

ARTIGO DE REVISÃO

Toxoplasmose Gestacional: uma revisão da literatura

Toxoplasmosis Gestational: a review of the literature

Patrícia Micheli Tabile¹, Raquel Montagna Teixeira¹, Mariana Crespo Pires¹, Ivana Meiger Fuhrmann¹, Rodrigo Cesar Matras¹, Guilherme Toso¹, Leandro Luís Assmann², Cristiane Pimentel Hernandez²

¹Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

²Professores do Curso de Medicina, Departamento de Biologia e Farmácia, Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

Recebido em: 12/09/2014

Aceito em: 08/06/2015

p_tabile@hotmail.com

DESCRIPTORIOS

Toxoplasma;
Toxoplasmose congênita;
Doenças transmissíveis;
Transmissão vertical
de doença infecciosa;
Cuidado pré-natal.

KEYWORDS

Toxoplasma;
Congenital toxoplasmosis;
Communicable Diseases;
Infection Diseases
transmission vertical;
Prenatal Care

RESUMO

Justificativa e Objetivos: a toxoplasmose é uma doença infecciosa causada pelo parasita *Toxoplasma gondii* apresenta elevadas taxas de transmissão vertical, podendo chegar a 65% no terceiro trimestre de gestação. O foco principal foi revisar o diagnóstico e manejo da toxoplasmose gestacional, destacando a importância do rastreio na gestação com solicitação de sorologias precocemente durante o pré-natal. **Conteúdo:** as principais formas de contrair a toxoplasmose gestacional são a ingestão de carnes mal cozidas e verduras mal lavadas e, ainda, o contato direto ou indireto com oocistos presentes nas fezes de gatos. O diagnóstico da toxoplasmose gestacional é feito através da pesquisa de anticorpos específicos das classes IgG e IgM contra *Toxoplasma gondii* em amostras de soro e o rastreamento é obrigatório durante o pré-natal. Apesar disso, essa doença apresenta alta prevalência no Brasil, com 60 mil novos casos ao ano, sendo considerado um grave problema de saúde pública. O tratamento varia de acordo com o período gestacional e baseia-se na administração de espiramicina, podendo ou não ser alternado sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico, tendo como objetivo diminuir as sequelas para o recém nascido. **Conclusão:** assim, entende-se que para o diagnóstico das infecções agudas a triagem sorológica é a mais indicada e para tratamento, uma vez detectada a soroconversão na grávida, deve ser imediatamente iniciada terapêutica com espiramicina.

ABSTRACT

Background and Objectives: toxoplasmosis is an infectious disease caused by the parasite *Toxoplasma gondii* has high vertical transmission rates, reaching 65% in the third trimester of pregnancy. The main focus was to review the diagnosis and management of gestational toxoplasmosis, highlighting the importance of screening during pregnancy with serology request early during the prenatal period. **Content.** the main ways of getting gestational toxoplasmosis are the ingestion of undercooked meat and unwashed vegetables and also the direct or indirect contact with oocysts present in the feces of cats. The diagnosis of gestational toxoplasmosis is done through research of specific antibodies of the IgG and IgM against *Toxoplasma gondii* in serum samples and tracking is required during the prenatal period. Nevertheless, this disease is highly prevalent in Brazil, with 60,000 new cases a year and is considered a serious public health problem. Treatment varies according to the gestational period and is based on the spiramycin administration, may or may not be switched sulfadiazine, pyrimethamine and folic acid, aiming to reduce the consequences for the newborn. **Conclusion:** thus, it is understood that for the diagnosis of acute infections serological screening is the most appropriate treatment and, once detected seroconversion in pregnant women should be immediately initiated therapy with spiramycin.

INTRODUÇÃO

A toxoplasmose gestacional (TOG) é causada pela infecção do parasita *Toxoplasma gondii* durante o período da gestação, podendo causar danos fetais, como acometimento neurológico e oftálmico.^{1,2} Um caso de TOG é caracterizado por uma gestante com IgG negativa e IgM positiva ou com IgG e IgM positivos e um teste de avididade de IgG baixo, indicando tratar-se de provável infecção aguda.³ A prevalência da TOG varia em função de fatores sociais, econômicos, regionais, hábitos alimentares, faixa etária e procedência urbana ou rural.^{4,5} Contato com gatos, ingestão de verduras mal lavadas e ingestão de carnes mal cozidas são as formas mais comuns de contrair a doença, sendo a prevenção muito importante para segurança da saúde do feto, principalmente no terceiro trimestre.⁴⁻⁶ Sabe-se que a TOG apresenta ampla distribuição geográfica e alta infectividade, com consequências graves para o feto, sendo considerada um grave problema de saúde pública.^{5,6}

Para o diagnóstico das infecções agudas, a triagem sorológica é a mais indicada. O marcador sorológico mais frequentemente utilizado é o anticorpo antitoxoplasma da classe imuglobulina M, apesar de haver limitações.⁷ O tratamento objetiva reduzir sequelas para o recém-nascido e baseia-se na administração de espiramicina, alternada ou não com sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico, variando de acordo com período gestacional e infecção fetal.⁸

CONTEÚDO DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

EPIDEMIOLOGIA

Nos Estados Unidos 15 a 50% das mulheres na fase reprodutiva são imunes, sendo que a incidência de toxoplasmose congênita é de 10 por 10.000 nascidos vivos, com 400 a 4000 casos novos por ano.^{9,10} No Brasil de 60 a 75% estão infectadas em idade fértil, durante a gestação estima-se em torno de 14 por 1.000 gestantes, com 60 mil novos casos de TOG por ano.^{4,5,9-11} Estima-se que a infecção congênita ocorra em 0,2 a 2 recém-nascidos vivos por 100 nascimentos no Brasil por ano.⁵ No estudo de um serviço da região sul do Brasil a prevalência de soropositividade para IgG foi de 54,3% nas gestantes analisadas.¹¹

TRANSMISSÃO

As formas mais frequentes de se adquirir a doença são: ingestão de carne crua ou mal passada, leite não pasteurizado e ovo cru contaminados por cistos do *T. gondii* (que contém os bradizoítos); ingestão de frutas, verduras e água contaminadas por oocistos do parasita; contato com terra (jardinagem) ou areia (caixa de dejetos) contaminados com oocistos liberados nas fezes dos gatos.²³ A transmissão transplacentária do parasita para o feto se faz na forma de traquizoíto e é denominada transmissão congênita, resultando em toxoplasmose congênita.¹² Pode ocorrer ainda, a transmissão por via

cutânea ou percutânea, através de manipulação, uso de facas e outros utensílios com carnes cruas contaminadas, além das superfícies onde são preparados os alimentos. Esta forma de transmissão somente ocorre quando há lesão de continuidade da pele ou através do contato com mucosas, mesmo que intactas.¹³ Mulheres infectadas com o *T. gondii* antes da concepção raramente irão transmitir o parasita a seu feto, mas aquelas com infecção aguda ou reativação (por causa da imunossupressão) durante a gestação podem transmitir o organismo por via transplacentária.¹⁴ A taxa de transmissão ao feto é de 25, 54 e 65% no primeiro, segundo e terceiro trimestres, respectivamente.¹⁵ Os achados clínicos mais frequentes no bebê acometido pela toxoplasmose congênita são: coriorretinite, cegueira, convulsões, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, microcefalia, hidrocefalia, abaulamento de fontanela, meningoencefalite, estrabismo, hepatoesplenomegalia, erupção cutânea, petéquias, icterícia e pneumonia.¹⁶

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A toxoplasmose tem como característica ser autolimitada e benigna no indivíduo imunocompetente, pois a imunidade humoral e celular restringe a ação patogênica do parasita.^{12,17} Assim, o parasita assume a forma cística, permanecendo, habitualmente, por toda a vida e caracterizando a forma crônica da infecção.¹² Dessa forma, a infecção adquirida por indivíduos imunocompetentes é, na maioria das vezes, assintomática e de caráter benigno.¹⁷ Quando sintomática, assume sintomas inespecíficos e autolimitados semelhantes à mononucleose, como febre, cefaleia, linfadenopatia, mal-estar e apatia.^{17,20} No entanto a primoinfecção por *T. gondii* na gestação pode levar ao acometimento fetal, provocando abortamento, retardo do crescimento intrauterino, morte fetal, prematuridade e a síndrome da toxoplasmose congênita.¹⁷

Nos imunologicamente imaturos, como fetos e recém-nascidos o toxoplasma invade órgãos e tecidos, onde se reproduz como taquizoíto, causando as formas graves da toxoplasmose.^{12,18} A tríade clássica de sinais sugestivos de toxoplasmose congênita inclui coriorretinite, hidrocefalia e calcificações intracranianas.^{12,14,18} A doença neonatal manifesta-se na forma generalizada, neurológica ou ambas.^{12,18} As lesões cerebrais causadas pelo toxoplasma são inflamação das meninges e áreas de necrose cerebral e meníngea com calcificações.¹⁸ Os locais mais acometidos pela necrose são o parênquima cerebral, os gânglios da base e a região do aqueduto de Sylvius.¹⁸ Dessa forma, sinais referentes ao Sistema Nervoso Central estão sempre presentes tais como, convulsões, abaulamento de fontanela, nistagmo, aumento do perímetro cefálico.¹²

A doença generalizada manifesta-se em geral, nos primeiros dois meses de vida e os sinais mais frequentes são: esplenomegalia, icterícia e alterações no LCR.¹² Estudos prévios mostram que 80% das crianças com infecção subclínica apresentam sequela ocular em algum momento de sua vida.¹⁸ Na apresentação mista, os

sinais são relacionados à infecção generalizada (hepato-esplenomegalia, icterícia prolongada, linfadenopatia), ao comprometimento do SNC (encefalite, hidrocefalia ou microcefalia, atraso mental e psicomotor, epilepsia ou surdez); ou à lesões oculares (retinocoroidite, estrabismo, cegueira), que podem aparecer meses ou anos mais tarde. As sequelas são predominantemente oculares e neurológicas.¹²

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da toxoplasmose é realizado através da pesquisa de anticorpos específicos das classes imunoglobulina G (IgG) e imunoglobulina gM (IgM) contra *T. gondii* em amostras de soro devido à dificuldade de demonstrar o parasita por meio de um diagnóstico parasitológico direto.^{7,17,23}

A gestante que tem IgG positiva, em momento anterior àquela gestação, é imunocompetente e o risco de acometimento fetal é incomum, não sendo necessário solicitar novos exames sorológicos, pois a paciente encontra-se imune.^{3,17} Se a gestante for IgG e IgM negativa ela está suscetível a ter a infecção e devendo, portanto, ser orientada a seguir os cuidados de prevenção da infecção, como não ingerir carne cruas, mal cozidas ou mal passadas, lavar as mãos ao manipular alimentos, após manusear a carne crua, lavar bem as mãos e alimentos (frutas e legumes principalmente), evitar contato com fezes de gatos, entre outras.¹⁹

Os exames devem ser repetidos nos outros dois trimestres para verificar se ocorrerá o surgimento de infecção durante a gestação.¹⁷ Se a gestante for IgG negativa e IgM positiva, trata-se de uma provável infecção aguda e a mesma deve receber espiramicina e repetir as sorologias após duas a quatro semanas para confirmar a presença de IgG. Se a IgG for negativa exclui-se o diagnóstico (IgM falso positivo) e caso ela seja positiva, houve a soroconversão e deve-se iniciar a espiramicina e encaminhá-la a um centro de referência.¹⁷ Se a gestante for IgG e IgM positiva deve-se solicitar a dosagem de IgA (marcador de fase aguda) ou teste de avides de IgG. Se o teste indicar baixa avides, é sugestivo de infecção aguda ocorrida nos últimos 4 meses e deve-se iniciar o tratamento com espiramicina e encaminhar a gestante para um centro de referência para a investigação de infecção fetal.¹⁷

O teste de avides de IgG é importante para determinar o período em que ocorreu a infecção na gestante, se foi em um passado distante ou recente.^{3,7} Os resultados são baseados na medida da avides: se a avides é baixa, significa que os anticorpos IgG tem baixa afinidade funcional pelo *T. gondii*, ou seja, que a infecção é recente. Se a avides é alta, o anticorpo tem alta afinidade e a infecção ocorreu em um passado distante.^{3,7} Assim, quando a gestante apresenta IgG e IgM positivos e o resultado do teste de avides baixo significado que a infecção ocorreu há menos de 16 semanas. Portanto, faz-se importante salientar que o teste para avides de IgG não é um diagnóstico definitivo, sendo necessário

outros métodos complementares.^{7,17} Por este motivo, existe a necessidade de se utilizarem outros métodos para o diagnóstico da infecção aguda em grávidas, como o pareamento de sorologias de IgM e IgG com intervalo de três semanas.^{2,6}

Nos casos de infecção materna aguda ou nos casos de exames sorológicos com alta suspeição de infecção adquirida durante a gestação, deve-se fazer a amniocentese e a reação em cadeia da polimerase (PCR) do líquido amniótico, o qual tem boa acurácia e tornou-se o exame de escolha para o diagnóstico de infecção fetal (a análise de PCR tem uma sensibilidade de 92%).² Os testes imunoenzimáticos, ELISA (Enzyme Linked Imun Sorbent Assay) e ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay), têm contribuído para melhorar o diagnóstico da toxoplasmose, uma vez que apresentam maior sensibilidade e especificidade.^{18,21} Além disso, deve-se fazer ultrassonografia para se avaliar a morfologia fetal ao longo da gestação (sendo a dilatação dos ventrículos cerebrais e o aumento da placenta alterações sugestivas de toxoplasmose).²

O exame da placenta auxilia também no diagnóstico de toxoplasmose congênita quando há o isolamento do *T. gondii* ou na presença de alterações histopatológicas sugestivas de infecção como reação inflamatória crônica (infiltrado de linfócitos) na decídua e reações focais nos vilos.² Para se confirmar o diagnóstico de toxoplasmose congênita são adotados alguns critérios como: IgM específica para toxoplasmose positiva; e/ou IgG específica para toxoplasmose sem declínio ou em ascensão após o terceiro mês de vida; e/ou IgG persistentemente positiva após o 12º mês de vida da criança, sem antes apresentar declínio; e/ou sinais e sintomas sugestivos de infecção congênita pelo *T. gondii* (coriorretinite, hidrocefalia, calcificação cerebral).²

TRATAMENTO

O tratamento tem como objetivo evitar ou reduzir sequelas para o recém-nascido, restringindo a taxa de replicação dos parasitas. Preconiza-se a administração de espiramicina, alternada ou não com sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico, dependendo da infecção materna, do período gestacional e da infecção fetal.^{8,19,20}

O tratamento materno com espiramicina (3 gramas por dia fracionadas em três tomadas) deve acontecer nas situações em que haja confirmação de infecção materna, em caso de soroconversão (positivação do IgG após IgM positivo) e teste de avides baixo, ou seja, o tratamento deve ser iniciado com o objetivo de reduzir o risco de transmissão fetal em caso de infecção materna e está indicado no primeiro trimestre de gestação.^{8,20} Diante de infecção materna procede-se com a investigação de infecção fetal por meio de pesquisa de líquidos amniótico e, para casos em que não é confirmada essa infecção fetal, recomenda-se manter a terapêutica materna com espiramicina até o final da gestação e manter acompanhamento ultrassonográfico mensal.^{19,20} Os efeitos colaterais mais comumente associados ao uso deste fármaco são de cunho gastrointestinal, como náuseas, vômitos, anorexia e diarreias; outros menos comuns são tontura,

rubor facial e sensação de frio.⁸

A combinação de sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico é indicada para o tratamento de grávidas com diagnóstico de infecção aguda pelo toxoplasma adquirida no final do segundo trimestre ou durante o terceiro trimestre de gestação.^{8,19,20,25} Portanto, diante de uma confirmação de infecção fetal, deve-se iniciar a terapia com pirimetamina (25mg/dia) associada a sulfadiazina (3g/dia). Em função do risco de mielotoxicidade recomenda-se o controle hematológico periódico e associação da terapêutica com ácido fólico (15mg/dia) para evitar supressão de medula óssea.¹⁹⁻²² O uso de sulfadiazina deve ser interrompido após as 34 semanas pelo risco de icterícia neonatal.^{8,19} Sabido o risco de anemia megaloblástica, recomenda-se que o esquema terapêutico seja ministrado por 3 semanas e intercalado com outro período de 3 semanas, em que se administra exclusivamente espiramicina, até o final da gestação.^{20,22}

O tratamento do RN, filho de mãe com toxoplasmose, deve ser iniciada e só interrompida quando, dois resultados sorológicos negativos, obtidos com um mês de intervalo, demonstrarem que não houve infecção.¹⁹ Tal como na grávida com toxoplasmose, a terapêutica do RN é feita com pirimetamina (1mg/kg/dia durante 3 dias e depois de 2/2 dias) e sulfadiazina (100mg/kg/dia de 12/12h) que atuam sinergicamente contra *Toxoplasma gondii*, sendo que estes medicamentos são depressores medulares pelo que a terapêutica deve ser complementada com a administração de ácido fólico (10 a 20 mg ao dia) com o intuito de prevenção da mielotoxicidade, devendo ser mantido até 1 semana após o término do uso de pirimetamina.^{19,22,25,30}

Sabe que a prevenção é um aspecto essencial da gestão de infecções que podem ser transmitidas da mãe para o feto durante a gravidez.^{23,24,28} Apesar de ainda não existir ainda uma vacina eficaz, há outras medidas de prevenção da transmissão.²⁹ Na gestante, com falha das medidas preventivas, a datação precisa da infecção primária materna é fundamental para o manejo e tratamento adequados, incluindo a vigilância pré-natal e terapia fetal e perinatal.^{25,26,28,30}

CONCLUSÃO

Este artigo de revisão teve como foco principal revisar o diagnóstico e manejo da toxoplasmose gestacional, destacando a importância do rastreio na gestação com solicitação de sorologias precocemente durante o pré-natal, já que o exame é seguro e proporciona possibilidade de aconselhamento sobre prevenção da infecção ou tratamento precoce, de acordo com a imunidade da paciente.

Assim, para o diagnóstico das infecções agudas, a triagem sorológica é a mais indicada e para tratamento, uma vez detectada a soroconversão na grávida, deve ser imediatamente iniciada terapêutica com espiramicina. A combinação de sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico está indicada para o tratamento de grávidas com suspeita ou com diagnóstico de infecção aguda pelo

toxoplasma adquirida no final do segundo trimestre ou durante o terceiro trimestre de gestação.

REFERÊNCIAS

- Wallon M, Peyron F, Cornu C, et al. Congenital Toxoplasma Infection: Monthly Prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Infect Dis* 2013;56(9):1123-31. doi: 10.1093/cid/cit032.
- Pessanha TM, Carvalho M, Pone MVS, et al. Abordagem diagnóstica e terapêutica da toxoplasmose em gestantes e as repercussões no recém-nascido. *Rev Paul Pediatr* 2011;29(3):341-7.
- Dante EFC, Marini DC, Zuim NRB. Estudo da frequência de soropositividade para toxoplasmose em pacientes do município de Mogi Guaçu, SP. *FOCO* 2012;3(3):67-80.
- Elsheika HM. Congenital Toxoplasmosis: Priorities for further health promotion action. *Public Health* 2008;122(2):335-53.
- Sandrin ANA, Ponzi CC, Binda G, et al. Perfil epidemiológico de toxoplasmose em gestantes. *Rev Bras Clin Med* 2012;10(6):486-9.
- Margonato FB, Silva AMR, Soares DA, et al. Toxoplasmose na gestação: diagnóstico, tratamento e importância de protocolo clínico. *Rev Bras Saúde Matern Infant* 2007;7(4):381-386.
- Fontana G. Soroprevalência de anticorpos para toxoplasmose na população atendida pelo laboratório escola de análises clínicas da Univale [dissertação]. Itajaí (SC): Universidade do Vale do Itajaí; 2013.
- Remington JS, Mcleod R, Thulliez P, et al. Toxoplasmosis. In: Remington JS & Klein JO, editors. *Infectious Diseases of the Fetus and the Newborn Infant*. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; p.974-1105, 2006.
- Voegel N, Kirisits M, Michael E. Congenial toxoplasmosis transmitted from a immunologically Competente Mother Infected before conception. *Clin Infect Dis* 1996;23:1055-60.
- Boyer KM, Holfels E, Roizen N, et al. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192: 564-71.
- Neves JM, Nascimento LB, Ramos JGL, et al. Toxoplasmose na gestação. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1994;16:197-202.
- Porto LC, Duarte EC. Fatores de risco e marcadores precoces no diagnóstico da toxoplasmose congênita. [Dissertação] Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. Brasília (DF). 2010.
- Cademartori, BG. Toxoplasmose: Perfil Sorológico em Gestantes Atendidas em Postos de Saúde do Município de Pelotas-RS [dissertação]. Pelotas (RS): Programa de Pós-Graduação em Parasitologia. 2007.
- Jeffrey J, Lopez A, Wison M. Congenital toxoplasmosis. *Am Fam Physician* 2003;67(10):2131-38.
- Barbaresco AA, Costa TL, Avelar JB, et al. Infecções de transmissão vertical em matéria abortivo e sangue com ênfase em - *Toxoplasmose gondii*. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2014;36(1):17-22.
- Fontana G, Machado JHP. Soroprevalência de anticorpos para toxoplasmose na população atendida pelo laboratório escola de análises clínica da UNIVALI. Itajaí, 2013.

17. Andrade GMQ, Carvalho AL, Carvalho IR, et al. Toxoplasmose congênita – orientação prática sobre prevenção e tratamento. Rev Med Minas Gerais 2004;14(1 Supl. 3):S85-S91.
18. Melamed J, Dornelles F, Eckert GU. Alterações tomográficas cerebrais em crianças com lesões oculares por toxoplasmose congênita. J Pediatr (Rio J) 2001;77(6):475-80.
19. Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. Manual de Gestação de Alto Risco [internet]. Brasília; 2011 [citado 2014 jan 4]. 220 p. Disponível em http://febrasgo.luancomunicacao.net/wp-content/uploads/2013/05/gestacao_alto-risco_30-08.pdf.
20. Bittar RE, Zugaib M. Tratamento do trabalho de parto prematuro. Rev Bras Ginecol Obstet 2009;31(8):415-22.
21. Ferreira M, et al. Diagnosis laboratorial of theinfection for *Toxoplasma gondii* in thegestation. 2007. RBAC 2007;39(1):37-38.
22. Desmots G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis: a prospective study of 378 pregnancies. N Engl J Me 1974; 290(20):1110-6.
23. Mohammadi A, Shojae S, Salimi M, Zareei M, Mohebbali M, Keshavarz H. Seroepidemiological Study of Toxoplasmosis in Women Referred to Arak Marriage Consulting Center during 2012-2013. Iran J Public Health 2015;44(5):654-8.
24. Vauloup-Fellous C, Bouthry E. Diagnosis of maternofetal infections. Presse Med. 2015;44(6):621-30. doi: 10.1016/j.lpm.2015.04.016.
25. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 151: Cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy. Obstet Gynecol 2015; 125(6):1510-25. doi: 10.1097/01.AOG.0000466430.19823.53.
26. Ville Y, Leruez-Ville M. Managing infections in pregnancy. Curr Opin Infect Dis 2014;27(3):251-7. doi: 10.1097/QCO.0000000000000066.
27. Robert-Gangneux F. It is not only the cat that did it: how to prevent and treat congenital toxoplasmosis. J Infect 2014; 68(Suppl 1):S125-33. doi: 10.1016/j.jinf.2013.09.023.
28. Di Mario S, Basevi V, Gagliotti C, Spettoli D, Gori G, D'Amico R, Margrini N. Prenatal education for congenital toxoplasmosis. Cochrane Database Syst Rev 2013;2: CD006171. doi: 10.1002/14651858.CD006171.
29. Verma R, Khanna P. Development of *Toxoplasma gondii* vaccine: A global challenge. Hum Vaccin Immunother 2013;9(2):291-3.
30. Rajapakse S, Chrishan Shivanthan M, Samaranyake N, Rodrigo C, Deepika Fernando S. Antibiotics for human toxoplasmosis: a systematic review of randomized trials. Pathog Glob Health 2013; 107(4):162-9. doi: 10.1179/2047773213Y.0000000094.