



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Malformações Congénitas Causadas por
Toxoplasma gondii: Contexto Angolano**
(Versão Final após Defesa)

André Silvério Ferreira Neto

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Biomédicas
(2º ciclo de estudos)

Orientador: Prof. Doutora Maria de Lurdes Paiva Monteiro
Co-orientadores: Mestre André Ferreira Moreira
Mestre Sónia Alexandra Pereira Miguel

Covilhã, outubro de 2018

Dedicatória

Dedico este trabalho primeiramente à Deus por todas as bênçãos que tem proporcionado na minha vida.

À minha esposa, Denise da Purificação Silva de Melo Silvério

e

Ao meu Campeão (Filho), Lionel de Melo Ferreira Neto

Agradecimentos

A todos os professores que contribuíram para a minha formação e que tornaram possível um sonho.

À minha orientadora, Doutora Maria de Lurdes Paiva Monteiro e co-orientadores, Msc. André Ferreira Moreira e Msc. Sónia Alexandra Pereira Miguel pelo saber partilhado, pela disponibilidade, pelo rigor na minha orientação, pelo apoio constante, e principalmente pelo estímulo para a realização desta dissertação.

À minha esposa, pelo apoio constante, motivação e por toda a ajuda.

Ao meu filho Lionel de Melo Ferreira Neto por ser a minha maior motivação e a razão de todas as minhas batalhas e conquistas.

Um agradecimento muito especial vai também para o meu pais, tias, Irmãos, e primos, pelo apoio e motivação constante que permitiu que perante as adversidades não desistisse.

Ao meu sogro Sr. Lino de Melo (Ti pepe), pelo apoio e por cuidar da minha família na minha ausência.

Aos meus colegas do mestrado em Ciências-Biomédicas, em especial o Adalberto dos Santos pela sua forma calma e sábia que liderou o grupo dos mestrandos angolanos em Ciências-Biomédicas, ao Olavo Miguel pelos bons momentos, ao Miguel Lanzi e Elias Mulai e Ednogildo Sachocal pela amizade e apoio incondicional.

Aos meus amigos, pelo seu apoio moral.

Prefácio

“sonhar, planificar, ter objetivos a alcançar são o sal e açúcar
de nossas existências, sem estas fontes de motivação,
a vida é uma sequência insípida de factos em preto e branco,
desbotados pelo desânimo e ausência de foco.
Providencie, a cada dia de sua existência, a dose de açúcar e sal
Que energizarão você pessoal e profissionalmente.”

Tente: valerá a pena!

“Artêmis Nogueira Castro”

Resumo

Malformações congénitas (MC), defeitos congénitos, e anomalias cromossómicas, são termos utilizados para descrever defeitos do desenvolvimento que surgem no período embionário ou fetal, presentes no nascimento ou ao longo da vida, podendo ser estruturais, funcionais ou metabólicos, que causam anomalias físicas ou mentais ao indivíduo. A prevalência das MC é cerca de 3 milhões em cada ano com cerca de 3-7% de incidência global em recém-nascidos e a estimativa de mortalidade anual antes das 4 semanas é de 303 000 recém-nascidos. O objetivo deste estudo é elaborar uma revisão bibliográfica sobre o ciclo de vida do parasita, transmissão da doença, diagnóstico, prevenção e abordagem terapêutica da toxoplasmose para servir como material de apoio para disciplina de Agentes Biológicos da Faculdade de Medicina de Malanje da Universidade Lueji Ya N'konde. Importa realçar que Angola não dispõe de estudos epidemiológicos da infeção por *Toxoplasma gondii*, tanto na população em geral como em mulheres grávidas, assim como dados epidemiológicos sobre MC em todo país.

As formas mais comuns de classificação das MC são isoladas ou associadas e de maior ou menor importância clínica. Dentro das de maior importância clínica destacam-se a hidrocefalia e a coriorretinite como as causas mais frequentes das malformações causadas por este parasita. Os mecanismos de produção destas, consiste no alojamento dos cistos teciduais do parasita no SNC que podem ser reativados nos tecidos da retina no caso da coriorretinite ou causar uma reação granulosa meníngea ou destruição dos epêndimas dendritos dos ventrículos laterais causam estenose aquedutal ou obstrução parcial ou total da via do LCR que causam a acumulação do LCR nos ventrículos no caso da hidrocefalia.

De acordo com os objetivos deste trabalho, foi possível elaborar este material de apoio para os estudantes e esperamos que lhes seja útil no reforço dos conhecimentos sobre *T. gondii* e as principais malformações congénitas que provoca e a situação real da patologia em Angola.

Palavras-chave

Malformações congénitas, *Toxoplasma gondii*, Angola, Toxoplasmose.

Abstract

Congenital malformations (CM), congenital defects, and chromosomal abnormalities are terms used to describe developmental defects that arise during the embryo or fetal period, present at birth or throughout life, and may be structural, functional or metabolic, causing physical anomalies or mental to the individual. Recent data indicate that CM prevalence is about 3 million cases each year, with 3-7% overall incidence in newborns and an estimated annual mortality before 4 weeks of 303 000. The objective of this study is to elaborate a bibliographical review on the life cycle of the parasite, transmission of the disease, diagnosis, prevention and therapeutic approach of toxoplasmosis to serve as a support material for Biological Agents curricular unit of the Malanje Medical School of Lueji Ya University N'konde. It should be noted that Angola does not have epidemiological studies on *Toxoplasma gondii* infection, both in the general population and in pregnant women, as well as epidemiological data on MC throughout the country.

The most common forms of MC classification are isolated or associated and of greater or lesser clinical importance. Among the major malformations caused by this parasite are hydrocephalus and chorioretinitis. The mechanisms of production of these MCs consists on the lodging of the parasite tissue cysts in the CNS, which can be reactivated in the tissues of the retina (in the case of chorioretinitis), cause a granulosa meningeal reaction, induce the destruction of the dendrites of the lateral ventricles, cause aqueductal stenosis or partial/total obstruction of the CSF pathway that cause CSF accumulation in the ventricles in the case of hydrocephalus.

According to the objectives of this work, it was possible to elaborate this material for students and we hope that it will be useful to reinforce the knowledge about *T. gondii*, the main congenital malformations that arise from its infection and the real situation of the pathology in Angola.

Keywords

Congenital malformations, *Toxoplasma gondii*, Angola, Toxoplasmosis.

Índice

1.	Introdução	1
1.1.	Objetivos	5
2.	Malformações congénitas e a sua classificação	7
2.1.	Classificação geral das malformações congénitas	8
2.1.1.	Classificação de acordo com as alterações histológicas	8
2.1.2.	Classificação de acordo com os mecanismos fisiopatológicos.	9
2.1.3.	Classificação de acordo com as consequências clínicas.....	10
2.1.4.	Classificação etiológica das malformações congénitas.....	11
2.1.5.	Classificação das malformações congénitas na CID-10	11
3.	<i>Toxoplasma gondii</i>	13
3.1.	Morfologia, Ciclo assexuado e sexual de vida e transmissão	13
3.1.1.	Morfologia de <i>Toxoplasma gondii</i>	14
3.1.2.	Ciclo assexuado e sexuado de <i>Toxoplasma gondii</i>	17
3.1.3.	Vias de transmissão de <i>Toxoplasma gondii</i>	19
A infeção por <i>Toxoplasma gondii</i>		21
3.1.4.	Toxoplasmose aguda adquirida	21
3.1.5.	Toxoplasmose crónica	21
3.1.6.	Toxoplasmose congénita	22
3.2.	Diagnóstico da infeção por <i>Toxoplasma gondii</i>	23
3.3.	Prevenção da toxoplasmose.....	26
3.3.1.	Prevenção primária	26
3.3.2.	Prevenção secundária.....	27
3.4.	Tratamento da toxoplasmose	28
4.	Malformações Congénitas.....	33
4.1.	Principais malformações congénitas causadas por <i>Toxoplasma gondii</i>	33
4.1.1.	Hidrocefalia.....	33
4.1.2.	Coriorretinites por <i>Toxoplasma gondii</i>	38
5.	Contextualização das malformações congénitas em Angola.....	47
5.1.	Caracterização sócio demográfica de Angola	47
5.2.	Malformações congénitas em Angola	48
5.3.	Recomendações.....	49
5.4.	Proposta	50
4.	Conclusão.....	51
5.	Referências.....	55

Lista de Figuras

Figura 1 - Vias de transmissão de <i>T. gondii</i> . Fonte: Mitsuka-Breganó <i>et al.</i> , 2010.	13
Figura 2 - Taquizoítos de <i>T. gondii</i>	15
Figura 3 - Bradizoítos de <i>T. gondii</i> em quistos teciduais de diferentes tamanhos.	16
Figura 4 - Diferentes estádios de oócitos de <i>T. gondii</i>	17
Figura 5 - Ciclo assexuado e sexuado de <i>T. gondii</i> no gato com os diferentes estádios desde a ingestão do hospedeiro intermediário infetado com o parasita até à formação de oócitos esporulados que são libertados no meio ambiente pelo gato.	18
Figura 6 - Interpretação da toxoplasmose adquirida na gestação em situações de suspeitas ou confirmação em laboratórios de referências.	30
Figura 7 - Representação da dinâmica da circulação do LCR no processo de formação de hidrocefalia.	35
Figura 8 - Hidrocefalia originada por uma estenose no aqueduto.	37
Figura 9 - Drenagem do LCR de um bebé prematuro com hidrocefalia congénita.	38
Figura 10 - Mapa simplificado de seroprevalência global para <i>T. gondii</i>	39
Figura 11 - Imagem duma Tomografia de coerência ótica de Domínio Espectral (SD-OCT), onde se pode observar uma lesão de coriorretinite numa doente de 13 anos causada por toxoplasmose congénita.	40
Figura 12 - Imagem de uma lesão de retina em um doente com coriorretinite por toxoplasmose adquirida no período pós-natal.	41

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Período de suscetibilidade à teratogénese para diferentes sistemas de órgãos.	8
Tabela 2 - Interpretação dos resultados da deteção de anticorpos específicos do tipo IgG e IgM em grávidas.	24
Tabela 3 - Medidas para prevenir a infeção primária por <i>T. gondii</i> durante a gravidez.	27
Tabela 4 - Protocolo de tratamento proposto para mulheres grávidas e recém-nascidos com suspeitas ou confirmação de infeção por <i>T. gondii</i> adquirida durante a gestação.....	31

Lista de Acrónimos

CID	Classificação Internacional de Doenças
CNCTH	Centro Neurocirúrgico e de Tratamento da Hidrocefalia
DHFR	Enzima di-hidrofolato redutase
DNT	Defeitos do Tubo Neural
ETV	Ventriculostomia Endoscópica
F	Família
VIH	Vírus de Imunodeficiência Humana
HGEAN	Hospital Geral Especializado Augusto Ngangula
HPDB	Hospital Pediátrico David Bernardino
GWC	Coeficiente de Godmann-Witiner
GRP	Gabinete de Relações Públicas
I	Isolado
IFA	Imunofluorescência
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
INEA	Instituto Nacional de Estatística de Angola
ILISA	Ensaio de Imunoabsorção Enzimático
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
LP	Lombo peritoneal
M	Múltiplo
MC	Malformação Congénita
MD	Microdeleção
MINSÁ	Ministério da Saúde de Angola
ND	Novo Dominante
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
RDC	República Democrática do Congo
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
S	Síndrome
SD-OCT	Tomografia de Coerência Ótica de Domínio Espetral
SIDA	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
SNC	Sistema Nervoso Central
T	Teratógeno
TAC	Tomografia Axial Computorizada
TC	Toxoplasmose Congénita
TO	Toxoplasmose Ocular
UBI	Universidade da Beira Interior
US	Ultra Sonografia
WFB	Bodies Forming Wall
VA	Ventriculoauricular
VDRL	Veneral Disease Research Laboratory
VPS	Shunt Ventriculoperitoneal

Capítulo 1

1. Introdução

Malformações congênitas (MC), defeitos congênitos, e anomalias cromossômicas, são termos utilizados para descrever defeitos do desenvolvimento presentes no momento do nascimento. O termo congênito vem do latim e significa *nascido com* (Ramos *et al.*, 2008). As MC constituem distúrbios de desenvolvimento que estão presentes no nascimento e que surgem no período embrionário, nas quais se englobam todas as alterações de ordem estrutural, funcional ou metabólica, que causam anomalias físicas ou mentais no indivíduo (Singh *et al.*, 2014; Golalipour *et al.*, 2013; Chen *et al.*, 2009). As MC podem ser diagnosticadas no nascimento ou no decorrer da infância. Podem ser classificadas de várias formas, as mais comuns são as formas como elas aparecem e o impacto que elas acarretam na pessoa afetada (isoladas ou associadas e de maior ou menor importância clínica) (Goldsmith *et al.*, 2018; WHO, 2014; kumar & Burton, 2008; Ramos *et al.*, 2008).

O genoma do óvulo fertilizado determina o desenvolvimento do embrião. Os genes normais direcionam para um desenvolvimento embrionário e fetal normal, mas numerosos genes normais podem sofrer alterações por várias causas e proporcionar um mau desenvolvimento embrionário e fetal que podem desencadear uma MC. Genes anormais podem ser formados por mutações na espermatogênese e ovogênese ou podem provir de um ou ambos progenitores e serem herdados pelos filhos e permanecerem por toda geração (Kallen, 2014).

Globalmente, a incidência de malformações congênitas mostrou variar de uma região geográfica para outra, afetando cerca de 3-7% de todos os recém-nascidos (Eke *et al.*, 2016). De acordo com o relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS), a prevalência das MC é aproximadamente de 3 milhões em cada ano e os tipos de MC variam de um país para outro e no mesmo país varia de uma região para outra. Isso deve-se à definição de MC aplicada; o método de diagnóstico, o tempo de observação, as condições socioeconômicas e as características da população em estudo (Shawky & Sadik, 2011).

As malformações na sua maioria são de causa desconhecida, representando 50-60% de todas MC, (Sumitha *et al.*, 2016) mas, daquelas malformações em que as causas são conhecidas destacam-se as anomalias cromossômicas (fatores genéticos), os teratógenos (fatores ambientais) que de forma conjunta constituem a herança multifatorial (Goldsmith *et al.*, 2018; Eke *et al.*, 2016; Golalipour *et al.*, 2013; Ramos *et al.*, 2008). Nas heranças multifatoriais interagem agentes de natureza ambiental e agentes de natureza genética (Eke *et al.*, 2016; Ramos *et al.*, 2008).

Os fatores genéticos (anomalias cromossômicas e mutações gênicas) correspondem a cerca de 25-50% do total de malformações (Eke *et al.*, 2016; Ramos *et al.*, 2008), enquanto que os fatores ambientais representam cerca de 10% de todas as malformações. Os fatores ambientais contemplam todos os agentes teratogênicos capazes de causar uma malformação, como agentes infecciosos maternos (parvovírus, citomegalovírus, herpes vírus, Zica vírus, varicela, rubéola, sífilis e toxoplasmose), agentes físicos como radiações eletromagnéticas e agentes químicos (fármacos, drogas, álcool e tabaco), (Liptak, 2018; Eke *et al.*, 2016; Chen *et al.*, 2009; Ramos *et al.*, 2008). Os teratógenos, as anomalias vasculares, os casos de oligodrâmnio e as doenças maternas (diabetes mellitus) contribuem com 3,2% dos casos (Ramos *et al.*, 2008). Os casamentos consanguíneos, raça ou etnia, idade materna e paterna avançada, a multiparidade e prematuridade, doenças metabólicas maternas (Diabetes mellitus, hipertensão arterial, hipotireoidismo), baixo nível de escolaridade, a falta de conhecimento sobre saúde reprodutiva e deficiente apoio familiar psicológico também foram relacionados como possíveis fatores de risco. (Eke *et al.*, 2016; Golalipour *et al.*, 2013; Chen *et al.*, 2009; Ramos *et al.*, 2008).

As MC podem desencadear abortos espontâneos e nados-mortos e são causas significativas, apesar de serem pouco reconhecidas, de incapacidade e mortalidade entre bebês e crianças com menos de 5 anos de idade. Podem ser fatais e causarem incapacidades a longo prazo, afetando o próprio indivíduo, a família, o sistema de saúde e a sociedade em geral (Shawky & Sadik, 2011; WHO, 2010). As estimativas indicam que no mundo 303.000 recém-nascidos morrem anualmente antes de atingirem as 4 semanas de vida. Em todo mundo, a morbidade e as incapacidades causadas pelas MCs são responsáveis por cerca de 276.000 mortes anuais de neonatos (Goldsmith *et al.*, 2018) No entanto, as mortes globais por MC nos últimos anos tem vindo a diminuir de 750,6 mil em 1990 para 632,1 mil em 2013 (DeSilva *et al.*, 2016; WHO, 2016).

Toxoplasma gondii (*T. gondii*) é um protozoário intracelular obrigatório que pertence ao filo *Apicomplexa*, classe *Sporozoa*, subclasse *Coccidiasina*, ordem *Eimeriorina*, família *Toxoplasmatidae*, sendo *T. gondii* o único da sua espécie (Hill & Dubey, 2016; Montoya & Liesenfeld, 2004). Trata-se de um patógeno oportunista cosmopolita cujo o reservatório natural é o gato. A doença causada por *T. gondii* denomina-se Toxoplasmose. O homem é infectado de forma acidental pela ingestão de águas e alimentos, principalmente carnes cruas ou mal cozinhadas infectados por oócitos deste parasita ou ainda pela transmissão vertical da mãe para o feto e por transplante de órgão e transfusões de sangue (Araujo *et al.*, 2018; Alvarado-Esquivel *et al.*, 2018; Hill & Dubey, 2016; Rudin *et al.*, 2016; Pittman e& Knoll, 2015; Cortina-Borja *et al.*, 2010; Dubey & Jones, 2008; Heckeroth & Weiss, 2000). As taxas de transmissão vertical variam de acordo com o progresso da gestação, sendo o último trimestre o de maior contágio (Filho *et al.*, 2013; Kaye, 2011).

As MC por *T. gondii* ocorrem durante a gestação principalmente em grávidas imunocomprometidas que contraem toxoplasmose durante a gestação. A infecção adquirida

durante a gravidez pode causar uma ampla gama de manifestações clínicas graves para o feto. Além disso, crianças infetadas na fase pré-natal, embora pareçam saudáveis ao nascer, podem desenvolver deficiências ao longo da vida (infância e adolescência), tal como, estrabismo, encefalites com convulsões, e pode apresentar a tríade de Sabin: microcefalia com hidrocefalia, coriorretinite, retardo mental e calcificação intracranianas (Alvarado-Esquivel *et al.*, 2018; Hill & Dubey, 2016; Mwambe *et al.*, 2013; Halonen & Weiss, 2013; Stillwaggon *et al.*, 2011; Dubey & Jones, 2008).

As taxas de seroprevalência da infeção a *T. gondii* variam de 4% a 85% em mulheres com idade fértil e /ou grávidas de diferentes regiões do mundo, incluindo áreas tropicais e subtropicais. Estas diferenças observadas nas populações de diferentes países, ou mesmo dentro do mesmo país, podem refletir as variações nas características geográficas e climáticas e os hábitos culturais e dietéticos da população dessas regiões entre outros fatores (Lobo *et al.*, 2017)

Em Angola não estão disponíveis estudos epidemiológicos da infeção por *T. gondii*, tanto na população em geral como em mulheres grávidas, dificultando o planeamento de políticas e estratégias em saúde.

Em Angola existem MC, nomeadamente tumores da espinha bífidas quísticas, microcefalia e principalmente hidrocefalia em crianças, uma infeção pré-natal considerada a segunda patologia mais prevalente no país, sendo a sua etiologia atribuída a fatores como infeções bacterianas, a hemorragia intracerebral, tumores intracranianos, traumatismos perinatais, não se podendo negligenciar o papel da Toxoplasmose como uma das causas possíveis de hidrocefalia. Os fatores predisponentes da infeção por *T. gondii* não estão completamente elucidados e o conhecimento sobre as fontes mais prováveis de infeção, fatores de risco que podem promover a transmissão de *T. gondii* numa determinada população constituem um requisito para o planeamento e implementação de estratégias efetivas de prevenção em grupos de risco, como mulheres grávidas não imunes e em indivíduos imunodeprimidos, particularmente aqueles com SIDA. É essencial a monitorização da seroprevalência de *T. gondii* em mulheres em idade fértil, não só para implementar medidas profiláticas em mulheres seronegativas, como também para promover e realizar um diagnóstico preciso e precoce de infeção aguda para a administração de tratamento eficaz que possa minimizar as lesões no feto.

O conhecimento da prevalência das MCs de modo geral e em particular as originadas por toxoplasmose, pode proporcionar maneiras de lidar com o sofrimento vivido pelas famílias quanto à alteração da qualidade de vida e as repercussões provocadas por essa condição crónica na sociedade. Desta forma, torna-se importante conhecer todos os aspetos referentes ao parasita principalmente no contexto de um país de baixa renda como é o caso de Angola, que tem um sistema de saúde que não contempla a pesquisa dos níveis de IgG e IgM nas consultas pré-natais para as infeções mais comuns e para infeções teratogénicas, incluindo rubéola, citomegalovírus e toxoplasmose, assim como a inexistência de um programa nacional de

vigilância epidemiológica de anomalias congênitas, que monitorize a prevalência dessas condições a nível da população de todo país, para que se possam desenvolver programas de prevenção e tratamento que visem melhorar a qualidade assistencial a todas as grávidas e pressupostamente a melhoria da qualidade de vida das populações. Sendo assim, este estudo tem como objetivos:

1.1. Objetivos

- □ Elaborar uma revisão bibliográfica sobre o ciclo de vida, transmissão da doença, diagnóstico, prevenção e abordagem terapêutica da toxoplasmose para servir como material de apoio para disciplina de Agentes Biológicos da Faculdade de Medicina de Malanje da Universidade Lueji Ya N'konde.
- □ Descrever as principais MC causada por *Toxoplasma gondii*, nomeadamente, hidrocefalia e coriorretinites.
- □ Contextualização da malformação congénita a *Toxoplasma gondii* em Angola.

Capítulo 2

2. Malformações congênitas e a sua classificação

As MC surgem como consequência de um desenvolvimento estrutural aberrante na embriogênese. Existem três períodos que dividem o desenvolvimento pré-natal (Tabela 1): O período de implantação ou embrionário vai desde a fertilização até ao final da 2ª semana de gravidez; o período embrionário, vai do início da 3ª semana até o final da 8ª semana de gravidez e o período fetal vai da 9ª semana até o nascimento do bebé. Após a fecundação ocorre a formação do zigoto que por sua vez dá origem ao blastocisto que possui células pluripotentes de rápida proliferação que se implantam no final da 2ª semana. A presença de agentes teratogênicos neste período pode ocasionar a morte do embrião ou então causar danos graves caso o embrião consiga sobreviver (Kumar & Burton, 2008).

A diferenciação do tecido primário e a formação de órgãos definitivos dão-se na fase embrionária. A formação da linha primitiva, notocórdio e as camadas germinativas, nas quais se originam todos os tecidos e órgãos desenvolvem-se nesta fase, que ocorre aproximadamente na 3ª semana da gravidez. Daí até a 8ª semana, todos os órgãos e aparelhos do corpo já começam a assumir a sua posição definitiva e o embrião começa a ganhar uma forma propriamente humana (Kumar & Burton, 2008). A maioria das MCs ocorrem neste período por dois grandes motivos: primeiro, porque todas as estruturas anatómicas interna e externa são formadas neste período; segundo porque neste período a vulnerabilidade do embrião aos agentes teratogénico é maior. Da 8ª semana a diante, o embrião e/ou feto caracteriza-se pelo crescimento corporal rápido e diferenciação tecidual de aparelhos ou sistemas de órgãos. Neste período os agentes teratogénicos ainda podem interferir no crescimento e desenvolvimento de órgãos como os olhos e o cérebro, mas com uma vulnerabilidade menor (DeSilva *et al.*, 2016; Kumar & Burton, 2008).

As alterações morfológicas ou estruturais e funcionais são detetáveis ao nascer ou depois de uma semana, meses ou anos (DeSilva *et al.*, 2016). As alterações morfológicas exibem um quadro clínico extraordinário que vão do dimorfismo leve altamente prevalente na população até malformações complexas de órgãos ou segmentos corporais extremamente raros. Estas MC podem apresentar-se de forma isolada ou associada, compondo síndromes de causas genéticas e/ou ambientais (Ramos *et al.*, 2008).

Tabela 1 - Período de suscetibilidade à teratogênese para diferentes sistemas de órgãos.

Pré-organogênese		Período embrionário (Semanas)					Período fetal (Semanas)							
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	20	38	
Desde a fecundação até a formação do disco bilaminar	Sistema Nervoso Central													
	Coração													
	Ouvido													
	Olhos													
	Membros Superiores													
	Membros Inferiores													
	Lábios													
	Maxilares													
	Palato													
	Genitais Externos													
Morte		Malformações maiores					Malformações menores e defeitos funcionais.							

2.1. Classificação geral das malformações congênitas

As MC podem ser classificadas de acordo com as alterações histológicas, nos mecanismos fisiopatológico ou nas consequências médicas e sociais.

2.1.1. Classificação de acordo com as alterações histológicas

Algumas malformações têm alterações bem definidas no desenvolvimento celular e no tecido subjacente, que podem ser observáveis por análises histológicas e na apresentação clínica. A compreensão destas análises pode ajudar a explicar a patogênese de várias MC comuns.

- **Aplasia:** É caracterizado pela falta de proliferação celular que por consequência causa a ausência de um órgão. Exemplo, agenesia renal;
- **Hipoplasia:** Caracteriza-se por uma deficiente proliferação, resultando em crescimento de um órgão. Exemplo, Hipoplasia pulmonar;
- **Hiperplasia:** Caracteriza-se por uma proliferação com crescimento excessiva das células de um órgão. Exemplo, hiperplasia prostática, hiperplasia de células escamosas etc.;
- **Displasia:** Indica uma organização celular anormal de um tipo específico de tecido em todo corpo. Exemplo, a síndrome de Marfan, displasia ectodérmica congênita e displasia esqueléticas (Kumar & Burton, 2008; Ramos *et al.*, 2008).

2.1.2. Classificação de acordo com os mecanismos fisiopatológicos.

De acordo com esta classificadas as MC podem ser distinguidas em três categorias, com base no estágio de desenvolvimento ao longo do qual acontecem as aberrações no desenvolvimento.

- **Malformações:** Uma malformação é um defeito estrutural de um órgão, parte de um órgão ou uma região do corpo que surge como consequência de um desenvolvimento intrínseco anormal. Ocorrem geralmente na 8ª semana da gravidez como resultado de um processo anormal na embriogênese, com exceção de algumas malformações do cérebro e dos maxilares que acontecem mais cedo. Exemplo, agenesia renal, defeito do tubo neural, síndrome de Down (Wenger *et al.*, 2014; Kumar & Burton, 2008; Ramos *et al.*, 2008)
- **Perturbação:** As perturbações surgem como consequência de quebras extrínsecas ou de uma interferência em um processo de desenvolvimento inicialmente normal, e a malformação resultante pode incluir um órgão, parte de um órgão ou uma região maior do corpo (Kumar & Burton, 2008). As ruturas ou disrupção entram nesta categoria e estas não são herdadas, mas os fatores hereditários aumentam a predisposição e podem influenciar o desenvolvimento de uma rutura. As ruturas acontecem como consequência de forças mecânicas, adesões de tecidos desnudados, hemorragia ou isquemia, e surgem durante ou após a organogênese. Exemplo, a síndrome de sequências de banda amniótica (Wenger *et al.*, 2014; Kumar & Burton, 2008; Ramos *et al.*, 2008).
- **Deformidades:** As deformidades surgem por forças mecânicas aberrantes que distorcem as estruturas normais. Geralmente acontecem após a organogênese e incluem tecidos do músculo esquelético. As deformidades são causadas por malformações estruturais do útero como por exemplo, miomas, gestações múltiplas, útero bicórneo e oligoidramnio (Wenger *et al.*, 2014; Kumar & Burton, 2008). As deformidades podem ser reversíveis após o nascimento, mas isso é dependente do tempo e da extensão da deformidade antes do nascimento. Assim sendo, tanto as ruturas quanto as deformidades afetam estruturas inicialmente formadas, sem malformações intrínsecas nos tecidos (Kumar & Burton, 2008).
- **Associação:** A associação é caracterizada por duas ou mais MC que acontecem juntas. As associações têm um baixo risco de recorrência e o prognóstico da mesma depende do número de malformações presentes e a gravidade de cada malformação subjacente existente no indivíduo sendo exemplo as malformações cardíacas, vertebrais, traqueoesofágicas, anais, renais e dos membros (Kumar & Burton, 2008).
- **Sequências:** O termo indica uma malformação primária única ou fatores mecânicos que desencadeiam uma variedade de eventos que ocasionam uma malformação múltipla dos sistemas de órgãos iguais ou subjacentes e/ou em áreas do corpo (Wenger *et al.*, 2014; Kumar & Burton, 2008) como por exemplo, a sequência de Potter na qual a agenesia renal é a malformação primária que leva a oligoidrâmnio, malformações dos

membros e hipoplasia pulmonar. O risco de recorrência das sequências é baixo e a etiologia das mesmas é desconhecida (Kumar & Burton, 2008).

- Complexos: Este termo é utilizado para descrever uma série de malformações estruturais que partilham uma região comum ou adjacente no período embrionário como é exemplo a microssomia hemifacial. Estas malformações são também conhecidas como malformações de campo politópico.

2.1.3. Classificação de acordo com as consequências clínicas

De acordo com esta classificação as MCs classificam-se em maiores ou menores.

Malformações maiores: são alterações estruturais que têm consequências sociais e estéticas significativas para o indivíduo afetado e requerem uma intervenção médica ou cirúrgica para a sua correção como por exemplo, defeitos do tubo neural, defeitos cardíacos, fendas oro faciais, hipospadias proximais, pé torto, sindactilias etc., (DeSilva *et al.*, 2016, WHO, CDC, *et al.*, 2015, WHO, 2014, Wenger *et al.*, 2014; Kumar & Burton, 2008; Ramos *et al.*, 2008). As malformações maiores podem ainda ser divididas em malformações letais ou graves. As malformações letais são responsáveis de 50% da mortalidade fetal ou morte antes dos 5 anos de idade e também é a causa principal de morbilidade e incapacidade por MC (Kumar & Burton, 2008; Ramos *et al.*, 2008). As malformações remanescentes sem intervenção médica são designadas de malformações graves.

Malformações menores: São alterações estruturais que representam pouco ou nenhuma repercussão de saúde significativa, têm consequências sociais e estéticas limitadas para o indivíduo afetado, não requerem de intervenção cirúrgica (DeSilva *et al.*, 2016; WHO, CDC, *et al.*, 2015; WHO, 2014; Wenger *et al.*, 2014; Kumar & Burton, 2008; Ramos *et al.*, 2008), como exemplo encontramos: A implantação baixa das orelhas, ausência do trago, fistula pré-auricular, hipoplasia das asas nasais, mamas extranumerárias, clinodactilias dos quintos dedos da mão, flexão dorsal do halux, sindactilia parcial entre o segundo e o terceiro dedo dos pés, manchas café-leite etc (Teresinha, 2017). As malformações menores são mais frequentes que as malformações maiores e aparecem em áreas de características complexas e variáveis. Exemplo, nas extremidades distais e face. Estas malformações são mais frequentes em bebés prematuros e bebés com atraso no crescimento intrauterino e quanto mais malformações menores um bebé tiver, maior é a probabilidade de ter uma malformação maior. Estima-se que os bebés com três ou mais defeitos menores têm uma probabilidade de 20-90% de terem uma malformação maior; os com dois defeitos menores têm 7-11% de probabilidades; os que apresentam um defeito menor têm 3-4% de probabilidade quando comparados com bebés sem malformações menores que têm uma probabilidade de 1-2% de uma malformação maior (Kumar & Burton, 2008).

2.1.4. Classificação etiológica das malformações congénitas

Esta classificação divide todas as MCs em oito categorias com base na etiologia:

- Cromossómica (C): Refere-se a desequilíbrios cromossómicos visíveis microscopicamente, como Síndrome de Down;
- Microdeleções (MD): refere-se a todas as malformações submicrométricas do cromossoma e nela estão incluídas as microdeleções, dissomia uniparental e mutações, tais como a deleção 15q11 (síndrome de Angerman ou Prader-Willi) e a deleção 22q11 (síndrome de DiGeorge);
- Teratogénica (T): como síndrome do alcoolismo fetal e infeção por citomegalovírus congénito;
- Novo dominante (ND): o termo refere-se a novas mutações dominantes, a síndrome de Apert e a dermatolisia são alguns exemplos;
- Família (F): distúrbios não incluídos como novo dominante da família, como síndrome do X frágil, esclerose tuberosa;
- Síndrome (S): refere-se a todas as síndromes não reconhecidas de causas não genéticas, como a síndrome de Kabuki;
- Isolados (I): refere-se a malformações não incluídas nas categorias mencionadas acima. Esta categoria está estratificada em três grandes categorias: primeiro, malformações estruturais externas, como lábio leporino ou gastrosquise; segundo, malformações estruturais internas, como defeitos cardíacos congénitos ou atresia intestinal; terceiro, malformação funcionais, como galactosemia ou enfermidade de Gaucher;
- Múltiplo (M): refere-se a malformações que afetam vários sistemas que não têm um diagnóstico unificado.

Este sistema de classificação permite que os casos sejam classificados apenas para uma das categorias (Kumar & Burton, 2008).

2.1.5. Classificação das malformações congénitas na CID-10

A Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas de Saúde (CID-10) desenvolveu recentemente uma nova forma de classificar as MCs. Esta forma encontra-se no seu manual da CID, capítulo XVII que trata das Malformações congénitas, deformidades e anomalias cromossómicas. Esta classificação permite efetuar o registo assim como uma adequada codificação das MCs.

Nesta nova forma, as malformações são agrupadas de acordo com maior ou menor extensão da zona afetada, na frequência e na complexidade em que se apresentam as malformações. Nela constam os seguintes agrupamentos:

- Malformações congénitas do sistema nervoso (Q00 - Q07);
- Malformações congénitas do olho, ouvido, face e do pescoço (Q10 - 18);
- Malformações congénitas do sistema circulatório (Q20 - Q28);
- Malformações congénitas do sistema respiratório (Q30 - Q34);
- Fenda labial e fenda palatina (Q35 - Q37);
- Malformações congénitas do sistema digestivo (Q38 - Q45);
- Malformações congénitas dos órgãos genitais (Q50 - Q56);
- Malformações congénitas do sistema urinário (Q60 - Q64);
- Malformações e deformidade congénitas do sistema osteomuscular (Q65 - Q79);
- Outras malformações congénitas (Q80 - Q89);
- Malformações congénitas não classificadas em outras partes (Q90 - Q99, WHO, 2008).

Capítulo 3

3. *Toxoplasma gondii*

3.1. Morfologia, Ciclo assexual e sexual de vida e transmissão

T. gondii é um protozoário intracelular obrigatório que pertence ao filo *Apicomplexa*, classe *Coccidia*, ordem *Eucoccidiorida*, família *Sarcocystidae*, a espécie do género *Toxoplasma* (Hill & Dubey, 2016; Montoya & Liesenfeld, 2004). O ciclo de vida deste protozoário ocorre nos *Felidae* (Gatos domésticos e outros) que constituem o hospedeiro definitivo e que excretam os oócitos no meio ambiente (Rudin *et al.*, 2016; Dubey & Jones, 2008; Montoya & Liesenfeld, 2004; Heckeroth & Weiss, 2000). O seu genoma é haplóide, exceto durante a divisão sexual em gatos e contém cerca de 8-107 pares de bases (Montoya & Liesenfeld, 2004). A transmissão de *T. gondii*, ocorre por via oral, através do consumo de carne malcozida, leite de cabra e de vaca infetada com quistos de bradizoítos, águas e solo contaminados com oocistos, pela transmissão vertical da mãe para o feto e por transplante de órgão e transfusões de sangue (Figura 1) (Araujo *et al.*, 2018; Alvarado-Esquivel *et al.*, 2018; Hill & Dubey, 2016; Rudin *et al.*, 2016, Pittman & Knoll, 2015; Cortina-Borja *et al.*, 2010; Dubey & Jones, 2008; Heckeroth & Weiss, 2000).

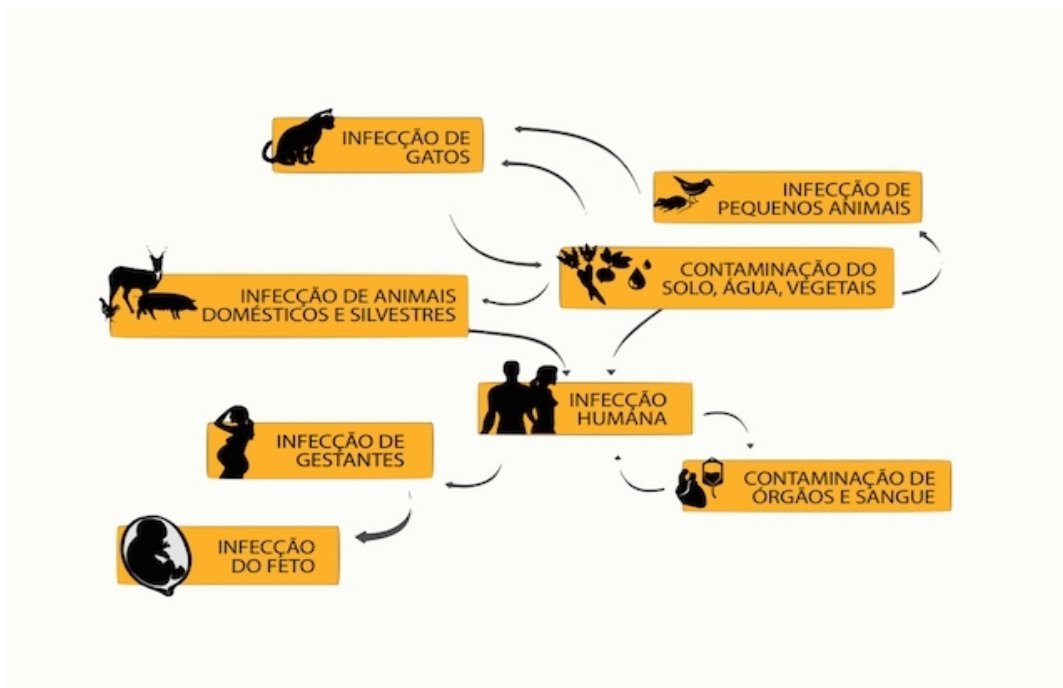


Figura 1 - Vias de transmissão de *T. gondii*. Fonte: Mitsuka-Breganó *et al.*, 2010.

3.1.1. Morfologia de *Toxoplasma gondii*

O nome *Toxoplasma* deriva da forma crescente do estadio de taquizoíto (Toxon= arco, plasma= forma). Existem 3 estadios infecciosos de *T. gondii*: Os taquizoítos, invasivos de divisão e multiplicação rápida, os bradizoítos de divisão lenta em quisto tecidual e os esporozoítos protegidos dentro de um oócito (Hill & Dubey, 2016). Esses estadios estão ligados num ciclo de vida complexo conforme ilustra na figura (Figura 5).

- **Taquizoítos**

O termo taquizoíto também conhecido por trofozoíto em grego, foi introduzido por Frenkel, (tachos = rápido do grego) para descrever o estadio de multiplicação rápida nas células do hospedeiro intermediário (Hill & Dubey, 2016; Dubey, 2008; Dubey e Speer, 1988) estando associada com a formação de um vacúolo parasitóforo que permite a evasão imunológica. Eles dividem-se em dois por um processo especializado denominado por endodiogénia (Dubey, 2008). O taquizoíto tem aproximadamente 2-4 µm de largura e 4-8 µm de comprimento e tem a forma ovoide semelhante a de um glóbulo vermelho (extremidade anterior conoidal e uma extremidade posterior arredondada (figura 2). (Hill & Dubey, 2016; Robert-Gangnerux & Dardé 2012; Montoya & Liesenfeld 2004)

Os taquizoítos exibem diferentes organelos e corpos de inclusão, tais como, microtúbulos subpelículaes, película, anéis apicais e polares, mitocôndrias, conoides, roptrias, micrópora, micronemas, retículo endoplasmático liso e rugoso, aparelho de Golgi, grânulos densos, grânulos de amilopectinas e um núcleo central com abundante cromatina e um nucléolo centralizado (Hill & Dubey, 2016). As micronemas dos taquizoítos são semelhantes a bastonetes que se estendem na extremidade anterior do parasita. As roptrias são estruturas excretoras de até 2,5 µm de comprimento localizados na parte anterior e se prolongam para o interior do conoide, saco labiríntico de até 1 µm de comprimento da extremidade posterior. No entanto, a real função destes organelos (conoide, roptrias, micrópora e micronemas) ainda é desconhecido, mas crê-se que estejam associadas à penetração na célula hospedeira e à criação de condições intracelulares favoráveis para o crescimento e desenvolvimento parasitário. Apesar de, não possuírem meios de locomoção como cílios, flagelos e pseudópodes, os taquizoítos movem-se deslizando, ondulando e girando (Hill & Dubey, 2016; Dubey & Speer, 1988).

Os taquizoítos entram em todas as células nucleadas por penetração ativa e formam um vacúolo citoplasmático ou parasitóforo na célula hospedeira, onde é protegido dos mecanismos de defesa do hospedeiro (Montoya & Liesenfeld, 2004). Multiplicam-se assexuadamente no interior das células hospedeiras por repetidas divisões na qual se formam duas progénies que se continuam a dividir até que a célula hospedeira se rompa causando a disseminação dos taquizoítos na corrente sanguínea infetando uma vasta gama de tecidos, como o sistema

nervoso central (SNC), musculo esquelético e cardíaco, olho e placenta. A invasão e multiplicação dos taquizoítos por todos os tecidos do corpo estimula uma resposta imunitária que faz com que os taquizoítos se transformem bradizoítos (Hill & Dubey, 2016; Blader *et al.*, 2015; Rorman *et al.*, 2006; Montoya & Liesenfeld, 2004).

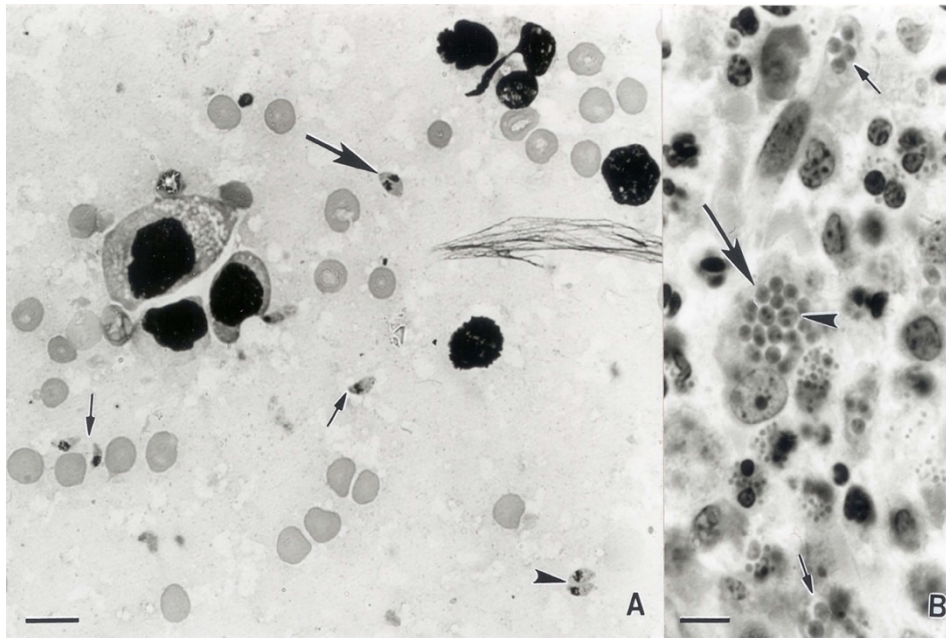


Figura 2 - Taquizoítos de *T. gondii*. A: Lâmina de tecido do pulmão, onde podemos observar taquizoítos isolados (setas pequenas), binucleadas (setas grandes) e em fase de divisão e multiplicação (Pontas de setas); B: secção de um nódulo linfático com taquizoítos em divisão dentro de um vacúolo parasitóforo (pontas de setas), agrupamento de taquizoítos (setas grandes) e pares de taquizoítos (setas pequenas). Fonte: Hill & Dubey, 2016.

- **Bradizoítos**

O termo bradizoíto é um termo que provém do grego (Brady = lento), foi introduzido por Frenkel em 1973 para descrever o estadio de multiplicação lenta de um quisto tecidual. (Dubey, 2008). Os bradizoítos resultam da conversão dos taquizoítos (Robert-Gagneux & Dardé, 2012), sendo os quistos teciduais dos bradizoítos esferoides (figura 3), e variando de tamanho de acordo com o tempo de vida e do tecido em que se alojam. Os quistos jovens podem ter um tamanho entre os 5 μm -10 μm e conter apenas dois bradizoítos e estes têm a forma esférica e localizam-se no cérebro. Os mais adultos têm 100 μm de tamanho, são alongados com localização intramuscular contendo centenas e milhares de bradizoítos compactados dentro da célula hospedeira (Alvarado-Esquivel *et al.*, 2018; Robert-Gagneux & Dardé, 2012; Montoya & Liesenfeld, 2004).

Os quistos teciduais têm como predileção os tecidos neurais e musculares (cérebro, olhos, musculo esquelético e cardíaco), mas também podem desenvolver-se em órgãos viscerais como pulmão, rins e fígado que quando intactos, os quistos, podem persistir por toda vida no

hospedeiro sem causar uma resposta inflamatória neste (Blader *et al.*, 2015; Robert-Gagneux & Dardé, 2012; Rorman *et al.*, 2006; Montoya & Liesenfeld, 2004).

Estruturalmente os bradizoítos diferem ligeiramente dos taquizoítos na localização do núcleo pois os bradizoítos têm o núcleo na extremidade posterior estando o núcleo dos taquizoítos mais centralizado. Os bradizoítos são mais delgados e mais resistentes à destruição por enzimas proteolíticas (Hill & Dubey, 2016), enquanto que os taquizoítos são muito sensíveis às condições ambientais e ao mesmo tempo às soluções ácidas de pepsinas gástricas do hospedeiro. Esta condição é contornada pela penetração através da mucosa e desta forma ganhar acesso a circulação sanguínea e linfática do hospedeiro antes de chegar ao estômago onde são mortos num período de tempo bastante curto de 2 horas (Heckeroth & Weiss, 2000).

A morte da célula hospedeira pode desencadear o rompimento da parede do quisto e consequentemente a libertação do bradizoíto (Robert-Gagneux & Dardé, 2012) e a transformação novamente em taquizoíto causando as manifestações clínicas da patologia (Montoya & Liesenfeld, 2004).

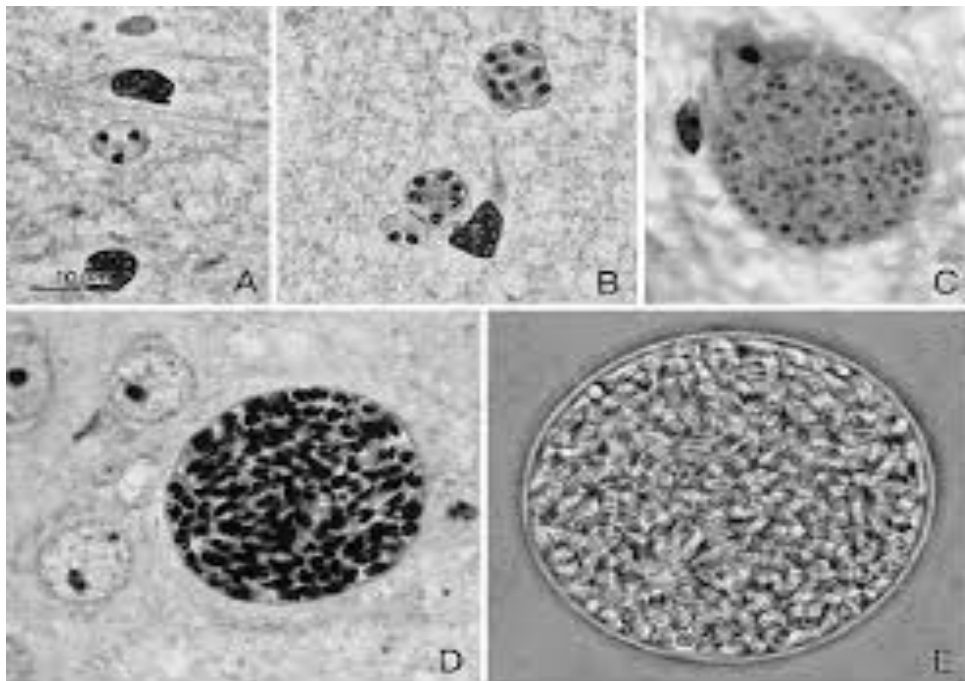


Figura 3 - Bradizoítos de *T. gondii* em quistos teciduais de diferentes tamanhos. A: três bradizoítos em quisto tecidual; B) três quistos teciduais com diferente número de bradizoítos no seu interior; C, D e E: abundantes bradizoítos em quistos teciduais. Fonte: Hill & Dubey, 2016.

- **Esporozoítos**

Os esporozoítos estão localizados em oócitos maduros. Estes oócitos são ovóides estruturalmente com aproximadamente 12 a 13 μm . Após a esporulação que ocorre entre o 1 e 21 dia, fica com dois esporocistos com quatro esporozoítos cada (figura 4). Estruturalmente a parede do oócito é conformada por múltiplas camadas extremamente resistentes que protegem o parasita de danos mecânicos e químicos, permitindo que o parasita sobreviva por longos períodos, mais de um ano, em ambientes húmidos (Robert-Gagneux & Dardé, 2012).

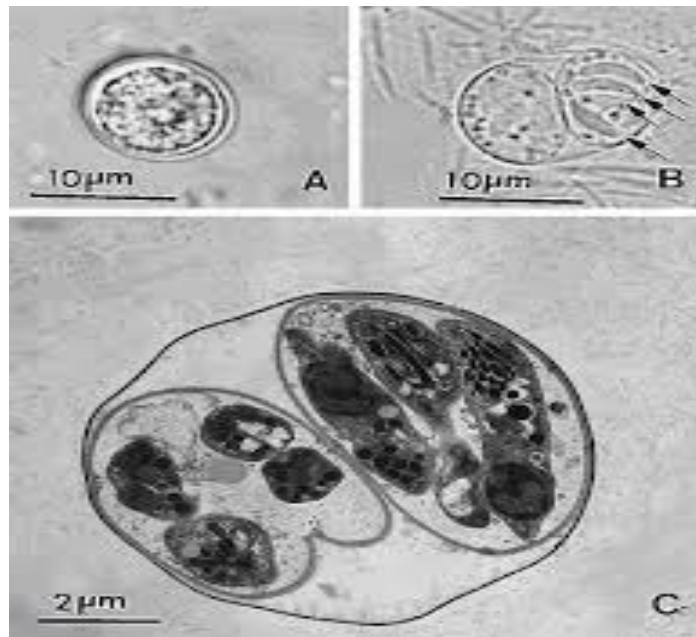


Figura 4 - Diferentes estadios de oócitos de *T. gondii*. A: oócito não esporulado; B: oócitos esporulados com dois esporocistos - as setas estão a indicar para cada um dos quatro esporozoítos; C: Oócito esporulado com dois esporocistos e quatro esporozoítos. Fonte: Hill & Dubey, 2016.

3.1.2.Ciclo assexuado e sexuado de *Toxoplasma gondii*

O ciclo de vida de *T. gondii* dá-se nos felídeos (Gatos selvagens e domésticos), que são o hospedeiro definitivo, onde ocorre o ciclo sexuado e assexuado. (Frimpong *et al.*, 2017).

O ciclo assexuado (esquizogonia) é exclusivo ao intestino dos felídeos, após a ingestão de qualquer uma das formas infecciosas (taquizoítos, bradizoítos ou quistos teciduais e esporozoítos) pelo gato. As paredes dos quistos teciduais são dissolvidas por enzimas proteolíticas no estômago e no intestino delgado, causando a libertação dos bradizoítos ou esporozoítos que invadem e penetram nas células do epitélio do intestino delgado dos felídeos diferenciando-se em cinco tipos de esquizontes assexuados estruturalmente distintos, denominados de A à E (figura 5) e inúmeras espécies de cada tipo desenvolvem-se em merozoítos (Hill & Dubey, 2016; Pittman & Knoll, 2015). Os esquizontes dos tipos D e E, libertados, sofrem uma proliferação e

replicação limitada de dois a quatro merozoito antes da gametogonia que corresponde no ciclo sexuado de *T. gondii*, onde os merozoitos se diferenciam em macrogametas (gametas femininas) e microgâmetas (gametas masculinos). (Hill & Dubey, 2016; Pittman & Knoll, 2015; Robert-Gangneux & Dardé, 2012).

Os macrogametas são esféricos contendo um núcleo central e quando maduros têm vários organelos como grânulos, micrósporos, retículo endoplasmático rugoso e retículo endoplasmático liso, abundantes mitocôndrias, vesículas e corpos formadores de parede (WFB tipo I e II). Os microgâmetas maduros têm uma forma ovoide a elipsoidal com um núcleo que se divide para produzir 10 à 21 núcleos na microgametogenese. Os microgâmetas possuem flagelos que permitem penetrar e fertilizar os macrogametas maduros para formar o zigoto. Após a fertilização, o WFB I e II desaparecem dando origem à parede do oócito em torno do zigoto. Os oócitos formados dentro dos enterócitos são libertados por rompimento da célula e excretados como formas não esporulados nas fezes de gato, ver figura 6 (Hill & Dubey, 2016)

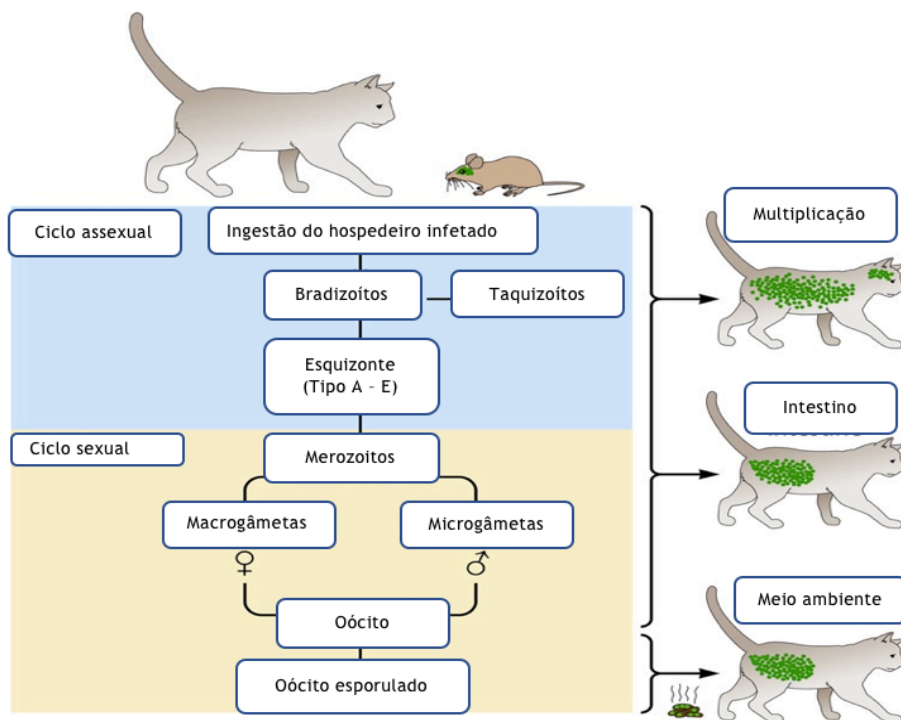


Figura 5 - Ciclo assexuado e sexuado de *T. gondii* no gato com os diferentes estádios desde a ingestão do hospedeiro intermediário infetado com o parasita até à formação de oócitos esporulados que são libertados no meio ambiente pelo gato. Fonte: Adaptada de Pittman e Knoll, 2015.

Os oócitos liberados nas fezes dos felídeos são resistentes ao meio ambiente possibilitando a maturação para oócitos esporulados infecciosos. A infecção nos gatos pode ocorrer através da ingestão de bradizoítos, taquizoítos e oócitos presentes nas presas (aves, ratos e carne contaminada) seguindo-se um período pré-latente (etapa de excreção de oócitos após a infecção

inicial) de 3 a 10 dias após a ingestão de quistos teciduais, 13 dias após a ingestão de taquizoítos e mais de 18 dias após a ingestão de oócitos (Hill & Dubey, 2016; Halonen & Weiss, 2013; Dubey, 2008).

3.1.3. Vias de transmissão de *Toxoplasma gondii*

As vias de transmissão deste parasita passam pela ingestão de oócitos esporulados, produtos do ciclo sexuado e a ingestão de bradizoítos ou quistos teciduais (Pittman & Knoll, 2015). A transmissão de *T. gondii* pode ocorrer por três vias principais: através do gato que ingere carne de hospedeiros contaminados, pela transmissão vertical e através dos carnívoros (Smith, 2009).

Os oócitos de *T. gondii* podem ser ingeridos a partir de água, alimentos (vegetais) e solo contaminados ou, a partir de quistos teciduais presentes na carne infetada, transfusão de sangue e transplante de órgãos ou ainda diretamente das fezes felinas (Frimpong *et al.*, 2017; Robert-Gangneux & Dardé, 2012; Cortina-Borja *et al.*, 2010). Os oócitos são possíveis fontes de infecção em herbívoros, como ovinos ou antílopes e também têm sido sugeridos na transmissão em ecossistemas marinhos. A ingestão de quistos teciduais na carne é um veículo essencial na transmissão *T. gondii* nos carnívoros através da carne produzida para o consumo humano em especial a carne de ovelha, porco, galinha e carne de caça (Smith, 2009).

No entanto, a transmissão via quisto tecidual versus oócitos numa determinada população é desconhecida (Robert-Gangneux & Dardé, 2012), uma vez que a carne de animais infetados pode receber um tratamento pós-colheita como, aquecimento, congelamento, salga ou bombeamento (injeção de água e solução à base de sal para retardar o crescimento microbiano) que podem tornar o parasita inactivo (Hill & Dubey, 2016). Os casos de surtos com uma origem bem conhecida são exceção. Existe o exemplo no Canadá de infecções congénitas em mulheres ligadas à ingestão de carne não cozida de Caribou, assim como o surto de toxoplasmose aguda associadas à ingestão de carne de porco crua na Coreia (Robert-Gangneux & Dardé, 2012). O risco associado ao tipo de carne (cordeiro, porco, vaca, galinhas etc.) varia de acordo com a realidade de cada país, ou seja, os hábitos alimentares de cada localidade e de acordo com a prevalência em animais produtores de carne. Num estudo multicêntrico na Europa, o consumo de carne foi estimado como responsável por 30 a 60% dos casos de infecção, ao passo que o contato com o solo representou 6 à 17% dos casos (Robert-Gangneux & Dardé, 2012). Nos Estados Unidos da América 50% da transmissão da infecção de *T. gondii* foi atribuída à transmissão por alimentos em especial a carne, e estimaram que o parasita causou 24% das mortes e 8% das hospitalizações. (Hill & Dubey, 2016; Stillwaggon *et al.*, 2011). Os quistos teciduais podem desenvolver-se a partir do 6º-7º dia após a infecção dos hospedeiros intermediários por ambos, oócitos ou quistos teciduais e persistirem durante a vida deste (Heckerth & Weiss, 2000). Mais, os oócitos podem também resistir a períodos de congelamento a -20°C e a temperatura de 37 a 50°C e demonstraram sobreviver por mais de 2 anos a uma temperatura ambiental de 4°C (Smith, 2009), o que provavelmente explica as altas prevalências

em países tropicais da América do Sul e África e em outros países que têm um clima temperado, como a França. O risco de infecção a *T. gondii* aumenta quando o clima é, quente e húmido, moderado e menos húmido (Robert-Gangneux & Dardé, 2012).

As infeções por contaminação de água e solo por oócitos é muito frequente uma vez que os oócitos podem permanecer por longos períodos de tempo na água resistindo a temperaturas moderadamente altas de congelamento, podendo ser morto por tratamentos químicos e físicos aplicados em estações de tratamento de água com cloro e ozono. O escoamento de água das regiões urbanas próximas às praias podem contaminar o mar e conseqüentemente contaminar várias espécies de moluscos e mexilhões, uma das mais evidentes formas de transmissão de *T. gondii* nos Estados Unidos da América (Hill & Dubey, 2016; Robert-Gangneux & Dardé, 2012). Estudos realizados demonstraram que os oócitos sobrevivem por um tempo máximo de 6 meses nas águas do mar, sugerindo que em ambiente marinho costeiro eles podem ser uma fonte de infecção via hospedeiros de transporte através de animais de sangue frio (Halonen & Weiss, 2013).

Por outro lado, o contato com solo contaminado de oócitos foi identificado como um fator de risco na transmissão de *T. gondii*. Num estudo multicêntrico europeu de casos controlo verificou-se que 6 à 17% das infeções primárias foram atribuídas a este fator de risco. Os oócitos no solo podem ser transmitidos mecanicamente por invertebrados, como moscas, baratas, escaravelhos e minhocas, que podem espalhar oócitos em alimentos para o consumo humano e animal. No Brasil cerca de 50% das crianças de 6 a 8 anos de idade têm anticorpos contra *T. gondii* ligados à ingestão de oócitos a partir de solo contaminado. (Hill & Dubey, 2016). A contaminação das águas e solo podem atuar como veículos de transmissão de oócitos para vegetais e frutas para o consumo humano, embora existam poucos dados para confirmar esta situação.

A transmissão vertical é uma das vias que origina a toxoplasmose congénita em humanos e em animais de sangue quente, com uma incidência de 1 em 1000/10 000 nados vivos em humanos (Hide *et al.*, 2009). Ela ocorre durante uma infecção aguda a *T. gondii* numa gestante em que os taquizoítos presentes no sangue passam para o feto através da placenta. A idade gestacional em que a gestante contrai a infecção é muito importante na frequência de transmissão e na gravidade da infecção congénita, ou seja, a transmissão é baixa (<20%) durante o primeiro semestre da gestação e aumenta para 80 a 90% no final da gestação (Frimpong *et al.*, 2017, Halonen & Weiss, 2013; Stillwaggon *et al.*, 2011; Buxton *et al.*, 2006; Heckerth & Weiss, 2000). Estudos feitos em animais como ratos (camundongo), ovelhas e vacas, mostram que a transmissão vertical pode causar abortos espontâneos e a infecção congénita pode reproduzir-se infetando descendentes congenitamente por pelo menos 10 gerações (Dubey, 2008; Hide *et al.*, 2009). Um estudo recente que mede as taxas de transmissão vertical em humanos usando a deteção do ADN do parasita por PCR a partir do tecido do cordão umbilical obtido no

nascimento, detetou taxas de transmissão de 19,8%. Em estudos com ovelhas e camundongos essa taxa foi de 65% (Halonen & Weiss, 2013, Hide *et al.* 2009).

A infecção por *Toxoplasma gondii*

A infecção por *T. gondii* denomina-se toxoplasmose. A infecção em humanos e animais apresenta manifestações clínicas variadas de acordo com o tempo e via de infecção (toxoplasmose aguda adquirida, toxoplasmose crónica e toxoplasmose congénita), que pode ir de infeções assintomáticas até infeções sintomáticas com complicações graves que atentam a vida da pessoa.

3.1.4. Toxoplasmose aguda adquirida

As infeções agudas adquiridas são assintomáticas em pelo menos 80% dos indivíduos com sistema imunológico competente. Nos que apresentam com sintomas clínicos, salienta-se um aumento dos gânglios linfáticos da região da cabeça e do pescoço, podendo também ocorrer um aumento de nódulos linfáticos axilares, inguinais, mesentéricos e retroperitoneais. A linfadenopatia é a forma clínica mais frequente em humanos e pode estar associada a febre, fadiga, dor muscular, dor de garganta, dor de cabeça, erupção cutânea e hepatoesplenomegalia (Hill & Dubey, 2016; Halonen & Weiss, 2013). A infecção aguda é autolimitada e tem um bom prognóstico após 2 a 3 semanas de infecção, momento em que os taquizoítos se transformam em bradizoítos de forma a escaparem do sistema imunológico, quando este é eficiente, alojando-se nos tecidos musculares e neuronais do hospedeiro onde podem permanecer durante anos (Halonen & Weiss, 2013).

3.1.5. Toxoplasmose crónica

A infecção crónica é tipicamente assintomática. Os bradizoítos são localizados em quistos teciduais no tecido muscular e neuronal. Na presença de fatores que causam depressão do sistema imunológico (corticosteroides, VIH, LES, gravidez, recetores de transplante de órgãos, doentes com neoplasia maligna etc.), pode ocorrer reativação da infecção latente no cérebro, músculos e outros locais. A reativação no cérebro ocorre com maior frequência em doentes imunodeprimidos, onde os bradizoítos são reconvertidos em taquizoítos, originando um quadro de encefalite necrosante que pode ser fatal (Hill & Dubey, 2016; Halonen & Weiss, 2013). A encefalites são a manifestação mais grave em imunodeprimidos (Frimpong *et al.*, 2017). Ela pode cursar cefaleias, desorientação, sonolência, hemiparesia, alterações reflexas, convulsões e coma (Hill & Dubey, 2016).

3.1.6. Toxoplasmose congênita

A toxoplasmose congênita é consequência de uma infecção por transmissão vertical de uma mulher imunocompetente que adquiriu a infecção primária durante a gestação (Stillwaggon *et al.*, 2011, Heckeroth & Weiss, 2000). A infecção materna adquirida antes da gestação representa pouco ou nenhum risco para o feto, exceto em mulheres infetadas nos 3 meses antecedentes à gestação (Stillwaggon *et al.*, 2011; Montoya & Liesenfeld, 2004). No entanto, este mecanismo de transmissão vertical ainda não é bem compreendido. Pensa-se que a primo-infecção da mulher grávida acontece através de uma parasitose temporária que resulta numa invasão, multiplicação e proliferação de taquizoítos no interior das células placentárias (Heckeroth & Weiss, 2000). Alguns estudos clínicos sugerem que *T. gondii* pode permanecer observável 4 a 16 semanas na placenta antes de ser transmitido para o feto, e eventualmente alguns destes trofozoítos podem atravessar a barreira placentária e entrar em contato com a circulação fetal ou tecidos fetais (Stillwaggon *et al.*, 2011; Heckeroth & Weiss, 2000).

O risco de transmissão de *T. gondii* durante a gravidez aumenta com o decurso da gravidez, sendo de aproximadamente 14-15% no primeiro trimestre, 30% no segundo trimestre e 59-60% no terceiro trimestre (Di Mario *et al.*, 2009; Heckeroth & Weiss, 2000), ou seja, a taxa de transmissão vertical aumenta para mais de 90% nas últimas semanas, enquanto que nas primeiras 6 semanas após a concepção, a taxa de transmissão é inferior a 2% (Halonen & Weiss, 2013; Heckeroth & Weiss, 2000).

A maioria dos recém-nascidos infetados são assintomáticos (70-90%) ao nascimento (Rorman *et al.*, 2006). As manifestações clínicas quando presentes, são geralmente inespecíficas: prematuridade, erupções cutâneas, trombocitopenia, icterícia, hepatoesplenomegalia, anemia, leucopenia ou leucocitose (Stillwaggon *et al.*, 2011; Halonen & Weiss, 2013).

A gravidade das lesões fetais e as manifestações dependem de vários fatores e são inversamente proporcionais ao tempo da gestação, do momento em que se verifica a infecção materna, da defesa imunológica da gestante durante a parasitemia, do número e da virulência dos parasitas transmitidos ao feto e a idade do feto no momento da transmissão (Menzies *et al.*, 2008; Lopes *et al.*, 2007). Assim, a maior frequência das anomalias graves no nascimento é observada em crianças cuja a mãe adquiriu a infecção por *T. gondii* entre a 10^a e a 24^a semana de gestação (Stillwaggon *et al.*, 2011; Heckeroth & Weiss, 2000).

Estas anomalias graves podem ocorrer um mês após o nascimento e deixam sequelas como a tríada clássica (hidrocefalia, calcificações intracranianas, coriorretinite), microcefalia, estrabismo e atraso psicomotor ou mental, convulsões e dificuldades de aprendizagem que podem manifestarem-se na infância ou na adolescência (Alvarado-Esquível *et al.*, 2018; Hill & Dubey, 2016; Mwambe *et al.*, 2013; Halonen & Weiss, 2013; Stillwaggon *et al.*, 2011; Dubey &

Jones; 2008, Rorman *et al.*, 2006; Kravetz *et al.*, 2005; Montoya & Liesenfeld, 2004). Estas anomalias graves são raras na infância, ocorrem em 5% dos casos de TC.

As lesões oculares e intracranianas são frequentes, sendo observadas em 20-30% dos casos aos 3 anos de idade (Di Mário *et al.*, 2009). A coriorretinite é a sequela mais prevalente (Rorman *et al.*, 2006).

3.2. Diagnóstico da infecção por *Toxoplasma gondii*

A detecção de *T. gondii* em doentes imunocompetentes e mulheres grávidas é baseado no estudo serológico (detecção dos anticorpos específicos). A avaliação clínica é difícil devido ao fato de a infecção ser, na maioria das vezes, assintomática e quando presente, os sintomas são discretos, tornando o diagnóstico laboratorial a forma mais segura de diagnóstico da infecção materna (Filho *et al.*, 2013).

A infecção materna constitui um grande fator de risco para o feto, requerendo o diagnóstico urgente e preciso para implementação das medidas preventivas e tratamento (Oz, 2017). A determinação do período em que a infecção ocorreu na gestante é importante pois a infecção antes da concepção apresenta baixo risco de transmissão fetal, diferente de quando a infecção materna ocorre durante a gravidez (Mitsuka-Breganó *et al.*, 2010). O rastreio serológico mensal no início da gravidez é de maior importância porque permite a promoção e prevenção primária da toxoplasmose em mulheres seronegativas, visto que hábitos alimentares, convívio com gatos e práticas de higiene estão associados aos fatores de risco (Frimpong *et al.*, 2017; Yobi *et al.*, 2014). Em alguns países como Austrália, França, Itália, Portugal e Uruguai o despiste serológico mensal é sistematicamente realizado na grávida. Em outros países como Suíça, Bélgica e Alemanha é realizado um programa de despiste limitado. Na Europa, América do Norte e América do Sul, o despiste neonatal da toxoplasmose é realizado em mais de dois milhões de mulheres e bebês anualmente (Oz, 201; Oz, 2017).

Em Angola não se realizam despistes serológicos sistemáticos da toxoplasmose em grávidas sendo três os motivos para tal: primeiro porque no caderno da grávida não consta a pesquisa serológica da toxoplasmose; segundo porque na maioria dos hospitais da rede pública os laboratórios não têm capacidade de resposta para este despiste e o terceiro motivo é a inexistência de programas de promoção, prevenção, rastreio materno e neonatal de toxoplasmose por parte do Ministério da Saúde de Angola (MINSa).

A infecção por *T. gondii* pode ser diagnosticada por meio de testes serológicos que detetam os anticorpos anti *-T. gondii*, como: teste de Sabin-Feldman, teste de hemaglutinação indireta, teste de aglutinação direta, técnicas de Imunofluorescência (IFA), e teste de ensaio

imunoabsorvente enzimático (ELISA). Existem ainda testes de detecção direta do parasita como a detecção de ADN por PCR, exames histológicos, isolamento do organismo e análise de imagens (Oz, 2017).

Os métodos indiretos, baseados na pesquisa de anticorpos específicos anti-*T. gondii*, IgG e IgM, são os mais utilizados para o diagnóstico da toxoplasmose. (Kamal *et al.*, 2015; Oz, 2014; Lopes *et al.*, 2007). A detecção de anticorpos específicos do tipo IgM permitem estabelecer a cronologia da infecção o que é importante durante a gravidez e na infecção congénita, pois é a primeira classe de anticorpos que aparece e não atravessa a placenta. Por sua vez níveis elevados de anticorpos do tipo IgG específicos, podem indicar que o indivíduo já tinha sido infetado previamente ou então que ocorreu uma reativação (Oz, 2017; Lopes *et al.*, 2007). A detecção de anticorpos do tipo IgG com ausência de anticorpos específicos do tipo IgM (Tabela. 2) indica uma infecção que ocorreu pelo menos há seis meses antes (Mitsuka-Breganó *et al.*, 2010). Contudo, estes anticorpos (IgG) não permitem por si só a distinção entre uma infecção recente de uma infecção adquirida a muito tempo atrás (Lopes *et al.*, 2007).

Tabela 2 - Interpretação dos resultados da detecção de anticorpos específicos do tipo IgG e IgM em grávidas. Fonte: Adaptado de Montoya & Remington, 2008, Lopes *et al.*, 2007.

Resultados de IgG / IgM	Interpretação	Procedimento
IgG -/IgM -	Não há evidência serológica de infecção. Risco de contaminação fetal, mas só se a primoinfecção foi adquirida durante a gravidez.	Seguimento da gestação para detecção de eventual seroconversão.
IgG +/-IgM -	<18 semanas de gestação - primoinfecção antes da gravidez. Risco de TC nulo a menos que a gestante seja imunocomprometida. ≥18 semanas de gestação - é difícil estabelecer se a primoinfecção ocorreu antes ou durante a gravidez.	<18 semanas de gestação - não é necessária qualquer outra ação ≥18 semanas de gestação - tentar obter resultados de testes serológicos anteriores, incluindo pré-concepcionais.
IgG-/IgM+ou IgM±	Repetir testes em 1 a 3 semanas.	Se repetição der IgG-/IgM+ou IgM± significa que o resultado não tem significado clínico - proceder de igual modo a IgG -/IgM -. Se repetição der IgG+/IgM+ou IgM± significa que ocorreu

		seroconversão. Infecção adquirida durante a gravidez e rico de TC. O tratamento deve ser iniciado. Deve ser considerada a deteção de ADN por PCR no líquido amniótico às 18 semanas ou o mais cedo possível. Deve ser realizado Ultrassom fetal.
IgG +/-IgM + ou IgM±	O soro deve ser enviado para laboratórios de referência para testes confirmatórios.	Perceber a cronologia da infecção.

A deteção de anticorpos IgM específicos podem ajudar a determinar se a infecção é recente ou não. No entanto, estes anticorpos podem persistir durante meses ou até anos após uma infecção aguda (Mitsuka-Breganó *et al.*, 2010; Montoya & Remington, 2008; Lopes *et al.*, 2007). Por este fato, o uso deste método é limitado, porque não é possível determinar se o doente tem uma infecção aguda que coloca o feto em risco, ou uma infecção que ocorreu há meses atrás. Um resultado de IgM positivo deve ser confirmado num laboratório de referência para determinar o tempo decorrido desde o início da infecção. Essa avaliação pode ser realizada através da medição dos níveis de avidéz dos anticorpos do tipo IgG ou através do perfil serológico reação de Sabin-Feldman. (Montoya & Remington, 2008; Lopes *et al.*, 2007).

O teste de avidéz dos anticorpos IgG baseia-se na maior força de ligações iónicas entre antigénio e anticorpo nas infeções mais antigas, quando comparada com infeções recentes (Lopes *et al.*, 2007). A presença de níveis aumentados de avidéz indica uma infecção ocorrida há mais de 16 semanas. (Mitsuka-Breganó *et al.*, 2010; Lopes *et al.*, 2007). Um teste de avidéz com níveis elevados no segundo e terceiro trimestre acompanhado de um teste de anticorpo IgM na mulher grávida nas primeiras 12-16 semanas, não representa riscos para o feto (Lopes *et al.*, 2007). É necessário ter em conta que, uma avidéz baixa ou equívoca pode persistir por vários meses ou mesmo anos após a primoinfecção. Por este motivo, é necessário a utilização de outras técnicas para determinar se a infecção foi adquirida recentemente ou não. (Montoya & Remington, 2008; Lopes *et al.*, 2007). O estudo de Lobo *et al.*, 2016, em 155 e 300 amostras de soro de mulheres grávidas de Lisboa (Portugal) e Luanda (Angola), respetivamente revelou a presença de anticorpos IgM e IgG em 21,9% de gestantes de Lisboa e em 27,3 % de gestantes de Luanda. As grávidas seronegativas e como tal suscetíveis a uma infecção por *T. gondii*, necessitam de um acompanhamento serológico periódico até o momento do parto para descartar a seroconversão materna e os riscos de infecção neonatal (Lopes *et al.*, 2007). Uma vez diagnosticada a infecção aguda por *T. gondii* na grávida, deve ser iniciado o tratamento da grávida com espiramicina para prevenir a transmissão fetal e realizar-se a deteção de ADN do parasita por PCR no líquido

amniótico (LA) e sangue da placenta para confirmar o diagnóstico efetivo da transmissão intrauterina (Oz, 2014; Avelino *et al.*, 2014; Halonen & Weiss, 2013). A amplificação do ácido desoxirribonucleico (ADN) do LA utilizando a técnica de PCR é a forma mais fiável de diagnóstico pré-natal e geralmente é realizada na 4^a - 6^a semana após a aquisição da infecção materna sendo ideal a sua realização na 18 semana da gestação (Filho *et al.*, 2013; Stillwaggon *et al.*, 2011; Montoya & Remington, 2008; Lopes *et al.*, 2007). Estudos recentes mostraram uma sensibilidade e uma especificidade da deteção de ADN por PCR de 92,9% e 94,4% nas amostras de LA, respetivamente com um valor preditivo negativo de 88-98,5% e um valor preditivo positivo de 76,5- 100% (Filho *et al.*, 2013; Montoya & Remington, 2008). A sensibilidade é maior quando a infecção materna ocorre entre a 17^a e a 21^a semanas (Oz, 2017; Oz, 2014; Filho *et al.*, 2013; Halonen & Weiss, 2013; Mitsuka-Breganó *et al.*, 2010; Montoya & Remington, 2008). A sensibilidade desta técnica utilizando como amostra o sangue da placenta é de 99% e a especificidade de 52% (Filho *et al.*, 2013). A sensibilidade da PCR varia com a escolha do gene alvo sendo o gene B1 o gene alvo mais utilizado para a deteção de *T. gondii*, seguindo-se o gene P30, também conhecido como SAG1, que codifica um antígeno de superfície. Outro alvo é o ácido desoxirribonucleico (ADN) ribossomal 18S (Halonen & Weiss, 2013; Meroni & Genco, 2008; Lopes *et al.*, 2007).

A ecografia é recomendada para mulheres grávidas com suspeitas de infecção aguda adquirida durante a gestação ou pouco antes da conceção. A ecografia pode revelar a presença de anomalias fetais como hidrocefalia, calcificações intracranianas ou intra-hepáticas, ascite e esplenomegalia (Mitsuka-Breganó *et al.*, 2010; Montoya & Remington, 2008). Na ausência da deteção de ADN para realização do diagnóstico fetal, deve-se realizar o tratamento com pirimetamina e sulfadiazina a partir das 18 semanas da gestação para evitar a transmissão fetal ou toxoplasmose congénita (Mitsuka-Breganó *et al.*, 2010).

3.3. Prevenção da toxoplasmose

A prevenção da infecção por *T. gondii*, requer a adoção de bons hábitos e estilo de vida que visam a implementação de medidas preventivas primárias e secundárias.

3.3.1. Prevenção primária

Este é o tipo de prevenção que deve merecer uma atenção especial quer na divulgação de conteúdos e investimento que consistam na prevenção da infecção materna. Ela baseia-se na educação sanitária e em programas de saúde pública que fazem recomendações de como evitar a infecção por *T. gondii*, direcionados as mulheres que planeiam engravidar e a grávidas não imunizadas (Tabela 3). Garcia-Méric *et al.*, 2010; Montoya & Remington, 2008; Lopes *et al.*, 2007).

Tabela 3 - Medidas para prevenir a infecção primária por *T. gondii* durante a gravidez. Fonte: Adaptado de Avelino *et al.*, 2014; Montoya & Remington, 2008; Lopes *et al.*, 2007.

Prevenção Primária da infecção por <i>T. gondii</i>
<ul style="list-style-type: none">✓ Cozinhar bem a carne de qualquer animal principalmente (carne de vaca, carneiro, porco, frango) em toda a espessura a uma temperatura de 67°C devendo-se evitar a prova da carne durante o cozimento e ou tempero.✓ Evitar cozinhar carne no micro-ondas.✓ Evitar o consumo de carne fumada ou marinada (como caça).✓ Evitar o consumo de água não fervida ou clorada.✓ As mulheres grávidas devem evitar o contato com gatos, solo e carne crua.✓ Ao preparar as refeições: lavar cuidadosamente as frutas, vegetais e plantas aromáticas, especialmente se forem de terra ou ingeridas cruas (rabanete, salada, morangos, cogumelos).✓ Quando comer fora de casa: evitar vegetais crus preferindo vegetais cozidos; consumir apenas carne bem cozida.✓ Lavar as mãos com água e sabão depois de:<ul style="list-style-type: none">- Manusear carne crua, vegetais crus.- Contatar com solo ou jardim sem luvas - antes de cada refeição.✓ Lavar com água e sabão as tabuas de corte, topo de pia, facas e outros utensílios que entrem em contato com a carne crua.✓ Usar luvas para jardinagem ou para contato com o solo.✓ Fazer com que a caixa de areia do gato seja esvaziada ou lavada diariamente com água a ferver por outra pessoa ou use luvas.✓ Prestar especial atenção aos gatos jovens, especialmente se eles caçarem, e gatos vadios.✓ Proteger os alimentos das moscas, baratas e ratos.✓ Congelar os alimentos de origem animal a temperaturas abaixo de -13°C.

Em 1994, a Bélgica reduziu as taxas da seroconversão por *T. gondii* para 63%, através das medidas educacionais pré-concepcionais incorporadas nos cuidados obstétricos de rotina. Estudos realizados nos Estados Unidos da América provaram que, mães que dão à luz bebês infetados congenitamente desconheciam os fatores de risco da infecção materna por *T. gondii*, tudo porque as medidas educativas não foram eficazes (Stillwaggon *et al.*, 2011). As medidas educativas devem estar sob a forma escrita (revistas, livros, panfletos), com ilustrações variadas, disponíveis em diferentes idiomas e integradas nos programas de consultas pré-natais existentes (Montoya & Remington, 2008). É da responsabilidade das instâncias que elaboram as políticas de saúde públicas e dos médicos em educar as mulheres grávidas e as que pretendem engravidar, no que concerne às medidas preventivas.

3.3.2. Prevenção secundária

Esta prevenção tem como objetivos o despiste da aquisição da infecção por *T. gondii* durante a gestação, de forma a iniciar a terapêutica o mais precocemente possível para reduzir o risco de transmissão materno-fetal. Caso a transmissão ocorra e for detetada por testes pré-natais, submeter a grávida a terapêutica antibiótica a fim de reduzir a transmissão e as sequelas. Caso

sejam detetadas sequelas ou anomalias graves numa ecografia, pode realizar-se a interrupção da gravidez (Figura 6) (Garcia-Méric *et al.*, 2010; Montoya & Remington, 2008; Foulon *et al.*, 2000). Estudos realizados, provaram que o tratamento da mulher grávida com infeção aguda por *T. gondii* é eficaz em 60% no bloqueio da transmissão materno-fetal (Stillwaggon *et al.*, 2011).

A realização de programas de despiste serológico regular (mensal na França) ou trimestral (na maioria dos outros países) permite determinar o estado imunológico das gestantes suscetíveis durante a primeira consulta pré-natal e o diagnóstico precoce da infeção aguda durante a gravidez. Estes testes serológicos devem ser repetidos no segundo e terceiro trimestre de gestação de forma a confirmar o estado fetal (Foulon *et al.*, 2000).

Em alguns países da Europa como a França, Austrália e Bélgica o despiste é obrigatório. Na Alemanha, Suíça, Itália, Dinamarca, Portugal e Polónia o despiste é praticado, mas não é obrigatório. Em países da América como Uruguai, Brasil e alguns estados dos Estados Unidos da América (Massachusetts e New Hampshire) são estabelecidos programas de despiste pré-natal e neonatal destinados a detetar precocemente a primoinfeção materna com *T. gondii* durante a gravidez ou a detetar a infeção pré-natal em recém-nascidos (Rudin *et al.*, 2016; Hill & Dubey; 2016, Oz, 2014; Stillwaggon *et al.*, 2011; Heckerroth & Weiss, 2000; Foulon *et al.*, 2000). Apesar destes programas não serem padronizados e variarem de acordo com as características demográficas de cada país, eles demonstraram melhorar significativamente a redução da toxoplasmose congénita, assim como, forneceram dados inestimáveis sobre a epidemiologia da infeção causada por *T. gondii* (Stillwaggon *et al.*, 2011; Heckerroth & Weiss, 2000).

3.4. Tratamento da toxoplasmose

O tratamento precoce da Toxoplasmose durante o período pré-natal e neonatal, demonstrou reduzir a gravidade dos sintomas da infeção congénita na maioria dos casos, quando o tratamento é introduzido no início da gestação (Stillwaggon *et al.*, 2011; Heckerroth & Weiss, 2000). Por exemplo, na França, Canadá, América Latina e Europa o tratamento com espiramicina é iniciado após o diagnóstico da infeção materna no início da gestação. Esta prática demonstrou reduzir a frequência da transmissão vertical e consequentemente a redução da infeção congénita até 60%. (Oz, 2014; Stillwaggon *et al.*, 2011; Montoya & Rosso, 2005). No entanto, vários estudos sugerem que a espiramicina é mais eficaz quando é administrada logo após a seroconversão materna ou seja, antes das 18 semanas de gestação (Stillwaggon *et al.*, 2011) e parece que a sua capacidade de reduzir a transmissão vertical diminui de forma significativa no final do segundo e terceiro trimestre (Montoya & Rosso, 2005). Independentemente desta ineficácia no segundo e terceiro trimestre, deve ser administrada até ao parto e só deve ser suspensa quando o diagnóstico da infeção fetal for altamente suspeito

ou confirmado pela pesquisa de ADN no LA (Halonen & Weiss, 2013; Montoya & Rosso, 2005). Se o diagnóstico pré-natal por pesquisa de ADN no LA for negativo, a espiramicina é continuada durante toda gestação (Montoya & Rosso, 2005). Um diagnóstico pré-natal negativo não exclui uma infecção fetal, a PCR pode dar um resultado falso negativo devido à passagem transplacentária retardada de *T. gondii* (Garcia-Méric *et al.*, 2010).

A eficiência da espiramicina em prevenir a toxoplasmose congénita (TC) constitui um assunto controverso. Contudo, ainda é administrado com fins preventivos até que surjam evidências conclusivas (Montoya & Remington, 2008). Num estudo realizado em 542 grávidas em que foi administrada a espiramicina nas que apresentavam infecção aguda a *T. gondii* (388 mulheres receberam tratamento e 154 não receberam tratamento), a percentagem de crianças sem infecção pré-natal aumentou de 39 para 77% e a percentagem de crianças com toxoplasmose congénita grave ou morte intrauterina diminuiu de 11 para 1% (Heckeroth & Weiss, 2000). Em um outro estudo de coorte prospetivo realizado no Brasil sobre mulheres com infecção aguda tratadas versus mulheres não tratadas com espiramicina, demonstrou que 58% dos recém-nascidos de mães tratados com espiramicina não possuíam infecção por *T. gondii* por oposição aos 73% de recém-nascidos de mulheres grávidas não tratadas que apresentaram infecção congénita a *T. gondii* (Oz, 2017; Oz, 2014; Avelino *et al.*, 2014).

A espiramicina é um antibiótico que pertence à classe dos macrólidos, a sua utilização em indivíduos com transtornos gastrointestinais deve ser muito bem controlada, pois ela pode causar reações alérgicas (erupções cutâneas que podem ir de leves a graves). A espiramicina é administrada por via oral na dose de 1g (ou 3 milhões de U) três vezes ao dia com uma dose máxima de 3g/d (9 milhões de U) (Montoya & Remington, 2008; Montoya & Rosso, 2005).

Se a infecção fetal for confirmada por um resultado positivo de deteção de ADN no LA às 18 semanas de gestação, durante o terceiro trimestre da gestação ou quando forem comprovadas anomalias fetais compatíveis com toxoplasmose congénita por exame de ecografia, está indicado o tratamento com pirimetamina, sulfadiazina e ácido fólico recomendando-se a suspensão da espiramicina (Figura 6) (Halonen & Weiss, 2013; Stillwaggon *et al.*, 2011; Garcia-Méric *et al.*, 2010; Montoya & Remington, 2008; Montoya & Rosso, 2005). Alguns estudos recomendam o tratamento com pirimetamina, sulfadiazina e ácido fólico nas infeções maternas que ocorrem após 30 semanas independentemente do resultado da deteção de ADN no LA, devido às altas taxas de transmissão materno-fetal nesta idade gestacional (Oz, 2017; Oz, 2014; Garcia-Méric *et al.*, 2010). Estes fármacos atravessam a barreira placentária e têm uma ação sinérgica com o parasita, mas não são eficazes nas formas de quistos (Garcia-Méric *et al.*, 2010).

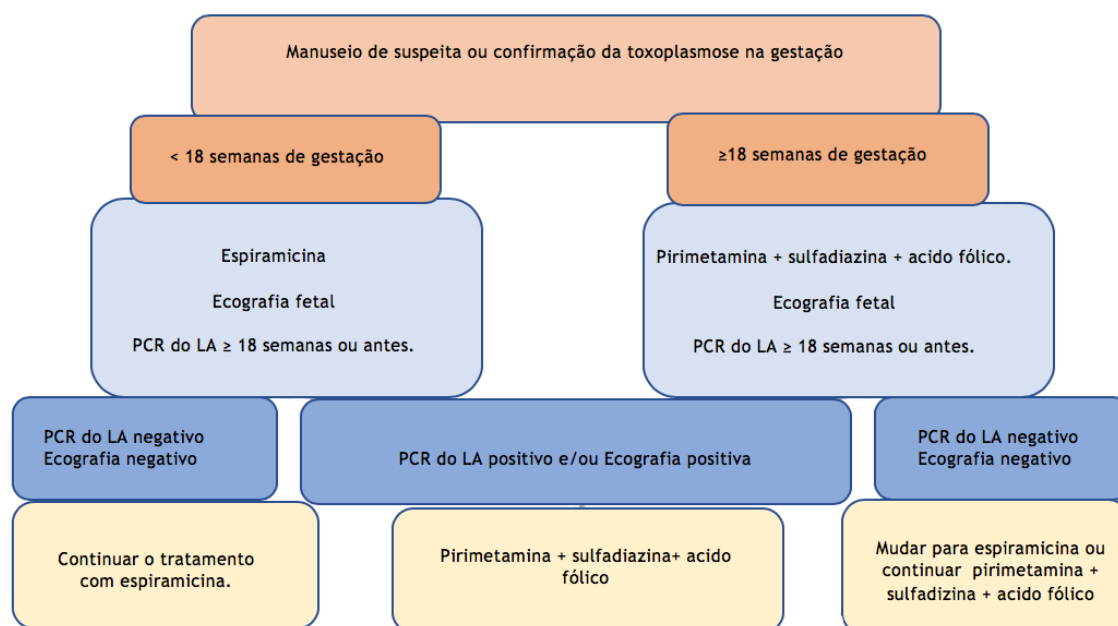


Figura 6 - Interpretação da toxoplasmose adquirida na gestação em situações de suspeitas ou confirmação em laboratórios de referências. Fonte: adaptada de Montoya & Remington, 2008.

A pirimetamina é um fármaco potencialmente teratogénico quando utilizado no primeiro trimestre da gestação, daí a sua contra-indicação neste período. (Montoya & Remington, 2008; Montoya & Rosso, 2005). O fármaco atua inibindo a enzima di-hidrofolato redutase (DHFR) do parasita, resultando na inibição da síntese vital do ácido tetra-hidro-fólico (Garcia-Méric *et al.*, 2010), produzindo deste modo uma depressão reversível da medula óssea, geralmente gradual, dose dependente. Assim sendo, o tratamento com pirimetamina deve ser combinado com ácido fólico para reduzir e prevenir a hematotoxicidade causada pelo fármaco (Montoya & Remington, 2008; Montoya & Rosso, 2005). Considerando o protocolo de tratamento proposto por alguns autores, esta combinação deve ser administrada durante toda gestação e a mesmo continuar no recém-nascido pelo menos durante o primeiro ano ou por mais tempo (Tabela 4).

Deste modo reduz-se a carga parasitária de parasita e podendo auxiliar na prevenção de diversas sequelas, como a perda da visão por coriorretinites (Halonen & Weiss, 2013). Alguns estudos demonstraram que crianças nascidas de mães infetadas apresentavam uma redução da taxa de sequelas quando tratados na fase pré-natal, pese embora não esteja claramente estabelecido se o tratamento pré-natal em mulheres infetadas reduz a transmissão vertical (Elsheikha, 2008).

Tabela 4 - Protocolo de tratamento proposto para mulheres grávidas e recém-nascidos com suspeitas ou confirmação de infecção por *T. gondii* adquirida durante a gestação. Fonte: Adaptada de Garcia-Meric *et al.*, 2010; Montoya & Remington; 2008, Montoya & Rosso, 2005.

Tratamento	Dosagem	Considerações
Espiramicina	1g (3milhões U C/8h (9milhões U por dia)	É indicada para mulheres grávidas com suspeita de terem adquirido a infecção <18 semanas de gestação. O tratamento até ao parto mesmo com pesquisa de ADN no LA e ecografia negativas.
Pirimetamina + sulfadiazina + ácido fólico	Pirimetamina: 50 mg a cada 12 hs / 2 dias, seguidos de 50 mg / dia; sulfadiazina: dose inicial de 75 mg / kg, seguida de 50 mg / kg a cada 12 h (máximo de 4 g / dia); ácido fólico: 10-20 mg por dia (durante e 1 semana após o término da terapia com pirimetamina) ou 1 comprimido /20 kg de Pirimetamina + sulfadoxina (Fansidar) 3 comprimidos dose máxima em 10 dias.	A pirimetamina é teratogénica; portanto, não deve ser usada antes da 18ª semana de gestação. É indicado para mulheres com suspeita de infecção ≥18 semanas de gestação e aquelas com pesquisa de ADN no LA e ecografia positivas.
Tratamento de neonato com TC		
Pirimetamina + sulfadiazina + ácido fólico	Pirimetamina: 2 mg / Kg / dia por 2 dias, depois 1 mg / Kg / dia por 2-6 meses, depois 1 mg / Kg / dia três vezes por semana; sulfadoxina: 50 mg / Kg cada 12 hs / dia; ácido fólico: 10 mg três vezes / semana por um mínimo de 12 meses.	Acompanhamento seriado para avaliar a resposta do lactante à terapia, deve incluir análise do líquido cefalorraquidiano, exames oftalmológicos e neurorradiologia.

Um estudo multicêntrico com o objetivo de determinar a eficácia do tratamento para as manifestações clínicas da TC demonstrou que quando o tratamento é iniciado até 4 semanas do início da infecção materna, reduz o risco de lesões intracranianas comparado com os não tratados, não existindo um efeito significativo quando o tratamento era iniciado após 4 semanas. A continuação do tratamento com espiramicina numa gestante com infecção confirmada por PCR no LA, duplica o risco de lesões intracranianas, mas o risco não altera quando tratado com pirimetamina e sulfadiazina. O estudo concluiu não existir uma relação consistente entre os tipos de tratamento e a altura do início do tratamento e o risco de lesões oculares (Gras *et al.*, 2005). Para além desta combinação (pirimetamina, sulfadiazina e ácido fólico) na prevenção da toxoplasmose na gravidez, têm sido estudados outros compostos farmacêuticos como a atovaquona e o diclazuril para a prevenção da infecção a *T. gondii* na gravidez, sendo este e último utilizado para eliminação do ciclo do parasita no hospedeiro definitivo (Oz, 2017; Oz, 2014).

A atovaquona é um composto químico pertencente à classe das naftoquinonas usado para o tratamento contra taquizoítos e formas de quistos de *T. gondii*. O seu uso tem vindo a demonstrar ser eficaz no tratamento do adulto com toxoplasmose, mas ainda não foi aprovado para o

tratamento nas infecções agudas em gestantes e recém-nascidos com toxoplasmose. A atovaquona atua inibindo a cadeia transportadora de elétrons das mitocôndrias e liga-se no complexo do citocromo bc1 (Complexo III) bloqueando a síntese de ácidos nucleicos e de adenosina trifosfato (ATP), causando um colapso a membrana dos parasitas protozoários e fúngicos. Em alguns estudos realizados em modelos de murino a atovaquona demonstrou proteção contra a infecção por *T. gondii* na gestação e em camundongos com infecção grave e inflamação cerebral demonstrou uma eficácia superior ao tratamento padrão combinado de pirimetamina, sulfadiazina e ácido fólico contra a infecção por *T. gondii* na gestação (Oz, 2017; Oz, 2014). A claritromicina, dapsona, cotrimoxazol (trimetoprim - sulfametoxazol), azitromicina, também têm sido utilizados para o tratamento da toxoplasmose materna-fetal, no entanto, sua eficácia ainda não foi aprovada (Oz, 2017).

Capítulo 4

4. Malformações Congénitas

4.1. Principais malformações congénitas causadas por *Toxoplasma gondii*

O *T. gondii* é um parasita capaz de causar malformações como, hidrocefalia, microcefalia, calcificações intracranianas, estrabismo e coriorretinite, que podem manifestar-se logo após o nascimento ou ao longo da vida (Alvarado-Esquivel *et al.*, 2018, Hill & Dubey, 2016; Mwambe *et al.*, 2013). Neste capítulo apenas vão ser abordados duas das malformações congénitas mais frequentes originadas por *T. gondii*.

4.1.1. Hidrocefalia

A hidrocefalia é definida como o aumento no volume das cavidades dos ventrículos cerebrais em relação ao parênquima cerebral devido a um desequilíbrio do líquido cefalorraquidiano (LCR) resultante de uma obstrução ao fluxo normal do LCR ou da produção do fluido que excede os mecanismos de absorção para a circulação sistémica (Liu, *et al.*, 2018; Gupta *et al.*, 2017; Martínez-Lage, *et al.*, 2015; Garne, *et al.*, 2010; Cains, *et al.*, 2009; Kumar & Burton, 2008; Vertinsky & Barnes, 2007). De acordo com a hipótese clássica da hidrodinâmica do LCR que sugere que o fluxo do LCR acontece em sentido unidirecional desde o local de produção nos ventrículos cerebrais até o espaço subaracnoideo cortical e posterior a absorção para os seios venosos (Gupta *et al.*, 2017). Vários são os fatores que podem causar o surgimento de hidrocefalia, tanto na hidrocefalia congénita, assim como na hidrocefalia infantil e no adulto. Algumas destas causas são: hemorragias intraventriculares e subaracnoideas, hipertensão venosa, estenose aquedutal, infeções bacterianas e virais (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes vírus simples, etc.), hidrocefalia pós-traumática, pulsatilidade intracraniana, hidrocefalia congénita de origem genética ou secundária a uma infeção intrauterina, malformação de Chiari II, malformação de Dandy-Walker etc., (Perdaens, *et al.*, 2018; Gupta *et al.*, 2017; Santos *et al.*, 2017; Martínez-Lage, *et al.*, 2015; Garne, *et al.*, 2010; Vertinsky & Barnes, 2007). A prevalência da hidrocefalia congénita ainda permanece pouco conhecida, e a mesma varia de país para país tendo em conta a definição da hidrocefalia congénita e os critérios clínicos usados para definir a hidrocefalia congénita (Jeng, *et al.*, 2011). A prevalência global da hidrocefalia é de 4,65 por 10.000 nados vivos (Garne, *et al.*, 2010), a de hidrocefalia congénita é de 1-32 por 10.000 nados vivos (Jeng, *et al.*, 2011). Em África a prevalência de hidrocefalia é desconhecida, mas estima-se que a hidrocefalia infantil afeta mais de 100.000 recém-nascidos em cada ano (Santos *et al.*, 2017).

A realidade de Angola no que concerne a prevalência e incidência de hidrocefalia congénita também é desconhecida, mas segundo dados do Ministério da Saúde de Angola revelaram mais de 4 mil crianças padecem de hidrocefalia e mais de 5 mil crianças foram intervencionados cirurgicamente nos últimos 10 anos (Angop, 2018). A ausência de estudos epidemiológicos sobre malformações congénitas impossibilita realizar uma estimativa sobre a prevalência e incidência destas em particular a hidrocefalia congénita. Esta realidade não difere muito de muitos países Africanos. No entanto, na maioria dos estudos existentes sobre esta patologia são realizados na europeus (Santos *et al.*, 2017).

4.1.1.1. Fisiopatologia da hidrocefalia

Para compreender a fisiopatologia da hidrocefalia é necessário conhecer o desenvolvimento do sistema ventricular fetal, a formação e absorção do LCR.

- **Embriologia do sistema ventricular fetal**

Na terceira semana de gestação dá-se o início do desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) a partir da placa neural. No décimo oitavo dia após a concepção, a placa neural invagina no centro formando o sulco e as pregas neurais lateralmente. Durante a quarta semana inicia-se o processo de neurulação, no qual as pregas neurais se fundem para formarem o tubo neural e o mesmo permanece unido com o líquido amniótico por um canal central denominado por neurocele. Os neuroporos caudais e rostrais fecham no final da quarta semana (Al Shamekh *et al.*, 2017; Moore & Persaud, 2004). O fechar do neuroporo rostral dá origem a formação de três vesículas cerebrais primárias, o proencéfalo, o mesencéfalo e o rombocéfalo, a passo que o fecho do neuroporo caudal promove o desaparecimento da ligação remanescente do neurocele e do âmnio, originando deste modo o sistema ventricular cerebral primitivo. As vesículas cerebrais secundárias: telencéfalo, diencefalo, mesencéfalo, metencéfalo e mielencéfalo, desenvolvem-se na quinta semana de gestação (Al Shamekh *et al.*, 2017; Moore & Persaud, 2004). Na sexta semana da gestação começam a formar-se os hemisférios cerebrais e o plexo coroide futuro. A sétima semana de gestação marca a evidência no quarto ventrículo do primeiro plexo coroide. Na oitava semana da gestação dá-se a diferenciação dos ventrículos, onde são evidentes os córneos frontais e posteriores e culmina com o fim do período embrionário. O período fetal, é marcado pelo desenvolvimento e crescimento de estruturas cefálicas no qual o cérebro fetal aumenta de tamanho de área de superfície, peso, volume dos ventrículos e o surgem os sulcos e giros cerebrais, sendo que o crescimentos dos ventrículos apenas pára na vigésima semana de gestação permanecendo o tamanho constante até ao nascimento (Al Shamekh *et al.*, 2017).

- **Formação e absorção do LCR**

Estudos indicam que 80% do LCR é formado a partir do plexo coroide e a outra porcentagem é produzida no parênquima cerebral. A formação do LCR começa a quando a passagem de um ultrafiltrado do plasma no endotélio fenestrado do plexo coroide, facilitado pela pressão hidrostática. O epitélio coroide transforma o ultrafiltrado em produto de secreção que é o LCR (Figura 7), que circula de forma unidirecional dentro dos ventrículos cerebrais para o espaço subaracnoídeo. Esta circulação começa desde a secreção do LCR pelos plexos coroides até aos ventrículos laterais esquerdo através dos forames de Monro, passando do terceiro ventrículo e do aqueduto de Sylvius para o quarto ventrículo e deste para o espaço subaracnoídeo através do forame de Luschka e Magendie e é absorvido pelas vilosidades aracnoides nos seios venosos. O volume de LCR formado pelo plexo coroide é igual ao volume absorvido pelo espaço subaracnoide cortical. Se existir desequilíbrio da produção e absorção de LCR, provoca uma acumulação de líquido e consequente aumento dos ventrículos cerebrais originando à hidrocefalia (Gupta *et al.*, 2017).

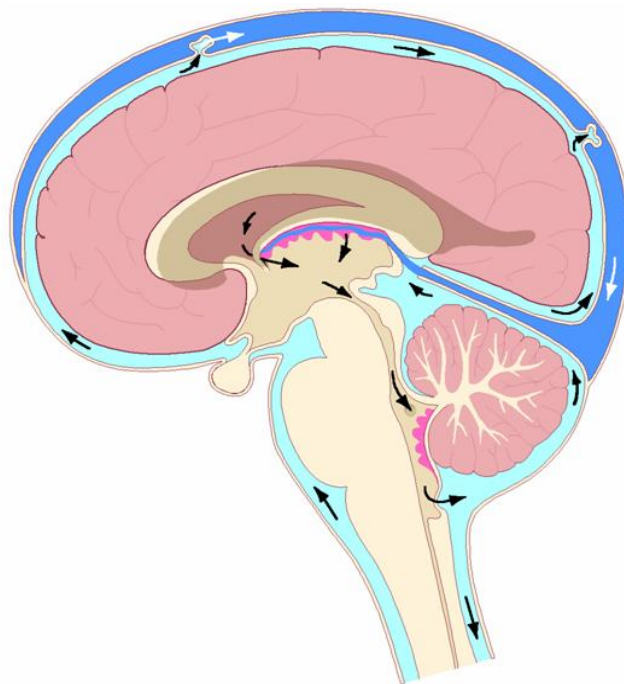


Figura 7 - Representação da dinâmica da circulação do LCR no processo de formação de hidrocefalia. Fonte: Ammar, 2017.

Uma infecção intrauterina por *T. gondii* no primeiro e segundo trimestre de gestação, quando não tratada pode originar uma hidrocefalia congénita (Gupta *et al.*, 2017; Kumar & Burton, 2008; Vertinsky & Barnes, 2007). A hidrocefalia resulta de uma invasão dos taquizoítos do parasita existente na corrente sanguínea da mulher grávida, através da via placentária e circulação fetal até ao SNC do feto (Hill & Dubey, 2016; Blader *et al.*, 2015; Rorman *et al.*, 2006; Montoya & Liesenfeld, 2004), causando uma reação granulomatosa meníngea ou destruição do epêndimo dos ventrículos laterais. Os detritos no ventrículo que causam estenose

aquedutal ou uma obstrução parcial ou total da via do LCR que por sua vez causa a acumulação de LCR nos ventrículos (Gupta *et al.*, 2017; Vertinsky & Barnes, 2007).

T. gondii causa uma hidrocefalia por bloqueio na via de circulação do fluxo do LCR ou bloqueio na absorção do mesmo (Vertinsky & Barnes, 2007). Sendo enquadrada na classificação das hidrocefalias não comunicante ou intraventricular, que é aquela que ocorre por um bloqueio entre os ventrículos e o espaço subaracnoideo lombar ou próximo ao quarto ventrículo (Gupta *et al.*, 2017; Martínez-Lage, *et al.*, 2015; Vertinsky & Barnes, 2007).

A hidrocefalia congénita também pode ser classificado em; hidrocefalia simples, quando existe apenas um bloqueio na via de circulação do LCR, como por exemplo granulação aracnoide mal desenvolvida, atresia do forame de Monro, estenose aquedutal; hidrocefalia disgenésica ou primaria quando ocorre por desenvolvimento anormal do cérebro e hidrocefalia secundária quando surge por causa de hemorragia intraventricular, tumores intracranianos e processos infecciosos como toxoplasmose (Al Shamekh *et al.*, 2017; Martínez-Lage, *et al.*, 2015).

4.1.1.2. Diagnóstico da hidrocefalia

A hidrocefalia pode ser diagnosticada no período pré-natal ou no período pós-natal por intermédio de exames imagiológicos como ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TAC) e por ressonância magnética (Kumar & Burton, 2008, Gilmore, *et al.*, 2008; Vertinsky & Barnes, 2007). Os primeiros sinais de hidrocefalia começam a ser visíveis por volta da décima oitava e vigésima semana de gestação (Garne, *et al.*, 2010). Durante o período pré-natal, uma ventriculomegalia pode ser visível através de US mas não equivale ao diagnóstico de hidrocefalia congénita, pois, esta ventriculomegalia (ver a Figura 8) pode não ser progressiva e não requer intervenção. Porém, também pode ser verificado uma ventriculomegalia com compressão do parênquima sem que haja aumento do diâmetro biparietal. No entanto, neste período o diagnóstico da hidrocefalia baseia-se nas medidas intracranianas como, aumento do diâmetro dos ventrículos com arredondamento dos ventrículos laterais com ângulos ventriculares, separação do plexo coroide das paredes ventricular e a comparação do desenvolvimento do ventrículo lateral com o ritmo dos hemisférios cerebrais (Kumar & Burton, 2008; Vertinsky & Barnes, 2007). Estudos sugerem que os ventrículos laterais se desenvolvem até a vigésima semana da gestação e que o seu tamanho médio (0,76 cm) se mantém estável no segundo e terceiro trimestre (Gilmore, *et al.*, 2008).

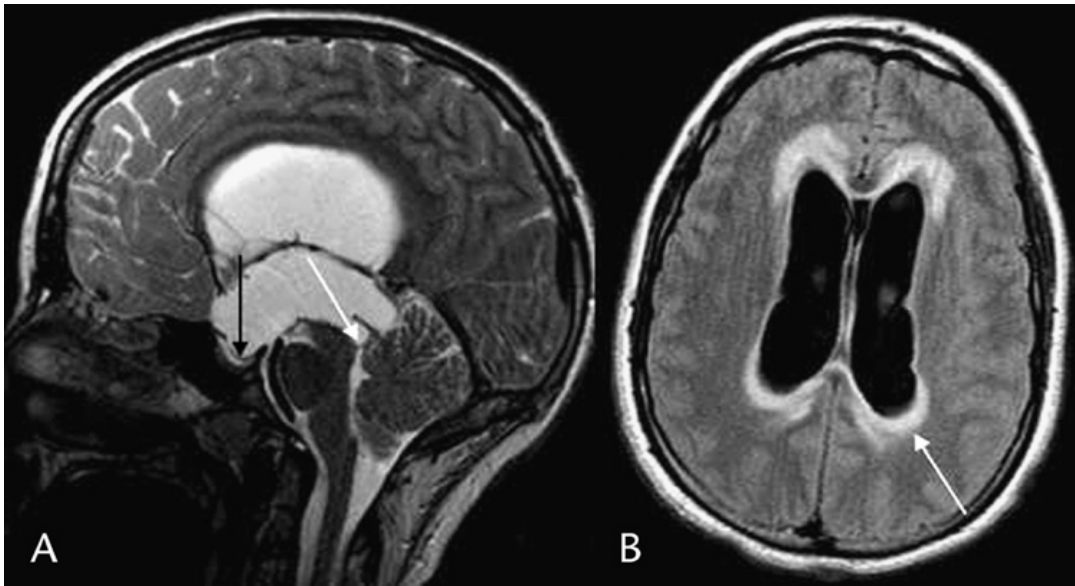


Figura 8 - Hidrocefalia originada por uma estenose no aqueduto. Na imagem (A) a seta (branca), mostra um aumento ventricular notável com abalonamento dos recessos anteriores e posteriores do terceiro e quarto ventrículo e na seta (preta), é visível o deslocamento descendente do assoalho para a sela; A imagem (B) a seta (branca) mostra um aumento com edema periventricular hipertenso dos ventrículos laterais. Fonte: Ammar, 2017.

No período pós-natal a hidrocefalia é caracterizada por sinais e sintomas de compressão elevada resultante da compressão do fluido do LCR contra o tecido cerebral, que são observáveis com apoio de neuroimagens como TC, ressonância magnética (Gupta *et al.*, 2017; Vertinsky & Barnes, 2007). Os sinais característicos são: aumento da circunferência cefálica que ultrapassa os percentis no gráfico de crescimento (perímetro \geq 98 percentil para idade), fontanelas inchadas e tensas com suturas cranianas alargadas, em conjunto com os achados clínicos neurológicos como, incapacidade de olhar para cima (sinal de sol poente), na qual existe um deslocamento descendente dos olhos com a esclera visível acima da íris, irritabilidade, anormalidades reflexas e rigidez do pescoço (Liu, *et al.*, 2018; Kumar & Burton, 2008).

4.1.1.3. Tratamento da hidrocefalia

Os procedimentos mais comuns realizados para o tratamento da hidrocefalia de qualquer etiologia em neurocirurgia pediátrica são os desvios de LCR (Martínez-Lage, *et al.*, 2015). O tratamento da hidrocefalia geralmente envolve a resseção e descompressão mecânica de LCR por intermédio inserção de uma intervenção cirúrgica de derivações, de uma ventriculostomia endoscópica (ETV) ou um shunt ventriculoperitoneal (VPS) (Cains, *et al.*, 2009; Vertinsky & Barnes, 2007). Estas técnicas permitem o desvio do excesso (Figura 10) de líquido dos ventrículos ou de outros espaços para outras regiões do corpo (Martínez-Lage, *et al.*, 2015).

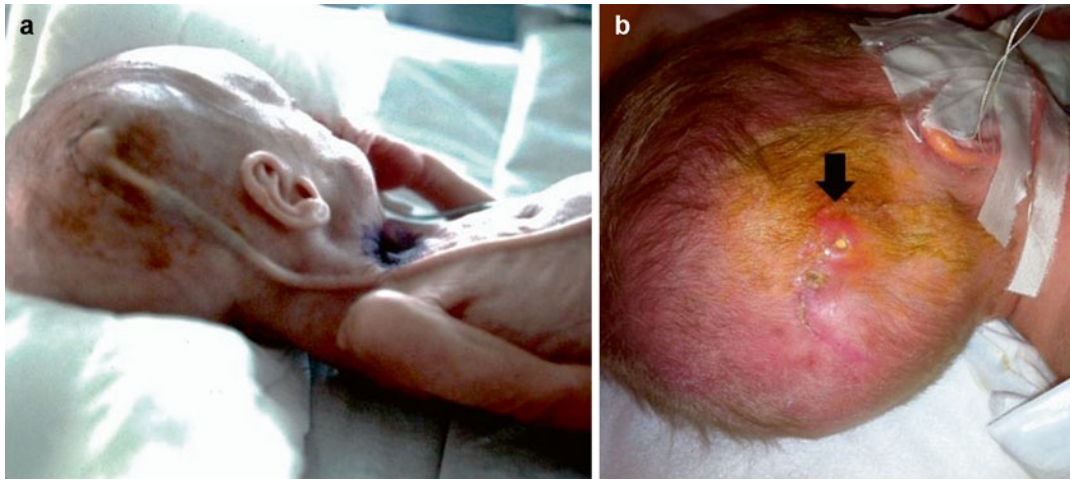


Figura 9 - A imagem (A) mostra o trajeto de uma derivação de drenagem do LCR de um bebê prematuro com hidrocefalia congênita. Na imagem (B) mostra um orifício de drenagem com uma parte exposta de um reservatório da válvula indicada com a seta (preta). Fonte: Martínez-Lage, *et al.*, 2015.

Para além destes modelos de sistema de drenagem de LCR, ainda existem as derivações ventriculopleural, lomboperitoneal (LP), ventriculoatrial (VA) e o mais raro o ventriculo-vesicular. O ETV é uma derivação que se usa para facilitar a comunicação de LCR do assoalho do terceiro ventrículo com as cisternas basais (Martínez-Lage, *et al.*, 2015). O SPV é o sistema de drenagem com mais complicações, a inserção cirúrgica da mesma requer um acompanhamento permanente dos especialistas (Santos, *et al.*, 2017), a ETV tem sido a derivação mais utilizada na prática para evitar as complicações causadas pelo desvio do LCR em pacientes com hidrocefalia (Rumalla, *et al.*, 2018; Martínez-Lage, *et al.*, 2015).

4.1.2. Coriorretinites por *Toxoplasma gondii*

A coriorretinite por *T. gondii*, também conhecida por retinocoroidite ou ainda por toxoplasmose ocular (TO) é uma das causas de uveíte posterior a nível global apresentando até 80% dos casos, pese embora o risco de desenvolver a infeção ocular variar de região para região em diferentes partes do mundo (Lv & Yu, 2018; Ozgonul & Besirli, 2017; Maenz *et al.*, 2014; Pleyer *et al.*, 2014; Butler *et al.*, 2013). A maioria da TO é adquirida oralmente, através do consumo e manipulação de carne crua contendo cistos teciduais ou pela forma menos comum, a passagem dos taquizoítos verticalmente da mãe para o feto (Ozgonul & Besirli, 2017). Após a transmissão materno-fetal, o parasita forma cistos nos tecidos musculares e neurológicos. Quando reativados estes cistos em tecidos como a retina, podem levar à perda irreversível da visão por comprometimento do nervo ótico ou macular e/ ou causar uma inflamação vítrea grave (Lv & Yu, 2018; Petersen *et al.*, 2011). A TO na idade adulta tem sido considerada como recorrência de uma infeção congenitamente adquirida, até a algum tempo atrás pensava-se que a TO era uma doença causada simplesmente por uma infeção congénita e ignorava-se a infeção ocular sintomática adquirida no período pós-natal (Ozgonul & Besirli, 2017).

A prevalência da coriorretinite denominado comumente como Uveíte posterior, está intrinsecamente ligada com a prevalência geral (figura 10) de infecção na população e com a virulência dos genótipos das cepas locais de toxoplasmose (Petersen *et al.*, 2011). A prevalência é alta no continente Americano, com destaque da Venezuela que apresenta uma seroprevalência de 60% e do Brasil que registra as taxas de TO mais elevadas na América com uma prevalência de 70%-80% em recém-nascidos com toxoplasmose congênita. Nos Estados Unidos da América a coriorretinite a *T. gondii* é a infecção ocular mais prevalente com uma taxa de 20% (Maenz *et al.*, 2014; Sauer *et al.*, 2013; Petersen *et al.*, 2011). No continente Europeu as taxas de seroprevalência apresentam muita variação. É muito alta (50%) nos países da Europa do Sul e verifica-se uma diminuição de 5%-10% na Europa do Norte. A França apresenta as taxas de seroprevalência mais elevadas com 50% e estima-se que 1.000.000 destes doentes apresentam coriorretinite ou TO. Taxas elevadas de seroprevalência para *T. gondii*, também são observadas no continente Africano e Asiático, porém, as reais taxas de TO nestes dois continentes são desconhecidas (Maenz *et al.*, 2014; Sauer *et al.*, 2013; Petersen *et al.*, 2011). A incidência global de coriorretinite ou TO em nados vivos com toxoplasmose congênita varia em diferentes estudos, mas pode alcançar os 80% (Ozgonul & Besirli, 2017).

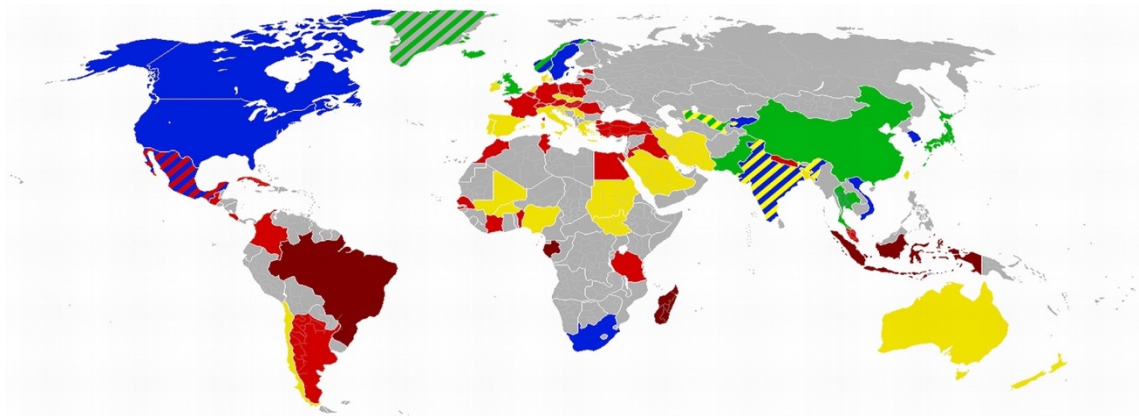


Figura 10 - Mapa simplificado de seroprevalência global para *T. gondii*. As diferentes cores no mapa representam a distribuição da seroprevalências da TO: vermelho escuro apresenta > 60%; Os países representados a vermelho apresenta 40%-60%; Os países com a cor amarelo 20%-40%; A azul 10-20%; e a verde <10% e os que se encontram com a cor cinza são os países sem dados disponíveis. A maioria dos dados presentes neste mapa foram obtidos a partir de estudos feitos em mulheres grávidas Fonte: Maenz *et al.*, 2014.

4.1.2.1. Coriorretinites congênita versus a adquirida

Nas décadas anteriores pensava-se que a TO era uma doença causada por infecção congênita e que a infecção com sintomatologia ocular adquirida era rara, mas estudos recentes mostram que a TO causada por toxoplasmose adquirida no período pós-natal é mais frequente que a infecção congênita (Petersen *et al.*, 2011).

A coriorretinite é uma das sequelas mais comum da toxoplasmose congênita, afeta 1-10 nados vivos por 10.000. Na França por exemplo, em 600-700 das crianças nascidas anualmente com

toxoplasmose congênita, 175-300 desenvolvem coriorretinites antes dos dois anos de idade, no entanto esta patologia pode surgir 5-10 anos depois (Sauer *et al.*, 2013; Petersen *et al.*, 2011). Num estudo realizado em 54 crianças acompanhados durante 1-5 anos nos Estados Unidos da América relatou que 2 destas 54 crianças infetadas congenitamente, desenvolveram lesões oculares (Petersen *et al.*, 2011). Estes casos acontecem geralmente quando a contaminação fetal ocorre de forma precoce ocasionando, em 90% dos fetos, uma coriorretinite (Figura 11). Nos casos de contaminação tardia, ou seja, após o quarto mês de gestação as manifestações são latentes em 75% dos casos. As crianças nestes casos não apresentam lesões clínica ao nascimento mesmo quando a infeção é diagnosticada (Ozgonul & Besirli, 2017; Sauer *et al.*, 2013). No entanto, o risco de desenvolver uma coriorretinite devido à infeção por toxoplasmose congênita durante o crescimento e desenvolvimento da criança tem sido calculado entre 6,4 a 80 por 100.000 habitantes (Petersen *et al.*, 2011).

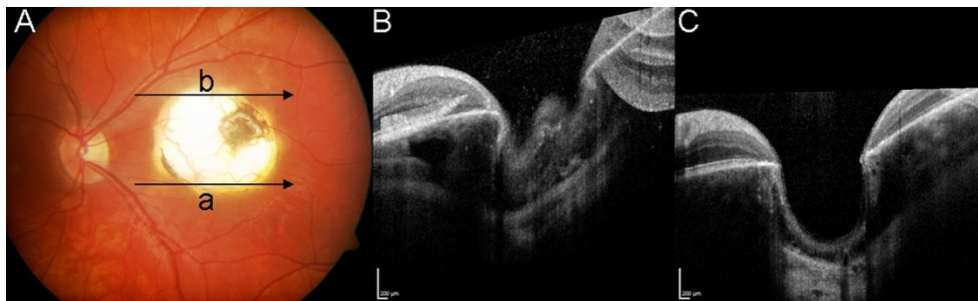


Figura 11 - Imagem duma Tomografia de coerência ótica de Domínio Espetral (SD-OCT), onde se pode observar uma lesão de coriorretinite numa doente de 13 anos causada por toxoplasmose congênita. As setas a/b orientam o sentido da varredura da OCT ilustrada na imagem b/c. Fonte: Ozgonul & Besirli, 2017.

A toxoplasmose adquirida geralmente é subclínica em 80% dos casos, mas podem observar-se linfadenopatias, febre ligeira e astenia prolongada na fase subaguda, sendo a coriorretinite a manifestação clínica principal que surgem entre 2 e 5 anos após a infeção (Sauer *et al.*, 2013). O risco de desenvolver uma coriorretinite causada por uma infeção adquirida varia de 30/100.000 á 160/100.000, sendo esta taxa 11 vezes maiores que a incidência da coriorretinite causada por infeção congénita (Maenz *et al.*, 2014; Petersen *et al.*, 2011). Porém, existem muitas semelhanças da infeção congénita e adquirida por *T. gondii* no que diz respeito à morfologia das lesões da retina de forma unilateral ou bilateral o que vem causando alguma controvérsia (Petersen *et al.*, 2011). Por exemplo, um estudo realizado no Brasil relatou a presença de lesões maculares em mais de um terço dos doentes que tinham o diagnóstico de coriorretinite por *T. gondii* (Maenz *et al.*, 2014) e um outro estudo relatou o envolvimento da macula em 40% dos casos (11/24 olhos) de infeção congénita, comparado com 21% dos casos (4/19 olhos) com infeção adquirida (Petersen *et al.*, 2011).

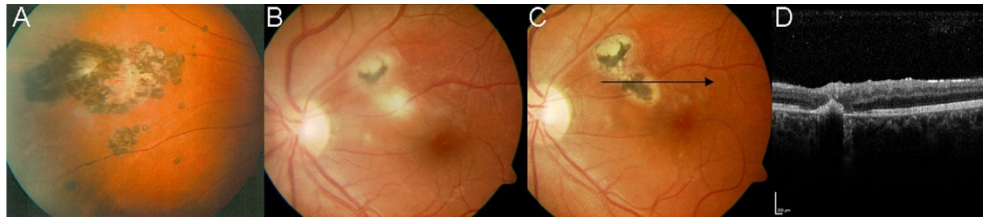


Figura 12 - Imagem de uma lesão de retina em um doente com coriorretinite por toxoplasmose adquirida no período pós-natal. Nesta imagem observa-se um agrupamento de lesões pigmentadas no centro da imagem (A, B e C); A imagem C contém a seta que orienta o sentido da varredura de uma OCT. Fonte: Ozgonul & Besirli, 2017

4.1.2.2. Manifestações clínicas da coriorretinite por *Toxoplasma gondii*

Ainda é pouco conhecida a patogenia das lesões retinianas, mas pressupõem-se que surgem como consequência da proliferação focal do parasita e do seu efeito citolítico no tecido retiniano (Sauer *et al.*, 2013). As lesões da coriorretinite na fase aguda aparecem como uma retinite necrosante focal de cor branca que pode contaminar todas as camadas da retina e posteriormente estender-se ao epitélio pigmentar e à coroide (Ozgonul & Besirli, 2017; Maenz *et al.*, 2014; Sauer *et al.*, 2013; Butler *et al.*, 2013) podendo ainda estar acompanhada de uma reação inflamatória vítrea que pode ser difusa nos tecidos da retina e tecidos vizinhos da coroide (Maenz *et al.*, 2014). Esta reação inflamatória é desencadeada pelo sistema imunitário com o objetivo de controlar a proliferação do parasita através da produção maciça de anticorpos locais que causam lise dos parasitas, assim como do efeito citotóxico do próprio parasita. As células imunes nas camadas da retina e a infiltração linfocitária levam à destruição do segmento externo da retina por necrose. A suscetibilidade do hospedeiro e a virulência do parasita determinam a extensão e a gravidade da lesão (Sauer *et al.*, 2013). Os sintomas visuais durante a coriorretinite aguda por *T. gondii*, são na sua maioria secundárias a uma vitrite ou quando há um comprometimento da macula ou do nervo ótico. A lesão localizada na retina periférica leva frequentemente à perda da visão secundária, à inflação vítrea grave que produz um sinal clássico conhecido por “farol no nevoeiro” (Lv & Yu, 2018; Ozgonul & Besirli, 2017; Butler *et al.*, 2013). O comprometimento do nervo ótico não é muito comum, mas quando presente pode ocasionar graves defeitos no campo visual, assim como a perda da visão a cores. (Ozgonul & Besirli, 2017). A coriorretinite é assintomática em recém-nascidos, porém, aos 2-4 meses ou durante o desenvolvimento, podem apresentar diminuição da visão ou dor ocular podendo ocorrer leucocoria, estrabismo ou escotomas que estão relacionados com a localização e tamanho das cicatrizes coriorretinianas durante a fase inativa do parasita. Podem também ocorrer sintomas não específicos, como o aumento de tamanho dos gânglios linfáticos cervicais, acompanhados de febre, fadiga e mialgias (Ozgonul & Besirli, 2017; Butler *et al.*, 2013).

A coriorretinite geralmente manifesta-se na segunda e quarta década da vida. Isto foi demonstrado num estudo realizado em 154 doentes com retinite por *T. gondii* em que a idade

média de apresentação dos sintomas da infecção foi de 29,5 anos, apesar de não terem determinado a idade exata do início da infecção (Butler *et al.*, 2013). Quando a lesão está instalada, rapidamente pode dar-se a formação de uma cicatriz macular que pode originar a perda da visão. O estudo de Ozgonul *et al.*, observaram que 24% dos doentes com coriorretinite por *T. gondii* tiveram perda de visão de 20/200 em pelo menos um dos olhos (Ozgonul & Besirli, 2017). Noutro estudo realizado em doentes com TO na fase aguda, foram encontrados vários distúrbios como, espessamento e hiperreflexidade da retina neurosensorial com interrupção e elevação do epitélio pigmentar da retina. O desgaste e desorganização da camada retiniana neurosensorial, a elevação e/ ou atrofia do epitélio pigmentar da retina e a interrupção dos fotorreceptores também foram observados (Ozgonul & Besirli, 2017). Alguns doentes podem apresentar manifestações atípicas em que o foco da retinite é total e envolve a retina interna e externa com infiltração vítrea de graus diferenciados. Estas formas incluem: a vasculite hemorrágica, neovascularização da retina, descolamento seroso de retina, coriorretinite pseudo-multipla, retinopatia tipo coats e pigmentar, oclusão vascular da retina, mancha de Roth, esclerite, granuloma de disco ótico etc. (Ozgonul & Besirli, 2017; Butler *et al.*, 2013).

4.1.2.3. Diagnóstico da coriorretinite por *Toxoplasma gondii*

O diagnóstico da coriorretinite é baseado geralmente pelas manifestações clínicas típicas da doença (Ozgonul & Besirli, 2017; Butler *et al.*, 2013; Sauer *et al.*, 2013), isto é, através da observação de uma área ativa de retinocoroidite necrosante na borda de uma cicatriz coriorretiniana pigmentada (Butler *et al.*, 2013). Em alguns casos, as lesões coriorretinianas típicas podem ser observadas no fundo olho mas, estas lesões não confirmam a etiologia do agente patogénico. Em caso de ausência de lesões retinianas, pode observar-se simplesmente uma inflamação na camara anterior (uveíte anterior). Nestes casos a clínica e o fundo do olho são inúteis para estabelecer um diagnóstico formal (Sauer *et al.*, 2013). Sendo essencial a realização de testes serológicos para determinar os títulos séricos de anticorpos anti-toxoplasma do tipo IgM, IgG e IgA (usando o ensaio imunoenzimático (ELISA), teste de imunofluorescência etc.). Estes testes podem ser uteis para apoiar o diagnóstico, apesar de não serem discriminativos nos casos de coriorretinites (Ozgonul & Besirli, 2017). Na primeira infecção por *T. gondii*, os primeiros anticorpos detetados no 7-14 dia após a infecção são do tipo IgM e IgA. As taxas destes dois anticorpos aumentam durante os dois primeiros meses e ao oitavo mês após a infecção tendem a diminuir a ponto de se tornarem negativos. Geralmente o anticorpo IgG começa a ser detetável no 14-21 dia após a infecção e aumenta até cerca do terceiro mês e podem persistir aumentados por vários meses e posteriormente diminuem gradualmente (Sauer *et al.*, 2013).

Em casos de manifestações atípicas da doença, o diagnóstico definitivo é baseado na análise de amostras de fluidos intra-oculares do doente pois, permitem a identificação de *T. gondii* como o organismo causador da doença (Butler *et al.*, 2013). Atualmente são utilizadas técnicas

imunológicas e moleculares para comparar o perfil imunológico do humor aquoso e do soro do doente, o que permite avaliar a integridade da barreira hemato-retiniana, bem como detectar o *T. gondii* nestes fluidos (Sauer *et al.*, 2013). As técnicas utilizadas para esta análise são: a técnica de Coeficiente de Goldmann-Witmer (GWC), a técnica de PCR, Elisa-IgG e a Immunoblot (Lv & Yu, 2018; Ozgonul & Besirli, 2017; Sauer *et al.*, 2013; Butler *et al.*, 2013).

- **Coeficiente de Goldmann-Witmer (GWC)**

É uma técnica que calcula a produção de anticorpos do fluido intra-oculares versus a do soro (Lv & Yu, 2018; Ozgonul & Besirli, 2017; Maenz *et al.*, 2014; Sauer *et al.*, 2013; Butler *et al.*, 2013). A carga de anticorpos no humor aquoso é definida como a razão entre a de IgG do humor aquoso específica para *T. gondii* e a carga de IgG total do humor aquoso. A carga de anticorpos no soro é calculada pela razão entre a carga de IgG específica de *T. gondii* do soro e a carga de IgG total do soro. O GWC corresponde a razão entre a carga de anticorpos do humor aquoso e a carga de anticorpo do soro (Sauer *et al.*, 2013).

O diagnóstico por esta técnica é determinado pela presença de anticorpos intra-oculares, isto é, um coeficiente >3 que é indicador de coriorretinite por *T. gondii* pois revela uma produção de anticorpo antitoxoplasma no humor aquoso (Lv & Yu, 2018; Ozgonul & Besirli, 2017, Sauer *et al.*, 2013, Butler *et al.*, 2013). Quando o GWC é <2 é indicativo de que não há produção de anticorpo anti-toxoplasmico no humor aquoso (Maenz *et al.*, 2014; Butler *et al.*, 2013; Sauer *et al.*, 2013).

- **Técnica de PCR**

A contribuição desta técnica para auxiliar no diagnóstico é um assunto controverso, isto porque a deteção de ADN de *T. gondii* por PCR ocorre somente em 30-40% dos casos no diagnóstico da coriorretinite por este parasita (Ozgonul & Besirli, 2017). A sensibilidade desta técnica em doentes com critérios de diagnóstico clínico para a coriorretinite por *T. gondii* é baixa, variando de 36%-67%. No entanto a sua especificidade é de 100% (Ozgonul & Besirli, 2017; Sauer *et al.*, 2013).

Para o diagnóstico, por PCR, da coriorretinite por toxoplasma o gene B1 de *T. gondii* é o mais comumente utilizado e dentro do genoma do parasita é replicado 35 vezes (Ozgonul & Besirli, 2017; Maenz *et al.*, 2014; Butler *et al.*, 2013). O sistema imunológico do doente é um elemento fundamental na variação desta técnica, ou seja, quando mais cedo se apresentarem as manifestações clínicas no doente, mais rapidamente a resposta imunitária intra-ocular reduz a carga parasitaria no humor aquoso e vítrea, diminuindo a quantidade de ADN alvo disponível (Ozgonul & Besirli, 2017).

Vários estudos têm vindo a comparar a eficiência da PCR em tempo real com GWC no humor aquoso de doentes com coriorretinite por *T. gondii*. Rothova *et al.*, compararam a eficiência da

PCR com o GWC no humor aquoso de doentes com coriorretinite por *T. gondii*, e os seus resultados demonstram que a sensibilidade da PCR é inferior a sensibilidade do GWC. PCR foi negativo em 80% dos doentes com coriorretinite por *T. gondii*, comparado a 7% de negatividade de GWC (Ozgonul & Besirli, 2017; Maenz *et al.*, 2014; Butler *et al.*, 2013). O ADN torna-se detetável nas primeiras três semanas após as manifestações da coriorretinite infeção e o GWC torna-se positivo nos primeiros três meses após a infeção (Maenz *et al.*, 2014; Butler *et al.*, 2013).

Para melhorar a sensibilidade da PCR, alguns autores estabeleceram um sistema de PCR de duas etapas como uma nova técnica para o diagnóstico da coriorretinite por *T. gondii*. A abordagem qualitativa da PCR multiplex para a deteção do genoma do *T. gondii* na amostra do humor aquoso e vítrea é primeira etapa desta técnica. A PCR quantitativo em tempo real é utilizada para amplificar o ADN de *T. gondii* (Ozgonul & Besirli, 2017). Sugita *et al.*, mostraram a eficácia da PCR de duas etapas num estudo em 11 dos 13 doentes com suspeitas de coriorretinite por toxoplasmose submetidos a PCR multiplex qualitativo realizado no gene B1 de *T. gondii* deu resultado positivo e 10 destes doentes apresentaram elevado números de cópias de ADN de *T. gondii* na PCR quantitativo (Maenz *et al.*, 2014). A sensibilidade do PCR de 2 etapas em pequenas amostras do humor aquoso e vítrea aumentou para 80% (Ozgonul & Besirli, 2017).

- **Elisa-IgG**

Esta técnica é complementar às outras técnicas, e determina os níveis de IgG anti-*T. gondii* no soro e no humor aquoso e compara-as com os níveis de IgG antivírus da parotidite (vacina de vírus da parotidite). Um índice toxoplasmático é calculado, pela razão entre a carga de anticorpos IgG específicos anti-*T. gondii* no soro e humor aquoso. Um índice maior que 3 é considerado como negativo e um índice menor que 2 é considerado positivo. Quando o índice se encontra entre 2 e 3 é considerado como equívoco. O diagnóstico de coriorretinite por esta técnica é dado quando o índice de toxoplasmose é positivo ou equívoco na presença de índice de vírus da parotidite é negativo. No entanto, a presença de um índice de parotidite positivo ou equívoco implica uma danificação da barreira hematorretiniana e neste caso os resultados do índice de toxoplasmose devem ser ignorados e realizar um teste de immunoblot para confirma o diagnóstico. A sensibilidade e a especificidade desta técnica são de 63% e 89%, respectivamente (Sauer *et al.*, 2013).

- **Immunoblot**

Esta técnica permite determinar os anticorpos presentes em ambos compartimentos (soro e humor aquoso), determinando os anticorpos específicos anti-*T. gondii* (Maenz *et al.*, 2014). A determinação de uma síntese local de anticorpos baseia-se na comparação de perfis imunológicos entre o humor aquoso e o soro para identificar proteínas diferentes, ilustrados pela presença de bandas adicionais no humor aquoso versus soro (Sauer *et al.*, 2013), ou seja,

a síntese de anticorpos intra-oculares pode ser identificada por antígenos parasitários que são imunorreativos quando o humor aquoso é aplicado ao imunoblot, mas permanecem não reativos no soro do mesmo doente (Maenz *et al.*, 2014). A demonstração de uma síntese local de IgG específica confirma o diagnóstico de coriorretinite mesmo em casos de ruptura da barreira hemato-retiniana. O imunoblot tem uma sensibilidade variável em dependendo do tipo de anticorpo detetado (IgG>, IgM> e IgA>) de 53% - 98%, com uma especificidade de cerca de 89% (Sauer *et al.*, 2013). Muitos são os estudos de diagnósticos de TO em que realizaram a combinação das três técnicas de diagnóstico e demonstrou uma sensibilidade maior até 97% do que, quando estas técnicas são realizadas separadamente (Butler *et al.*, 2013; Sauer *et al.*, 2013)

4.1.2.4. Tratamento da coriorretinite por *Toxoplasma gondii*

Geralmente o tratamento da coriorretinite por *T. gondii* na maioria dos doentes tem um prognóstico satisfatório com resolução do quadro num período de 1 a 2 meses (Maenz *et al.*, 2014; Butler *et al.*, 2013). Os fármacos atualmente utilizados para o tratamento podem inibir o crescimento no estadio de taquizoíta de *T. gondii*. Exemplo a terapia clássica ou terapia tripla para o tratamento da coriorretinite (Ozgonul & Besirli, 2017; Maenz *et al.*, 2014; Butler *et al.*, 2013; Holland, 2004), que consiste na combinação de 25 mg a 50 mg diárias de pirimetamina por via oral em uma a duas doses, e 1 g de sulfadiazina quatro vezes ao dia por via oral associadas à administração sistémica de corticosteroide oral na forma de prednisona (Lv & Yu, 2018; Ozgonul & Besirli, 2017; Butler *et al.*, 2013, Holland, 2004). Em alguns estudos randomizados realizados com o objetivo de verificar a eficácia da terapêutica tripla, comprovou-se uma redução das lesão retiniana, com melhoria na acuidade visual e redução na duração da doença (Ozgonul & Besirli, 2017; Maenz *et al.*, 2014), mas as reações adversas causadas por estas drogas antiparasitárias são muito graves o que tem suscitado a utilização do trimetoprim - sulfametoxazol como tratamento alternativo para coriorretinite por *T. gondii* (Ozgonul & Besirli, 2017; Butler *et al.*, 2013).

A utilização de 160 mg - 800 mg de trimetoprim-sulfametoxazol em duas doses ao dia por via oral tem mostrado ter uma eficácia superior à terapia clássica em todos os aspetos como, baixo custo, tolerabilidade e ampla disponibilidade (Maenz *et al.*, 2014; Butler *et al.*, 2013). Alguns autores consideram o trimetoprim - sulfametoxazol como substituto eficaz e seguro em relação a pirimetamina e a sulfadiazina para o tratamento da coriorretinite por *T. gondii*. O mecanismo de ação do trimetoprim - sulfametoxazol é de baseia-se na inibição do metabolismo do ácido fólico que por sua vez, pode promover uma depressão da medula óssea nestes doentes (Ozgonul & Besirli, 2017). Opremcak *et al.*, estudaram o trimetoprim-sulfametoxazol como uma nova opção de tratamento para a TO. Os resultados deste estudo mostraram uma taxas de resolução do quadro em menos tempo e uma melhor acuidade visual em doentes com esta combinação. Além disso, mostrou também ser um método profilático eficiente num período de 14 meses

para doentes de alto risco (Ozgonul & Besirli, 2017; Maenz *et al.*, 2014). Em doentes com recorrência de coriorretinite por *T. gondii* tratados com 160-800 mg de trimetoprim - sulfametoxazol a cada 3 dias num período de 20 meses consecutivo, mostraram uma taxa de 6,6% de recorrência de coriorretinite (Ozgonul & Besirli, 2017; Butler *et al.*, 2013). Outro tratamento alternativo que se tem vindo a utilizar e com resultados satisfatórios, é a clindamicina intravítrea. Este tratamento consiste na administração de uma injeção intravítrea de 1,5 mg/0,1ml de clindamicina e 400 mg/0,1 ml de dexametasona em cada 4 semanas durante 2 anos (Maenz *et al.*, 2014; Butler *et al.*, 2013). Este método de tratamento local demonstrou uma eficácia de 83% de resolução da coriorretinite por *T. gondii*. não tendo sido relatadas recidivas e nem reações adversas locais ou sistémicos (Ozgonul & Besirli, 2017; Maenz *et al.*, 2014).

A clindamicina é um antimicrobiano do grupo das lincosaminas que tem capacidade de penetrar nas paredes do cisto tecidual inibindo a síntese proteica de *T. gondii*. A sua alta concentração na cavidade retiniana e vítrea, faz com que tenha ótimos resultados no tratamento da coriorretinite (Ozgonul & Besirli, 2017). Num ensaio clínico randomizado prospetivo que comparou a eficácia do tratamento clássico versus a injeção intravítrea de clindamicina e dexametazona em 68 doentes divididos em dois grupos de tratamento (um grupo de 34 doentes recebia 500 mg de sulfadiazina a cada 6 h (2 dias antes com 4 g por dia de dose de carga), 25 mg de pirimetamina (2 dias antes com 75 mg de dose de carga), 5 mg de ácido fólico diariamente durante 6 meses e 1 m/Kg de peso por dia durante 3 semanas a partir do terceiro dia da terapia e 34 doente que recebiam o tratamento com 1 mg de injeção intravítrea de clindamicina e 400 µg de dexametazona com 1,6 de médio de injeção), demonstrou que o tratamento com clindamicina mais dexametazona assim como, o tratamento clássico tiveram os mesmos efeitos na redução da inflamação vítrea, redução do tamanho da lesão e na melhoria da acuidade visual (Ozgonul & Besirli, 2017). Os investigadores concluíram que a injeção vítrea da clindamicina e dexametazona pode ser uma alternativa para o tratamento da coriorretinite.

O tratamento de crianças com coriorretinite sintomática ou assintomática é realizado com pirimetamina, sulfadiazina e ácido fólico. Nos primeiros 6 meses administra-se pirimetamina 1 mg/kg via oral cada 12 horas durante 2 dias (dose de ataque), seguida de 1 mg/kg diário por via oral, sendo que a dose máxima é de 25 mg; sulfadiazina 50 mg/kg via oral cada 12 horas, dose máxima 4 g; ácido fólico 5 - 10 mg via oral cada 72 horas. O tratamento é continuado após os 6 primeiros meses, havendo apenas alteração na pirimetamina que passa a ser administrada em menor frequência (1 mg/kg via oral nas segundas, quartas e sexta-feiras). Esta terapêutica dá-se pelo menos durante um período de 6 meses (Caserta, 2018).

Capítulo 5

5. Contextualização das malformações congénitas em Angola

5.1. Caracterização sócio demográfica de Angola

A República de Angola é um dos países do sul do Sahara da África com maior extensão, limitado a norte e a leste pela República Democrática do Congo (RDC), a Zâmbia a leste, a Namíbia a sul e está banhado por 1.650 km do Oceano Atlântico ao oeste do país. Apresenta a Norte um clima tropical e subtropical ao sul, tendo em algumas regiões de maior altitude um clima temperado (Planeamento, 2018; territorial, 2015). Administrativamente o país está dividido em 18 províncias 163 município e 368 comunas (Territorial, 2015). De acordo com os resultados do Censo 2014 realizado pelo Instituto Nacional de Estatística e Angola (INEA), mostrou que Angola possui uma população de 25.789.24 de habitantes dos quais 62,6% da população total residem em zonas urbanas e cerca de 6900.000 milhões destes habitantes estão concentrados na capital do país (Luanda), o que equivale a uma densidade de 368 pessoas por km², valor acima dos 20,7 km² por habitantes que correspondem à média nacional (Planeamento, 2018; Angola, 2016). A Angola tem apresentado uma taxa de crescimento anual da população (3%) suportada pela elevada taxa de fecundidade, 5,9 filhos por cada mulher em média no período 2010-2015. A população de Angola é maioritariamente constituída por jovens de menos de 15 anos de idade, representando um total de 93,8% versus 4,6% da população de 65 ou mais anos. A idade média da população Angolana é de 20,6 anos de idade e a esperança média de vida ao nascer é de 45,4 anos (Planeamento, 2018; Angola, 2016).

No que diz respeito a economia, Angola encontra-se na categoria dos países de rendimento médio. A economia do país tem vindo a mostrar um ritmo de crescimento médio de 1,8% e o sector não petrolífero apresentando o triplo de ritmo de crescimento (1,2%) em relação à (0,4%) do sector petrolífero (Planeamento, 2018). Contudo, o ritmo acelerado de desenvolvimento que se verifica no país não é generalizado, contendo ainda muitas debilidades em alguns sectores chaves, tal como no sector da educação e saúde. Este último, apesar de ter sido restaurada a rede de infraestruturas sanitária que tinham sido destruídas na guerra prolongada que o país viveu, ainda é deficitário para prestar cuidados de saúde para população. O panorama epidemiológico de Angola é marcado por doenças transmissíveis (responsáveis por 70% das mortes) em que dos parasitárias com maior destaque é a malária (responsável por cerca de 15% de internalizações hospitalares (Territorial, 2015; Saúde, 2014). As taxas de mortalidade infantil nos últimos anos têm vindo a diminuir (80 mortes por cada 1000 nados vivos em

comparação com 180 mortes por cada 1000 nados vivos e/ ou de crianças menores de 5 anos em 2009) mas ainda continuam a ser das mais altas do mundo (Territorial, 2015; Saúde, 2014). As taxas de mortalidade materna em Angola são de 460/100.000 nados vivos. Estas taxas são muito altas em comparação com 20 mortes maternas por cada 100 000 nados vivos aceites pela OMS (Territorial, 2015; Saúde, 2014).

5.2. Malformações congénitas em Angola

A real situação das MC por *T. gondii* em Angola, ainda é desconhecida devido a debilidades relacionadas a vários fatores do sistema nacional de saúde tais como: a ausência de programas de rastreio e notificação tanto das MCs assim como da toxoplasmose nos recém-nascidos e mulheres grávidas; a inexistência de programas de vigilância epidemiológica de MCs a nível dos hospitais do país que possam notificar os casos de malformações em bebés (incluindo nados mortos e nados vivo) durante o período perinatal e pós-natal; a não introdução da vigilância serológica anti-*T. gondii* no caderno de seguimento da consulta pré-natal de rotina; falta de instituições que apoiem e incentivem o desenvolvimento de estudos epidemiológicos no setor da saúde. Porém, os dados existentes relacionados a malformações congénitas no geral são de estudos realizados no Hospital Geral Especializado Augusto Ngangula (HGEAN), Hospital Pediátrico David Bernardino (HPDB) e o Centro Neurocirúrgico e de Tratamento da Hidrocefalia (CNCTH). Um estudo descritivo, observacional e transversal realizado em 2016 no HGEAN com o objetivo de estudar a frequência de malformações congénitas em recém-nascidos que envolveu 3.003 recém-nascido, dos quais 2.888 nados vivos (96,8%) e 155 (3,8%) nados mortos, demonstrou que 1.500 dos 3.003 nados vivos inqueridos, 53 (3,6%) apresentaram malformações congénitas e apenas 0,87% dos 155 nados morto apresentou malformação congénita (Teresinha, 2017). A autora analisou os fatores de risco que favoreciam o surgimento das malformações congénitas e verificou que a maioria dos bebés que apresentaram malformações congénitas eram filhos de mães com idade compreendida entre os 25 a 34 seguida de 35 a 39 anos com vivência suburbanas, primíparas e múltiparas com antecedentes de pelo menos 1 aborto e com histórico pré-natal de mais de 4 consultas, associadas a administração oral de ferro + ácido fólico combinado ou isolado. Alguns destes fatores de risco foram relatados por Landingham et al, que referiu que as mães múltiparas com idade superior a 30 anos têm maior probabilidade de terem filhos com malformações congénitas em comparação as primíparas (Ozgonul & Besirli, 2016). Estes dados contrariam os resultados de Santos *et al.*, e Liu *et al.*, que referem que a maioria dos casos de malformações congénitas tanto na África como no resto do mundo, ocorrem de mães com idades de risco (15 a 19 e 35 a 40 anos) nulíparas ou múltiparas com duas ou nenhuma consulta pré-natal e que não tiveram a administração oral de ácido fólico durante o período pré-natal (Liu *et al.*, 2018; Ozgonul & Besirli, 2016).

Os dados relatados por Teresinha 2017, permitiram conhecer as malformações congénitas mais frequentes em Angola com base a classificação da CID 10 e verificou-se que 40,7% pertencem ao grupo Q65 - Q79 das malformações e deformidade congénitas do sistema osteomuscular com maior destaque para polidactilia, seguida dos 27,8% do Q10 - 18 das malformações congénitas do olho, ouvido, face e do pescoço, destacando-se neste grupo as fistulas pré-auriculares e 14,8% do (Q50 - Q56) das malformações congénitas dos órgãos genitais. As malformações menores como, Polidactilia, Fístula Pré-auricular, Implantação baixa das orelhas, Genitais ambíguos, Manchas Café-leite e Nevo Melanócito foram as mais evidentes em 63% dos casos e 37% dos casos de malformações maiores, nomeadamente, Hidrocefalia, Craneotabis, Encefalocele, Síndrome de Down, Fenda lábio, Mielomeningocele, Gastrosquise e Hipospadia (Teresinha, 2017). Apesar dos dados relatados para as malformações congénitas no geral de (3,6%) no HGEAN, (9,9%) no HPDB e com os mais de 4.000 casos de hidrocefalia relatados pelo CNCTH, não são representativos para estimar a prevalência das malformações congénitas no geral em um país que tem 18 províncias e com uma densidade populacional de 25.789.24 de habitantes (Angop, 2018; Teresinha, 2017; Planeamento, 2018).

5.3. Recomendações

Quanto as MCs por *T. gondii* no contexto angolano a situação é desconhecida, pois não são realizados despiste serológicos anti-*T. gondii* nos hospitais do país. As razões passam por: a falta de laboratórios com meios de diagnósticos para *T. gondii* (serologia, PCR, imunoblot, GWC, ressonância magnética etc.), na maior parte dos hospitais de Angola, desde os hospitais de Iº, IIº e IIIº nível de atenção sanitária com exceção das instituições sanitárias de maior referência do país como, HGEAN, HPDB, o Hospital Militar e as clínicas Girassol e Multiperfil; a falta de recursos humanos qualificados em todos os hospitais do país que possam realizar o diagnóstico desta patologia, sendo que o ministério da saúde de Angola estima 1 médico para cada 4.000 doentes; a não introdução da pesquisa serológica obrigatória de anticorpos anti-*T. gondii* no Caderno de Seguimento da Consulta Pré-natal, que apenas contempla as análises como, pesquisa de *plasmodium*, VDRL, Falciformação, Hemograma, Urina Tipo II, VIH, Glicemia, Proteína urinária, Ecografia; A falta de programas de vigilância de malformações congénitas de base populacional de nível nacional, provincial e hospitalar

Assim, estudos epidemiológicos sobre as malformações congénitas de âmbito nacional são necessários, para se criar bases de dados sobre a realidade e a evolução desta patologia no país. Além disso a implementação de medidas estratégicas poderia ajudar a reverter esta situação que se verifica atualmente, como por exemplo:

- Equiparem todos os laboratórios com todos meios necessários para o diagnóstico da Toxoplasmose e de outros agentes infecciosos que comumente são ignorados.

- Implementarem um programa de despiste obrigatório destinado a detetar a infeção pré-natal por *T. gondii* nas grávidas e nos recém-nascidos e aumentarem a cobertura dos profissionais de saúde (especialistas, médicos de clínica, enfermeiros superior, técnicos superior e médio de diagnóstico e terapêutica) capacitados.
- Implementar um programa de vigilância de MCs no geral que pudesse notificar e registar os casos de malformações congénitas a nível dos hospitais de país. Por exemplo na China, o Sistema nacional de despiste de MCs com base a dados hospitalares, conseguiram estimar uma prevalência de 9,4 por 10.000 nascimentos em 1990 e 7,9 por 10.000 nascimentos em 2004 em toda China (Liu *et al.*, 2018). Um outro estudo na Dinamarca relatou a diminuição da prevalência das taxas de defeitos do tubo espinha bífida após a implementação de um programa de rastreio de DTN em 2004 (Ozgonul & Besirli, 2016).

5.4 Proposta

As malformações congénitas no contexto angolano são muito frequentes, apesar de na sua maioria não serem identificadas nem registadas. As malformações causadas por *T. gondii* no contexto angolano também são frequentes apesar de não serem diagnosticadas, visto que o hospedeiro definitivo do *Toxoplasma* (Gato) está presente na sociedade angolana como animal de estimação de muitas famílias e como animal vadio, capazes de libertarem esporozoítos de *T. gondii* que são infetantes para os outros animais. Por esta razão, como medidas para combater as malformações congénitas causadas por *T. gondii* propõe-se:

- A pesquisa serológica de toxoplasmose em cada trimestre da gravidez em todas as mulheres gestantes que ocorrem nos hospitais e centros de saúde do país.
- As malformações congénitas devem ser registadas sistematicamente numa base de dados/papel nas diferentes entidade de saúde, e compiladas a nível central de forma a obterem-se dados reais sobre malformações congénitas em Angola.

Capítulo 6

6. Conclusão

As malformações congénitas são distúrbios de desenvolvimento que podem ser estruturais, funcionais ou metabólicos, presentes no período embrionário ou fetal que podem ser diagnosticados no momento do nascimento ou na infância. A prevalência e a incidência das malformações congénitas a nível global, nas últimas décadas, tem mostrado uma redução.

As causas genéticas e ambientais continuam sendo superada pelas causas desconhecidas. Agentes teratogénicos como *T.gondii* podem causar malformações congénitas na transmissão vertical. Os mecanismos de produção das duas principais MCs após a infeção, ocorrem quando os cistos teciduais do parasita se alojam no SNC e quando reativados nos tecidos da retina no caso da coriorretinite ou causar uma reação granulosa meníngea ou destruição dos endodermos dendritos dos ventrículos laterais causam estenose aquedutal ou obstrução parcial ou total da via do LCR que causam acumulo do LCR nos ventrículo no caso da hidrocefalia. As medidas preventivas contra *T. gondii* centram-se na mudança destes fatores de risco e no tratamento farmacológico. Os testes serológicos e a PCR são os métodos mais frequente utilizados para o diagnóstico pré-natal e pós-natal associados a Imunoblot e GWC nos casos de coriorretinite congénita por *T. gondii* e a US, TC e RMN para o diagnóstico da hidrocefalia.

A monoterapia farmacológica com espiramicina é eficaz antes das 18 semanas de gravidez. Passado este tempo, a tripla terapia com pirimetamina, sulfadiazina e ácido fólico é o mais recomendável para evitar a transmissão placentária. Nos casos de coriorretinite a terapia clássica, a combinação de trimetoprim - sulfametossaxol mais prednisona e o tratamento vítreo com clindamicina e dexametasona são os mais aconselhável.

No contexto de Angola as MC menores são mais frequentes em relação as MC maiores. No entanto, estudos mais abrangentes são necessários para avaliar a situação epidemiologia atual da infeção por *T. gondii* e das malformações congénitas que ela provoca. A implementação de programas de rastreio obrigatório destinados detetar a infeção por *T. gondii* em mulheres em idade fértil, em grávidas e recém-nascidos afim de conhecer a prevalência da doença, assim como a implementação de programa nacional ou hospitalar de vigilância epidemiológica de malformações congénitas que monitorizem a prevalência da doença em todo território de Angola é aconselhável e necessário.

Perspetivas futuras

De acordo com os objetivos deste trabalho, foi possível elaborar este material de apoio para os estudantes e esperamos que lhes seja útil no reforço dos conhecimentos sobre o *T. gondii* e as principais malformações congénitas que provoca e a situação real da patologia em Angola.

No âmbito pessoal, este estudo acaba por ser um ponto de partida, para a realização de estudos epidemiológicos sobre malformações congénitas de base hospitalar em todo território de Angola, afim de se conhecer a prevalência da mesma no país. Realizar estudos de rastreio serológico de anticorpos anti-*T. gondii* em mulheres em idade reprodutiva e em recém-nascidos para conhecer o perfil epidemiológico desta doença nestes grupos, primeiramente na província de Malange e posteriormente em outras províncias do país.

Estimular a comunidade científica angolana a realizarem pesquisas neste âmbito que possam contribuir na reversão do atual quadro.

Capítulo 7

7. Referências

Angola, I. N. (Março de 2016). Resultados definitivos do Recenseamento Geral da População e da Habitação de Angola 2014. 1-213. (I. N. -G. Censo, Ed.) Luanda, Angola.

Araújo, A. C., Villela, M. M., Sena-Lopes, Â., Farias, N. A. da R., Faria, L. M. J. de, Avila, L. F. da C., ... Borsuk, S. (2018). Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* and *Toxocara canis* in a human rural population of Southern Rio Grande do Sul. *Rev Inst Med Trop de São Paulo*, 60 (0).

Avelino, M. M., Amaral, W. N., Rodrigues, I. M., Rassi, A. R., Gomes, M. B., Costa, T. L., & Castro, A. M. (2014). Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs. *BMC Infectious Diseases*, 14(1).

Alvarado-Esquivel, C., Rico-Almochantal, Y. R., Hernandez-Tinoco, J., et al., 2018. *Toxoplasma gondii* exposure and epilepsy: A matched case-control study in a public hospital in northern Mexico. *SAGE Open med*, 6; 1-6.

Al Shamekh, A. S., Al Qahtani, N. & Ammar, A.(2017). Fetal Examination for Hydrocephalus. In *Hydrocephalus: What do we know? And what do we still not know*. Springer International Publishing, 311-339.

Bortoletti Filho, J., Araujo Júnior, E., Carvalho, N. da S., Helfer, T. M., Nogueira Serni, P. de O., Nardoza, L. M. M., & Moron, A. F. (2013). The Importance of IgG Avidity and the Polymerase Chain Reaction in Treating Toxoplasmosis during Pregnancy: Current Knowledge. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 1-5.

Butler, N. J., Furtado, J. M., Winthrop, K. L. & Smith, J. R.(2013). Ocular toxoplasmosis II: clinical features, pathology and management. *Clin Experiment Ophthalmol*, 41; (1), 95-108.

Cains, S., Shepherd, A., Nabiuni, M., Owen-Lynch, P. J., Miyan, J.(2009). Addressing a folate imbalance in fetal cerebrospinal fluid can decrease the incidence of congenital hydrocephalus. *J Neuropathol Exp Neurol*, 68; 404-416.

Caserta, M. T. (2018). Toxoplasmose Congénita. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/pediatria/infecções-nos-recém-nascidos/toxoplasmose-congénita>. Cessado em 9/09/2018.

Cerca de oito a 10 Pacientes com Hidrocefalia são Operados Semanalmente. Disponível em: <http://www.redeangola.info/especiais/a-luta-contra-a-hidrocefalia/>. Cessado em 25/ 03/ 2018

Chen, B. Y., Hwuang, B. F. & Guo, Y. L. (2009). Epidemiology of congenital anomalies in population-based birth registry in Taiwan, 2002. *J. Formos. Assoc*, 108; 460-468.

DeSilva M., Munoz F. M., Mcmillan M., Kawai A. T., Marshall H., Macartney K. K., Joshi J., Oneko M., Rose, A. E., Dolk H., Trotta F., Spiegel H., Sylvie Tomczyk S., Shrestha A., Kochhar S., Elyse O. Kharbanda, E. O. (2016). Congenital anomalies: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*, 34; 6015-6026.

Di Carlo, P., Romano, A., Schimmenti, M. G., Mazzola, A., Titone, L. (2008). Materno-fetal *Toxoplasma gondii* infection: critical review of available diagnostic methods. *Infez Med*, 16 (1); 28-32.

Di Mario, S., Basevi V, Gagliotti C, Spettoli D, Gori G, D'Amico R, et al., 2009. Prenatal education for congenital toxoplasmosis. *Cochrane Database Syst Rev*, (1); CD006171.

Eke, C. B., Uche, E. O., Chinawa, J. M., Obi, I. E., Obu, H. A., Ibekwe, R. C. (2016). Epidemiology of congenital anomalies of the central nervous system in children in Enugu, Nigeria: A retrospective study. *Ann Afr Med*, 15; 126-132.

Elsheikha, H. M. (2008). Congenital toxoplasmosis: priorities for further health promotion action. *Public Health*, 122 (4); 335-53.

Foulon, W., Naessens, A. & Ho-yen, D. (2000). Prevention of Congenital Toxoplasmosis. *J. Perinatal. Med*, 28; 337-345.

Garne, E., Loane, M., Addor, M. C., Boyd, P. A., Barisic, I., Dolk, H. (2010). Congenital hydrocephalus-prevalence, prenatal diagnosis and outcome of pregnancy in four European regions. *Eur J Paediatr Neurol*, 14; 150-155.

Garcia-Méric, P., Franck J., Dumon H., & Piarroux, R. (2010). Prise en charge de la toxoplasmose congénitale en France: données actuelles. *Presse Med*, 39; 530-538.

- Gilmore, J. H., Smith, L. C, Wolfe, H. M et al. (2008). Prenatal mild ventriculomegaly predicts abnormal development of the neonatal brain. *Biol Psychiatry*, 64; 1069-1076.
- Golalipour, M. J., Mirfazeli A & Mabasheri E. (2013). Incidence and Pattern of Congenital Malformation in Gorgan-Nort of Iran. *J Med Sciences*, 13; 834- 838.
- Goldsmith S., Jalon, G. G., Badawi, N., et al. (2018). Comprehensive investigation of Congenital anomalies in cerbral Palsy: Protocol for a European-Australian population-based data Linkege study (The Comprehensive CA-CP Study). *BMJ open*, (8).
- Gras, L., Wallon, M., Pollak, A., Cortina-Borja, M., Evengard, B., Hayde, M, et al., (2005). Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centres. *Acta Pediatr*, 94 (12); 1721-31.
- Gupta, D., Singla, R. & Dash, C. (2017). Pathophysiology of Hydrocephalus. In *Hydrocephalus: What do we know? And what do we still not know*. Springer International Publishing, 33-52.
- Halonen, S. K., & Weiss, L. M. (2013). Toxoplasmosis. *Handbook of Clinical Neurology*, 125-145.
- Hill, D. E., & Dubey, J. P. (2016). *Toxoplasma gondii* as a Parasite in Food: Analysis and Control. *Microbiology Spectrum*, 4(4), 1-17.
- Holland, G. N. (2004). Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. *American Journal of Ophthalmology*, 137(1), 1-17.
- Jeng, S., Gupta, N., Wrench, M., Zhao, S., Wu, Y. W.(2011). Prevalence of congenital hydrocephalus in California, 1991-2000. *Pediatr Neurol*, 45; 67-71.
- Kallén, B. (2014). *Epidemiology of human congenital malformations*. New York: Springer Cham Heidelberg New york Dortrecht London.
- Khoshnood B., Greenlees R., Loane M. et al. (2011). Paper 2: Eurocat Public Health Indication for Congenital Anomalies in Europe. *Birth Defects Research (part A)*, 9; S16-S22.
- Kravetz, J. D., Federman, D. G.(2005). Toxoplasmosis in pregnancy. *Am J Med*, 118 (3); 212-6.
- Kumar, P., & Burton, B. k. (2008). *Congenital malformation: evidence-based evaluation and management*. New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, Madrid, Mexico; London,

Milan, New Delhi, Toronto, Sydney, Seoul: McGraw-Hill.

Lindsay, D. S., & Dubey, J. P. (2011). *Toxoplasma gondii*: The changing paradigm of congenital toxoplasmosis. *Parasitol*, 138(14), 1829-1831.

Liptak, G. S. (2018). Considerações gerais sobre os defeitos congênitos. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/casa/problemas-de-saude-infantil/defeitos-congênicos/considerações-gerais-sobre-os-defeitos-congênicos>: Cessado em 27/07/2018.

Lopes, F. M., Gonçalves, D. D., Mitsuka-Bregano, R., Freire, R. L., Navarro, I. T. (2007). *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy. *Braz J Infect Dis*, 11 (5); 496-506.

Liu, J., Jin, L., Li, Z., Zhang, Y., Zhang, L., Wang, L., & Ren, A. (2018). Prevalence and trend of isolated and complicated congenital hydrocephalus and preventive effect of folic acid in northern China, 2005-2015. *Metab Brain Dis*, 33(3), 837-842.

Liu, Q.-G., Sun, J., Xiao, X.-W., & Song, G.-R. (2016). Birth defects data from surveillance hospitals in Dalian city, China, 2006-2010. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 29(22), 3615-3621.

Lv, X. & Yu, P. (2018). Early diagnosis and successful treatment of acquired toxoplasmosis infectious retinochoroiditis: A case report. *Medicine*, 97-26.

Maenz, M., Schluter, D., Liesenfeld, O., Schares, G., Gross, U. & Pleyer, U. (2014). Ocular toxoplasmosis past, present and new aspects of an old disease. *Progress in Retinal and Eye Research*, 39; 77-106.

Martinez-Lage, J. F., Lopez-Guerrero, A. L. & Almagro, M. (2015). Clinical Manifestation of CSF Shunt Complications. In *Complications of CSF Shunting in Hydrocephalus: Identification, and Managment*. Springer Chan Heidelberg Dordrecht London New York, 13-32.

Menzies, F. M., Henriquez, F. L., Roberts, C. W. (2008). Immunological control of congenital toxoplasmosis in the murine model. *Immunol Lett*, 115(2); 83-9.

Meroni, V., Genco, F. (2008). Toxoplasmosis in pregnancy: evaluation of diagnostic methods. *Parassitol*, 50 (1-2); 51-3.

Mitsuka-breganó, R., Lopes-Mori, F. M. R., & Navarro, I. T. (2010). *Toxoplasmose adquirida na gestação e congênita: vigilância em saúde, diagnóstico, tratamento e conduta*. Londrina: Eduel.

- Montoya, J. G., Remington, J. S. (2008). Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*, 47(4); 554-66.
- Montoya, J. G & Rosso F. (2005). Diagnosis and Management of Toxoplasmosis. *Clin Perinatol*, (32); 705-726.
- Montoya, J., & Liesenfeld, O. (2004). Toxoplasmosis. *The Lancet*, 363(9425), 1965-1976.
- Moore, K. L. & Persaud, T. V. N. (2004). *Clín Embriol. Developing human 7ª ed.* Elsevier España, 60-98.
- Nieuwenhuys, R., Voogd, J. & van, H. C. (2009) *El Sistema Nervioso Central Humano. 4ª Edición.* Editorial Médica Panamericana S.A. ISBN: 978-84-7903-453-5.
- OMS, CDC, & ICBDSR. (2015). *Vigilancia de anomalías congénitas. Atlas de algunos defectos congénitos.* Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
- Ozgonul, C., & Besirli, C. G. (2016). Recent Developments in the Diagnosis and Treatment of Ocular Toxoplasmosis. *Ophthalmic Research*, 57 (1), 1-12.
- Oz, H. S. (2017). Fetomaternal and Pediatric Toxoplasmosis. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*, 12 (04); 202-208.
- Oz, H. S. (2014). Maternal and congenital toxoplasmosis, currently available and novel therapies in horizon. *Frontiers in Microbiology*, 5.
- Pasternak, J. J. (2005). *An introduction to human molecular genetics: mechanism of inherited diseases (2th ed.)*. New Jersey: John Wiley & sons.
- Petersen, E., Kijlstra, A. & Stanford, M. (2011). Epidemiology of Ocular Toxoplasmosis. *Ocular Immunology and Inflammation*, 1-24.
- Pittman, K. J., & Knoll, L. J. (2015). Long-Term Relationships: the Complicated Interplay between the Host and the Developmental Stages of *Toxoplasma gondii* during Acute and Chronic Infections. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 79(4), 387-401.
- Planeamento, M. d. (26 de Abril de 2018). *Plano de Desenvolvimento Nacional 2018-2022. 1, 1-308.* Luanda, Angola.

Pleyer, U., Schluter, D. & Manz, M. (2014). Ocular Toxoplasmosis: Recent Aspects of Pathophysiology and Clinical Implications. *Ophthalmic Res*, 52; 116-123.

Ren, A. G.(2015). Prevention of neural tube defects with folic acid: The Chinese experience. *World J Clin Pediatr*, 4; 41-44.

Robert-Gangneux, F., & Darde, M.-L. (2012). Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(2), 264-296.

Rorman, E., Zamir, C. S., Rilgis, I., Ben-David, H.(2006). Congenital Toxoplasmosis Prenatal Aspects of *Toxoplasma gondii* Infection. *Reprod Toxicol*, 21 (4); 458-72.

Rothova, A., Boer, J. H., Tem, Dam-van Loon NH, et al, (2008). Usefulness of aqueous humor analysis for the diagnosis of posterior uveitis. *Ophthalmology*, 115; 306-311.

Rudin, C., Hirsch, H. H., Spaelti, R, et al., (2016). Decline of Seroprevalence and Incidence of Congenital Toxoplasmosis despite Changing Prevalence Policy-Three Decades of Cord-Blood Screening in North-Western Switzerland. *J Pediatr Infect Dis*, 1-24.

Rumalla, K., Letchuman, V., Smith, K. A. & Arnold, P. M. (2018). Hydrocephalus in Pediatric Traumatic Brain Injury: National Incidence, Risk Factors, and Outcomes in 124,444 Hospitalized Patients. *Pediatr Neurol*, 80; 70-76.

Santos, M. M., Rubagumya, D. K., Dominic, I., Brighton, A., Colombe, S., O'Donnell, P., Zubkov, M. R., Hartl, R. (2017). Infant hydrocephalus in sub-Saharan Africa: the reality on the Tanzanian side of the lake. *J of Neurosurg: Pediatr*, 20(5), 423-431.

Saúde, M. D. (Abril de 2014). Plano Nacional de Desenvolvimento Sanitário 2012-2025: Mais e Melhor Saúde. 2, 1-405. Luanda, Angola.

Sauer, A., Villard, O., Bourcier, T., Speeg-Schatz, C., Candolfi, E. (2013). Toxoplasmose oculaire: de la physiopathologie au diagnostic microbiologique *Journal français d'ophtalmologie*. 36; 76-8.

Shawky, R. M. & Sadik, D. I. (2011). Congenital malformations prevalent among Egyptian children and associated risk factors. *The Egypt J. of Med Human Genet*, 12; 69-78.

Singh K., Krishnamurth K., Greaves C., Kandamaran L., Nielsen A. L. (2014) Major Congenital Malformation in Barbardos: The Prevalence, The parttern and the Resulting Morbidity and Mortality. *ISRN obst and Ginecol*, (8).

Territorial, M. d. (2015). Relatório sobre os Objetivos de Desenvolvimento do Millénio 2015. Luanda.

Walsh S, Donnan J., Morrissey A., Sikora L., Bowen S., Collins K., MacDonald D. (2016). A systematic review of the risks factors associated with the onset and natural progression of hydrocephalus. *Neurotoxicology*, 61; 33-45.

Wenger, T. L., McDolnal-MacGinn, D. M., & Zackai, E. H. (2014). Genetic of common congenital syndromes of the head and neck. In *Congenital malformation oft he head and neck* (pp. 1-22). Philadelphia: Springer New York Heidelberg Dortrecht London.

Word Health Organization. (2016). Birth Defect. Disponível em <http://apps.Woh.int/gb/ebwha/pdf/WHA63/A63R17-em.pdf?ua=1>. Cessado em 25/07/2018.

World Health Organization. (2008). The International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems ICD-10. Volume 1 (Second Edition, Tenth Revision).

Tenter, A. M., Heckerth, A. R., & Weiss, L. M. (2000). *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *International Journal for Parasitology*, 30(12-13), 1217-1258.