

# *Toxoplasma gondii* Nicolle & Manceaux, 1909 (Apicomplexa: Sarcocystidae) e a Toxoplasmose

## HISTÓRICO

O *Toxoplasma gondii* foi descrito pela primeira vez por Splendore, em 1908, no Brasil, em coelhos de laboratório e por Nicolle e Manceaux, na Tunísia no *Ctenodactylus gondi*, um pequeno roedor africano, no mesmo ano, denominando-o *Leishmania gondii*.

No ano seguinte, Nicolle e Manceaux constataram que o parasita não apresentava cinetoplasto (organela característica dos tripanossomatídeos) e, portanto, tratava-se de um novo parasita. Sendo assim foi criado o gênero *Toxoplasma* Nicolle & Manceaux, 1909, espécie *Toxoplasma gondii*, em referência a sua evidenciação no roedor. A partir dessa data, a lista de espécies de *Toxoplasma* foi aumentando a medida que eram encontrados animais naturalmente infectados. As espécies eram descritas de acordo com os diferentes hospedeiros, uma vez que morfológica e biologicamente eram semelhantes.

AMENDOEIRA, M.R.R.<sup>1</sup>; COSTA, T. DA <sup>2</sup> &

SPALDING, S.M.<sup>3</sup>

Em 1939, Sabin concluiu que todas as espécies, até então encontradas, não eram nem hospedeiros específicos, nem imunologicamente diferentes e que deveriam pertencer a uma só espécie. Sendo assim, segundo a Lei da Prioridade, deveriam ser chamados de *Toxoplasma gondii* Nicolle & Manceaux, 1909.

## SISTEMÁTICA

A classificação vigente proposta pelo Comitê de Sistemática e Evolução da Sociedade de Protozoologia (Levine, 1980) identifica o *Toxoplasma gondii*, parasita unicelular, eucariota, como pertencente ao Reino Protista Whittaker, 1977, Filo Apicomplexa Levine, 1970, à Classe Sporozoea Leuckart, 1879, à Sub-classe Coccidia Leuckart, 1879, à Ordem Eucoccidiida Léger & Duboscq, 1910, à Subordem Eimeriina Léger, 1911 e à Família Sarcocystidae Poche, 1913. Recentemente, Cavalier-Smith (1993) fez algumas alterações no Filo Apicomplexa Levine, 1970. Neste estudo, o

<sup>1</sup> - Fundação Técnico-Educacional Souza Marques - NUDES / Dep. Protozoologia - Instituto Oswaldo Cruz - FIOCRUZ

<sup>2</sup> - Dep. Protozoologia - Instituto Oswaldo Cruz/ENSP-FIOCRUZ

<sup>3</sup> - LACEN - RS/ Instituto Oswaldo Cruz-FIOCRUZ

autor criou o novo infra Phylum Sporozoa Leuckart, 1879; Super-classe Coccidida Leuckart, 1879 e Classe Eucoccididea, na qual classificou o Gênero *Toxoplasma* Nicolle & Manceaux, 1909.

#### BIOLOGIA DO PARASITA

O *Toxoplasma gondii*, protozoário heteroxênico facultativo, essencialmente intracelular, pode ser encontrado em diferentes espécies de vertebrados, entre mamíferos e aves. Nesses animais, ocorre apenas o processo de reprodução assexuada, caracterizando-os como hospedeiros intermediários ou incompletos. A reprodução sexuada ocorre em gatos assim como em outros felídeos (Gêneros *Lynx* e *Felis*). Estes são considerados hospedeiros definitivos ou completos, nos quais observa-se, ao nível de epitélio intestinal, o processo de esquizogonia, endopoliogonia e gametogonia resultando a formação de oocistos imaturos que são eliminados com as fezes dos felídeos (Frenkel *et al.*, 1970; Work e Hutchison, 1969).

O parasita apresenta três formas ontogênicas durante seu ciclo evolutivo:

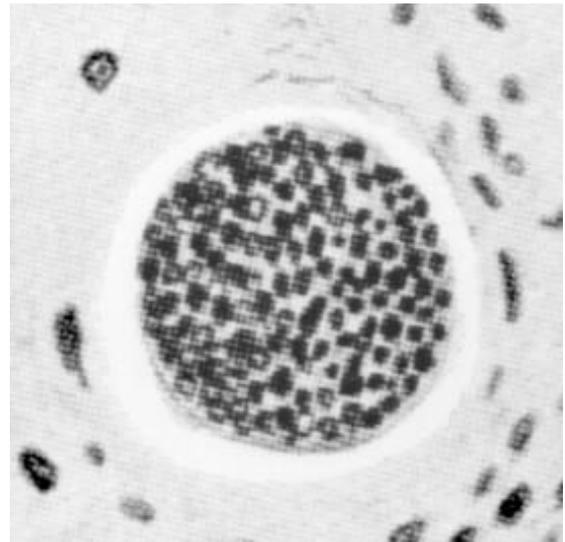
**Taquizoíta** (do grego tachys, rápido) - Forma encontrada tanto no interior de várias células nucleadas (figura 1) como nos líquidos corporais (sangue, saliva, leite etc.). Responsável pela fase aguda da infecção, é também denominada forma proliferativa por apresentar rápida multiplicação por endogenia (formação de células-filhas dentro da célula-mãe), no interior do vacúolo parasitóforo, formando com a célula hospedeira o chamado grupo tecidual (Frenkel, 1974a). Apresenta forma alongada, ligeiramente arqueada, medindo de 2 a 4  $\mu\text{m}$  de largura por 4 a 8  $\mu\text{m}$  de comprimento, com extremidade

anterior mais afilada que a posterior. Ultra-estruturalmente, os taquizoítas revelam inúmeras organelas e inclusões incluindo um anel polar que envolve o conóide, roptrias, micronemas, microporo, mitocôndrias, microtúbulos subpediculares, retículo endoplasmático, complexo de Golgi, ribossomas, núcleo e vacúolo de glicogênio (figura 2).

**Bradizoíta** (do grego bradys, lento) Forma encontrada no interior de cistos teciduais (figura 3), caracterizando a fase crônica da infecção (Bergey, 1973; Caruana, 1974; Hartley & Munday, 1974). Morfologicamente semelhante ao taquizoíta, difere do primeiro por reproduzir-se lentamente no interior do cisto, também por endogenia. O cisto é encontrado principalmente no tecido nervoso, musculaturas cardíaca e esquelética, e retina. Apresenta tamanho variável de até 300  $\mu\text{m}$  (Amato Neto & Baldy, 1972), dependendo do número de bradizoítas em seu interior, e estes permanecem vivos, praticamente, durante toda a vida do hospedeiro no qual se encontra (Koskiniemi, *et al.*, 1989). São mais resistentes a pepsina e a tripsina do que os taquizoítas (Long, 1982) e morrem após uma hora à 50°C, sendo susceptíveis à dessecação, e permanecem vivos durante semanas à temperatura ambiente e refrigeração (Scott, 1978; Work, 1971).



*Figura 1* - Taquizoítas livres e no interior de um macrófago formando o grupo tecidual.



*Figura 3* - Bradizoítas no interior de um cisto de *T. gondii*.

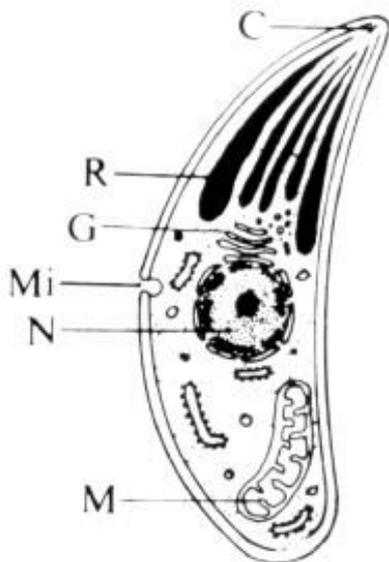


Figura 2 - Ultra-estrutura de *Toxoplasma gondii*. C, conóide; R, roptrias; G, aparelho de Golgi; Mi, microporo, citóstoma; N, núcleo; M, mitocôndria.

**Oocisto** - Formas imaturas, não esporuladas, produzidas no epitélio intestinal dos felídeos e eliminadas junto com as fezes desses animais no meio ambiente e solo úmido. São arredondadas, medem de 10 a 13  $\mu\text{m}$  x 9 a 11  $\mu\text{m}$  e têm uma parede que confere resistência às condições adversas do meio ambiente (Zaman, 1970). Sofre esporulação 2 a 3 dias após sua eliminação (Frenkel, *et al.*, 1970). Neste processo ocorre a formação de dois esporocistos, cada um deles com quatro esporozoítas (Brizard & Dorchie, 1975; Dubey *et al.*, 1970; Zaman, 1970) (Figura - 3), permanecendo viável por um ou mais anos em solo úmido, ainda infectantes para novos hospedeiros (Darcy & Santoro, 1994).

Os esporozoítas, taquizoítas e bradizoítas de *Toxoplasma gondii* são semelhantes ultra-estruturalmente, mas diferem em certas organelas e inclusões (Dubey *et al.*, 1998).

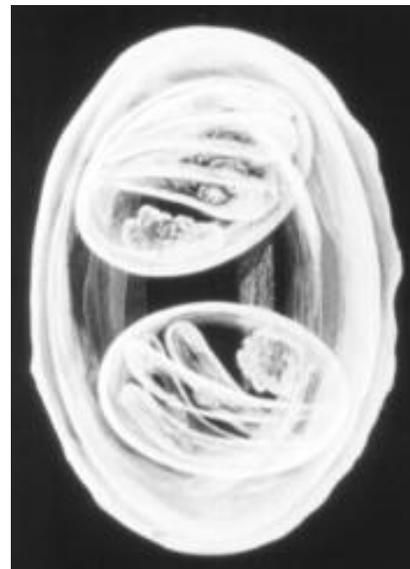


Figura 4 - Oocisto maduro com dois esporocistos, cada um deles com quatro esporozoítas.

## CICLO

### BIOLÓGICO

O ciclo biológico do parasita encontra-se, fundamentalmente, dividido em duas fases: fase assexuada (extra-intestinal), que ocorre nos hospedeiros intermediários e definitivos, e fase sexuada (isospórica ou entérica), que ocorre somente nos hospedeiros definitivos (Frenkel *et al.*, 1970).

#### - Fase assexuada ou extra-intestinal

O ciclo extra-intestinal tem início através da ingestão das formas infectantes do parasita (taquizoítas, bradizoítas e esporozoítas), adquiridas por vários mecanismos de transmissão, tanto por hospedeiros intermediários como pelos definitivos. Atravessam rapidamente o epitélio intestinal, atingindo o vacúolo citoplasmático de vários tipos celulares, onde se multiplicam intensamente, causando rompimento da célula parasitada e posterior liberação de taquizoítas, que vão invadir outras células, repetindo o processo de divisão, caracterizando a fase aguda da infecção. Alguns taquizoítas podem atingir vasos sanguíneos e linfáticos,

facilitando a disseminação para todo o organismo (Jones, 1973).

Duas moléculas de superfície dos taquizoítas (SAG<sub>1</sub> e SAG<sub>2</sub>) estão envolvidas no processo de adesão e penetração do parasita nas células hospedeiras (Grimwood & Smith, 1996). Devido ao aparecimento de anticorpos específicos para a infecção, as formas livres desaparecem, ocorrendo a formação de cistos teciduais. O parasita começa a multiplicar-se mais lentamente no interior da célula e a sintetizar uma membrana cística (Lainson, 1958), originada pelo próprio parasita em resposta ao sistema imune do hospedeiro. A presença destes cistos, contendo agora bradizoítas, caracteriza a fase crônica da infecção (Frenkel, 1974a).

#### - Fase sexuada ou entérica

Esta fase ocorre nas células epiteliais do intestino delgado dos felídeos (principalmente jovens), sendo que o gato doméstico apresenta maior destaque, devido a sua importância na transmissão da toxoplasmose humana.

Os felídeos se infectam ingerindo as formas infectantes (taquizoítas, bradizoítas e esporozoítas), que penetram ativamente no epitélio intestinal, reproduzem-se por endogenia e/ou esquizogonia, dando origem a merozoítas, que, com o processo contínuo de multiplicação, rompem a célula parasitada e invadem outras células epiteliais para a formação de gametas, que sofrem maturação e diferenciam-se em gametas masculinos e femininos (microgametas e macrogametas, respectivamente) (Frenkel, *et al.*, 1970; Hutchison, *et al.*, 1971). Os microgametas são móveis e flagelados e saem da célula hospedeira para fecundar os macrogametas, que permanecem no interior da célula e, assim, ocorre a formação do ovo ou zigoto, que sintetiza uma parede cística, dando origem ao

oocisto que é liberado para a luz intestinal, através do rompimento da célula em que se encontrava, e é eliminado não esporulado, junto com as fezes (Brizard & Dorchies, 1975; Dubey &

Frenkel, 1972; Frenkel, *et al.*, 1970). Após alguns dias e sob condições favoráveis, no meio ambiente, estes oocistos sofrem esporulação, e com a formação de dois esporocistos com quatro esporozoítas em cada um deles, tornam-se infectantes (Brizard & Dorchies, 1975; Dubey *et al.*, 1970; Zaman, 1970).

#### EPIDEMIOLOGIA E MECANISMOS DE TRANSMISSÃO

A toxoplasmose é uma zoonose de distribuição universal, sendo encontrada em todos os continentes dos mais variados climas (APT *et al.*, 1973; Rey, 1991; Sánchez *et al.*, 1989), com predominância de soropositividade em áreas de clima quente e úmido (Feldman, 1974; Ferraroni & Marzochi, 1980; Wallace, 1973). A prevalência da protozoose pode variar até mesmo dentro do mesmo país ou estado (Baruzzi, 1970; Coutinho *et al.*, 1981; Deane, 1963; Ferraroni & Marzochi, 1980; Guimarães *et al.*, 1993; Jamra, 1964). A variabilidade da frequência da infecção está ligada a diversos fatores, tais como: padrões culturais da população, seus hábitos alimentares, a idade, a sua procedência rural ou urbana, entre outros (Amendoeira, 1980; 1995; APT *et al.*, 1973; Melamed, 1991).

Diversos trabalhos têm referido que a prevalência da toxoplasmose em humanos, em nível mundial, varia de 20 a 83% (Lappalainen *et al.*, 1995; Walton, 1971; Desmonts & Couvreur, 1974). Em inquéritos realizados no Brasil, também foram detectados altos índices da infecção: 70,6% em Manaus (Ferraroni & Marzochi, 1980), 67% no Amapá (Deane, 1963), entre os índios, o índice foi de 52% no

Alto Xingú (Baruzzi, 1970) e 64,8% em Roraima (Ferraroni & Marzochi, 1980), no Rio de Janeiro, o índice foi de 78,70% (Coutinho *et al.*, 1981), já em São Paulo, Jamra (1964) registrou uma positividade de 68% enquanto Guimarães *et al.* (1993) também em São Paulo, observaram uma variação regional dentro da cidade de 58,9% a 77,96% entre gestantes.

O fator idade também tem sido associado ao aumento da frequência da infecção pelo *Toxoplasma gondii* (Jamra, 1964; Remington, 1974; Ricciardi, 1976), pois com o aumento da faixa etária aumentam as chances de o indivíduo entrar em contato com um dos diversos mecanismos de transmissão, considerados como dados cumulativos (APT *et al.*, 1973; Osório *et al.*, 1977).

A procedência rural ou urbana tem sido apontada, por alguns autores (Rey, 1991; Sánchez, 1989), como sendo um fator importante para a prevalência da protozoose. Já outros autores (Jamra, 1964; Gomes *et al.*, 1975) não encontraram diferenças entre as duas áreas, sugerindo que a causa da positividade, possivelmente, fosse devido a fatores comuns à zona urbana e zona rural.

Animais domésticos têm sido apontados como fonte de infecção para o homem (Jacobs & Melton, 1957; Jacobs & Melton, 1966; Lindsay *et al.*, 1997; Pampiglione *et al.*, 1973). No entanto, outros autores (APT *et al.*, 1973; Camargo *et al.*, 1995; Fisher & Reid, 1973; Jamra *et al.*, 1969; Kimball *et al.*, 1960; Magaldi *et al.*, 1969), estudando diversos animais, naturalmente infectados, têm observado que o contato só tinha importância quando era associado ao hábito de ingerir carne crua ou mal cozida.

Por outro lado, a presença de gatos parece ser relevante, uma vez que este animal tem comprovada importância na manutenção do

ciclo (APT *et al.*, 1973; Dubey *et al.*, 1970; 1997; Hutchison, 1965).

Há alta prevalência da infecção por *Toxoplasma gondii*, tanto em animais silvestres naturalmente infectados quanto nos domésticos (Canese *et al.*, 1976; Ferraroni & Marzochi, 1980; Sogorb, 1972; 1976.)

Embora muito se tenha estudado a respeito da epidemiologia da infecção pelo *T.gondii*, alguns aspectos ainda requerem mais pesquisas. Entretanto, a transmissão entre os humanos parece ocorrer, principalmente, por três vias: a ingestão de cistos, contidos em carnes cruas ou mal cozidas; a ingestão de oocistos eliminados com as fezes de felídeos, que podem contaminar água e alimentos crus, e a passagem por via transplacentária de taquizoítas, tendo sido observada por diversos pesquisadores nas mais diferentes regiões.

Um importante mecanismo de transmissão é a ingestão de carne crua ou mal cozida contaminada (Arias *et al.*, 1994; Choi *et al.*, 1997; Sanchez *et al.*, 1989) assim como, segundo Jacobs & Melton, 1957, a manipulação de animais de abate, destinados ao consumo humano, quando os mesmos alojam bradizoítas encistados. Ainda que a ocorrência da infecção por cistos de *Toxoplasma gondii* na carne seja baixa, a frequência com que é consumida aumenta o risco da infecção toxoplásmica (Frenkel & Dubey, 1972). Pode-se, também, ressaltar a possibilidade de infecção de indivíduos que manuseiam de forma contínua produtos de origem animal, como por exemplo magarefes e donas-de-casa ao manusear carne crua no preparo das refeições (Jamra, 1964).

A ingestão sem prévio cozimento de lingüiças preparadas com diafragmas de porcos, costume regional de Siena, na Itália (Berengo, *et al.*, 1969) e de algumas regiões do

interior do Brasil, assim como a ingestão de carne suína crua, costume espanhol ou consumo de rosbife entre os ingleses e o costume da ingestão de embutidos crus, introduzido por imigrantes europeus (Jacobs, 1973), provavelmente deva ser responsável pela alta prevalência da toxoplasmose em algumas regiões.

A ingestão de alimentos, assim como vegetais e água contaminados com oocistos de *Toxoplasma gondii*, também é um importante mecanismo de transmissão da protozoose (Kasper & Ware; 1985). Este modo de infecção, possivelmente, é o responsável pela prevalência da infecção por *T. gondii* em indivíduos vegetarianos e em animais herbívoros (Rawal, 1959).

A ingestão de leite de vaca ou de cabra, ovos de galinha, patos e de outras espécies contaminadas com taquizoítas, pode ser considerada uma forma potencial de transmissão do *T. gondii*, embora o parasita seja raramente isolado destes produtos (Jacobs & Melton, 1966; Pinto *et al.*, 1993; Saari & Räisänen, 1977; Walls & Schultz, 1968;). A transmissão durante a amamentação não foi ainda comprovada em humanos (Goldfar, 1993; Sacks *et al.*, 1982), embora haja referências na literatura da infecção humana através de leite materno (Bonametti *et al.*, 1997) e de leite de cabra não processado (Sacks *et al.*, 1982), já tendo sido detectado o parasita no leite de alguns mamíferos (Chamberlain *et al.*, 1953; Eichenwald, 1948). É concebível que o leite não pasteurizado seja um veículo de transmissão do protozoário, porém, a pasteurização, provavelmente, destrói todas as formas taquizoítas do protozoário (Riemann *et al.*, 1975).

Existe ainda a possibilidade de transmissão do *T. gondii* ao homem e a outros

animais através dos taquizoítas, que podem ser transmitidos, transplacentariamente, ao feto (Glaser *et al.*, 1994). De modo geral, isto ocorre quando uma mulher contrai a primo-infecção durante a gestação, através de qualquer um dos estágios do parasita já citados (Frenkel, 1974c; Frenkel & Dubey, 1972; Garcia, 1995; Jacobs, 1963). Por outro lado, tem sido discutida a possibilidade de transmissão direta inter-humana por intermédio dos taquizoítas (Amendoeira, 1980; 1995; Cathie, 1954; Jamra *et al.*, 1971; Saari & Räisänen, 1977), principalmente se encontrados em saliva, na vigência da forma aguda de infecção (Levi *et al.*, 1968), mesmo sem sintomatologia aparente (Amendoeira & Coutinho, 1982). Sabendo-se que a forma taquizoíta do *T. gondii* pode sobreviver por algum tempo fora do organismo e resistir a certas variações de pressão osmótica (Räisänen & Saari, 1976), não devemos afastar a possibilidade desta forma participar na transmissão do parasita por contato direto entre animais, inclusive o homem.

Podem ser citadas, ainda, outras vias de transmissão da protozoose, mesmo tendo menor importância na epidemiologia da toxoplasmose, não devem ser negligenciadas, como por exemplo: a transmissão através de sangue ou de componentes sanguíneos (Amato Neto *et al.*, 1963; Amato Neto & Campos, 1970; Beauvais *et al.*, 1976; Frenkel, 1974b; Wendel, 1994), do transplante de órgãos (Reynolds *et al.*, 1966; Rynning *et al.*, 1979; Rose *et al.*, 1983) e ainda decorrentes de acidente de laboratório (no manuseio de animais infectados, vidrarias e seringas contaminadas) ou em necrópsias (Brown & Jacobs, 1956; Fisher & Reid, 1973; Herwaldt & Juranek, 1993) (Figura 5).



Remington, 1988), evoluindo de forma assintomática ou oligossintomática em 90% dos casos (Wong & Remington, 1994).

O parasita atinge o concepto por via transplacentária, dissemina-se causando danos que, dependendo da virulência da cepa do parasita, da capacidade dos anticorpos maternos de protegerem o feto e do período gestacional em que a mulher se encontra, podem apresentar diferentes graus de patogenicidade. À medida que aumenta a idade gestacional, aumenta o risco de transmissão materno-fetal, porém decresce a severidade da infecção (Bactk & Gentry, 1992; Beverley, 1973; Watson, 1972).

A infecção antes de dez semanas de gestação é pouco freqüente e rara, quando ocorre antes da concepção (Wong & Remington, 1994). Sendo que no período pré-conceptual e, principalmente nas primeiras quatro semanas de gestação, a ocorrência é de aproximadamente de 1% a 2%; no primeiro trimestre, a possibilidade da infecção fetal fica em torno de 10% a 15%, de 30% no segundo trimestre e de 60% quando ocorre no terceiro trimestre. No entanto, a probabilidade fica reduzida quando há o tratamento materno após um diagnóstico precoce (Wong & Remington, 1994).

O período gestacional em que a mulher se encontra, no momento da infecção, é um fator importante, tanto para a infecção do feto, como já foi visto, mas também atuando no curso da gestação (primeiro trimestre da gestação), a infecção por *T. gondii* pode levar à morte fetal; durante o segundo trimestre gestacional, geralmente, origina a chamada Tétrade de Sabin: hidrocefalia com macro ou microcefalia, retinocoroidite bilateral (macular ou perimacular), calcificações cerebrais e retardo mental (Amato Neto *et al.*, 1982;

Desmonts & Couvreur, 1974; Stray-Pedersen, 1980), que quando presente é muito característica da toxoplasmose congênita. No entanto, algumas vezes, no período neonatal, a toxoplasmose congênita pode estar clinicamente aparente ou apresentar evolução arrastada e em cerca de 85% das infectadas (Alford *et al.*, 1969; Alford *et al.*, 1974), podendo inclusive ocasionar retinocoroidite somente na vida adulta (Frenkel, 1974c), geralmente este quadro é oriundo da infecção no terceiro trimestre (Rey, 1991; Wong & Remington, 1994; Garcia, 1995) e, em alguns casos, pode apresentar alterações psicomotoras e retardo mental (Wong & Remington, 1994).

McCabe & Remington, em 1988, relataram que, em algumas regiões dos Estados Unidos, cerca de 85% a 90% das mulheres na faixa etária fértil estão sob risco de adquirir a infecção por *T. gondii*, por serem soro não reagentes aos antígenos do protozoário.

#### **- Forma adquirida**

A forma adquirida ocorre quando o indivíduo é infectado após o nascimento. O quadro clínico poderá variar desde assintomáticos e subclínicos até formas generalizadas da doença com comprometimento do sistema nervoso central, podendo evoluir para processos infecciosos agudos fatais, dependendo de vários fatores, principalmente a idade e o estado imunológico do indivíduo (Ambroise-Thomas & Pelloux, 1993; Luft & Remington, 1992; Scott, 1978).

#### **- Forma adquirida em indivíduos imunocompetentes**

Em indivíduos imunocompetentes, geralmente a toxoplasmose adquirida se apresenta de forma assintomática ou oligossintomática (Amendoeira & Coutinho, 1982). Tais casos só são detectados casualmente em inquéritos sorológicos

(Camargo et al., 1976; Coutinho *et al.*, 1970; Remington *et al.*, 1968; Amendoeira & Coutinho, 1982). Por outro lado, quando sintomática, aparecem quadros de sintomatologia variável, durando de semanas a meses. Sendo que o mais freqüente é a forma linfoganglionar (Lopes & Amendoeira, 1980; Rafaty, 1977; Remington, 1974). Esta forma foi descrita pela primeira vez por Pinkerton & Weinman (1940) como linfadenopatias. A linfadenomegalia foi referida pela primeira vez por Siim, 1950, no Congresso de Medicina de Zürich (*Apud* APT *et al.*, 1973). A adenomegalia é geralmente perceptível ao exame clínico localizada usualmente na região cervical posterior (Jones, 1973; Mansur *et al.*, 1978), podendo ainda envolver gânglios retroperitoniais mesentéricos e mediastinais (Remington, 1974) de difícil acesso ao exame clínico.

Nos casos sintomáticos, além da linfadenopatia, outros sinais e sintomas são também freqüentes, tais como febre, artralgia, mialgia, cefaléia e fadiga (Lopes & Amendoeira, 1980; Remington, 1974). No entanto, já foram descritos casos graves da doença que chegam levar à morte. Estes casos estão geralmente relacionados com a localização do parasita nos diversos tecidos, o que leva a processos de miocardite (Remington, 1974; Theologides & Kennedy, 1969), pericardite (Jones *et al.*, 1965; Remington, 1974; Theologides & Kennedy, 1969), hepatite (Remington, 1974; Vischer *et al.*, 1967), encefalite (Pinkerton & Henderson, 1941; Remington, 1974), pneumonite (Lopes & Amendoeira, 1980; Ludlam & Beattie, 1963; Pinkerton & Henderson, 1941; Remington, 1974), exantema máculo-papular (Remington, 1974), hepatomegalia (Pedro *et al.*, 1979) e esplenomegalia (Lopes & Amendoeira, 1980;

Amato Neto *et al.*, 1982), o que freqüentemente pode ser confundido com outras etiologias (Krick & Remington, 1978; Remington, 1974).

Em indivíduos imunocompetentes, a toxoplasmose apresenta um curso benigno e auto-limitado, raramente evolui para a forma grave e só em casos extremos atinge o êxito letal (Remington *et al.*, 1960). Durante a fase crônica da toxoplasmose, os cistos teciduais do *Toxoplasma* são bem controlados pelo sistema imune do hospedeiro, o qual é continuamente estimulado por antígenos parasitários (Amendoeira, 1997). Isto leva à aquisição de imunidade protetora contra reinfecções, entretanto há evidência de uma possível reinfecção com *T. gondii* em crianças (Coutinho *et al.*, 1982). Por outro lado, as formas generalizadas e severas da doença são mais freqüentes em indivíduos com certo grau de imunodeficiência (AmbroiseThomas & Pelloux, 1993; Frenkel & Ruiz, 1973; Kean, 1972; Luft & Remington, 1992; Rafaty, 1977; Scott, 1978; Townsend *et al.*, 1975).

#### **- Forma adquirida em indivíduos imunodeficientes**

Nos casos em que há imunodeficiência (transplantados, neoplasias, infecções virais como HIV), geralmente ocorrem quadros generalizados, principalmente encefalite, podendo ocasionar a morte do indivíduo (AmbroiseThomas & Pelloux, 1993; Derouin *et al.*, 1992; Luft & Remington, 1992; New & Holliman, 1994).

Quando o sistema imune está comprometido, há a reativação dos parasitas quiescentes encistados, levando a uma intensa proliferação de taquizoítas (Pomeroy *et al.*, 1989). Este processo pode ser observado em pacientes com hemopatias malignas, os que sofrem terapia imunossupressiva. Em pacientes com SIDA, cerca de 95% desenvolvem

encefalite toxoplásmica devido à reativação de cistos teciduais resultante da perda progressiva da capacidade de resposta imunológica celular. A toxoplasmose cerebral é a mais freqüente infecção oportunista do sistema nervoso central, em pacientes com SIDA, ocorre em 5% a 15% dos pacientes e representa 40% de todas as doenças neurológicas (Mastroianni *et al.*, 1997; Morlat & Leport, 1997).

Desde o início da década de 80, com aparecimento da infecção humana pelo vírus HIV, os casos de toxoplasmose têm aumentado. Atualmente, o *T. gondii* é o patógeno oportunista mais freqüentemente encontrado em encefalites ou lesões intracerebrais em pacientes com SIDA. A incidência da encefalite toxoplásmica está diretamente relacionada à prevalência de anticorpos específicos anti-*T. gondii*.

No Brasil, o parasita é o principal agente causador de lesão encefálica associada à SIDA, sendo responsável por cerca de 50% dos casos (Vergara *et al.*, 1987).

A encefalite toxoplásmica é a principal complicação clínica em pacientes com SIDA. Os sinais de disfunção cortical e anormalidades neurológicas focais como hemiparesia, hemiplegia, perda sensorial e parcial, defeitos no campo de visão, afasia, cefaléia intensa, entre outros sinais e sintomas presentes em 69% dos casos (Simpson & Tagliati, 1994; Wong, 1984). O protozoário pode causar ainda uma pneumonia intersticial bilateral, infiltrado cavitário, e pneumonia lobar (Mariuz *et al.*, 1994).

As lesões oculares, com focos simples ou múltiplos de retinocoroidite bilateral, são encontradas de 1% a 3% dos indivíduos HIV positivos (Mariuz *et al.*, 1994; Sun, 1994). O *T. gondii* pode ainda causar miocardite, alterações no trato gastrointestinal, fígado, linfonodos,

pele, medula óssea, próstata e adrenal (Mariuz, 1994).

#### **- Forma ocular**

A toxoplasmose ocular é caracterizada pela retinocoroidite, lesão mais freqüentemente associada à protozoose, com 30% a 50% dos casos atribuídos ao *Toxoplasma gondii* (Benchimol & Moreira, 1995; Martins *et al.*, 1990). O primeiro caso de retinocoroidite foi descrito por Janku (1923) em uma criança com toxoplasmose congênita, como referido anteriormente.

As lesões atingem, principalmente, a retina, coróide e úvea com evolução arrastada e períodos de reagudização, podendo levar à cegueira (APT *et al.*, 1973; Martins *et al.*, 1990; O'Connor, 1983).

No Brasil, assim como em outras partes do mundo, são encontradas regiões em que a prevalência da retinocoroidite toxoplásmica é alta, como a observada na população da região rural de Erechim, que é de 17,7% (Silveira *et al.*, 1988), localizada no Alto Uruguai (noroeste do Rio Grande do Sul), é considerada a região com a maior ocorrência, do mundo, de toxoplasmose ocular não congênita, atribuída à forma adquirida (Melamed, 1991; Silveira *et al.*, 1988).

Admitia-se que a forma ocular era resultante somente da toxoplasmose congênita (Couvreur & Desmots, 1962; Perkins, 1973) manifestando-se anterior ou tardiamente após o nascimento. Porém, relatos na literatura, comprovam as lesões oculares após infecção aguda (Benchimol & Moreira, 1995; Mansur *et al.*, 1978; Melamed, 1988; 1991; Silveira *et al.*, 1988).

O diagnóstico da toxoplasmose ocular é dificultado, pois se faz necessário o isolamento do parasita, através da enucleação ocular, biópsia retiniana - de difícil consentimento do

paciente - ou de humor aquoso ou vítreo (Benchimol & Moreira, 1995).

#### DIAGNÓSTICO DA TOXOPLASMOSE

O diagnóstico clínico da toxoplasmose adquirida é muito difícil, pois na maioria das vezes a infecção é subclínica e, quando com sintomatologia evidente, pode ser confundida com outras afecções de etiologias diversas. Nesse caso, os sinais e sintomas da protozoose são apenas sugestivos, tornando-se necessária a utilização de métodos de diagnóstico laboratorial.

Usualmente, o diagnóstico laboratorial da toxoplasmose é baseado em testes sorológicos com a detecção de imunoglobulinas das classes IgG e IgM (Amendoeira, 1997; Camargo, 1995).

Em infecções humanas, a IgM específica é a primeira a ser detectada, os anticorpos IgG aparecem mais tarde, e seus níveis decrescem gradualmente, persistindo com títulos baixos por longo tempo da vida do hospedeiro. Entretanto, o uso de técnicas para detecção de anticorpos

IgM, utilizados como marcadores da toxoplasmose recente, que deveriam manter-se positivos na fase aguda e negativar-se na fase crônica da infecção, à medida que ganham em sensibilidade, passam a detectar anticorpos IgM por períodos mais longos após a fase aguda da infecção durante vários meses, diminuindo o seu valor como marcador (Brooks *et al.*, 1985; Camargo, 1995).

Vários trabalhos têm enfatizado o valor da detecção de anticorpos IgA, *Toxoplasma* específicos para o diagnóstico de toxoplasmose aguda recente (Bessières *et al.*, 1992; Decoster *et al.*, 1988; 1992) pois, desaparecem antes dos anticorpos IgM (Camargo, 1995). A detecção simultânea de IgM e IgA aponta para a fase

aguda da toxoplasmose, favorecendo um melhor diagnóstico do risco, principalmente em gestantes (Amendoeira, 1997), permitindo, em algumas circunstâncias, um diagnóstico mais preciso da toxoplasmose aguda adquirida. O anticorpo específico IgE é demonstrado em humanos e em outros animais. Estes anticorpos poderiam ser considerados bons marcadores da fase recente porque a IgE aparece no início da infecção e é transiente, porém ainda não está bem estudada (Camargo, 1995; Wong & Remington, 1994). Além disso, é importante salientar que várias condições podem estar associadas ao aumento da produção desta imunoglobulina, como por exemplo, manifestações clínicas de atopia, exposição a alérgenos do ambiente, imunodeficiências (síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome da hiper-IgE), infecções e infestações parasitárias (helmintoses principalmente) e indivíduos com sintomatologia respiratória de origem alérgica. Sendo difícil definir valores normais da população, especialmente em locais com condições precárias de higiene, como aquelas encontradas em países em desenvolvimento (Kartasamita *et al.*, 1994; Spalding, 1996).

Recentemente, a baixa avidéz de anticorpos IgG tem sido referida como bom marcador para infecções primárias recentes causadas por diferentes agentes etiológicos inclusive o *Toxoplasma* (Camargo *et al.*, 1991; Hedman *et al.*, 1989; Hedman & Seppala, 1988). Os anticorpos IgG sofrem um progressivo “amadurecimento”, levando-os a avidéz para altos níveis na fase crônica da toxoplasmose (Camargo, 1995.) Sendo assim, a baixa avidéz de IgG indica infecção aguda da toxoplasmose.

Os métodos imunológicos: Técnica da Sabin - Feldman (“Dye-test”) (Sabin & Feldman, 1948), Reação de

Imunofluorescência Indireta - RIFI (Camargo *et al.*, 1976; Coutinho *et al.*, 1970), Reação de Hemaglutinação (Jacobs & Lunde, 1957), Reação de Fixação de Complemento (Warren & Sabin, 1942) “Enzyme Linked Immunosorbent Assay” (ELISA) (Sánchez *et al.*, 1985), “Immunosorbent Agglutination Assay” (ISAGA) (Ashbrum *et al.*, 1995; Hajeer *et al.*, 1994), Enzyme Linked Immuno-filtration Assay (ELIFA) (Pinon *et al.*, 1985) e Reação de Enzimoimunoensaio de Micropartículas (MEIA) (Darcy *et al.*, 1990) são utilizados nos diagnósticos sorológicos, porém o teste padrão consiste na detecção do parasita em material suspeito.

Também conhecida como teste do corante, a reação de Sabin-Feldman foi muito utilizada no passado e é considerada clássica para o diagnóstico da toxoplasmose na fase aguda ou crônica. Além de muito específica e sensível, não cruza com outras infecções, mas por necessitar de fator acessório e parasitas vivos tornou-se obsoleta, pois consistiam fatores limitantes para seu uso. A Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI), de igual sensibilidade ao teste do corante, tem sido utilizada no diagnóstico de muitas infecções, inclusive a toxoplasmose. Considerada como teste padrão, ainda é muito utilizada para a detecção de anticorpos IgG e IgM específicos para a infecção. Esta reação baseia-se na evidenciação de anticorpos por soro anti-globulina humana conjugado à fluoresceína, do qual se obtém a coloração da membrana dos parasitas, a partir do título de 1:16.

A Reação de Fixação de Complemento (RFC) é pouco utilizada, devido a dificuldade no preparo de antígenos padronizados e por mostrar-se freqüentemente negativa durante a fase crônica. A hemaglutinação é uma técnica de fácil execução e possui alta sensibilidade,

entretanto não é ideal para o diagnóstico precoce. Os baixos títulos para IgM, dosados pela reação de Hemaglutinação, na fase aguda da toxoplasmose devem-se à baixa avididade dos anticorpos IgG, que os impedem de aglutinar as hemácias, embora sejam detectados pela RIFI. Os títulos baixos obtidos na Reação de Hemaglutinação, segundo Camargo (1995), são devidos a anticorpos IgM precocemente presentes no soro. Logo que os anticorpos IgG adquiram alta avididade, os títulos dos testes de Hemaglutinação e Imunofluorescência começam a se equiparar, pois a partir daí os anticorpos IgM tendem a regredir e não mais influem na hemaglutinação. A Reação de Ensaio Imunoenzimático (ELISA) também é utilizada no diagnóstico da toxoplasmose (Araújo & Remington, 1980; Hafid *et al.*, 1995). Sua implantação vem sendo ampliada, muitos autores têm verificado boa concordância entre as técnicas ELISA, Imunofluorescência Indireta e a de fixação de complemento, e sugerem que a técnica de RIFI seja substituída, em futuro próximo, pela técnica de ELISA (Sánchez *et al.*, 1985). Mas quando a ELISA é comparada a RIFI, seus resultados contrastam, talvez seja devido ao uso de antígenos diferentes (Van Knapen, 1984). Na RIFI utiliza-se o parasita íntegro, já na ELISA e na RFC empregam-se antígenos solúveis (proteínas e polissacarídeos). Ainda segundo Van Knapen (1984), anticorpos para antígenos solúveis viriam a ser formados em uma fase mais adiantada da infecção do que os anticorpos para antígenos de membrana. A sensibilidade do teste de ELISA pode ser aumentada se, em vez de cor, desenvolve-se fluorescência como no teste vida Toxo-IgM (Camargo, 1995).

Na técnica de ELIFA ocorre a concentração prévia do soro, através de

filtração, e a realização de contraímunoelctroforese frente a antígenos de *Toxoplasma gondii*, após ocorre a medição dos complexos imunes obtidos com as imunoglobulinas IgG, IgM e a IgA unidas a uma enzima. Apesar de serem obtidos bons resultados, por requerer equipamento apropriado, foi abandonada sendo substituída gradualmente pelo *immuno-blotting* ou pelo *Western-blot*.

A reação de enzimoimunoensaio de micropartículas (MEIA) é outro recurso técnico que necessita de equipamento específico para o diagnóstico, mas que apresenta alta sensibilidade e especificidade evitando a manipulação desnecessária com o material biológico.

O diagnóstico pré-natal consiste na detecção do parasita no sangue fetal e no líquido amniótico, pela técnica de inoculação em animais ou através de provas sorológicas.

O diagnóstico pré-natal da infecção por toxoplasmose é aconselhável em infecção aguda durante a gestação. Os procedimentos mais comumente utilizados no diagnóstico pré-natal são: a ultrassonografia, a amniocentese e a cordocentese. A identificação do parasita no sangue fetal ou líquido amniótico detecta especificamente a infecção.

As técnicas de Hemaglutinação passiva e ELISA também são usadas na determinação da avidéz dos anticorpos IgG (Camargo, 1995) e, mais recentemente, o Dot ELISA (DotEnzyme Linked Immunosorbent Assay).

No teste ISAGA, o antígeno é uma suspensão de *Toxoplasma* e, quando há aglutinação, o resultado é considerado positivo (Camargo, 1995).

Além de imunoglobulinas das classes IgG e IgM, também podem ser detectadas outras classes tais como IgA e IgE nos diversos

fluidos biológicos. Seu uso no diagnóstico da toxoplasmose tem sido referido, principalmente em toxoplasmose congênita (Stepick-Biek *et al.*, 1990) e em pacientes imunossuprimidos (Patel *et al.*, 1993).

O teste de coagulação em amostras de urina tem sido utilizado por Fachado *et al.* (1997).

A evidenciação do parasita, durante a fase aguda da infecção, pode não ser muito fácil, pois seu aparecimento na corrente sanguínea é transitório, durante um curto período de tempo, dificultando a sua identificação em esfregaços de diversos materiais orgânicos corados pelo Giemsa (Carver & Goldman, 1959) e, mesmo cortes de tecidos suspeitos, como biópsias de gânglios, corados pela hematoxilina-eosina (Amato Neto *et al.*, 1982), não trazem bons resultados quando o número de parasitas é escasso (Amendoeira, 1980). Mesmo quando há o encontro de estruturas sugestivas, torna-se necessário que se faça a diferenciação com outros protozoários (*Leishmania*, *Sarcocystis*) e fungos (*Histoplasma*, *Cryptococcus*) (Rey, 1991). Na tentativa de aumentar a eficiência dessa metodologia, alguns autores têm utilizado a técnica de imunofluorescência em tecido de "Sainte Marie" (Amendoeira, 1980; Carver & Goldman, 1959; Nery-Guimarães *et al.*, 1968; Sainte Marie, 1962) e mais recentemente a técnica de imunoperoxidase (técnica da peroxidase-anti-peroxidase) (Conley *et al.*, 1981).

O isolamento do parasita, quando realizado, é feito a partir da inoculação de material suspeito (sangue, creme leucocitário, saliva, macerado de tecidos) proveniente de pacientes, em animais susceptíveis (camundongos albinos) (Amendoeira & Coutinho, 1982; Fernandez *et al.*, 1991;

Peixoto, 1990; Hitt & Felice, 1992). Embora apresente grande eficiência, é uma técnica demorada e requer cerca de 6 a 8 semanas e infra-estrutura laboratorial que ofereça condições ideais para sua implantação. Visando reduzir o tempo e uma maior segurança laboratorial, tem-se usado cultivos celulares (células HeLa, células Vero e fibroblastos humanos) (Derouin *et al.*, 1987). Este método é sensível, mas muitas vezes requer até quatro semanas e pode falhar na detecção de alguns casos. Embora seja um método menos eficiente que o isolamento em camundongos, têm-se obtido bons resultados (Calicó *et al.*, 1991; Hofflin & Remington, 1985; Tirard *et al.*, 1991). Algumas vezes, porém, o material suspeito com poucos parasitas, ou mesmo apresentando formas não infectantes para animais ou para o cultivo celular, impede o isolamento do parasita. Por este motivo, diversos pesquisadores têm procurado novas técnicas através da pesquisa do DNA do parasita em amostras clínicas. O método mais usado é a Reação de Polimerase em Cadeia (PCR), que permite amplificar seqüências de ácidos desoxirribonucleicos (DNA) do parasita, teste muito sensível (cerca de 92%) e especificidade superior a 98%, com resultado em vinte e quatro horas (Hohlfeld *et al.*, 1994). Esta técnica é muito usada no pré-natal para diagnosticar a infecção congênita através de líquido amniótico (Hohlfeld *et al.*, 1994). Tem sido utilizada, também, para detectar o parasita em amostras de sangue (Dupouy-Camet *et al.*, 1993); líquido cefalorraquidiano (Parmley *et al.*, 1992) e placentas (Fricker-Hidalgo *et al.*, 1997). Além da hibridização por Dot-blot (Angel *et al.*, 1997; Brooks *et al.*, 1985). Entretanto, o encontro do DNA de *Toxoplasma* no sangue e outros fluídos biológicos não prova a parasitemia (presença de parasitas viáveis).

Mesmo assim, não podemos desvalorizar o achado com relação a pacientes HIV positivos, gestantes e, principalmente, as gestantes HIV positivas, quando devemos considerar, efetivamente, como toxoplasmose aguda, não negligenciando o tratamento (Amendoeira, 1997).

No diagnóstico de toxoplasmose em indivíduos imunossuprimidos pelo vírus HIV, são utilizados testes sorológicos para pesquisa de IgG anti-*Toxoplasma gondii*, antígenos do parasita e a tomografia computadorizada para a detecção de lesões cerebrais causadas pelo protozoário.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALFORD, C.A.; FOFT, J.W.; BLANKENSHIP, W.J.; CASSADY, G. & BENTON, J.W. Subclinical central nervous system disease of neonates: A prospective study of infants born with increased levels of IgM. *J.Pediatr.*, **75**: 1167- 1178, 1969.
- ALFORD, C.A.; STAGNO, S. & REYNOLDS, D.W. Congenital toxoplasmosis: clinical, laboratory, and therapeutic considerations, with special reference to subclinical disease. *Bull.N.Y. Acad.Med.*, **50**: 160-181. 1974.
- AMATO NETO, V.; CAMPOS, R.; BARAZZI, R.G. & DUARTE, M.I.S.. Toxoplasmose. São Paulo: Ed. Savier, 1982.
- AMATO NETO, V.; COTRIM, J.X.; LAUS, W.C. & GOMES, M.C.O.. Nota sobre o encontro do *Toxoplasma gondii* em sangue destinado à transfusão. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo*, **5**: 68-69, 1963.
- AMATO NETO, V & BALDY, J.L.S.. Doenças transmissíveis. Rio de Janeiro, Ed. Atheneu, 1972.
- AMATO NETO, V. & CAMPOS, R.. Toxoplasmose. 20ª Ed., São Paulo, Ed. Atheneu, 1970.
- AMBROISE-THOMAS, P. & PELLOUX, H.. Toxoplasmosis Congenital and in Immunocompromised patients: A parallel. *Parasitology Today*, **9**: 61- 63, 1993.
- AMENDOEIRA, M.R.R.. Tentativa de evidenciação do *Toxoplasma gondii* em saliva e/ou amígdalas em dois grupos de indivíduos do Rio de Janeiro - Aspectos sorológicos. *Tese de Mestrado*, IOC - FIOCRUZ, RJ, 1980. 82p.
- AMENDOEIRA, M.R.R.. Mecanismos de transmissão da toxoplasmose. *An. Acad. Nac. Med.*, **155**:224-225, 1995.
- AMENDOEIRA, M.R.R.. Toxoplasmosis - Reseach aproach, *Men. Inst. Oswaldo Cruz, Suppl. I*. **RT** 06, 1997.
- AMENDOEIRA, M.R.R. & COUTINHO, S.G.. Isolation of

- Toxoplasma gondii* from saliva and tonsils of a three-year-old child. *J. Infect. Dis.*, **145**: 587, 1982.
- ANGEL, S.O.; MATRAJT, M.; MARGARIT, J.; NIGRO, M.; ILLESCAS, E.; PSZENNY, V.; AMENDOEIRA, M.R.R.; GUARNERA, E. & GARBERI, J.C.. Screening for active toxoplasmosis in patients by DNA hybridization with the ABGTg 7 probe samples. *Journal of Clinical Microbiology*, **35**:591-595, 1997.
- APT, W.; THIERMANN, E.; NIEDMANN, G. & PASMANIK, S.. Toxoplasmosis. Santiago, *Universidad de Chile*, 1973. 163p.
- ARIAS, M.L.; REYES, L.; CHINCHILLA, M. & LINDER, E.. Seroepidemiology of *Toxoplasma gondii* (Apicomplexa) in meat producing animals in Costa Rica. *Rev. Biol. Trop.*, **42**: 15-20, 1994.
- ARAÚJO, F.G. & REMINGTON, J.S.. Antigenemia in recently acquired acute toxoplasmosis. *J. Infect. Dis.*, **141**: 144-150, 1980.
- ASHBRUM, D.; JOSS, A.W.L.; PENNINGTON, T.H.; HOYEN, D.O.. Specificity and usefulness of an IgE immunosorbent agglutination assay for toxoplasmosis. *J. Clin. Pathol.* **48**: 64-69, 1995.
- BACKT, F.R. & GENTRY, L.O. Toxoplasmosis in pregnancy: an emerging concern for family physicians. *Am. Fam. Physician*, **45**: 1683 - 1690, 1992.
- BARUZZI, R.G.. Contribution to the study of the toxoplasmosis epidemiology. Serology survey among the indians of the Upper Xingu River, Central Brazil. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo*, **12**: 93-104, 1970.
- BEAUVAIS, B.; GARIN, J.F.; LARIVIERE, M.; LANGUILLAT, G. & GALAL, H.. Toxoplasmosis et transfusion. *Ann. Parasitol. (Paris)*, **51**:625-635, 1976.
- BENCHIMOL, E. & MOREIRA, R.B.. Toxoplasmosis ocular. *An. Acad. Nac. Med.*, **155**: 226-228, 1995.
- BERENGO, A.; LALLA, F.; CAVALLINI-SAMPIERI, L.; BECHELLI, G. & CAVALLINI, F.. Prevalence of toxoplasmosis among domestic and wild animals in the area of Siena, Italy. A serological and parasitologic study. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **18**: 391-394, 1969.
- BESSIÈRES, M.H.; ROQUES, C.; BERREBI, A.; VARRE, V.; CAZAUX, M. & SEGUÉLA, J. P. - IgA antibody response during acquired and congenital toxoplasmosis. *J. Clin. Pathol.*, **45**:605-608, 1992.
- BEVERLEY, J.K.A.. Toxoplasmosis. *Br. Med. J.*, **2**: 475-478, 1973.
- BONAMETTI, A.M.; PASSOS, J.N.; SILVA, E.M.K.; MACEDO, Z.S.. Probable transmission of acute toxoplasmosis through breast feeding. *J. Trop. Pediatrics*, **43**:116, 1997.
- BRIZARD, A. & DORCHIES, P.H.. Douneés recentes sur le cycle évolutif du *Toxoplasme*. Etiologie de la toxoplasmosis. *Rev. Méd. Vét.*, **126**:69-78, 1975.
- BROOKS, R.G.; SHARMA, S.D. & REMINGTON, J.S.. Detection of *Toxoplasma gondii* antigens by a dot-immunobinding technique. *J. Clin. Microbiol.*, **21**: 113-116, 1985.
- BROWN, J. & JACOBS, L.. Adult toxoplasmosis: report of a case due to laboratory infection. *Ann. Intern. Med.*, **44**: 565-572, 1956.
- CALICÓ, I.; CABALLERO, E.; MARTINEZ, O.; ARCALIS ARCE, L.; LLOPART, L.; OCAÑA, I. & JUSTE, C.. Isolation of *Toxoplasma gondii* from immunocompromised patients using tissue culture. *Infection*, **19**: 340-342, 1991.
- CAMARGO, M.E.; LESER, P.G. & LESER, W.S.P.. Diagnostic information from serological tests in human toxoplasmosis. I - A comparative study of hemagglutination, complement fixation, IgG - and IgM - immunofluorescence tests in 3752 serum samples. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo*, **18** (4): 215-226, 1976.
- CAMARGO, M. E.; DA SILVA, S.M.; LESER, P.G. & GRANATO, C. H. Avidéz de anticorpos IgG específicos como marcadores de infecção primária recente pelo *Toxoplasma gondii*. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, **33**: 213-218, 1991.
- CAMARGO, M. E.; ANTUNES, C.M.F. & CHIARI, C.A.. Epidemiologia da infecção por *Toxoplasma gondii* no município de Ribeirão das Neves, MG. I - Importância dos animais domésticos como fonte de infecção do *T. gondii* para o homem. *Rev. Soc. Med. Bras. Med. Trop.*, **28**: 211-214, 1995.
- CAMPILLO, J.C. del. Sobre la epidemiologia de la toxoplasmosis. *Rev. Iber. Parasitol.*, **33**:347-406, 1973.
- CANESE, A.; CANESE, J.; GALEANO, A. & DE VARGAS, H.. Anticuerpos anti *Toxoplasma gondii* en 100 sueros de animales domésticos y selváticos del Paraguay. *Rev. Parag. Microb.* **11**: 13-14., 1976.
- CARUANA, L.B.. Toxoplasmosis: a review. *Am. J. Med. Technol.*, **40**: 101-107, 1974.
- CARVER, R.K. & GOLDMAN, M.. Staining *Toxoplasma gondii* with fluorescein - labeled antibody. III - The reaction in frozen and paraffin sections. *Am. J. Clin. Pathol.*, **32**: 159-164, 1959.
- CATHIE, I.A.G.. Toxoplasmosis in childhood. *Lancet*, **226**: 813-814, 1954.
- CAVALIER-SMITH, T.. Kingdom Protozoa and its 18 phyla. *Microbiol. Reviews*, **57**: 953-994, 1993.
- CHAMBERLAIN, D.M.; DOCTON, F.L. & COLE, R. C.. Toxoplasmosis. II - Intrauterine infection in dogs, premature birth and presence of organisms in milk. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (NY)*, **82**: 198-200, 1953.
- CHOI, W.Y.; NAM, H.W.; HUH, Y.R.; KANG, M.W.; CHO, S.Y.; DUBEY, J.P.. Foodborne outbreaks of human toxoplasmosis. *J. Infect. Dis.*, **175**: 1280 - 1282, 1997.
- CONLEY, F.K.; JENKINS, K. A. & REMINGTON, J. S.. *Toxoplasma gondii* infection of the central nervous system. Use of the peroxidase-anti-peroxidase method to demonstrate *Toxoplasma* in formalin fixed, paraffin embedded tissue sections. *Hum. Pathol.*, **12**: 690-698, 1981.
- COUTINHO, S.G.; ANDRADE, C.M.; MALVAR, G.S. &

- FERREIRA, L.F.. Análise comparativa entre as sensibilidades da reação indireta de anticorpos fluorescentes e da reação de Sabin-Feldman na pesquisa de anticorpos séricos para a toxoplasmose. *Rev.Soc. Bras. Med. Trop.*, **4**: 315-325, 1970.
- COUTINHO, S.G.; SOUZA, W.J.S.; CAMILLO-COURA, L.; MARZOCHI, M.C.A. & AMENDOEIRA, M.R.R.. Levantamento dos resultados das reações de imunofluorescência indireta para toxoplasmose em 6079 pacientes de ambulatório ou gestantes no Rio de Janeiro realizadas durante os anos de 1971 a 1977. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo*, **23**:48-56, 1981.
- COUTINHO, S. G.; GARCIA, A. P.; AMENDOEIRA, M. R. R.; ASSUMPTÃO, M. R. & ALBANO, N.. Detection of newborn infants at risk for congenital toxoplasmosis in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, **25**:25-30, 1983.
- COUTINHO, G. C.; LEITE, N. A. ; AMENDOEIRA, M. R.R. & MARZOCHI, M. C.. Concomitant cases of acquired toxoplasmosis in children of a single family: Evidence of reinfection. *J. Infect. Dis.* **146**: 30-34, 1982.
- COUVREUR, J. & DESMONTS, G.. Congenital and maternal toxoplasmosis. A review of 300 congenital cases. *Develop. Med. Child. Neurol.*, **4**: 519-530, 1962.
- DARCY, F. Diagnostic value of IgA antibodies in AIDS patients with Toxoplasma infection: a biocentric evaluation. *Immunology letters* **30**: 345, 1990.
- DARCY, F. & SANTORO, F.. Toxoplasmosis. p.163-201. In: *Parasitic infections and the Immune System*. Academic Press Inc., USA, 1994.
- DEANE, L. M.. Inquérito de toxoplasmose e de tripanossomíases, realizado no território do Amapá pela III Bandeira científica do centro acadêmico "Oswaldo Cruz" da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. *Rev. Med.(São Paulo)*, **47**:1-12, 1963.
- DECOSTER, A.; DARCY, F.; CARON, A.; CAPRON, A. - IgA antibodies against P30 as markers of congenital and acute toxoplasmosis. *Lancet*, **2**:1104- 1107, 1988.
- DECOSTER, A.; DARCY, F.; CARON, A.; VINATIER, D. HOUZE de l'AULNOIT D. , VITTU ,G. ; NIEL, G.; HEYER, F.; LECOLIER, B.; BELCROIX, M.; MONNIER, J. C.; DUHAMEL, M. & CAPRON, A. - Anti P30 IgA antibodies as prénatal markers of congenital *Toxoplasma* infection. *Clin. Exp. Immunol.* **87**:310-315, 1992.
- DEROUIN, F.; MAZERON, M.C. & GARIN, J.F. Comparative study of tissue culture and mouse inoculation methods for demonstration of *Toxoplasma gondii*. *J. Clin. Microbiol.*, **25**: 1597-1600, 1987.
- DEROUIN, F.; DEVERGIE, A.; AUBER, P.; GLUCKMAN, E.; BEAUVAIS, B. GARIN, Y.J.F. & LARIVIERI, M.. Toxoplasmosis in bone marrow-transplant recipients: report of seven cases and review. *Clin. Infect. Dis.*, **15**:267-270, 1992.
- DESMONTS, G.. Epidemiologie de la toxoplasmose. *Rev. Hyg. Med. Soc. Paris*, **10**:201-217, 1962.
- DESMONTS, G. & COUVREUR, J. Congenital Toxoplasmosis: A prospective Study of 378 pregnancies. *N. Engl. J. Med.*, **290**: 1110-1116, 1974.
- DUBEY, J.P.; MILLER, N.L. & FRENKEL, J.K.. *Toxoplasma gondii* life cycle in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **157**: 1767-1770, 1970.
- DUBEY, J.P. & FRENKEL, J.F.. Cyst induced toxoplasmosis in cats. *J. Protozool.*, **19**: 155-177, 1972.
- DUBEY, J.P.; ROLLOR, E.A.; SMITH, K.; KWOK, O.C.; THULLIEZ, P.. Low seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in feral pigs from a remote island lacking cats. *J. Parasitology*, **83**:839-841, 1997.
- DUBEY, J.P.; LINDSAY, D. S. & SPEER, C. A..Structures of *Toxoplasma gondii* Tachyzoites, Bradizoites and Sporozoites and Biology and Development of Tissue Cysts. *Clin.Microbiol. Rev.*, **11**:267-299, 1998.
- DUPOUY-CAMET, J.; SOUZA, S.L.; MASLO, C.; PAUGMAM, A.G.; SAIMOT, R.B.; BENAROUS, C.; TOURTE-SCHAEFER, C. & DEROUIN, F.. Detection of *Toxoplasma gondii* in venous blood from AIDS patients by polymerase chain reaction. *J. Clin. Microbiol.*, **31**: 1866-1869, 1993.
- EICHENWALD, H. F. Experimental toxoplasmosis. I - Transmission of the infection in utero and through the milk of lactating female mice. *Am. J. Dis. Child.*, **76**: 307-315, 1948.
- FACHADO, A.; FONSECA, L.; FONTE, L.; ALBERTI, E.; COX, R. & BANDERA, F.. *Toxoplasma gondii* anti genuria in patients with AIDS. *Mem.Inst. Oswaldo Cruz*, **92**, 1997.
- FERNANDEZ, J.; VAZQUEZ, J.J.; SANCHEZ, S.; BARBADO, J. & DIEGO, J. A.. The isolation of *Toxoplasma gondii* in the blood of a positive HIV patient. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro. **86**: 371-373, 1991.
- FERRARONI, J.J. & MARZOCHI, M.C.A.. Prevalência da infecção pelo *Toxoplasma gondii* em animais domésticos, silvestres e grupamentos humanos da Amazônia. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, **75**: 99-109, 1980.
- FELDMAN, H. A - Toxoplasmosis: an overview *Bull. N.Y. Acad. Med.* **50**:110 - 127, 1974.
- FISHER, S. & REID, R.R.. Antibodies to *Toxoplasma gondii* and contact with animals in the home. *Med.J.Aust.*, **1**: 1275-1277, 1973.
- FRENKEL, J. K.. Advances in the biology of sporozoa. *Z. Parasitenkd.*, **45**: 125-162, 1974 (a).
- FRENKEL, J. K.. Breaking the transmission chain of *Toxoplasma*: A program for the prevention of human toxoplasmosis. *Bull. NY Acad. Med.*, **50**: 228-235, 1974 (b).
- FRENKEL, J. K.. Pathology and pathogenesis of congenital toxoplasmosis, *Bull. NY Acad. Med.*, **50**: 182-191, 1974 (c).
- FRENKEL, J.K. & DUBEY, J.P.. Toxoplasmosis and its prevention in cats and man. *J. Infect. Dis.*, **126**: 664-673, 1972.
- FRENKEL, J.K. & DUBEY, J.P. & MILLER, N.L.. *Toxoplasma gondii* in cats: fecal stages identified as coccidian oocysts. *Science*, **167**: 893-896, 1970.

- FRENKEL, J.K. & RUIZ, A..Toxoplasmosis humana - Una revisión. *Acta Méd. Costarric.*, **16**: 5-73, 1973.
- FRICKER-HIDALGO, H.; PELLOUX, H.; MUET, F.; RACINET, C.; BOST, M.; GOULLIER-FLEURET, A. & AMBROISETHOMAS, P. Penatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: comparative value of fetal blood and amniotic fluid using serological techniques and cultures. *Prenat. Diag.*, **17**: 831835, 1997.
- GARCIA, A.. Aspectos morfológicos feto-placentários na infecção congênita pelo *Toxoplasma gondii*. *Am. Acad. Nac. Med.* **155**: 229-231, 1995.
- GLASER, C.A.; ANGULO, F.J. & ROONEY, J. A. Animal associated opportunistic infections among persons infected with the human immunodeficiency virus. *Clin. Infect. Dis.*, **18**: 14-24, 1994.
- GIOVANNONI, M. MELLO, M.J. & NÓBREGA, P.. Ensaio de transmissão da toxoplasmose por insetos hematófagos. *Arq. Inst. Biol. (São Paulo)*, **21**: 1-4, 1952.
- GOLDFARB, J.. Breastfeeding. AIDS and other infectious diseases. *Clin. Perinatol.*, **20**: 225-243, 1993.
- GOMES, U.A.; TERUEL, J.R.; FERRIOLI FILHO, F. & NOGUEIRA, J.L.. Estudo comparativo das frequências de infecção por *Toxoplasma gondii* nas zonas urbanas e rurais. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo*, **17**: 355-360, 1975.
- GUIMARÃES, A.C.S.; KAWARABAYASHI, M.; BORGES, M. M.; TOLEZANO, J. E. & ANDRADE JR., H. F.. Regional variation in toxoplasmosis seronegativity in the São Paulo Metropolitan region. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo*, **35**: 479 - 483, 1993.
- GRIMWOOD, J.; SMITH, J.E.. *Toxoplasma gondii*: The role of parasite surface and secreted proteins in host cell invasion. *Int. J. Parasitol.*, **26**: 169-173, 1996.
- HAFID, J.; TRAN MANH SUNG, R.; RABERIN, H.; AKONO, Z.Y.; POZZETTO, B. & JANA, M.. Detection of circulating antigens os *Toxoplasma gondii* in human infection. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **52**: 336-339, 1995.
- HAJEER A.H.; BALFOUR, A.H.; MOSTRATOS, A. & CROSSE, B.. *Toxoplasma gondii*: detection of antibodies in human saliva and serum. *Parasit. Immuno*, **16**: 43-50, 1994.
- HARTLEY, W.J. & MUNDAY, B.L.. Felidae in the dissemination of toxoplasmosis to man and other animals. *Aust. Vet. J.*, **50**: 224-228, 1974.
- HEDMAN, K.; LAPPALAINEN, M.; SEPPALA, I. & MAKELA, O.. - Recent primary *Toxoplasma* infection indicated by a low avidity of especific IgG. *J. Infect. Dis.*, **159**: 736-740, 1989.
- HEDMAN, K. & SEPPALA, I. - Recent rubella virus infection indicated by a low avidity of especific IgG. *Epidem. Infect.*, **112**: 399-408, 1981.
- HERWALDT, B. & JURANEK, D.D.. Laboratory-acquired malaria, leishmaniasis, trypanosomiasis and toxoplasmosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **48**: 313-323, 1993.
- HITT, J.A. & FELICE, G.A.. Detetion of *Toxoplasma gondii* parasitemia by gene amplification, cell culture, and mouse inoculation. *J. Clin. Microbiol.*, **30**: 3181-3184, 1992.
- HOFFLIN, J.M. & REMINGTON, J.S.. Tissue culture isolation of *Toxoplasma* from blood of patient with AIDS. *Arch. Intern. Med.*, **145**: 925-926, 1985.
- HOHLFELD, P.; DAFFOS, F.; COSTA, J. M.; THULLIAZ, P. FORESTIER, F. & VIDAUD, M.. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with polymerase- chain-reaction test on amniotic fluid. *N. Engl. J. Med.*, **331**: 695-699, 1994.
- HUTCHISON, W.M.. Experimental transmission of *Toxoplasma gondii*. *Nature*, **206**: 961-962, 1965
- HUTCHISON, W.M.; DUNACHIE, J.F.; WORK, K. & SIIM, J.C.. The life cycle of the coccidian parasite, *Toxoplasma gondii* in the domestic cat. *Trans. R. Soc. Trop. Med. hyg.*, **65**: 380399, 1971.
- JACOBS, L.. *Toxoplasma* and toxoplasmosis. *Ann. Rev. Microbiol.*, **17**: 429-450, 1963.
- JACOBS, L.. New Knowledge of *Toxoplasma* and toxoplamosis. *Advanc. Prasitol.*, **11**: 631-669, 1973.
- JACOBS, L. & LUNDE, M.L.. A hemagglutination test for toxoplasmosis. *J. Parasitol.*, **43**: 308-314, 1957.
- JACOBS, L. & MELTON, M.L.. A procedure for testing meat samples for *Toxoplasma*, with preliminary results of a survey of pork and beef samples. *J. Parasitol.*, **43**: (suppl.) 38-39, 1957.
- JACOBS, L. & MELTON, M.L.. Toxoplasmosis in chickens. *J. Parasitol.*, **52**: 1158-1162, 1966.
- JAMRA, L.M.F.. Contribuição para a epidemiologia da toxoplasmose. Inquérito em 100 famílias de uma área da cidade de São Paulo. *Tese de Doutorado*, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1964, 96p.
- JAMRA, L.M.F.; DEANE, M.P. & GUIMARÃES, E.C.. On the isolation of *Toxoplasma gondii* from human food of animal origin. Partial results in the City of São Paulo (Brazil). *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo*, **11**: 169-176, 1969.
- JAMRA, L.M.F.; DEANE, M.P.; MION, D. & GUIMARÃES, E.C.. Isolation of *Toxoplasma gondii* from human tonsils. *Rev. Bras. Pesqui. Med. Biol.*, **4**: 97-102, 1971.
- JANKU, J.. Pathogenesa patologická anatomie taknazvého vrozoného kolobomu sluté skvrny v oku normalie velikém a mikrophtalmichén s nálezem parazitu v sítnicy. *Cas. Lék. Cesk.*, **62**: 1021-1027, 1054-1059, 1081-1085, 1111-1115, 1138-1143, 1923.
- JEFFREY, H.C.; LEACH, R.M.. Atlas of medical helminthology and protozoology. Reprinted. Williams and Wilkins company. 1968, 121 plates.
- JONES, S.R.. Toxoplasmosis. A review. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, **163**: 1083-1042, 1973.
- JONES, T.C.; KEAN, B.H. & KIMBALL, A.C.. Pericarditis associated with toxoplasmosis. Report of a case and review of literature. *Ann. intern. Med.* **62**: 786-790, 1965.
- KASPER, L.H. & WARE; P.L.. Recognition of stage-specific oocyst sporozoite antigens of *Toxoplasma gondii* by human antisera. *J. Clin. Invest.*, **75**: 1570-1577, 1985.
- KARTASAMITA, C. B.; ROSMAYUDI, O. & DEMEDTS, M.. The respiratory disease working group. Total serum IgE and eosinophil count in children with and without a history of

- asthma, wheezing or atopy in a urban community of Indonesia. *J. Clin. Immunol.* **94**: 981-984, 1994.
- KEAN, B.H. Clinical toxoplasmosis - 50 years. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **66**: 549-571, 1972.
- KIMBALL, A. C.; BAUER, H.; SHEPPARD, C. G; HELD, J.R & SCHUMAN, L. M.. Studies on toxoplasmosis. III - *Toxoplasma* antibodies in obstetrical patients correlated with resistance, animal contact and consumption of selected foods. *Am. J. Hyg.*, **71**: 93-119, 1960.
- KOSKINIEMI, M.; LAPPALAINEN, M. & HEDMAN, K.. Toxoplasmosis needs evaluation. *AJDC*, **143**: 724-728, 1989.
- KRICK, J.A. & REMINGTON, J.S.. Current concepts in parasitology. Toxoplasmosis in the adult - an overview. *N. Engl. J. Med.*, **298**: 550-553, 1978.
- LAINSON, R.. Observations on the development and nature of pseudocysts and cysts of *Toxoplasma gondii*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **52**: 396-407, 1958.
- LAPPALAINEN, M.; KOSKINIEMI, M.; HIILESMAA, V.; ÄMMÄLÄ, P.; TERAMO, K.; KOSKELA, P.; LEBECH, M.; RAIVIO, K.O.; HEDEMAN, K. & STUDY GROUP.. Outcome of children after maternal primary *Toxoplasma* infection during pregnancy with emphasis on avidity of specific IgG. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **14**: 354-361, 1995.
- LEVI, G.C.; HYAKUTAKE, S.; AMATO NETO, V. & CORRÊA, M.O.A.. Presença do *Toxoplasma gondii* na saliva de pacientes com toxoplasmose. Eventual importância dessa verificação quanto à transmissão da doença. *Rev. Inst. Med. trop.* São Paulo, **10**: 54-58, 1968.
- LEVINE, N.D.; CORLISS, J.O.; COX, F.E.G.; DEROUX, G.; GRAIN, J.; HONIGBERG, B.M.; LEEDALE, G.F.; LOEBLICH, A.R.; LOM, J.; LYNN, D.; MERINPELD, E.G.; PAGE, F.C.; POLJANSKY, G.; SPRAGUE, V.; VAVRA, J. & WALLACE, F.G.. A newly revised classification of the protozoa. *J. Protozool.*, **27**: 37-58, 1980.
- LINDSAY, D.S.; BLAGBURN, B.L.; HALOL, J.E.; TIDWELL, R.R. Activity of pentamine and pentamine analogs against *Toxoplasma gondii* in cells cultures. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **35**: 1914-1916, 1997.
- LONG, P.L. The Biology of the Coccidia. Ed. Edward Arnold. United Kingdom (London), 19-20, 1982.
- LOPES & AMENDOEIRA. "Dados preliminares sobre um surto epidêmico de Toxoplasmose em Itaocara". Anais do V Congresso Brasileiro de Parasitologia, Rio de Janeiro-RJ, 1980.
- LUDLAM, G.B. & BEATTIE, C.P.. Pulmonary toxoplasmosis? *Lancet*, **2**: 1136- 1138, 1963.
- LUFT, B.J. & REMINGTON, J.S.. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin. Infect. Dis.*, **15**: 211-222, 1992.
- MAGALDI, C.; ELKIS, H.; PATTOLI, D. & COSCINA, A.L.. Epidemic of toxoplasmosis at a University in São José dos Campos, São Paulo - Brazil. *Rev. Am. Microbiol.*, **11**: 5-13, 1969.
- MARIUZ, P.; BOSLER, E.M. & LUFT, B.J.. Toxoplasmosis in individuals with AIDS. *Infect. Dis. Clin. North America*, **8**: 365-381, 1994.
- MARTINS, M.C.; SILVEIRA, C.M.; JAMRA, L.F; BARROS, P.M.; BELFORD, J.R.; RIGUEIRO, M.P. & NEVES, R.A. Isolamento de *Toxoplasma gondii* de carnes e derivados, provenientes de região endêmica de toxoplasmose ocular Erechim - RS. *Arq. Bras. Oftal.*, **53**: 60-66, 1990.
- MASTROIANNI, A.; CORONADO, O.; SACRANI, P.; MANFREDI, R.; CHIODO, F. Anergic disseminated toxoplasmosis in a patient with AIDS. *Minerva Med.*, **88**: 102-104, 1997.
- MANSUR, H.; JONES, T.C.; LEMPERT, J.A. & CHERUBINI, T.D.. Outbreak of toxoplasmosis in a family and documentation of acquired retinochoroiditis. *Am. J. Med.*, **64**: 396-402, 1978.
- McCABE, R.E. & REMINGTON, J.S.. Toxoplasmosis: The time has come. *The N. England J. Med.*, **318**(5): 313-315, 1988.
- MELAMED, J.. Retinocoroidite Toxoplásmica. Tese de doutorado Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1991, 210p.
- MELAMED, J.. Peculiarities of ocular toxoplasmosis in Rio Grande do Sul, Brazil. *Arq. Bras. Ophthalmol.*, **51**: 25, 1988.(abstract).
- MORLAT, P. & LEPORTE, C.. La prophylaxie de la toxoplasmose chez les patients immunodéprimés. *Ann. Med. Intern.*, **148**: 235-239, 1997.
- NERY-GUIMARÃES, F.; VENANCIO I.A.; LAGE, H.A. & GRYNBERG, N.F.. Diagnóstico de "*Toxoplasma*" nos tecidos pela técnica da imunofluorescência. *Hospital*, **74**: 187192, 1968.
- NERY-GUIMARÃES, F.; Toxoplasmose humana. Meningoencefalomielite toxoplasmótica: Ocorrência em adulto e em recém-nascido. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, **38**: 257-320, 1943.
- NEW, L.C. & HOLLIMAN, R.E.. Toxoplasmosis and human immunodeficiency virus (HIV) disease. *J. Antimicrob. Chemother.*, **33**: 1079-1082, 1994.
- NICOLLE, C. & MANCEAUX, L.. Sur une infection à corps de Leishman (ou organismes voisins) du gondi. *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, **147**: 763-766, 1908.
- NICOLLE, C. & MANCEAUX, L.. Sur un Protozoaire nouveau du gondi. *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, **148**: 369-372, 1909.
- NUSSENZWEIG, R.S. & DEANE, M.P.. Estudo sobre a transmissão do *Toxoplasma gondii*. I - Experiências com triatomíneos. *Rev. Bras. Malariol.*, **10**: 543-550, 1958.
- O'CONNOR, G.R.. Factors related to the initiation and recurrence of uveitis. *Am. J. Ophthalmol.*, **96**: 577-579, 1983.
- OSÓRIO, M.R.; GARCIA, V.C.; MALDONADO, J. L. & GONZALEZ, F.P.. Seroepidemiologia de la toxoplasmosis I Estudio realizado em sueros humanos por la técnica de Immunofluorescencia indireta. *Rev. Iber. Parasitol.*, **37**: 123132, 1977.

- PAIM, G.V. & QUEIROZ, J.C.. Capacidade da *Musca domestica* para albergar o *Toxoplasma gondii*. *Arq. Hig. Saúde Pública* (São Paulo), **28**: 213-216, 1963.
- PARMLEY, S. F., GOEBEL, F. D. & REMINGTON, J. S. Detecção de *Toxoplasma gondii* in cerebrospinal fluid from AIDS patients by polymerase chain reaction. *J. Clin. Microbiol.* **30**: 3000-3002, 1992.
- PATEL, B.; YOUNG, Y.; DUFFY, K.; TANNER, R. P.; JOHNSON, J. & HOLLIMAN, R. E.. Immunoglobulin-A detection and investigation of clinical toxoplasmosis. *J. Med. Microbiol.* **38**: 286-292, 1993.
- PAMPIGLIONE, S.; POGLAYEN, G. & ARNONE, B.. *Toxoplasma gondii* oocysts in the faeces of naturally infected cat. *British Med. J.* 306-307, 1973.
- PEDRO, R.J.; AMATO NETO, V & MENDONÇA, J.S.. Análise clínico-laboratorial do comprometimento hepático na toxoplasmose adquirida, forma ganglionar. *Rev. Inst. Med trop. São Paulo*, **21**: 125-129, 1979.
- PEIXOTO, C. M. S.. Isolante de *Toxoplasma gondii* Nicolle & Manceux, 1909 (Apicomplexa: Toxoplasmatinae) de galinhas naturalmente infectadas. Tese de Mestrado. UFRRJ, Rio de Janeiro, 1990.
- PERKINS, E.S.. Ocular toxoplasmosis. *Brit. J. Ophthalmol.*, **57**: 1-17, 1973.
- PINKERTON, H. & HENDERSON, R.G.. Adult toxoplasmosis: Previously unrecognized disease entity simulating typhus spotted fever group. *JAMA*, **116**: 807-814, 1941.
- PINON, J.M.; THOANNES, H.; GRUSON, N. An enzyme filtration assay used to compare infant and maternal antibody profiles in toxoplasmosis. *J. Immunol. Methods* **77**: 15-23, 1985. PINKERTON, H. & WERMAM, *Toxoplasma* infection in man. *Arch. Pathol.* **30**: 374-392, 1940.
- PINTO, P.L.S.; AMATO NETO, V.; BRAZ, L.M.A. & BRITO, T.. Investigação experimental sobre a possibilidade de transmissão da infecção pelo *Toxoplasma gondii* por meio do leite. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, **26**: 251-252, 1993.
- POMEROY, C. ; KLINE, S. ; JORDAN, M.C. & FILICE, G.A.. Reactivation of *Toxoplasma gondii* by citomegalovirus disease in mice: antimicrobial activities of macrophages. *J. Infect. Dis.* **160**: 305-311, 1989.
- RAFATY, F.M.. Cervical Adenopathy secondary to toxoplasmosis. *Arch. Otorhinolaryngol. Berlín*, **103**: 547-549, 1977.
- RÄISÄNEN, S. A. & SAARI, M.. The survival of *Toxoplasma gondii* trofozoites In changes in osmotic pressure. *Med. Biol.*, **54**: 152-155, 1976.
- RAWAL, B.W.. Toxoplasmosis: A dye-test survey on sera from vegetarians and meat eater in Bombay. *Tans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **53**: 61-63, 1959.
- REMINGTON, J. S.. Toxoplasmosis in the adult. *Bull. NY Acad. Med.*, **50**: 211- 227, 1974.
- REMINGTON, J.S.; MELTON, M.L. & JACOBS, L.. Chronic *Toxoplasma* infection in the uterus. *J. Lab. Clin. Med.*, **56**: 879-883, 1960.
- REMINGTON, J. S.; MILLER, M. J.; & BROWNLEE, I. Igm antibodies in acute toxoplasmosis. I. Diagnostic significance in congenital cases and method for their rapid demonstration. *Pediatrics* **41**: 1082-1091, 1968.
- REMINGTON, J. S.; MILLER, M. J.; & BROWNLEE, I. Igm antibodies in acute toxoplasmosis. II. Prevalence and significance in acquired cases. *J. Lab. Clin. Med.* **71**: 855, 1968.
- REY, L.. Parasitologia: Parasitos e doenças parasitárias do homem das Américas e da África. 2ª ed. Rio de Janeiro, ed. Guanabara Koogan, 1991, 731p.
- REYNOLDS, E.S.; WALLS, K.W. & PFEIFFER, R.I.. Generalized toxoplasmosis following renal transplantation. *Arch. Intern. Med.*, **118**: 401-405, 1966.
- RICCIARDI, I.D.. Prevalência de reatores humanos ao *Toxoplasma gondii* no Brasil. Inquérito sorológico piloto. Tese, Instituto de Microbiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1976.
- RIEMANN, H.P.; MEYER, M.E.; THEIS, J.H.; KELSON, G. & BEHYMER; D.E.. Toxoplasmosis in na infant fed unpasteurized goat milk. *Pediatrics*, **87**: 573 -576, 1975.
- ROSE, A.G.; UYS, C.J.; NOVITSKY, D., COOPER, D.K. & BARNARD, C.N.. Toxoplasmosis of donor and recipient hearts after heterotropic cardiac transplantation. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, **107**: 368-373, 1983.
- RYNING, F.W.; McLEOD, R.; MADDOX, J.C.; HUNT, S. & REMINGTON, J.S.. Probable transmission of *Toxoplasma gondii* by organ transplantation. *Ann. Inter. Med.*, **90**: 47-49, 1979.
- SAARI, K.M. & RÄISÄNEN, S. A.. Transmission of toxoplasmosis by trofozoites. *Lancet*, **2**: 1077, 1977. SABIN, A.B.. Biological and Immunological identity of *Toxoplasma* of animal and human origin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **41**: 75-80, 1939.
- SABIN, A.B. & FELDMAN, H.A.. Dyes as microchemical indicators of a new immunity phenomenon affecting a protozoon parasite (*Toxoplasma*). *Science*, **108**: 660-663, 1948.
- SACKS, J.J.; ROBERTO, R.R. & BROOKS, N.F.. Toxoplasmosis infection associated with raw goat's milk. *JAMA.*, **248**: 1728 -1732, 1982.
- SÁNCHEZ, R. M. ; CASTILLO, F. C. & GRANA, J. P.. Comparación de ELISA com las técnicas de inmunofluorescencia indirecta y fijación del complemento para el diagnóstico de la toxoplasmosis. *Rev. Cub. Med. Trop.* **37**: 269-277, 1985.
- SÁNCHEZ, R.M.; SÁNCHEZ, R.M.; HERNÁNDEZ, M.S. & CARVAJALES, A.F. . Aspectos seroepidemiológicos de la toxoplasmosis en 2 Municipios de La Provincia de Ciego de Avila. Septiembre de 1989. *Rev. Cubana Med. Trop.*, **41**: 214-225, 1989.
- SAINTE MARIE, G.. A paraffin embedding technique for studies employing immunofluorescence. *J. Histochem. Cytochem.*, **10**: 250-256, 1962.
- SCOTT, R.. Toxoplasmosis. *Trop. Dis. Bull.*, **75**: 809-827, 1978.
- SILVEIRA, C.; BELFORT JR, R.; BURNIER JR, M. &

- NUSSEMBLATT, R.. Acquired toxoplasmic infection as the cause of toxoplasmic retinichoroiditis in families. *Am. J. of Ophthalmol.*, **106**: 362-364, 1988.
- SIMPSON, D. M. & TAGLIATI, M.. Neurologic manifestations of HIV infection. *Ann. Intern. Med.*, **121**: 769-785, 1994.
- SOCORB, F.; JAMRA, L. F.; GUIMARÃES, E. C. & DIANE, M. P.. Toxoplasmose espontânea em animais domésticos e silvestres em São Paulo. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo*, **14**: 314-320, 1972.
- SPALDING, S.M.. Avaliação in vivo e in vitro da sensibilização a seis espécies de ácaros em indivíduos atópicos e sadios. Porto Alegre, Dissertação de Mestrado - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 1996.
- SPLENDRE, A. . Un nuovo protozoa parassita de' conigli incontrato nelle lesioni anatomiche d' una malattia che ricorda in molti ponti il kala-azar dell'uomo. *Rev. Soc. Sci.* **3**: 109112, 1908.
- SOGORB, S. F. JAMRA, L.F. & REMINGTON, J. S.. Toxoplasmose em cães de São Paulo. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*. **18**: 36-41, 1976.
- STRAY-PEDERSEN, B.. Infants potentially at risk for congenital toxoplasmosis. A prospective study. *Am. J. Dis. Child.*, **134**: 638-641, 1980.
- STEPICK- BIEK, P., THULLIEZ P., ARAÚJO F. G. & REMINGTON J. S.. IgA antibodies for diagnosis of acute congenital and acquired toxoplasmosis. *J. Infect. Dis.*, **162**: 270- 273, 1990.
- SUN, T. Current Topics in Protozoal Diseases. *Clinical Microb. Infect. Dis.*, **102**:16-29, 1994.
- THEOLOGIDES, A. & KENNEDY, B.J.. Toxoplasmic myocarditis and pericarditis. *Am. J. Med.*, **47**: 169-174, 1969.
- TIRARD, V.; NIEL, G.; ROSENHEIM, M.; KATLAMA, C. CICERON, L.; OGUMKOLADE, W.; DANIS, M. & GENTILINI, M.. Diagnosis of Toxoplasmosis in patients with AIDS by isolation of the parasite from the blood. *N. England. J. Med.*, **324**:634, 1991.
- TORRES, M. Sur u nouvelle maladie de L'Homme, caractérisée par la présence d'un parasite intracellulaire, très proche du *Toxoplasma* et l'Encephalitozoon, dans le tissu musculaire cardiaque, les muscles du squelette, le tissu cellulaire souscutané et le tissu nerveux. *C.R.Soc. Biol. (Paris)*, **32**: 335343, 1927.
- TOWNSEND, J.J.; WOLINSKY, J.S.; BARINGER, J.R. & JOHNSON, P. C.. Acquired Toxoplasmosis - A neglected cause of Treatable nervous system disease. *Arch. Neurol.* **32**: 335-343, 1975.
- UCHÔA, C. M. A.. Toxoplasmose: Tentativa de detecção do parasita em saliva e sangue de pacientes HIV positivos Aspectos sorológicos e epidemiológicos. *Tese de Mestrado em Ciências em Biologia Parasitária*, CPGBP - FIOCRUZ, 1996. 103 p.
- VAN KNAPEN, F. V.. *Immunodiagnosis of Toxoplasmosis*. Drukkerij Veenman B. V., Wagenigen, 1984
- VERGARA, T.C.R.; ALMEIDA, R.M.M.A.; GONÇALVES, A.J.R. Alterações neurológicas relacionadas a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. *Arq. Bras. Med.*, **61**: 65-88, 1987.
- VISCHER, T. L. ; BERNHEIM, C. & ENGELBRECHT, E.. Two cases of hepatitis due to *Toxoplasma gondii*. *Lancet*, **2**: 919921, 1967.
- WALLACE, G.D.. The role of the cat in the natural history of *Toxoplasma gondii*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **22**: 313-322, 1973.
- WALLS, K.W. & SCHULTZ, M.G.. Public health aspects of toxoplasmosis. *J. Am. Med. Vet. Assoc.*, **153**: 1775-1779, 1968.
- WALTON, B.C.. Seroepidemiology of toxoplasmosis. *J. Parasitol.*, **57**:115-120, 1971.
- WARREN, J. & SABIN, A.B.. The complement fixation reaction in toxoplasmic infection. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **51**: 1114, 1942.
- WATSON, W.A.. Toxoplasmosis in human and veterinary medicine. *Vet. Rec.*, **91**: 254-258, 1972.
- WENDEL, S.. Current concepts on transmission of bacteria and parasite by blood components. *J. Euk. Microbiol.*, **41**: 161174, 1994.
- WOLF & COWEN, D. Granulomatus encephalomyelitis due to na encephalitozoon (*Encephalitozoon encephalomyelitis*). A new protozoan disease of man. *Bull. Neurol. Inst. (New York)* **6**: 306-371. 1937.
- WONG, B.. Parasitic diseases in immunocompromised hosts. *Am. J. Med.*, **76**: 479-486, 1984.
- WONG, S.Y. & REMINGTON, J.S.. Toxoplasmosis in pregnancy. *Clin. Infect. Dis.*, **18**: 853-862, 1994.
- WORK, K.. Toxoplasmosis with special reference to transmission and life cycle of *Toxoplasma gondii*. *Acta. Path. Microbiol. Scand.*, Sect B, suppl. **221**: 51, 1971.
- WORK, K. & HUTCHISON, W.M.. A new cystis form of *Toxoplasma gondii*. *Acta. Path. Microbiol. Scand.* **75**: 191192, 1969.
- ZAMAN, V.. Morphology of *Toxoplasma* oocyst and its comparison with other cats coccidia. *S. Asian. J. Trop. Med. Publ. Hlth.*, **1**: 329-335, 1970. ◆