHERME, 2023). Based on this set of evidence, it is suggested to standardize the change in the therapeutic protocol after the 16th or 18th week of pregnancy, along with monthly monitoring of pregnant women with serological tests, as indicated in the studies included in this systematic review as a predictor to reduce vertical transmission of *T. gondii* (AVELINO *et al.*, 2014). Additionally, the implementation of a protocol that initiates treatment for children immediately after birth is recommended, as well as standardizing the provision of prepared formulas for these children.

The limitations of this study included data extraction from studies with varied objectives, treatments involving different drugs and doses. The treatment approaches in the analyzed studies also did not address the possible reactions in gestational infection by different

genotypes, given the possibility of treatment resistance and the management for the detection of this new infection, as the body tends to produce specific immunoglobulins. Therefore, there is some heterogeneity in the aggregated results, which, coupled with the fact that only observational studies were included, means that these findings should be interpreted with caution.

Conclusions:

Furthermore, from the qualitative analysis of the studies, we highlight some points that may be useful in clinical practice and may serve as guidelines for future research. Firstly, prior knowledge of the serological status of women of childbearing age, and the detection of seroconversion in non-reactive pregnant women or those reinfected by *toxoplasma*, should be encouraged on a monthly basis. This contributes to a more assertive and prompt decision-making regarding treatment and a better prognosis for infections caused by this disease. Additionally, we suggest implementing the use of prepared syrup formulas for neonates and children to minimize improper manipulation of these medications through home preparations. This allows for the optimization of medication doses, reduces the risk of using these medications in inadequate doses, and promotes the rational use of these medications, contributing to the goal of minimizing clinical manifestations in these children.

Contributors: SKR participated in the study design, data collection and analysis, wrote the original manuscript and approval its final version; IMM participated in the data selection, statistical analysis, and review the manuscript and approval its final version; ACRC participated in the data analysis, review the manuscript and approval its final version; ACMP participated in the data collection, review and approval the final version of the manuscript; TWPM participated in the idealization, planning, review, and approval of the final version;

JRM participated in the study design, data collection and analysis, review and approval the final version of the manuscript.

Declaration of interests: We declare no competing interests.

Data sharing: The data are available from the corresponding author upon request.

Acknowledgments:

This study was financially supported by Brazilian research agencies (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais-FAPEMIG, Grant # RED-00013-14 and #APQ-01313-14; Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Brazil) Grant # 311787/2013-4 and # 456650/2013-0; Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-CAPES, Grant # AUXPE-02450/09-7).

References

AGUIRRE, A. A.; LONGCORE, T.; BARBIERI, M.; DABRITZ, H.; HILL, D.; KLEIN, P. N.; LEPCZYK, C.; LILLY, E. L.; MCLEOD, R.; MILCARSKY, J.; MURPHY, C. E.; SU, C.; VANWORMER, E.; YOLKEN, R.; SIZEMORE, G. C. The One Health Approach to Toxoplasmosis: Epidemiology, Control, and Prevention Strategies. **EcoHealth**, v. 16, n. 2, p. 378–390, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10393-019-01405-7>>.

ALDAY, P. H.; DOGGETT, J. S. Drugs in development for toxoplasmosis: Advances, challenges, and current status. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 11, p. 273–293, 2017.

ANDRADE, F. M.; SANTANA, E. F. M.; ARAUJO, E.; ANDRADE, S. G. A.; BORTOLETTI FILHO, J.; AMED, A. M.; MORON, A. F. Polymerase chain reaction analysis of amniotic fluid for diagnosis of fetal toxoplasmosis. **Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology**, v. 46, n. 4, p. 593–595, 2019. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85072100735&doi=10.12891%2Fceog4585.2019&partnerID=40&md5=9a0020dc999ae30847448b9172f74d25>>.

ARISUE, N.; HASHIMOTO, T. Phylogeny and evolution of apicomplasts and apicomplexan parasites. **Parasitology International**, v. 64, n. 3, p. 254–259, 2015. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1016/j.parint.2014.10.005>>.

AVCI, M. E.; ARSLAN, F.; ÇIFTÇI, S.; EKIZ, A.; TÜTEN, A.; YILDIRIM, G.; MADAZLI, R. Role of spiramycin in prevention of fetal toxoplasmosis. **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, v. 29, n. 13, p. 2073–2076, 2016.

AVELINO, M. M.; AMARAL, W. N.; RODRIGUES, I. M.; RASSI, A. R.; GOMES, M. B.; COSTA, T. L.; CASTRO, A. M. **Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs.** *BMC infectious diseases* England. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24438336/>>.

BALDUZZI, S.; RÜCKER, G.; SCHWARZER, G. How to perform a meta-analysis with R: A practical tutorial. **Evidence-Based Mental Health**, v. 22, n. 4, p. 153–160, 2019.

BARTHOLO, B. B. G. R.; MONTEIRO, D. L. M.; RODRIGUES, N. C. P.; TRAJANO, A. J. B.; DE JESUS, N. R.; CARDOSO, F. F. O.; DE SOUZA, F. M.; WERNER, H.; ARAUJO JÚNIOR, E. Treatment of Acute Toxoplasmosis in Pregnancy: Influence in the Mother-to-Child Transmission. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, v. 42, n. 12, p. 1505–1510, 2020a.

BARTHOLO, B. B. G. R.; MONTEIRO, D. L. M.; RODRIGUES, N. C. P.; TRAJANO, A. J. B.; DE JESUS, N. R.; CARDOSO, F. F. O.; DE SOUZA, F. M.; WERNER, H.; ARAUJO JÚNIOR, E. Treatment of Acute Toxoplasmosis in Pregnancy: Influence in the Mother-to-Child Transmission. **Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC**, v. 42, n. 12, p. 1505–1510, dez. 2020b.

BARTHOLO, B. B. G. R.; MONTEIRO, D. L. M.; RODRIGUES, N. C. P.; TRAJANO, A. J. B.; DE JESUS, N. R.; CARDOSO, F. F. O.; DE SOUZA, F. M.; WERNER, H.; ARAUJO JÚNIOR, E.; BBGR, B.; DLM, M.; NCP, R.; AJB, T.; DE JESUS NR; FFO, C.; DE SOUZA FM; H, W.; E, A. J. Treatment of Acute Toxoplasmosis in Pregnancy: Influence in the Mother-to-Child Transmission. **Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC**, v. 42, n. 12, p. 1505–1510, dez. 2020c. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32912728/>>.

BEN-HARARI, R. R.; GOODWIN, E.; CASOY, J. Adverse Event Profile of Pyrimethamine-Based Therapy in Toxoplasmosis: A Systematic Review. **Drugs in R and D**, v. 17, n. 4, p. 523–544, 2017.

BICHARA, C. C.; ANDRADE, G. M. Q.; LAGO, E. . 10. Toxoplasmose Congênita. p. 137–155, 2014.

BOLLANI, L.; AURITI, C.; ACHILLE, C.; GAROFOLI, F.; DE ROSE, D. U.; MERONI, V.; SALVATORI, G.; TZIALLA, C. Congenital Toxoplasmosis: The State of the Art. **Frontiers in Pediatrics**, v. 10, 2022.

BOUDAOUARA, Y.; AOUN, K.; MAATOUG, R.; SOUISSI, O.; BOURATBINE, A.; ABDALLAH, R. B. Congenital toxoplasmosis in Tunisia: Prenatal and neonatal diagnosis and postnatal follow-up of 35 cases. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 98, n. 6, p. 1722–1726, 2018.

BOUHLEL, S.; BEN ABDALLAH, R.; AOUN, K.; MAATOUG, R.; SOUISSI, O.; BOURATBINE, A. [Management of Toxoplasmic Seroconversion in the Third Trimester of Pregnancy in Tunisia]. **Bulletin de la Societe de pathologie exotique (1990)**, v. 111, n. 5, p. 269–274, 2018.

BUONSENSO, D.; PATA, D.; COLONNA, A. T.; IADEMARCO, M.; DE SANTIS, M.; MASINI, L.; CONTI, G.; MOLLE, F.; BALDASCINO, A.; ACAMPORA, A.; GALLINI, F.; VALENTINI, P. Spyramicine and Trimethoprim-Sulfamethoxazole Combination to Prevent Mother-To-Fetus Transmission of *Toxoplasma gondii* Infection in Pregnant Women: A 28-Years Single-center Experience. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 41, n. 5, p. E223–E227, 2022.

CAPDEVILA, E.; PORTA, R.; CUBELLS, J. M.; VIÑALLONGA, X.; ROGER, M.; MOLINA, V. Postnatal evolution of children born after a maternal *Toxoplasma gondii* seroconversion during pregnancy. **Pediatría Catalana**, v. 74, n. 2, p. 64–69, 2014. Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84908300047&partnerID=40&md5=36c1791f915119180898f02eb7fe8d55>.

CARELLOS, E. V. M.; DE ANDRADE, J. Q.; ROMANELLI, R. M. C.; TIBÚRCIO, J. D.; JANUÁRIO, J. N.; VASCONCELOS-SANTOS, D. V.; FIGUEIREDO, R. M.; DE ANDRADE, G. M. Q. High Frequency of Bone Marrow Depression During Congenital Toxoplasmosis Therapy in a Cohort of Children Identified By Neonatal Screening in Minas Gerais, Brazil. **Pediatric Infectious Disease Journal**, 2017.

CARRAL, L.; KAUFER, F.; OLEJNIK, P.; FREULER, C.; DURLACH, R. [Prevention of

congenital toxoplasmosis in a Buenos Aires hospital]. **Medicina**, v. 73, n. 3, p. 238–242, 2013.

CHENG, W.; WANG, C.; XU, T.; LIU, F.; PAPPOE, F.; LUO, Q.; XU, Y.; LU, F.; SHEN, J. Genotyping of polymorphic effectors of *Toxoplasma gondii* isolates from China. **Parasites and Vectors**, v. 10, n. 1, p. 4–11, 2017.

CHORLTON, S. D. Adjunctive Bradyzoite-Directed Therapy for Reducing Complications of Congenital Toxoplasmosis. **Medical hypotheses**, v. 133, p. 109376, dez. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31472369/>>.

CHRISTENSEN, S. B. **Drugs that changed society: History and current status of the early antibiotics: Salvarsan, sulfonamides, and β -lactams**. [s.l: s.n.]v. 26

CONCEIÇÃO, A. R.; BELUCIK, D. N.; MISSIO, L.; GUSTAVO BRENNER, L.; HENRIQUE MONTEIRO, M.; RIBEIRO, K. S.; COSTA, D. F.; VALADÃO, M. C. D. S.; COMMODARO, A. G.; DE OLIVEIRA DIAS, J. R.; DE OLIVEIRA DIAS, J. R.; BELFORT, R. Ocular Findings in Infants with Congenital Toxoplasmosis after a Toxoplasmosis Outbreak. **Ophthalmology**, v. 128, n. 9, p. 1346–1355, 2021.

CONTRERAS, F. **Tomo I – Bases Fisiológicas y Bioquímicas de la Nutrición**. [s.l: s.n.]1294 p.

DAMAR ÇAKIRCA, T.; CAN, İ. N.; DENİZ, M.; TORUN, A.; AKÇABAY, Ç.; GÜZELÇİÇEK, A. Toxoplasmosis: A Timeless Challenge for Pregnancy. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 8, n. 1, 2023.

DAVID CARO-GARZON, J.; ANGELA GOMEZ-HENCK, C.; JARAMILLO-GIRALDO, T.; MATEO CIFUENTES-BOTERO, J.; GOMEZ-MARIN, J. E. Evaluation of the avidity test for the follow up on children treated for congenital toxoplasmosis during the first year of life. **IATREIA**, v. 34, n. 1, p. 25–32, 2021.

DE ARAÚJO, T. E.; GOMES, A. O.; COELHO-DOS-REIS, J. G.; CARNEIRO, A. C. A. V.; MACHADO, A. S.; ANDRADE, G. M. Q.; VASCONCELOS-SANTOS, D. V.; JANUÁRIO, J. N.; PERUHYPE-MAGALHÃES, V.; TEIXEIRA-CARVALHO, A.; RESENDE, L. M.; CASTRO ROMANELLI, R. M. Long-term impact of congenital toxoplasmosis on phenotypic and functional features of circulating leukocytes from infants one year after treatment onset. **Clinical Immunology**, v. 232, 2021a.

DE ARAÚJO, T. E.; GOMES, A. O. O.; COELHO-DOS-REIS, J. G. G.; CARNEIRO, A. C. A. V. A.; MACHADO, A. S. S.; ANDRADE, G. M. Q. M. Q.; VASCONCELOS-SANTOS, D. V. V.; JANUÁRIO, J. N.; PERUHYPE-MAGALHÃES, V.; TEIXEIRA-CARVALHO, A.; RESENDE, L. M. M.; CASTRO ROMANELLI, R. M.; DE ARAUJO, T. E.; GOMES, A. O. O.; COELHO-DOS-REIS, J. G. G.; CARNEIRO, A. C. A. V. A.; MACHADO, A. S. S.; ANDRADE, G. M. Q. M. Q.; VASCONCELOS-SANTOS, D. V. V.; JANUARIO, J. N.; PERUHYPE-MAGALHAES, V.; TEIXEIRA-CARVALHO, A.; VITOR, R. W. A.; ANTONELLI, L. R. D.; FERRO, E. A. V.; MARTINS, O. A.; AZEVEDO, D. O. M.; CARELLOS, E. V. M.; RESENDE, L. M. M.; ROMANELLI, R. M. C.; DE ARAÚJO, T. E.; GOMES, A. O. O.; COELHO-DOS-REIS, J. G. G.; CARNEIRO, A. C. A. V. A.; MACHADO, A. S. S.; ANDRADE, G. M. Q. M. Q.; VASCONCELOS-SANTOS, D. V. V.; JANUÁRIO, J. N.; PERUHYPE-MAGALHÃES, V.; TEIXEIRA-CARVALHO, A.; RESENDE, L. M. M.; CASTRO ROMANELLI, R. M. Long-term impact of congenital toxoplasmosis on phenotypic and functional features of circulating leukocytes from infants one year after treatment onset. **CLINICAL IMMUNOLOGY**, v. 232, 2021b.

DE LA FUENTE VILLAR, B. B.; NEVES, E. de S.; LOURO, V. C.; LESSA, J. F.; ROCHA, D. N.; GOMES, L. H. F.; JUNIOR, S. C. G.; PEREIRA, J. P. J.; MOREIRA, M. E. L.; GUIDA, L. da C. Toxoplasmosis in Pregnancy: A Clinical, Diagnostic, and Epidemiological Study in a Referral Hospital in Rio de Janeiro, Brazil. **The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, v. 24, n. 6, p. 517–523, 2020.

DENG, Y.; WU, T.; ZHAI, S. Q.; LI, C. H. Recent progress on anti-Toxoplasma drugs discovery: Design, synthesis and screening. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 183, p. 111711, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111711>>.

DIESEL, A. A.; ZACHIA, S. D. A.; MÜLLER, A. L. L.; PEREZ, A. V.; UBERTI, F. A. D. F.; MAGALHÃES, J. A. D. A. Follow-up of Toxoplasmosis during Pregnancy: Ten-Year Experience in a University Hospital in Southern Brazil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia**, v. 41, n. 9, p. 539–547, 2019.

DONADONO, V.; SACCONI, G.; MARUOTTI, G. M.; BERGHELLA, V.; MIGLIORINI, S.; ESPOSITO, G.; SIRICO, A.; TAGLIAFERRI, S.; WARD, A.; MAZZARELLI, L. L.; SARNO, L.; AGANGI, A.; QUAGLIA, F.; ZULLO, F.; MARTINELLI, P. Incidence of

Toxoplasmosis in Pregnancy in Campania: A Population-Based Study on Screening, Treatment, and Outcome. **European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology**, v. 240, p. 316–321, set. 2019.

DOS SANTOS, D. A.; SOUZA, H. F. S.; SILBER, A. M.; SOUZA, T. de A. C. B. de; ÁVILA, A. R. Protein kinases on carbon metabolism: potential targets for alternative chemotherapies against toxoplasmosis. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 13, n. May, p. 1–14, 2023.

DREWRY, L.; JONES, N.; WANG, Q.; ONKEN, M.; MILLER, M.; SIBLEY, L. The secreted kinase ROP17 promotes *Toxoplasma gondii* dissemination by hijacking monocyte tissue migration. **Nature Microbiology**, v. 4, n. 11, p. 1951–1963, 2019.

DUBEY, J. P. Outbreaks of clinical toxoplasmosis in humans: five decades of personal experience, perspectives and lessons learned. **Parasites and Vectors**, v. 14, n. 1, p. 1–12, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13071-021-04769-4>>.

DUNAY, I. R.; GAJUREL, K.; DHAKAL, R.; LIESENFELD, O.; MONTOYA, J. G. Treatment of Toxoplasmosis: Historical Perspective, Animal Models, and Current Clinical Practice. **CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS**, v. 31, n. 4, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30209035/>>.

EUKARYOTIC PATHOGEN, V. and H. I. R. **ToxoDB Toxoplasma Informatics Resources**. Disponível em: <<http://toxodb.org/toxo>>.

FELÍN, M. S.; WANG, K.; MOREIRA, A.; GROSE, A.; LEAHY, K.; ZHOU, Y.; CLOUSER, F. A.; SIDDIQUI, M.; LEONG, N.; GOODALL, P.; MICHALOWSKI, M.; ISMAIL, M.; CHRISTMAS, M.; SCHRANTZ, S.; CABALLERO, Z.; NORERO, X.; ESTRYPEAUT, D.; ELLIS, D.; RAGGI, C.; CASTRO, C.; MOOSSAZADEH, D.; RAMIREZ, M. M.; PANDEY, A.; ASHI, K.; DOVGIN, S.; DIXON, A.; LI, X.; BEGEMAN, I.; HEICHMAN, S.; LYKINS, J.; VILLALOBOS-CERRUD, D.; FABREGA, L.; MONTALVO, J. L. S.; MENDIVIL, C.; QUIJADA, M. R.; FERNÁNDEZ-PIRLA, S.; DE LA GUARDIA, V.; WONG, D.; DE GUEVARA, M. L.; FLORES, C.; BORACE, J.; GARCÍA, A.; CABALLERO, N.; RENGIFO-HERRERA, C.; DE SAEZ, M. T. M.; POLITIS, M.; WROBLEWSKI, K.; KARRISON, T.; ROSS, S.; DOGRA, M.; DHAMSANIA, V.; GRAVES, N.; KIRCHBERG, M.; MATHUR, K.; AUE, A.; RESTREPO, C. M.; LLANES,

A.; GUZMAN, G.; REBELLON, A.; BOYER, K.; HEYDEMANN, P.; NOBLE, A. G.; SWISHER, C.; RABIAH, P.; WITHERS, S.; HULL, T.; SU, C.; BLAIR, M.; LATKANY, P.; MUI, E.; VASCONCELOS-SANTOS, D. V.; VILLAREAL, A.; PEREZ, A.; GALVIS, C. A. N.; MONTES, M. V.; PEREZ, N. I. C.; RAMIREZ, M. M.; CHITTENDEN, C.; WANG, E.; GARCIA-LÓPEZ, L. L.; MUÑOZ-ORTIZ, J.; RIVERA-VALDIVIA, N.; BOHORQUEZ-GRANADOS, M. C.; DE-LA-TORRE, G. C.; PADRIEU, G.; HERNANDEZ, J. D. V.; CELIS-GIRALDO, D.; DÁVILA, J. A. A.; TORRES, E.; OQUENDO, M. M.; ARTEAGA-RIVERA, J. Y.; NICOLAE, D. L.; RZHETSKY, A.; ROIZEN, N.; STILLWAGGON, E.; SAWERS, L.; PEYRON, F.; WALLON, M.; CHAPEY, E.; LEVIGNE, P.; CHARTER, C.; DE FRIAS, M.; MONTOYA, J.; PRESS, C.; RAMIREZ, R.; CONTOPOULOS-IOANNIDIS, D.; MALDONADO, Y.; LIESENFELD, O.; GOMEZ, C.; WHEELER, K.; HOLFELS, E.; FRIM, D.; MCLONE, D.; PENN, R.; COHEN, W.; ZEHAR, S.; MCAULEY, J.; LIMONNE, D.; HOUZE, S.; ABRAHAM, S.; PIARROUX, R.; TESIC, V.; BEAVIS, K.; ABELEDA, A.; SAUTTER, M.; EL MANSOURI, B.; EL BACHIR, A.; AMARIR, F.; EL BISSATI, K.; DE-LA-TORRE, A.; BRITTON, G.; MOTTA, J.; ORTEGA-BARRIA, E.; ROMERO, I. L.; MEIER, P.; GRIGG, M.; GÓMEZ-MARÍN, J.; KOSAGISHARAF, J. R.; LLORENS, X. S.; REYES, O.; MCLEOD, R.; FELIN, M. S.; WANG, K.; MOREIRA, A.; GROSE, A.; LEAHY, K.; ZHOU, Y.; CLOUSER, F. A.; SIDDIQUI, M.; LEONG, N.; GOODALL, P.; MICHALOWSKI, M.; ISMAIL, M.; CHRISTMAS, M.; SCHRANTZ, S.; CABALLERO, Z.; NORERO, X.; ESTRYPEAUT, D.; ELLIS, D.; RAGGI, C.; CASTRO, C.; MOOSSAZADEH, D.; RAMIREZ, M. M.; PANDEY, A.; ASHI, K.; DOVGIN, S.; DIXON, A.; LI, X.; BEGEMAN, I.; HEICHMAN, S.; LYKINS, J.; FABREGA, L.; MONTALVO, J. L. S.; MENDIVIL, C.; QUIJADA, M. R.; FERNANDEZ-PIRLA, S.; DE LA GUARDIA, V.; WONG, D.; DE GUEVARA, M. L.; FLORES, C.; BORACE, J.; GARCIA, A.; CABALLERO, N.; DE SAEZ, M. T. M.; POLITIS, M.; WROBLEWSKI, K.; KARRISON, T.; ROSS, S.; DOGRA, M.; DHAMSANIA, V.; GRAVES, N.; KIRCHBERG, M.; MATHUR, K.; AUE, A.; RESTREPO, C. M.; LLANES, A.; GUZMAN, G.; REBELLON, A.; BOYER, K.; HEYDEMANN, P.; NOBLE, A. G.; SWISHER, C.; RABIAH, P.; WITHERS, S.; HULL, T.; SU, C.; BLAIR, M.; LATKANY, P.; MUI, E.; VASCONCELOS-SANTOS, D. V.; VILLAREAL, A.; PEREZ, A.; GALVIS, C. A. N.; MONTES, M. V.; PEREZ, N. I. C.; RAMIREZ, M. M.; CHITTENDEN, C.; WANG, E.; PADRIEU, G.; HERNANDEZ, J. D. V.; DAVILA, J. A. A.; TORRES, E.; OQUENDO, M. M.; NICOLAE, D. L.; RZHETSKY, A.; ROIZEN, N.; STILLWAGGON, E.; SAWERS, L.; PEYRON, F.;

WALLON, M.; CHAPEY, E.; LEVIGNE, P.; CHARTER, C.; DE FRIAS, M.; MONTOYA, J.; PRESS, C.; RAMIREZ, R.; MALDONADO, Y.; LIESENFELD, O.; GOMEZ, C.; WHEELER, K.; HOLFELS, E.; FRIM, D.; MCLONE, D.; PENN, R.; COHEN, W.; ZEHAR, S.; MCAULEY, J.; LIMONNE, D.; HOUZE, S.; ABRAHAM, S.; PIARROUX, R.; TESIC, V.; BEAVIS, K.; ABELEDA, A.; SAUTTER, M.; EL MANSOURI, B.; EL BACHIR, A.; AMARIR, F.; EL BISSATI, K.; BRITTON, G.; MOTTA, J.; ORTEGA-BARRIA, E.; ROMERO, I. L.; MEIER, P.; GRIGG, M.; GOMEZ-MARIN, J.; KOSAGISHARAF, J. R.; LLORENS, X. S.; REYES, O.; MCLEOD, R. Building Programs to Eradicate Toxoplasmosis Part I: Introduction and Overview. **CURRENT PEDIATRICS REPORTS**, v. 10, n. 3, p. 57–92, 2022.

FERGUSON, D. J. P. Use of molecular and ultrastructural markers to evaluate stage conversion of *Toxoplasma gondii* in both the intermediate and definitive host. **International Journal for Parasitology**, v. 34, n. 3, p. 347–360, 2004.

FERNANDES, M. D. Efeito da sulfadiazina e da pirimetamina, isoladamente e em associação, sobre isolados de toxoplasma gondii obtidos de humanos com toxoplasmose congênita em minas gerais. p. 96, 2014. Disponível em: <http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/BUOS-9KYFZT/matheus_delgado_fernandes_pdf.pdf?sequence=1>.

FERREIRA, A. M.; VITOR, R. W. A. Aspectos Taxonômicos e Evolutivos. **Toxoplasmose & Toxoplasma gondii**, p. 21–31, 2014.

FF, E.; FM, M.; KK, L.; AA, M.; LF, B.; AH, S.; PL, S.; CO, R.; LT, H.; ALF, G. Prospective Evaluation of Pregnant Women with Suspected Acute Toxoplasmosis Treated in a Reference Prenatal Care Clinic at a University Teaching Hospital in Southern Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 62, p. e46, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32667393/>>.

FINDAL, G.; HELBIG, A.; HAUGEN, G.; JENUM, P. A.; STRAY-PEDERSEN, B. Management of suspected primary *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women in Norway: Twenty years of experience of amniocentesis in a low-prevalence population. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 17, n. 1, 2017. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85018625665&doi=10.1186%2Fs12884-017-1300->

1&partnerID=40&md5=cefbe5e1087d37d61470973dbd7ea0e0>.

FLORES, M. E. *Streptomyces erythreus*. **FEMS Microbiology Letters**, v. 26, p. 191–194, 1985.

FRICKER-HIDALGO, H.; CIMON, B.; CHEMLA, C.; DARDE, M. L.; DELHAES, L.; L'OLLIVIER, C.; GODINEAU, N.; HOUZE, S.; PARIS, L.; QUINIO, D.; ROBERT-GANGNEUX, F.; VILLARD, O.; VILLENA, I.; CANDOLFI, E.; PELLOUX, H. Toxoplasma seroconversion with negative or transient immunoglobulin M in pregnant women: Myth or reality? A French multicenter retrospective study. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 51, n. 7, p. 2103–2111, 2013. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84879434669&doi=10.1128%2FJCM.00169-13&partnerID=40&md5=0fb604f37f25ee476747252b3fbc6f68>>.

GOMES FERRARI STRANG, A. G.; FERRAR, R. G.; FALAVIGNA-GUILHERME, A. L. Gestational Toxoplasmosis Treatment Changes the Child's Prognosis: A Cohort Study in Southern Brazil. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 17, n. 9, p. e0011544, 2023. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L642399437&from=export>>.

GRANATO, C. F. H.; JUNIOR, I. J. P. 9. Diagnóstico Laboratorial da Toxoplasmose. p. 127–135, 2014.

GUEGAN, H.; STAJNER, T.; BOBIC, B.; PRESS, C.; OLARIU, R. T.; OLSON, K.; SRBLJANOVIC, J.; MONTROYA, J. G.; DJURKOVIĆ-DJAKOVIĆ, O.; ROBERT-GANGNEUX, F. Maternal Anti-Toxoplasma Treatment during Pregnancy Is Associated with Reduced Sensitivity of Diagnostic Tests for Congenital Infection in the Neonate. **Journal of clinical microbiology**, v. 59, n. 2, jan. 2021.

HAJJ, R. El; TAWK, L.; ITANI, S.; HAMIE, M.; EZZEDDINE, J.; EL SABBAN, M.; EL HAJJ, H. Toxoplasmosis: Current and Emerging Parasite Druggable Targets. **MICROORGANISMS**, v. 9, n. 12, 2021.

HAKIMI, M.; OLIAS, P.; DAVID, L. crossm Toxoplasma Effectors Targeting Host. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 30, n. 3, p. 615–645, 2017.

HEPPLER, L. N.; ATTARHA, S.; PERSAUD, R.; BROWN, J. I.; WANG, P.; PETROVA, B.; TOSIC, I.; BURTON, F. B.; FLAMAND, Y.; WALKER, S. R.; YEH, J. E.; ZUBAREV, R. A.; GAETANI, M.; KANAREK, N.; PAGE, B. D. G.; FRANK, D. A. The antimicrobial drug pyrimethamine inhibits STAT3 transcriptional activity by targeting the enzyme dihydrofolate reductase. **Journal of Biological Chemistry**, v. 298, n. 2, p. 1–17, 2022.

HIGGINS, J. P. T.; THOMPSON, S. G.; SPIEGELHALTER, D. J. A re-evaluation of random-effects meta-analysis. **Journal of the Royal Statistical Society. Series A: Statistics in Society**, v. 172, n. 1, p. 137–159, 2009.

HIJIKATA, M.; MORIOKA, I.; OKAHASHI, A.; NAGANO, N.; KAWAKAMI, K.; KOMATSU, A.; KAWANA, K.; OHYAMA, S.; FUJIOKA, K.; TANIMURA, K.; DEGUCHI, M.; SASAI, M.; YAMAMOTO, M.; YAMADA, H. A prospective cohort study of newborns born to mothers with serum *Toxoplasma gondii* immunoglobulin M positivity during pregnancy. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 28, n. 4, p. 486–491, 2022.

Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85121360786&doi=10.1016%2Fj.jiac.2021.12.005&partnerID=40&md5=b83e862fdae223ed85d85709bd33c85d>>.

JEFFERS, V.; TAMPAKI, Z.; KIM, K.; SULLIVAN, W. J. A latent ability to persist: differentiation in *Toxoplasma gondii*. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 75, n. 13, p. 2355–2373, 2018.

JORDAN, M. K.; BURSTEIN, A. H.; ROCK-KRESS, D.; ALFARO, R. M.; PAU, A. K.; KOVACS, J. A.; PISCITELLI, S. C. Plasma Pharmacokinetics of Sulfadiazine Administered Twice Daily versus Four Times Daily Are Similar in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 48, n. 2, p. 635–637, 2004.

KADIAN, K.; GUPTA, Y.; SINGH, H. V.; KEMPAIAH, P.; RAWAT, M. Apicoplast metabolism: parasite's achilles' heel. **Curr. Top. Med. Chem**, v. 18, p. 1987–1997, 2018.

KALEM, A. K.; HASANOĞLU, I.; AYHAN, M.; KAYAASLAN, B.; ESER, F.; OĞUZ, Y.; AVŞAR, F. Y.; GÜNER, R. Toxoplasmosis in Pregnancy: Test, Treatment and Outcome. **European Research Journal**, v. 8, n. 2, p. 296–303, 2022. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2017221880&from=export>>.

KAMUS, L.; BELEC, S.; LAMBRECHT, L.; ABASSE, S. L.; OLIVIER, S.; COMBE, P. L.; BONNAVE, P.-E.; VAULOUP-FELLOUS, C. L.; JAFFE, C. Maternal and congenital toxoplasmosis in Mayotte: Prevalence, incidence and management. **PLOS NEGLECTED TROPICAL DISEASES**, v. 17, n. 3, 2023.

KASPER, D. C.; PRUSA, A. R.; HAYDE, M.; GERSTL, N.; POLLAK, A.; HERKNER, K. R.; REITER-REISACHER, R. Evaluation of the vitros ECiQ immunodiagnostic system for detection of anti-toxoplasma immunoglobulin G and immunoglobulin M antibodies for confirmatory testing for acute toxoplasma gondii infection in pregnant women. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 47, n. 1, p. 164–167, 2009.

KATO, K. How does toxoplasma gondii invade host cells? **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 80, n. 11, p. 1702–1706, 2018.

KAYA KALEM, A.; HASANOĞLU, İ.; AYHAN, M.; KAYAASLAN, B.; ESER, F.; OĞUZ, Y.; AVŞAR, F.; GÜNER, R. Toxoplasmosis in pregnancy: test, treatment and outcome. **The European Research Journal**, v. 8, n. 2, p. 296–303, 2022.

KOÇAK, O.; KAN, O.; KOÇAK, Ö.; KAN, Ö. Results of the Toxoplasmosis Screening in 9311 Pregnant Women in a Tertiary Center in Turkey. **FLORA INFEKSIYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MIKROBİYOLOJİ DERGİSİ**, v. 25, n. 3, p. 332–338, 2020.

Disponível

em:

<<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2008605046&from=export>>.

KOÇAK, Ö.; KAN, Ö.; KOÇAK, O.; KAN, O. Results of the Toxoplasmosis Screening in 9311 Pregnant Women in a Tertiary Center in Turkey. **Flora**, v. 25, n. 3, p. 332–338, 2020.

Disponível

em:

<<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2008605046&from=export>>.

KONSTANTINOVIC, N.; GUEGAN, H.; STÄJNER, T.; BELAZ, S.; ROBERT-GANGNEUX, F. Treatment of toxoplasmosis: Current options and future perspectives. **Food and Waterborne Parasitology**, v. 15, 2019. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85064631167&doi=10.1016%2Fj.fawpar.2019.e00036&partnerID=40&md5=c5b344d02a3>>

5e429e3dfa88d362de1af>.

LAGO, E. G.; ENDRES, M. M.; SCHEEREN, M. F. D. C.; FIORI, H. H. Ocular Outcome of Brazilian Patients With Congenital Toxoplasmosis. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 40, n. 1, p. e21–e27, jan. 2021a. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33060522/>>.

LAGO, E. G.; ENDRES, M. M.; SCHEEREN, M. F. da C.; FIORI, H. H. Ocular Outcome of Brazilian Patients With Congenital Toxoplasmosis. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 40, n. 1, p. e21–e27, jan. 2021b.

LI, M.; MO, X. W.; WANG, L.; CHEN, H.; LUO, Q. L.; WEN, H. Q.; WEI, W.; ZHANG, A. M.; DU, J.; LU, F. L.; LUN, Z. R.; SHEN, J. L. Phylogeny and virulence divergency analyses of *Toxoplasma gondii* isolates from China. **Parasites and Vectors**, v. 7, n. 1, p. 1–12, 2014.

LM, Z.; JC, H.; CF, C.; JH, D.; MARIA ZULUAGA, L.; CAMILO HERNANDEZ, J.; FELIPE CASTANO, C.; HERNANDO DONADO, J.; ZULUAGA, L. M.; HERNANDEZ, J. C.; CASTANO, C. F.; DONADO, J. H.; MARIA ZULUAGA, L.; CAMILO HERNANDEZ, J.; FELIPE CASTANO, C.; HERNANDO DONADO, J. Effect of antenatal spiramycin treatment on the frequency of retinochoroiditis due to congenital toxoplasmosis in a Colombian cohort. **BIOMEDICA**, v. 37, p. 86–91, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28527270/>>.

LUDWIG, A.; D’AMBROSO FERNANDES, F.; ROJAS GUERRA, R.; BRAÜNIG, P.; SILVA RAMOS, L.; SOUTO PACHECO, L.; SANGIONI, L. A.; SILVEIRA FLORES VOGEL, F. Molecular Detection of *Toxoplasma Gondii* in Placentas of Women Who Received Therapy during Gestation in a Toxoplasmosis Outbreak. **Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases**, v. 97, p. 105145, jan. 2022.

MANDELBROT, L.; KIEFFER, F.; SITTA, R.; LAURICHESSE-DELMAS, H.; WINER, N.; MESNARD, L.; BERREBI, A.; LE BOUAR, G.; BORY, J.-P. P.; CORDIER, A.-G. G.; VILLE, Y.; PERROTIN, F.; JOUANNIC, J. M.; BIQUARD, F.; D’ERCOLE, C.; HOUFFLIN-DEBARGE, V.; VILLENA, I.; THIEBAUT, R.; GRP, T. S.; VERSPYK, E.; FAVENNEC, L. Prenatal therapy with pyrimethamine plus sulfadiazine vs spiramycin to

reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. **AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**, v. 219, n. 4, p. 386.e1-386.e9, 2018a.

MANDELBROT, L.; VILLENA, I.; KIEFFER, F.; LAURICHESSE-DELMAS, H.; WINER, N.; MESNARD, L.; BERREBI, A.; LE BOUAR, G.; CORDIER, A.-G.; SITTA, R.; THIEBAUT, R. Congenital Toxoplasmosis Prevention by Pyrimethamine-Sulfadiazine vs Spiramycin, a Randomized Trial. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 218, n. 1, p. S25, 2018b. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L620310164&from=export>>.

MATTA, S. K.; RINKENBERGER, N.; DUNAY, I. R.; SIBLEY, L. D. Toxoplasma gondii infection and its implications within the central nervous system. **Nature Reviews Microbiology**, v. 13, p. 467–480, 2021.

MCLEOD, K. Orientating to assembling: Qualitative inquiry for more-than-human worlds. **International Journal of Qualitative Methods**, v. 13, p. 377–394, 2014.

MCLEOD, R.; LYKINS, J.; GWENDOLYN NOBLE, A.; RABIAH, P.; SWISHER, C. N.; HEYDEMANN, P. T.; MCLONE, D.; FRIM, D.; WITHERS, S.; CLOUSER, F.; BOYER, K. Management of Congenital Toxoplasmosis. **Current Pediatrics Reports**, v. 2, n. 3, p. 166–194, 2014a. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84941200328&doi=10.1007%2Fs40124-014-0055-7&partnerID=40&md5=8abf5da9e93f978c2da3d182da4df1e9>>.

MCLEOD, R.; LYKINS, J.; GWENDOLYN NOBLE, A.; RABIAH, P.; SWISHER, C. N.; HEYDEMANN, P. T.; MCLONE, D.; FRIM, D.; WITHERS, S.; CLOUSER, F.; BOYER, K. Management of Congenital Toxoplasmosis. **Current Pediatrics Reports**, v. 2, n. 3, p. 166–194, 2014b.

MENDONÇA, J. S. Princípios Gerais de Terapêutica. **Toxoplasmose & Toxoplasma gondii [online]**, p. 209–214, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo de notificação e investigação: toxoplasmose gestacional e congênita**. [s.l.: s.n.]v. 133 p.

MONTOYA, J. G. Systematic screening and treatment of toxoplasmosis during pregnancy: is

the glass half full or half empty? **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 219, n. 4, p. 315–319, 2018.

MONTOYA, J. G.; LAESSIG, K.; FAZELI, M. S.; SILIMAN, G.; YOON, S. S.; DRAKE-SHANAHAN, E.; ZHU, C. Y.; AKBARY, A.; MCLEOD, R. A fresh look at the role of spiramycin in preventing a neglected disease: meta-analyses of observational studies. **EUROPEAN JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH**, v. 26, n. 1, 2021.

NEVILLE, A. J.; ZACH, S. J.; WANG, X.; LARSON, J. J.; JUDGE, A. K.; DAVIS, L. A.; VENNERSTROM, J. L.; DAVIS, P. H. Clinically available medicines demonstrating anti-toxoplasma activity. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, n. 12, p. 7161–7169, 2015.

NGÔ, H. M.; ZHOU, Y.; LORENZI, H.; WANG, K.; KIM, T. K.; ZHOU, Y.; BISSATI, K. El; MUI, E.; FRACZEK, L.; RAJAGOPALA, S. V.; ROBERTS, C. W.; HENRIQUEZ, F. L.; MONTPETIT, A.; BLACKWELL, J. M.; JAMIESON, S. E.; WHEELER, K.; BEGEMAN, I. J.; NARANJO-GALVIS, C.; ALLIEY-RODRIGUEZ, N.; DAVIS, R. G.; SOROCEANU, L.; COBBS, C.; STEINDLER, D. A.; BOYER, K.; NOBLE, A. G.; SWISHER, C. N.; HEYDEMANN, P. T.; RABIAH, P.; WITHERS, S.; SOTEROPOULOS, P.; HOOD, L.; MCLEOD, R. Toxoplasma Modulates Signature Pathways of Human Epilepsy, Neurodegeneration & Cancer. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1–32, 2017.

OLARIU, T. R.; PRESS, C.; TALUCOD, J.; OLSON, K.; MONTOYA, J. G. Congenital Toxoplasmosis in the United States: Clinical and Serologic Findings in Infants Born to Mothers Treated during Pregnancy. **Parasite (Paris, France)**, v. 26, p. 13, 2019a. Disponible em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30838974/>>.

OLARIU, T. R.; PRESS, C.; TALUCOD, J.; OLSON, K.; MONTOYA, J. G. Toxoplasme Congénitale Aux États-Unis : Observations Cliniques et Sérologiques Chez Les Nourrissons Nés de Mères Traitées Pendant La Grossesse. **Parasite (Paris, France)**, v. 26, p. 13, 2019b. Disponible em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L626695862&from=export>>.

OUZZANI, M.; HAMMADY, H.; FEDOROWICZ, Z.; ELMAGARMID, A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 1–11, 2016.

Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>>.

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T. C.; MULROW, C. D.; SHAMSEER, L.; TETZLAFF, J. M.; AKL, E. A.; BRENNAN, S. E.; CHOU, R.; GLANVILLE, J.; GRIMSHAW, J. M.; HRÓBJARTSSON, A.; LALU, M. M.; LI, T.; LODER, E. W.; MAYO-WILSON, E.; MCDONALD, S.; MCGUINNESS, L. A.; STEWART, L. A.; THOMAS, J.; TRICCO, A. C.; WELCH, V. A.; WHITING, P.; MOHER, D. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **The BMJ**, v. 372, p. 2020–2021, 2021.

PAN, M.; GE, C.; FAN, Y.; JIN, Q.; SHEN, B.; HUANG, S. The determinants regulating *Toxoplasma gondii* bradyzoite development. **Front Microbiol.**, 2022.

PAPPAS, G.; ROUSSOS, N.; FALAGAS, M. E. Toxoplasmosis snapshots: Global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. **International Journal for Parasitology**, v. 39, n. 12, p. 1385–1394, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpara.2009.04.003>>.

PENGSA, K.; HATTASINGH, W. Congenital toxoplasmosis: An uncommon disease in Thailand. **Paediatrics and International Child Health**, v. 35, n. 1, p. 56–60, 2015.

PEYRON, F.; L'OLLIVIER, C.; MANDELBROT, L.; WALLON, M.; PIARROUX, R.; KIEFFER, F.; HADJADJ, E.; PARIS, L.; GARCIA-MERIC, P. Maternal and congenital toxoplasmosis: Diagnosis and treatment recommendations of a French multidisciplinary working group. **Pathogens**, v. 8, n. 1, 2019.

PIFFER, S.; LAURIOLA, A. L.; PRADAL, U.; COLLINI, L.; DELL'ANNA, L.; PAVANELLO, L. *Toxoplasma Gondii* Infection during Pregnancy: A Ten-Year Observation in the Province of Trento, Italy. **Le infezioni in medicina**, v. 28, n. 4, p. 603–610, nov. 2020.

POUZAS, T.; MARTINS, S.; MAIA, R.; ROMANELLI, D. C.; VANNI, F. D. S.; VIANA, E.; CARELLOS, M.; MEDICINA, F. De; MEDICINA, F. De; MEDICINA, F. De. Volume : Tratar ou não crianças com toxoplasmose congênita suspeita ? Contribuição de um sistema de classificação diagnóstica para decisão. p. 1–13, 2021.

PRASIL, P.; SLEHA, R.; KACEROVSKY, M.; BOSTIK, P. Comparison of Adverse Reactions of Spiramycin versus Pyrimethamine/Sulfadiazine Treatment of Toxoplasmosis in Pregnancy: Is Spiramycin Really the Drug of Choice for Unproven Infection of the Fetus?

The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians, v. 36, n. 1, p. 2215377, dez. 2023.

PRUSA, A.-R.; KASPER, D. C.; POLLAK, A.; GLEISS, A.; WALDHOER, T.; HAYDE, M. The Austrian toxoplasmosis register, 1992-2008. **Clinical Infectious Diseases**, v. 60, n. 2, p. e4–e10, 2015a.

PRUSA, A.-R.; KASPER, D. C.; POLLAK, A.; OLISCHAR, M.; GLEISS, A.; HAYDE, M. Amniocentesis for the Detection of Congenital Toxoplasmosis: Results from the Nationwide Austrian Prenatal Screening Program. **Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 21, n. 2, p. 191.e1–8, fev. 2015b.

PRUSA, A. R.; KASPER, D. C.; POLLAK, A.; OLISCHAR, M.; GLEISS, A.; HAYDE, M. **Amniocentesis for the detection of congenital toxoplasmosis: results from the nationwide Austrian prenatal screening program.** **Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases** England. 2015c. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25596783/>>.

R CORE TEAM. **R: a language and environment for statistical computing.**

RAS, M.; ACC, F.; DD, M. B.; DPF, V.; GB, L.; GP, L.; MG, M.; MV, P.; PD, M.; RLM, C.; TF, A.; CB, H. Congenital Toxoplasmosis: Missed Opportunities for Diagnosis and Prevention. **Journal of tropical pediatrics**, v. 67, n. 1, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33280053/>>.

RIGHI, N. C.; HERMES, L.; PICCINI, A. D.; BRANCO, J. C.; SKUPIEN, J. A.; WEINMANN, A. R. M.; VALADAO, M. C. D.; SCHUCH, N. J. Epidemiological profile of gestational and congenital toxoplasmosis cases arising out of the population outbreak. **SCIENTIA MEDICA**, v. 31, n. 1, 2021.

ROURE, M. C. Folic acid deficiency. **FMC Formacion Medica Continuada en Atencion Primaria**, v. 17, n. 2, p. 94–100, 2010.

RUEDA-PAEZ, Y. S.; VALBUENA-RUIZ, L.; QUINTERO-PIMIENTO, N.; PINILLA-PLATA, A.; SAYAGO-SILVA, J. Toxoplasmosis congénita, una mirada en la actualidad del

tratamiento; revisión de la literatura. **MedUNAB**, v. 22, n. 1, p. 51–63, 2019.

SAGHROUNI, F.; KHAMMARI, I.; BEN ABDELJELIL, J.; YAACOUB, A.; GAÏED MEKSI, S.; ACH, H.; GARMA, L.; FATHALLAH, A.; BEN SAÏD, M. Congenital toxoplasmosis: Series of 21 cases. **Journal de Pédiatrie et de Puericulture**, v. 26, n. 2, p. 83–89, 2013. Disponible em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84875830206&doi=10.1016%2Fj.jpp.2013.01.004&partnerID=40&md5=1b11f49018567f9612e35f550c062024>>.

SERCUNDES, M. K.; VALADAS, S. Y. O. B.; KEID, L. B.; OLIVEIRA, T. M. F. S.; FERREIRA, H. L.; VITOR, R. W. de A.; GREGORI, F.; SOARES, R. M. Molecular phylogeny of Toxoplasmatinae: comparison between inferences based on mitochondrial and apicoplast genetic sequences. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 25, n. 1, p. 82–89, 2016.

SERRANTI, D.; BUONSENSO, D.; VALENTINI, P. Congenital toxoplasmosis treatment. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 15, n. 2, p. 193–198, 2011.

SHAMMAA, A. M.; POWELL, T. G.; BENMERZOUGA, I. Adverse outcomes associated with the treatment of Toxoplasma infections. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1–8, 2021. Disponible em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-020-80569-7>>.

SILVA, L. A.; FERNANDES, M. D.; MACHADO, A. S.; REIS-CUNHA, J. L.; BARTHOLOMEU, D. C.; ALMEIDA VITOR, R. W.; LA, S.; MD, F.; AS, M.; JL, R.-C.; DC, B.; RW, A. V. Efficacy of Sulfadiazine and Pyrimetamine for Treatment of Experimental Toxoplasmosis with Strains Obtained from Human Cases of Congenital Disease in Brazil. **Experimental parasitology**, v. 202, p. 7–14, jul. 2019a. Disponible em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31077733/>>.

SILVA, L. A.; FERNANDES, M. D.; MACHADO, A. S.; REIS-CUNHA, J. L.; BARTHOLOMEU, D. C.; ALMEIDA VITOR, R. W.; LA, S.; MD, F.; AS, M.; JL, R.-C.; DC, B.; RW, A. V. Efficacy of sulfadiazine and pyrimetamine for treatment of experimental toxoplasmosis with strains obtained from human cases of congenital disease in Brazil. **Experimental Parasitology**, v. 202, p. 7–14, 2019b.

SINAI, A. P.; WATTS, E. A.; DHARA, A.; MURPHY, R. D.; GENTRY, M. S.;

PATWARDHAN, A. Reexamining Chronic *Toxoplasma gondii* Infection: Surprising Activity for a “Dormant” Parasite. **Current Clinical Microbiology Reports**, v. 3, n. 4, p. 175–185, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40588-016-0045-3>>.

SINGH, S. Congenital toxoplasmosis: Clinical features, outcomes, treatment, and prevention. **Tropical Parasitology**, v. 6, n. 2, p. 113–122, 2016.

SOARES, J. A. S.; HOLZMANN, A. P. F.; ALVES, B. B. S.; LIMA, C. F. Q.; CALDEIRA, A. P. Profile of pregnant women and children accompanied due to *T. gondii* exposure at a referred healthcare center: What has changed in 10 years? **Revista Brasileira de Saude Materno Infantil**, v. 23, 2023. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85151353297&doi=10.1590%2F1806-9304202300000225&partnerID=40&md5=8863a6660a117c386f8ea3f4f2e91ec3>>.

SOBERON FELIN, M.; WANG, K.; MOREIRA, A.; GROSE, A.; LEAHY, K.; ZHOU, Y.; CLOUSER, F. A. F. A.; SIDDIQUI, M.; LEONG, N.; GOODALL, P.; MICHALOWSKI, M.; ISMAIL, M.; CHRISTMAS, M.; SCHRANTZ, S.; CABALLERO, Z.; NORERO, X.; ESTRYPEAUT, D.; ELLIS, D.; RAGGI, C.; CASTRO, C.; MOOSSAZADEH, D.; RAMIREZ, M. M.; PANDEY, A.; ASHI, K.; DOVGIN, S.; DIXON, A.; LI, X.; BEGEMAN, I.; HEICHMAN, S.; LYKINS, J.; VILLALOBOS-CERRUD, D.; FABREGA, L.; SANCHEZ MONTALVO, J. L.; MENDIVIL, C.; QUIJADA, M. R.; FERNANDEZ-PIRLA, S.; DE LA GUARDIA, V.; WONG, D.; LADRON DE GUEVARA, M.; FLORES, C.; BORACE, J.; GARCIA, A.; CABALLERO, N.; RENGIFO-HERRERA, C.; THERESA MORENO DE SAEZ, M.; POLITIS, M.; ROSS, S.; DOGRA, M.; DHAMSANIA, V.; GRAVES, N.; KIRCHBERG, M.; MATHUR, K.; AUE, A.; RESTREPO, C. M.; LLANES, A.; GUZMAN, G.; REBELLON, A.; BOYER, K.; HEYDEMANN, P.; NOBLE, A. G.; SWISHER, C.; RABIAH, P.; WITHERS, S.; HULL, T.; FRIM, D.; MCLONE, D.; SU, C.; BLAIR, M.; LATKANY, P.; MUI, E.; VASCONCELOS-SANTOS, D. V.; VILLAREAL, A.; PEREZ, A.; NARANJO GALVIS, C. A.; VARGAS MONTES, M.; CARDONA PEREZ, N. I.; RAMIREZ, M. M.; CHITTENDEN, C.; WANG, E.; LORENA GARCIA-LOPEZ, L.; PADRIEU, G.; MUNOZ-ORTIZ, J.; RIVERA-VALDIVIA, N.; CRISTINA BOHORQUEZ-GRANADOS, M.; CASTANO DE-LA-TORRE, G.; VALENCIA HERNANDEZ, J. D.; CELIS-GIRALDO, D.; ACOSTA DAVILA, J. A.; TORRES, E.; MEJIA OQUENDO, M.; ARTEAGA-RIVERA, J. Y.; NICOLAE, D. L.; RZHETSKY, A.; ROIZEN, N.;

STILLWAGGON, E.; SAWERS, L.; PEYRON, F.; WALLON, M.; CHAPEY, E.; LEVIGNE, P.; CHARTER, C.; DE FRIAS, M.; MONTOYA, J.; PRESS, C.; RAMIREZ, R.; CONTOPOULOS-IOANNIDIS, D.; MALDONADO, Y.; LIESENFELD, O.; GOMEZ, C.; WHEELER, K.; ZEHAR, S.; MCAULEY, J.; LIMONNE, D.; HOUZE, S.; ABRAHAM, S.; PIARROUX, R.; TESIC, V.; BEAVIS, K.; ABELEDA, A.; SAUTTER, M.; EL MANSOURI, B.; EL BACHIR, A.; AMARIR, F.; EL BISSATI, K.; HOLFELS, E.; PENN, R.; COHEN, W.; DE-LA-TORRE, A.; BRITTON, G.; MOTTA, J.; ORTEGA-BARRIA, E.; ROMERO, I. L.; MEIER, P.; GRIGG, M.; GOMEZ-MARIN, J.; KOSAGISHARAF, J. R.; LLORENS, X. S.; REYES, O.; MCLEOD, R.; FELÍN, M. S.; WANG, K.; MOREIRA, A.; GROSE, A.; LEAHY, K.; ZHOU, Y.; CLOUSER, F. A. F. A.; SIDDIQUI, M.; LEONG, N.; GOODALL, P.; REYES, O.; MCLEOD, R. Building Programs to Eradicate Toxoplasmosis Part IV: Understanding and Development of Public Health Strategies and Advances “Take a Village”. **CURRENT PEDIATRICS REPORTS**, v. 10, n. 3, p. 125–154, 2022.

SOUZA, W. de; BELFORT JR., R. **Toxoplasmose & Toxoplasma gondii**. [s.l: s.n.]

SUVISAARI, J.; TORNIAINEN-HOLM, M.; LINDGREN, M.; HÄRKÄNEN, T.; YOLKEN, R. H. Toxoplasma gondii infection and common mental disorders in the Finnish general population. **Journal of Affective Disorders**, v. 223, n. July, p. 20–25, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2017.07.020>>.

TEIL, J.; DUPONT, D.; CHARPIAT, B.; CORVAISIER, S.; VIAL, T.; LÉBOUCHER, G.; WALLON, M.; PEYRON, F. Treatment of Congenital Toxoplasmosis: Safety of the Sulfadoxine-Pyrimethamine Combination in Children Based on a Method of Causality Assessment. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 35, n. 6, p. 634–638, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26906163/>>.

TEIXEIRA, S. C.; PASCHOALINO, M.; DE SOUZA, G.; ROSINI, A. M.; DE LIMA JUNIOR, J. P.; LUZ, L. C.; FAJARDO MARTÍNEZ, A. F.; ALVES, R. N.; ALMEIDA, M. P. O.; DAMASCENO, J. L.; SILVA, M. J. B.; IETTA, F.; BARBOSA, B. F.; FERRO, E. A. V.; GOMES MARTINS, C. H. Rottlerin Impairs Early and Late Steps of Toxoplasma Gondii Infection in Human Trophoblast Cells and Villous Explants. **Chemico-Biological Interactions**, v. 384, 2023. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2027098713&from=export>>.

THE JOANNA BRIGGS. The Joanna Briggs Institute Reviewers'. Manual 2015: Methodology for JBI scoping reviews. **Joanne Briggs Institute**, p. 1–24, 2015a.

THE JOANNA BRIGGS. The Joanna Briggs Institute Reviewers'. Manual 2015: Methodology for JBI scoping reviews. **Joanne Briggs Institute**, p. 1–24, 2015b. Disponível em: <http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/ReviewersManual_Mixed-Methods-Review-Methods-2014-ch1.pdf>.

TIBURCIO, J. D.; VASCONCELOS-SANTOS, D. V.; VASCONCELOS, G. C.; CARELLOS, E. V. M.; ROMANELLI, R. M. de C.; JANUARIO, J. N.; ANDRADE, G. M. Q.; TIBÚRCIO, J. D.; VASCONCELOS-SANTOS, D. V.; VASCONCELOS, G. C.; CARELLOS, E. V. M.; ROMANELLI, R. M. de C.; JANUARIO, J. N.; ANDRADE, G. M. Q. Psychometric Properties of CVFQ7-BR-Toxo to Evaluate Vision-Related Quality of Life in Children with Congenital Toxoplasmosis in Brazil. **ARQUIVOS BRASILEIROS DE OFTALMOLOGIA**, v. 85, n. 1, p. 46–58, 2022.

TROTTA, M.; TROTTA, A.; SPATARO, E.; GIACHE, S.; BORCHI, B.; ZAMMARCHI, L.; CAMPOLMI, I.; GALLI, L.; PASQUINI, L. Primary toxoplasmosis acquired during early pregnancy: Is it currently overestimated? **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, v. 267, p. 285–289, 2021. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85119926865&doi=10.1016%2Fj.ejogrb.2021.11.019&partnerID=40&md5=ff2a53b01a0528d74edb526ece4fea97>>.

V, D.; G, S.; L, S.; G, E.; LL, M.; A, S.; M, G.; P, M.; F, Z.; GM, M. Association between lymphadenopathy after toxoplasmosis seroconversion in pregnancy and risk of congenital infection. **European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology**, v. 41, n. 1, p. 45–51, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34458947/>>.

VALENTINI, P.; BUONSENSO, D.; BARONE, G.; SERRANTI, D.; CALZEDDA, R.; CECCARELLI, M.; SPEZIALE, D.; RICCI, R.; MASINI, L. Spiramycin/cotrimoxazole versus pyrimethamine/sulfonamide and spiramycin alone for the treatment of toxoplasmosis in pregnancy. **Journal of Perinatology**, v. 35, n. 2, p. 90–94, 2015.

VAN BAMBEKE, F.; MINGEOT-LECLERCQ, M. P.; GLUPCZYNSKI, Y.; TULKENS, P.

- M. Mechanisms of Action. **Infectious Diseases**, v. 2017, p. 1162–1180, 2017.
- VAN DOOREN, G. G.; STRIEPEN, B. The algal past and parasite present of the apicoplast. **Annual Review of Microbiology**, v. 67, p. 271–289, 2013.
- VAZQUEZ-LASLOP, N.; MANKIN, A. S. How macrolide antibiotics work. **Trends Biochem**, v. 43, n. 9, p. 668–684, 2018.
- VIEIRA, G. C. D.; DUARTE, É. dos S. M. Cepas atípicas de *Toxoplasma gondii* e seu impacto no desenvolvimento da toxoplasmose. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 2, p. e3412239884, 2023a.
- VIEIRA, G. C. D.; DUARTE, E. S. M. Atypical strains of *Toxoplasma gondii* and its impact on development of toxoplasmosis. **Research, Society and Development**, v. 12, 2023b.
- VIMERCATI, A.; CHINCOLI, A.; DE GENNARO, A. C.; CALVARIO, A.; AMENDOLARA, M.; DEL GAUDIO, G.; LAFORGIA, N.; CARBONARA, S. Congenital toxoplasmosis and proposal of a new classification for the likelihood of primary maternal infection: analysis of 375 cases in Southeast Italy. **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, v. 33, n. 22, p. 3746–3751, 2020. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85062604300&doi=10.1080%2F14767058.2019.1583737&partnerID=40&md5=7532b9d74dcbe39f61c886404328a5c0>>.
- VOMMARO, R. C.; MATINS-DUARTE, E. S.; SOUZA, W. 7. Quimioterapia Experimental. p. 99–115, 2014.
- W, V. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. **J Stat Softw**, v. 36, p. 1–48, 2010.
- WALDMAN, B. S.; SCHWARZ, D.; WADSWORTH, M. H.; SAEIJ, J. P.; SHALEK, A. K.; LOURIDO, S. Identification of a Master Regulator of Differentiation in *Toxoplasma*. **Cell**, v. 180, n. 2, p. 359–372, 2020.
- WALLON, M.; GARWEG, J. G.; ABRAHAMOWICZ, M.; CORNU, C.; VINAULT, S.; QUANTIN, C.; BONITHON-KOPP, C.; PICOT, S.; PEYRON, F.; BINQUET, C. Ophthalmic outcomes of congenital toxoplasmosis followed until adolescence. **Pediatrics**, v. 133, n. 3, p. e601-8, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24534412/>>.

WALLON, M.; PEYRON, F. Effect of Antenatal Treatment on the Severity of Congenital Toxoplasmosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 62, n. 6, p. 811–812, 2015.

WALLON, M.; PEYRON, F.; CORNU, C.; VINAULT, S.; ABRAHAMOWICZ, M.; KOPP, C.; BINQUET, C. Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 56, n. 9, p. 1223–1231, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23362291/>>.

WALSH, D.; KATRIS, N. J.; BOTTÉ, C. Y. Toxoplasma metabolic flexibility in different growth conditions. **Trends Parasitol**, v. 38, n. 9, p. 775–790, 2022.

WOHLFERT, E. A.; BLADER, I. J.; WILSON, E. H. Brains and Brawn: Toxoplasma Infections of the Central Nervous System and Skeletal Muscle. **Trends Parasitol.**, v. 33, n. 7, p. 519–531, 2017.

YAMADA, H.; TANIMURA, K.; DEGUCHI, M.; TAIRAKU, S.; MORIZANE, M.; UCHIDA, A.; EBINA, Y.; NISHIKAWA, A. A cohort study of maternal screening for congenital Toxoplasma gondii infection: 12 years' experience. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 25, n. 6, p. 427–430, 2019.

YAMAMOTO, L.; TARGA, L. S.; SUMITA, L. M.; SHIMOKAWA, P. T.; RODRIGUES, J. C.; KANUNFRE, K. A.; OKAY, T. S. Association of Parasite Load Levels in Amniotic Fluid With Clinical Outcome in Congenital Toxoplasmosis. **OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**, v. 130, n. 2, p. 335–345, 2017.

YANG, C.; ARRIZABALAGA, G. The serine/threonine phosphatases of apicomplexan parasites. **The Laryngoscope**, v. 44, n. 0, p. 2–31, 2016.

ZHENG, Y.; CANTLEY, L. C. Toward a better understanding of folate metabolism in health and disease. **Journal of Experimental Medicine**, v. 216, n. 2, p. 253–266, 2019.

Study	Country	Numbers of patient enrolled	Maternal treatment	Newborn treatment	Major findings
Carral, 2013	Argentina	35 treated PW, 2 untreated PW, 2 treated NB, 0 untreated NB	S/SPF	S-C	The transmission rates obtained allow consider this prevention program as a valid resource to minimize the impact of congenital toxoplasmosis.
Fricker-Hidalg, 2013	France	22 treated PW, 4 untreated PW, 0 treated NB, 0 untreated NB	S	Undefined	When the interpretation of serological results is so difficult, it seems careful to initiate treatment by spiramycin and to follow the pregnant women and their children.
Lago, 2014	Brazil	12 treated PW, 16 untreated PW, 59 treated NB, 6 untreated NB	Undefined	Undefined	Even with high sensitivity methods, children with congenital toxoplasmosis can have negative Toxo-IgM at birth. It is important not to interrupt the monitoring of infants with suspected congenital toxoplasmosis simply because they present a negative Toxo-IgM result.
Wallon, 2013	France	1901 treated PW, 139 untreated PW, 485 treated NB, 28 untreated NB	S-S/SPF	SPF	These analyses demonstrated that introduction of monthly prenatal screening and improvement in antenatal diagnosis were associated with a significant reduction in the rate of congenital infection and a better outcome at 3 years of age in infected children.
Saghruni, 2013	Tunisia	16 treated PW, 5 untreated PW, 20 treated NB, 1 untreated NB	S-S/SPF	Undefined	Severe congenital toxoplasmosis is still present in our country. The care of pregnant women at risk needs to be improved.
Rodrigues, 2014	Brazil	44 treated PW, 24 untreated PW, 46 treated NB, 0 untreated NB	S	SPF	The higher proportion of infants without clinical symptoms in group 1 (70.4%) suggests the maternal treatment with spiramycin delays fetal infection, reducing the clinical sequelae of the disease in children. Given the low sensitivity of the tests used, when there is suspicion of congenital transmission, several serological and parasitological tests are required to confirm or exclude congenital toxoplasmosis in children.
Avelino, 2014	Brazil	120 treated PW, 115 untreated PW, 162 treated NB, 0 untreated NB	S	SPF	Treatment of pregnant women with spiramycin reduces the possibility of transmission of infection to the fetus. However, a lack of proper treatment is associated with the onset of the neural-optical form of congenital infection. Primary preventive measures should be increased for all pregnant women during the prenatal period and secondary prophylaxis through surveillance of seroconversion in seronegative pregnant woman should be introduced to reduce the severity of congenital infection in the environment.
Capobiango, 2014	Brazill	4 treated PW, 27 untreated PW, 29 treated NB, 2 untreated NB	S-SPF	SPF-C	The significance of the early diagnosis and treatment of toxoplasmosis during pregnancy to reduce congenital toxoplasmosis and its consequences.
Wallon, 2014	France	389 treated PW, 88 untreated PW, 470 treated NB, 7 untreated NB	S-SPF-S/SPF	SPF-SX	Although the consequences of CT are rarely severe in treated children, regular postnatal monitoring is nevertheless justified because of the lifelong persisting risk of new ocular manifestations.
Pengsaa, 2015 (PENGSA; HATTASINGH, 2015)	Thailand	0 treated PW, 0 untreated PW, 2 treated NB, 18 untreated NB	Undefined	SPF-S/SPF-C	Twenty cases of congenital toxoplasmosis are reported. Delayed diagnosis and treatment resulted in a poor outcome. The prevention of toxoplasmosis in pregnant women and prompt diagnosis and appropriate treatment of congenital toxoplasmosis should be a priority to prevent a poor outcome in infected children.

Prusa, 2015	Austria	660 treated PW, 27 untreated PW, 35 treated NB, 4 untreated NB	S-SPF-S/SPF- SX	S/SPF	Amniocentesis is indicated in women with acute maternal infection and facilitated targeted therapies in pregnant women and their offspring. In women with late toxoplasma infection, negative amniotic fluid PCR made treatment of infants unnecessary. Serological and clinical follow-up of infants is important to confirm the infection status of the infant. Recommendations, based on our 17-year experience, to improve the current diagnostic strategies and to reduce unnecessary amniocentesis, are given.
Prusa, 2015-2	Austria	1110 treated PW, 63 untreated PW, 141 treated NB, 0 untreated NB	S/SPF	S/SPF	Results from the Austrian Toxoplasmosis Register show the efficiency of the prenatal screening program. Our results are of clinical relevance for infants, healthcare systems, and policy makers to consider preventive Toxoplasma screening as a potential tool to reduce the incidence of congenital toxoplasmosis
Valentini, 2015	Italy	123 treated PW, 0 untreated PW, 123 treated NB, 0 untreated NB	S-SPF-SM	Undefined	The treatment based on Sp/C has significant efficacy in reducing maternal-fetal transmission of <i>Toxoplasma gondii</i> when compared with Pyr/Sul and particularly to Spy. Randomized controlled trials would be required.
Avci, 2016	Turkey	55 treated PW, 6 untreated PW, 0 treated NB, 0 untreated NB	S	Undefined	Our results seem to encourage the use of spiramycin in women with toxoplasmosis during pregnancy.
Teil, 2016	France	44 treated PW, 21 untreated PW, 65 treated NB, 0 untreated NB	Undefined	SPF	According to our results and previously published data, the combination of sulfadoxine-pyrimethamine seems to be well tolerated. However, the sample size of our study was too small to rule out the risk of less frequent, but nevertheless severe, reactions and, in particular, of hypersensitivity reactions.
Zuluaga, 2017 (LM <i>et al.</i> , 2017)	Colômbia	15 treated PW, 8 untreated PW, 0 treated NB, 0 untreated NB	S	Undefined	These results show that treatment with spiramycin during pregnancy in gestational toxoplasmosis reduced the relative risk of developing the disease in the children by 96% (95% CI 33-100%).
Carellos, 2017 (CARELLOS <i>et al.</i> , 2017)	Brazil	10 treated PW, 161 untreated PW, 170 treated NB, 8 untreated NB	S	SPF	With adequate monitoring, antiparasitic treatment was feasible and relatively safe in the setting of this large screening program for congenital toxoplasmosis.
Yamamoto, 2017 (YAMAMOTO <i>et al.</i> , 2017)	Brazil	122 treated PW, 0 untreated PW, 122 treated NB, 0 untreated NB	S	SPF-C	Parasite load in AF is associated with the clinical outcome in congenital toxoplasmosis, irrespective of gestational age at maternal infection
Findal, 2017	Turkey	302 treated PW, 4 untreated PW, 0 treated NB, 0 untreated NB	S-SPF- S/SPF-AZ	Undefined	The inclusion of toxoplasma in routine screening programme is still controversial and differs between countries. If infection is detected, treatment may be recommended because it may reduce the transmission to the fetus
Mandelbrot, 2018	France	143 treated PW, 0 untreated PW, 0 treated NB, 0 untreated NB	S-SPF	Undefined	There was a trend toward lower transmission with pyrimethamine þ sulfadiazine, but it did not reach statistical significance, possibly for lack of statistical power because enrollment was discontinued. There were also no fetal cerebral toxoplasmosis lesions in the pyrimethamine þ sulfadiazine group.
Bouhlele, 2018 (BOUHLELE <i>et al.</i> , 2018)	Tunisie	26 treated PW, 1 untreated PW, 21 treated NB, 0 untreated NB	S-SX	SPF	Twenty children had congenital toxoplasmosis: 19 cases were diagnosed by serology and one case was diagnosed after amniocentesis. Two children (10%) were

						symptomatic at birth. All children had neither clinical nor radiological signs during the follow-up.
Boudaouara, 2018 (BOUDAOUARA <i>et al.</i> , 2018)	Tunisie	28 treated PW, 7 untreated PW, 35 treated NB, 0 untreated NB	S-SPF- S/SPF-SX	SPF		Thirty-four of 35 infected children were treated with pyrimethamine-sulfadiazine combination. Serological rebound was observed in seven infants. A screening program and a diagnostic algorithm in pregnant women should be implemented in Tunisia to improve the follow-up of seronegative ones and to prevent CT cases.
Diesel, 2019 (DIESEL <i>et al.</i> , 2019)	Brazil	65 treated PW, 0 untreated PW, 4 treated NB, 2 untreated NB	S-SPF- S/SPF-AZ	SPF		The present study suggests that research on PCR screening of the amniotic fluid may be useful to identify patients with a higher potential for fetal complications, who may benefit from the poly-antimicrobial treatment. Patients with negative PCR results must continue to prevent fetal infection with monotherapy, without risk of fetal or maternal impairment.
Donadono, 2019 (DONADONO <i>et al.</i> , 2019)	Italy	564 treated PW, 0 untreated PW, 0 treated NB, 0 untreated NB	S-SPF- S/SPF	Undefined		Toxoplasmosis is uncommon in pregnancy with overall incidence of seroconversion and suspected infection in of women referred to our center for suspected infection were considered not infected
Andrade, 2019 (ANDRADE <i>et al.</i> , 2019)	Brazil	84 treated PW, 0 untreted PW, 2 treated NB, 0 untreated NB	S- S/SPF	Undefined		The PCR method is effective in detecting toxoplasmosis and leads us to question the efficacy of maternal serological status as a disgnostic marker.
Talucod, 2019	USA and Romania	23 treated PW, 164 untreated PW, 0 treated NB, 0 untreated NB	Undefined	Undefined		These findings provide further evidence that anti-parasitic treatment if administered during pregnancy can contribute to better clinical outcomes, even in countries where systematic screening and treatment have not been routinely implemented.
Yamada, 2019	Japan	6 treated PW, 1 untreated PW, 1 treated NB, 6 untreated NB	S/SPF	SPF		Seven of the 12 cases were diagnosed as having congenital <i>T. gondii</i> infection, and they had low IgG avidity indices. Congenital <i>T. gondii</i> infection screening using of IgG avidity and multiplex-nested PCR methods for pregnant women with a positive test for <i>T. gondii</i> antibody plus a positive or equivocal test for <i>T. gondii</i> IgM was useful for detecting a high-risk pregnancy and diagnosing congenital <i>T. gondii</i> infection.
De La Fuente, 2020 (DE LA FUENTE VILLAR <i>et al.</i> , 2020)	Brazil	163 treated PW, 0 untreated PW, 0 treated NB, 0 untreated NB	S-SPF	Undefined		Late referral to specialized medical services, inadequate toxoplasmosis management at the original prenatal care services, and social vulnerabilities are contributing factorsto the persistent occurrence of congenital toxoplasmosis cases.
Vimercati, 2020	Italy	325 treated PW, 0 untreated PW, 0 treated NB, 0 untreated NB	S- S/SPF	Undefined		Results obtained in the present study suggest that the new IgG avidity-based classification herein proposed could estimate more precisely the likelihood of a primary maternal Toxoplasma infection as well as the risk of fetal infection, when compared with the historical Lebec Classification.
Koçak, 2020	Turkey	7 treated PW, 0 untreated PW, 0 treated NB, 0 untreated NB	S	Undefined		The inclusion of toxoplasma in routine screening programme is still controversial and differs between countries. Screening in areas with a high rate of toxoplasma, such as in our country, may be rational. If infection is detected, treatment may be recommended because it may reduce the transmission to the fetus.

Bartholo, 2020 (BARTHOLO <i>et al.</i> , 2020c)	Brazil	23 treated PW, 3 untreated PW, 0 treated NB, 0 untreated NB	S- S/SPF	Undefined	The rate of mother-to-child transmission of <i>T. gondii</i> is higher in untreated pregnant women and those who acquired the infection later in pregnancy.
Evangelista, 2020 (FF <i>et al.</i> , 2020)	Brazil	218 treated PW, 0 untreated PW, 0 treated NB, 0 untreated NB	S- S/SPF	Undefined	The monthly serology of non-reactive pregnant women to <i>T. gondii</i> is a fundamental control mechanism, especially in developing countries with a high prevalence of toxoplasmosis and genotypic diversity of the parasite.
Piffer, 2020	Italy	123 treated PW, 0 untreated PW, 0 treated NB, 0 untreated NB	S- S/SPF	Undefined	The extent of serological screening and the high treatment rate helped to keep the risk of infection transmission to the foetus low and to achieve a very low rate of congenital infection
Righi, 2021	Brazil	58 treated PW, 16 untreated PW, 0 treated NB, 0 untreated NB	S-SPF- S/SPF	Undefined	The occurrence of congenital toxoplasmosis is associated with late diagnosis, in the last trimester of pregnancy, and consequent lack of adequate treatment. In addition, there was a high prevalence of children infected by vertical transmission due to the outbreak, which reinforces the importance of prenatal care and attention to the need for adequate treatment and care during the development of infected children.
Caro-Garzon, 2021 (DAVID CARO-GARZON <i>et al.</i> , 2021)	Colômbia	16 treated PW, 6 untreated PW, 22 treated NB, 0 untreated NB	Undefined	SPF	En esta cohorte de niños colombianos con toxoplasmosis congénita se encontraron los mismos resultados reportados en series previas con un mayor número de casos en Italia. La aidez no mostró ser útil para el seguimiento de los niños con toxoplasmosis congénita.
Conceição, 2021	Brazil	82 treated PW, 102 untreated PW, 29 treated NB, 0 untreated NB	Undefined	SPF-C	High prevalence rates of clinical manifestations were observed in infants with congenital toxoplasmosis after a waterborne toxoplasmosis outbreak, the largest yet described.
de Araújo, 2021 (DE ARAÚJO <i>et al.</i> , 2021a)	Brazil	11 treated PW, 179 untreated PW, 190 treated NB, 0 untreated NB	S-SPF	SPF-C	Thus, although the therapeutic intervention guided the clinical outcome towards a cicatricial status of retinohoroidal lesions, the implementation of an active prenatal screening program would be the assurance that CT transmission would be prevented, avoiding the long-term impact of this infection on the infant quality of life.
Trotta, 2021	Italy	1 treated PW, 0 untreated PW, 1 treated NB, 0 untreated NB	S- S/SPF	SPF	Toxoplasmosis acquired in early pregnancy has a low risk of fetal infection. Actively discussing case-by-case amniocentesis indication with patients, especially when a recent toxoplasmosis is not properly confirmed, is desirable.
Guegan, 2021	France, Serbia and USA	61 treated PW, 54 untreated PW, 0 treated NB, 0 untreated NB	S-SPF- S/SPF	Undefined	The sensitivity of Toxoplasma PCR in blood was also lowered by maternal treatment from 39.1% to 23.2%. These results highlight that anti-Toxoplasma therapy during pregnancy may set back biological evidence of neonatal infection at birth and underline the need for a careful serological follow-up of infants with normal workup.
Mueller, 2021 (RAS <i>et al.</i> , 2021)	Brazil	15 treated PW, 29 untreated PW, 10 treated NB, 36 untreated NB	S-SPF- S/SPF	Undefined	Despite the existence of national recommendations, several opportunities were missed to prevent CT during the antenatal period and to diagnose and treat this condition in the neonatal period.
Lago, 2021	Brazil	20 treated PW, 57 untreated PW, 73 treated NB, 4 untreated NB	S-SPF	SPF-C	The high incidence of new retinohoroidal lesions during the follow-up period indicates the importance of long-term follow-up of

						patients with congenital toxoplasmosis. Initiating treatment within the first 4 months of life, especially within the first 2 months, was a protective factor against the later development of retinochoroiditis.
Donadono, 2022 (V <i>et al.</i> , 2022)	Italy	218 treated PW, 0 untreated PW, 0 treated NB, 0 untreated NB	S-SPF- S/SPF	Undefined		In conclusion, there is a positive association between L+ status in pregnant women, and risk of CT also confirmed when restricting the analysis to women with early diagnosis of seroconversion and treatment. This data could be very useful in counselling pregnant women with toxoplasmosis seroconversion and lead to direct a more specific therapeutic and diagnostic protocol.
Ludwig, 2022 (LUDWIG <i>et al.</i> , 2022)	Brazil	40 treated PW, 0 untreated PW, 2 treated NB, 0 untreated NB	S-SPF- S/SPF-AZ	SPF		When correlating the treatment time and the detection of DNA in the placentas, no significant result was found. The prevalence of positive samples was lower than in other studies in the literature. The data reaffirm the importance of carrying out the analysis of the placenta.
Buonsenso, 2022 (BUONSENSO <i>et al.</i> , 2022)	Italy	170 treated PW, 0 untreated PW, 0 treated NB, 0 untreated NB	S-SPF-SM	SPF		The combination of Spy+TMP-SMX may be more effective in reducing the risk of maternal-fetal transmission of Toxoplasmosis compared to Spy alone; furthermore, this combination is not inferior to P/S, the current international standard-of-care maternal treatment for the prevention of CT.
Hijikata, 2022	Japan	52 treated PW, 19 untreated PW, 0 treated NB, 0 untreated NB	S	Undefined		A few children born to <i>T. gondii</i> IgM-positive mothers were suspected of having congenital <i>T. gondii</i> infection based on serum <i>T. gondii</i> IgM or blood <i>T. gondii</i> DNA testing at birth. However, none developed congenital <i>T. gondii</i> infection.
Kalem, 2022	Turkey	11 treated PW, 13 untreated PW, 0 treated NB, 0 untreated NB	S	Undefined		Anti- <i>T. gondii</i> IgM positivity is an indication of acute infection. But IgM can persist for years, and be false-positive in pregnancy. Therefore, additional tests are required, and leading to emotional distress and unnecessary interventions in pregnancy women. These results can aid in developing an approach to screening and diagnosis of <i>T. gondii</i> infection in pregnancy.
de Paula, 2022	Brazil	42 treated PW, 0 untreated PW, 3 treated NB, 0 untreated NB	S-SPF- S/SPF	SPF		Three children had the congenital form of the infection, and of these, only 1 had a positive IgM result. The serological response detected at the time of diagnosis of the infection is heterogeneous, which can make it difficult to interpret the tests, due to the presence of non-classical serological profiles.
Damar, 2023	Turkey	103 treated PW, 16 untreated PW, 3 treated NB, 2 untreated NB	S	C-SX		In conclusion, although toxoplasma seroprevalence was found to be high in our region, there was a paucity in diagnosis, follow-up, and treatment. Our findings support that prenatal spiramycin prophylaxis is effective in preventing the transmission of parasites from mother to child.
Kamus, 2023	France	16 treated PW, 33 untreated PW, 10 treated NB, 6 untreated NB	Undefined	Undefined		In conclusion, although toxoplasma seroprevalence was found to be high in our region, there was a paucity in diagnosis, follow-up, and treatment. Our findings support that prenatal spiramycin prophylaxis is effective in preventing the transmission of parasites from mother to child. information to physicians and the population, to improve management and epidemiological monitoring.

Soares, 2023	Brazil	46 treated PW, 33 untreated PW, 79 treated NB, 0 untreated NB	S-SPF- S/SPF	SPF	A positive advance was observed regarding the care provided for the mother-child binomial affected by <i>T. gondii</i> , with a reduction in negative outcomes for the child. However, there are still challenges concerning the diagnosis and proper management of the disease.
Prasil, 2023 (PRASIL <i>et al.</i> , 2023)	Czech Republic	122 treated PW, 0 untreated PW, 0 treated NB, 0 untreated NB	S-SPF- S/SPF	Undefined	The superiority of one of the therapeutic regimens was not statistically demonstrated, since the differences in overall toxicity or incidence of toxic allergic reactions between the cohorts were not confirmed (p ^{1/4} .53 and p ^{1/4} 1.00, respectively). However, although the isolated neurotoxicity of spiramycin was the only significant adverse reaction demonstrated in this study, pyrimethamine/sulfadiazine therapy should be preferred, because it is known to be more effective and with limited adverse reactions
Gomes, 2023	Brazil	48 treated PW, 13 untreated PW, 61 treated NB, 0 untreated NB	S- S/SPF	SPF	The follow-up of women with acute <i>T. gondii</i> infection and their children, through a multidisciplinary team, availability of anti- <i>T. gondii</i> serology and pre- and post-natal treatments reduced the risk of toxoplasmosis transmission.

PW: pregnancy women; NB: newborn; S: spiramycin; SPF: sulfadiazine + pyrimethamine + folinic acid; S/SPF: spiramycin alternate with SPF; SPF: sulfadiazine + pyrimethamine + folinic acid; SX: sulfadoxine; SM: sulfamethoxazole + trimetropim; AZ: azithromycin; C: corticosteroid

Table S1. Cohort selected studies among 1,089 initially screened meeting inclusion but not exclusion criteria, with a focus on the treatment of congenital toxoplasmosis.

Material suplementar

Tabela 2. Características gerais dos estudos incluídos nas análises qualitativas.

Estudo	País	População	Tratamento gestante	Tratamento recém-nascido	Conclusão
Carral, 2013	Argentina	32 gestantes tratadas, 2 gestantes não tratadas, 2 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	S/SPF	S-C	"A taxa de transmissão obtida permite considerar este programa de prevenção como um recurso válido para minimizar o impacto da toxoplasmose congênita."
Fricker-Hidalg, 2013	França	22 gestantes tratadas, 2 gestantes não tratadas, 20 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	S	xxxxx	"Quando a interpretação dos resultados sorológicos é tão difícil, parece prudente iniciar o tratamento com espiramicina e acompanhar as mulheres grávidas e seus recém-nascidos."
Lago, 2014	Brasil	12 gestantes tratadas, 16 gestantes não tratadas, 59 recém nascidos tratados, 6 recém nascidos não tratados	xxxx	xxxxx	"Mesmo com métodos de alta sensibilidade, recém-nascidos com toxoplasmose congênita podem apresentar resultados negativos de Toxo-IgM ao nascer. Naqueles que têm esses anticorpos, o período positivo pode ser bastante curto. É importante não interromper o monitoramento de bebês com suspeita de toxoplasmose congênita simplesmente porque apresentam um resultado negativo de Toxo-IgM."
Wallon, 2013	França	1901 gestantes tratadas, 139 gestantes não tratadas, 485 recém nascidos tratados, 28 recém nascidos não tratados	S-S/SPF	SPF	"Essas análises demonstraram que a introdução do rastreamento pré-natal mensal e a melhoria no diagnóstico pré-natal estavam associadas a uma redução significativa na taxa de infecção congênita e a um melhor resultado aos 3 anos de idade em crianças infectadas. Nossas estimativas atualizadas irão melhorar o manejo individual e aconselhamento em áreas onde o genótipo II de Toxoplasma é predominante."
Saghrouni, 2013	Tunísia	16 gestantes tratadas, 5 gestantes não tratadas, 20 recém nascidos tratados, 1 recém nascidos não tratados	S-S/SPF	xxxxx	"A toxoplasmose congênita grave ainda é uma realidade em nosso país. O manejo de mulheres grávidas em situação de risco precisa ser aprimorado."
Rodrigues, 2014	Brasil	44 gestantes tratadas, 24 gestantes não tratadas, 46 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	S	SPF	"A proporção mais alta de bebês sem sintomas clínicos no grupo 1 (70,4%) sugere que o tratamento materno com espiramicina retarda a infecção fetal, reduzindo as sequelas clínicas da doença nos recém-nascidos. Devido à baixa sensibilidade dos testes utilizados, quando há suspeita de transmissão congênita, vários testes sorológicos e parasitológicos são necessários

					para confirmar ou excluir a toxoplasmose congênita em recém-nascidos."
Avelino, 2014	Brasil	120 gestantes tratadas, 115 gestantes não tratadas, 162 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	S	SPF	"O tratamento de mulheres grávidas com espiramicina reduz a possibilidade de transmissão da infecção para o feto. No entanto, a falta de tratamento adequado está associada ao surgimento da forma neural-óptica da infecção congênita. Medidas preventivas primárias devem ser intensificadas para todas as mulheres grávidas durante o período pré-natal, e a profilaxia secundária por meio da vigilância da soro conversão em mulheres grávidas soronegativas deve ser introduzida para reduzir a gravidade da infecção congênita no ambiente."
Capobianco, 2014	Brasil	4 gestantes tratadas, 27 gestantes não tratadas, 29 recém nascidos tratados, 2 recém nascidos não tratados	S-SPF	SPF-C	"A importância do diagnóstico precoce e do tratamento da toxoplasmose durante a gravidez para reduzir a toxoplasmose congênita e suas consequências."
Wallon, 2014	França	389 gestantes tratadas, 88 gestantes não tratadas, 470 recém nascidos tratados, 7 recém nascidos não tratados	S-SPF-S/SPF	SPF-SX	"Embora as consequências da toxoplasmose congênita raramente sejam graves em crianças tratadas, o monitoramento pós-natal regular é justificado devido ao risco persistente ao longo da vida de novas manifestações oculares."
Pengsaa, 2015	Tailândia	0 gestantes tratadas, 0 gestantes não tratadas, 2 recém nascidos tratados, 18 recém nascidos não tratados	xxxx	SPF-S/SPF-C	"São relatados vinte casos de toxoplasmose congênita. O diagnóstico e tratamento tardios resultaram em um desfecho ruim. A prevenção da toxoplasmose em mulheres grávidas e o diagnóstico rápido e tratamento apropriado da toxoplasmose congênita devem ser priorizados para evitar um desfecho desfavorável em crianças infectadas."
Prusa, 2015	Áustria	660 gestantes tratadas, 27 gestantes não tratadas, 35 recém nascidos tratados, 4 recém nascidos não tratados	S-SPF-S/SPF- SZ	S/SPF	"A amniocentese é indicada em mulheres com infecção materna aguda e facilita terapias direcionadas em mulheres grávidas e seus descendentes. Em mulheres com infecção tardia por filo, a PCR negativa no líquido amniótico tornou o tratamento dos bebês desnecessário. O acompanhamento sorológico e clínico dos bebês é importante para confirmar o estado de infecção do bebê. Recomendações, baseadas em nossa experiência de 17 anos, para melhorar as estratégias diagnósticas atuais e reduzir amniocenteses desnecessárias, são fornecidas."
Prusa, 2015-2	Áustria	110 gestantes tratadas, 63 gestantes não tratadas, 141 recém nascidos tratados, 0	S/SPF	S/SPF	"Os resultados do Registro de Toxoplasmose da Áustria mostram a eficácia do programa de triagem pré-natal. Nossos resultados são de relevância clínica para bebês,

		recém nascidos não tratados			sistemas de saúde e formuladores de políticas considerarem a triagem preventiva para Toxoplasma como uma ferramenta potencial para reduzir a incidência de toxoplasmose congênita."
Valentini, 2015	Itália	123 gestantes tratadas, 0 gestantes não tratadas, 123 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	S-SPF-SM	xxxxx	"O tratamento baseado em Sp/C demonstra uma eficácia significativa na redução da transmissão materno-fetal do <i>Toxoplasma gondii</i> quando comparado com o Pyr/Sul e especialmente com o Spy. Ensaios clínicos randomizados controlados seriam necessários para confirmar esses resultados."
Avci, 2016	Turquia	55 gestantes tratadas, 6 gestantes não tratadas, 0 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	S	xxxxx	Nossos resultados parecem encorajar o uso de espiramicina em mulheres com toxoplasmose durante a gravidez."
Teil, 2016	França	44 gestantes tratadas, 21 gestantes não tratadas, 65 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	xxxx	SPF	"De acordo com nossos resultados e dados previamente publicados, a combinação de sulfadoxina-pirimetamina parece ser bem tolerada. No entanto, o tamanho da amostra do nosso estudo foi muito pequeno para descartar o risco de reações menos frequentes, mas ainda assim graves, e, em particular, de reações de hipersensibilidade."
Zuluaga, 2017	Colômbia	15 gestantes tratadas, 8 gestantes não tratadas, 0 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	S	xxxxx	"Estes resultados evidenciam que o tratamento com espiramicina durante a gravidez em casos de toxoplasmose reduziu em 96% (IC95% 33-100%) o risco relativo de a doença ocorrer no recém-nascido."
Carellós, 2017	Brasil	10 gestantes tratadas, 161 gestantes não tratadas, 170 recém nascidos tratados, 8 recém nascidos não tratados	S	SPF	"A alta frequência de eventos adversos hematológicos encontrados, especialmente em crianças desnutridas, destaca a importância do monitoramento cuidadoso dessas crianças durante todo o tratamento, além de considerar aspectos nutricionais e a necessidade de doses mais altas de ácido fólico. Com monitoramento adequado, o tratamento antiparasitário foi viável e relativamente seguro no contexto deste grande programa de triagem para toxoplasmose congênita."
Yamamoto, 2017	Brasil	122 gestantes tratadas, 0 gestantes não tratadas, 122 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	S	SPF-C	"A carga parasitária no líquido amniótico está associada ao desfecho clínico na toxoplasmose congênita, independentemente da idade gestacional na infecção materna."
Findal, 2017	Noruega	302 gestantes tratadas, 4 gestantes não tratadas, 0 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	S-SPF-S/SPF-AZ	xxxxx	"A inclusão do toxoplasma no programa de triagem de rotina ainda é controversa e difere entre países. A triagem em áreas com alta taxa de toxoplasmose, como em nosso país, pode ser racional. Se a infecção for detectada, o tratamento pode ser recomendado,

					pois pode reduzir a transmissão para o feto."
Mandelbrot, 2018	França	143 gestantes tratadas, 0 gestantes não tratadas, 0 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	S-SPF	xxxxx	"Houve uma tendência para menor transmissão com pirimetamina mais sulfadiazina, mas não alcançou significância estatística, possivelmente por falta de poder estatístico devido à interrupção da inscrição. Também não foram observadas lesões cerebrais toxoplásmicas fetais no grupo de pirimetamina mais sulfadiazina. Esses resultados promissores incentivam mais pesquisas sobre a quimioprofilaxia para prevenir a toxoplasmose congênita."
Bouhleb, 2018	Tunísia	26 gestantes tratadas, 1 gestantes não tratadas, 2 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	S-SZ	SPF	Vinte recém-nascidos tiveram toxoplasmose congênita: 19 casos foram diagnosticados por sorologia e um caso foi diagnosticado após amniocentese. Dois recém-nascidos (10%) apresentaram sintomas ao nascer. Todos os recém-nascidos não apresentaram sinais clínicos nem radiológicos durante o acompanhamento.
Boudaouara, 2018	Tunísia	28 gestantes tratadas, 7 gestantes não tratadas, 35 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	S-SPF-S/SPF-SZ	SPF	Trinta e quatro dos 35 crianças infectadas foram tratadas com a combinação pirimetamina-sulfadiazina. Quatro (11,7%) dos bebês tratados apresentaram valores hematológicos anormais devido ao efeito colateral do tratamento. Um aumento na sorologia foi observado em sete bebês. Um programa de triagem e um algoritmo diagnóstico em mulheres grávidas devem ser implementados na Tunísia para melhorar o acompanhamento das soronegativas e prevenir casos de toxoplasmose congênita.
Diesel, 2019	Brasil	65 gestantes tratadas, 0 gestantes não tratadas, 4 recém nascidos tratados, 2 recém nascidos não tratados	S-SPF-S/SPF-AZ	SPF	O presente estudo sugere que a pesquisa do PCR no líquido amniótico pode ser útil para identificar pacientes com maior potencial para complicações fetais, que podem se beneficiar do tratamento poliantimicrobiano. Pacientes com resultados negativos de PCR devem continuar a prevenir a infecção fetal com monoterapia, sem risco de comprometimento fetal ou materno.
Donadono, 2019	Itália	564 gestantes tratadas, 0 gestantes não tratadas, 0 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	S-SPF-S/SPF	xxxxx	A toxoplasmose é incomum na gravidez, com uma incidência geral de soro conversão e suspeita de infecção na gravidez de 0,8 por 1000 nascimentos vivos e uma incidência de toxoplasmose congênita de 0,1 por 1000 nascimentos vivos ao aplicar um protocolo rigoroso de triagem, acompanhamento e tratamento. 51,3% (595/1159) das mulheres encaminhadas ao nosso centro com suspeita de infecção foram consideradas não infectadas.

Andrade, 2019	Brasil	84 gestantes tratadas, 0 gestantes não tratadas, 2 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	S-S/SPF	xxxxx	"O método de PCR é eficaz na detecção da toxoplasmose e nos leva a questionar a eficácia do status sorológico materno como marcador diagnóstico."
Talucod, 2019	USA e Romênia	23 gestantes tratadas, 164 gestantes não tratadas, 0 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	xxxx	xxxxx	Essas descobertas fornecem evidências adicionais de que o tratamento antiparasitário, se administrado durante a gravidez, pode contribuir para melhores resultados clínicos, mesmo em países onde a triagem e o tratamento sistemáticos não foram rotineiramente implementados.
Yamada, 2019	Japão	6 gestantes tratadas, 1 gestantes não tratadas, 1 recém nascidos tratados, 6 recém nascidos não tratados	S/SPF	SPF	Sete dos 12 casos foram diagnosticados como tendo infecção congênita por <i>T. gondii</i> , e apresentaram índices de avidez de IgG baixos. A triagem para infecção congênita por <i>T. gondii</i> usando os métodos de avidez de IgG e PCR multiplex-nested para mulheres grávidas com um teste positivo para anticorpos de <i>T. gondii</i> além de um teste positivo ou equívoco para <i>T. gondii</i> IgM foi útil para detectar uma gravidez de alto risco e diagnosticar infecção congênita por <i>T. gondii</i> .
De La Fuente, 2020	Brasil	163 gestantes tratadas, 0 gestantes não tratadas, 0 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	S-SPF	xxxxx	O encaminhamento tardio para serviços médicos especializados, a gestão inadequada da toxoplasmose nos serviços de atenção pré-natal originais e as vulnerabilidades sociais são fatores contribuintes para a ocorrência persistente de casos de toxoplasmose congênita.
Vimercati, 2020	Italy	325 gestantes tratadas, 0 gestantes não tratadas, 0 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	S-S/SPF	xxxxx	"Os resultados obtidos no presente estudo sugerem que a nova classificação baseada na avidez de IgG aqui proposta poderia estimar com mais precisão a probabilidade de uma infecção materna primária por Toxoplasma, bem como o risco de infecção fetal, quando comparada com a histórica Classificação de Lebech."
Koçak, 2020	Turquia	7 gestantes tratadas, 0 gestantes não tratadas, 0 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	S	xxxxx	"A inclusão do toxoplasma no programa de triagem de rotina ainda é controversa e difere entre países. A triagem em áreas com alta taxa de toxoplasmose, como em nosso país, pode ser racional. Se a infecção for detectada, o tratamento pode ser recomendado porque pode reduzir a transmissão para o feto."
Bartholo, 2020	Brasil	23 gestantes tratadas, 3 gestantes não tratadas, 0 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	S-S/SPF	xxxxx	"A taxa de transmissão de mãe para filho de <i>T. gondii</i> é maior em mulheres grávidas não tratadas e naquelas que adquiriram a infecção mais tarde na gravidez."
Evangelista, 2020	Brasil	218 gestantes tratadas, 0 gestantes não tratadas, 0 recém nascidos tratados, 0 recém	S-S/SPF	xxxxx	A sorologia mensal de mulheres grávidas não reativas ao <i>T. gondii</i> é um mecanismo de controle fundamental, especialmente em países em desenvolvimento com uma alta prevalência de

		nascidos não tratados			toxoplasmose e diversidade genotípica do parasito.
Piffer, 2020	Itália	123 gestantes tratadas, 0 gestantes não tratadas, 0 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	S-S/SPF	xxxxx	"A extensão da triagem sorológica e a alta taxa de tratamento ajudaram a manter baixo o risco de transmissão da infecção para o feto e a alcançar uma taxa muito baixa de infecção congênita."
Righi, 2021	Brasil	58 gestantes tratadas, 16 gestantes não tratadas, 0 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	S-SPF-S/SPF	xxxxx	"A ocorrência de toxoplasmose congênita está associada ao diagnóstico tardio, no último trimestre da gravidez, e consequente falta de tratamento adequado. Além disso, houve uma alta prevalência de crianças infectadas por transmissão vertical devido ao surto, o que reforça a importância do cuidado pré-natal e atenção à necessidade de tratamento e cuidados adequados durante o desenvolvimento das crianças infectadas."
Caro-Garzon, 2021	Colômbia	16 gestantes tratadas, 6 gestantes não tratadas, 22 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	xxxx	SPF	"Esta coorte de crianças colombianas com toxoplasmose congênita apresentou resultados semelhantes aos relatados em séries anteriores com um maior número de casos na Itália. A avidez não se mostrou útil para o acompanhamento das crianças com toxoplasmose congênita."
Conceição, 2021	Brasil	82 gestantes tratadas, 102 gestantes não tratadas, 29 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	xxxx	SPF-C	"Foram observadas altas taxas de prevalência de manifestações clínicas em bebês com toxoplasmose congênita após um surto de toxoplasmose transmitida pela água, o maior já descrito. Calcificações cerebrais foram mais altas em bebês com anormalidades oculares, e a infecção materna durante o terceiro trimestre da gravidez foi associada a uma taxa mais alta de toxoplasmose congênita, independentemente do tratamento materno."
de Araújo, 2021	Brasil	11 gestantes tratadas, 179 gestantes não tratadas, 190 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	S-SPF	SPF-C	"As sequelas de longo prazo observadas na resposta imune dos bebês podem ser resultado de eventos multifatoriais. Assim, embora a intervenção terapêutica tenha direcionado o desfecho clínico para um estado cicatricial das lesões retinocoroidais, a implementação de um programa de triagem pré-natal ativo seria a garantia de que a transmissão da toxoplasmose congênita seria prevenida, evitando o impacto de longo prazo dessa infecção na qualidade de vida do bebê."
Trotta, 2021	Itália	1 gestantes tratadas, 0 gestantes não tratadas, 1 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	S-S/SPF	SPF	"A toxoplasmose adquirida no início da gravidez apresenta baixo risco de infecção fetal. É desejável discutir ativamente a indicação de amniocentese caso a caso com os pacientes, especialmente quando uma toxoplasmose recente não está devidamente confirmada."

Guegan, 2021	França/Servia/EUA	61 gestantes tratadas, 54 gestantes não tratadas, 0 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	S-SPF-S/SPF	xxxxx	"A sensibilidade do PCR de Toxoplasma no sangue também foi reduzida pelo tratamento materno, de 39,1% para 23,2%. Esses resultados destacam que a terapia anti-Toxoplasma durante a gravidez pode diminuir as evidências biológicas da infecção neonatal ao nascimento e ressaltam a necessidade de um acompanhamento sorológico cuidadoso de bebês com avaliação normal."
Mueller, 2021	Brasil	15 gestantes tratadas, 29 gestantes não tratadas, 10 recém nascidos tratados, 36 recém nascidos não tratados	S-SPF-S/SPF	xxxxx	"Apesar da existência de recomendações nacionais, várias oportunidades foram perdidas para prevenir a toxoplasmose congênita durante o período pré-natal e para diagnosticar e tratar essa condição no período neonatal."
Lago, 2021	Brasil	20 gestantes tratadas, 57 gestantes não tratadas, 73 recém nascidos tratados, 4 recém nascidos não tratados	S-SPF	SPF-C	"A alta incidência de novas lesões retinocoroidais durante o período de acompanhamento indica a importância do acompanhamento a longo prazo de pacientes com toxoplasmose congênita. Iniciar o tratamento nos primeiros 4 meses de vida, especialmente nos primeiros 2 meses, foi um fator protetor contra o desenvolvimento posterior de retinocoroidite. Apesar do prognóstico geralmente favorável, a alta morbidade da toxoplasmose congênita no Brasil foi confirmada."
Donadono, 2022	Nápoles- Itália	218 gestantes tratadas, 0 gestantes não tratadas, 0 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	S-SPF-S/SPF	xxxxx	"Em conclusão, há uma associação positiva entre o status L+ em mulheres grávidas e o risco de toxoplasmose congênita, também confirmado ao restringir a análise a mulheres com diagnóstico precoce de soro conversão e tratamento. Esses dados podem ser muito úteis no aconselhamento de mulheres grávidas com soro conversão de toxoplasmose e podem direcionar para um protocolo terapêutico e diagnóstico mais específico."
Ludwig, 2022	Brasil	40 gestantes tratadas, 0 gestantes não tratadas, 2 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	S-SPF-S/SPF-AZ	SPF	Quando correlacionando o tempo de tratamento e a detecção de DNA nas placentas, não foi encontrado resultado significativo. A prevalência de amostras positivas foi menor do que em outros estudos na literatura. Os dados reafirmam a importância de realizar a análise da placenta.
Buonsenso, 2022	Itália	170 gestantes tratadas, 0 gestantes não tratadas, 0 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	S-SPF-SM	SPF	A combinação de Spy+TMP-SMX pode ser mais eficaz na redução do risco de transmissão materno-fetal da toxoplasmose em comparação com Spy sozinho; além disso, esta combinação não é inferior ao P/S, o padrão internacional atual de tratamento materno para a prevenção da CT. Um ensaio prospectivo comparando a combinação Spy+TMP-SMX com P/S seria necessário para fornecer evidências definitivas sobre o melhor regime para mulheres grávidas com infecção por <i>T. gondii</i> .

Hijkata, 2022	Japão	52 gestantes tratadas, 19 gestantes não tratadas, 0 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	S	xxxxx	Alguns recém-nascidos nascidos de mães com IgM positivo para <i>T. gondii</i> foram suspeitos de terem infecção congênita por <i>T. gondii</i> com base em testes de IgM sérica para <i>T. gondii</i> ou testes de DNA de <i>T. gondii</i> no sangue ao nascer. No entanto, nenhum desenvolveu infecção congênita por <i>T. gondii</i> .
Kalem, 2022	Turquia	11 gestantes tratadas, 13 gestantes não tratadas, 0 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	S	xxxxx	A positividade do IgM anti- <i>T. gondii</i> é um indicativo de infecção aguda. No entanto, o IgM pode persistir por anos e ser falso-positivo na gravidez. Portanto, testes adicionais são necessários, o que pode levar a angústia emocional e intervenções desnecessárias em mulheres grávidas. Esses resultados podem ajudar no desenvolvimento de uma abordagem para triagem e diagnóstico da infecção por <i>T. gondii</i> na gravidez.
de Paula, 2022	Brasil	42 gestantes tratadas, 0 gestantes não tratadas, 3 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	S-SPF-S/SPF	SPF	Três recém-nascidos apresentaram a forma congênita da infecção, e destes, apenas 1 teve resultado positivo para IgM. A resposta sorológica detectada no momento do diagnóstico da infecção é heterogênea, o que pode dificultar a interpretação dos testes, devido à presença de perfis sorológicos não clássicos.
Damar, 2023	Turquia	103 gestantes tratadas, 16 gestantes não tratadas, 3 recém nascidos tratados, 2 recém nascidos não tratados	S	C-SX	Em conclusão, embora a soroprevalência da toxoplasmose tenha sido encontrada alta em nossa região, houve escassez no diagnóstico, acompanhamento e tratamento. Nossos resultados apoiam que a profilaxia pré-natal com espiramicina é eficaz na prevenção da transmissão de parasitos da mãe para o filho.
Kamus, 2023	França	16 gestantes tratadas, 33 gestantes não tratadas, 10 recém nascidos tratados, 6 recém nascidos não tratados	xxxx	xxxxx	Em conclusão, embora a soroprevalência da toxoplasmose tenha sido encontrada alta em nossa região, houve uma escassez no diagnóstico, acompanhamento e tratamento. Nossos resultados apoiam que a profilaxia pré-natal com espiramicina é eficaz na prevenção da transmissão de parasitos da mãe para o filho. Essas informações são importantes para os médicos e para a população, visando melhorar o manejo e o monitoramento epidemiológico.
Soares, 2023	Brasil	46 gestantes tratadas, 33 gestantes não tratadas, 79 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	S-SPF-S/SPF	SPF	Observou-se um avanço positivo no cuidado prestado ao binômio mãe-filho afetado por <i>T. gondii</i> , com uma redução nos resultados negativos para a criança. No entanto, ainda existem desafios relacionados ao diagnóstico e manejo adequado da doença.

Prasil, 2023	República Checa	122 gestantes tratadas, 0 gestantes não tratadas, 0 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	S-SPF-S/SPF	xxxxx	A superioridade de um dos regimes terapêuticos não foi estatisticamente demonstrada, uma vez que as diferenças na toxicidade geral ou na incidência de reações alérgicas tóxicas entre os grupos não foram confirmadas ($p = 0,53$ e $p = 1,00$, respectivamente). No entanto, embora a neurotoxicidade isolada da espiramicina tenha sido a única reação adversa significativa demonstrada neste estudo, a terapia com pirimetamina/sulfadiazina deve ser preferida, pois é conhecida por ser mais eficaz e com reações adversas limitadas.
Gomes, 2023	Brasil	48 gestantes tratadas, 13 gestantes não tratadas, 61 recém nascidos tratados, 0 recém nascidos não tratados	S-S/SPF	SPF	O acompanhamento de mulheres com infecção aguda por <i>T. gondii</i> e seus filhos, por meio de uma equipe multidisciplinar, disponibilidade de sorologia anti- <i>T. gondii</i> e tratamentos pré e pós-natais, reduziu o risco de transmissão da toxoplasmose.