

CAPÍTULO 11

IMPLANTAÇÃO DE SERVIÇO DE ACOMPANHAMENTO FARMACÊUTICO AO PACIENTE COM TOXOPLASMOSE EM UMA UNIDADE EM REFERÊNCIA DE BELÉM-PA²

Ana Caroline Cardoso de Oliveira
Cléa Nazaré Carneiro Bichara
José Eduardo Gomes Arruda

RESUMO

Introdução: A toxoplasmose é uma antrozoose causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*. O Ministério da Saúde preconiza que o tratamento de primeira linha seja feito através da administração de espiramicina, alternada ou não com sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico. **Objetivo:** Implantar um serviço de acompanhamento farmacêutico em pacientes com toxoplasmose em uma unidade de referência em Belém/PA. **Metodologia:** Trata-se de um estudo observacional descritivo e prospectivo. Na primeira etapa, foi realizada entrevista com 27 pacientes antes do acompanhamento farmacêutico, para identificação do perfil socioeconômico e patologias associadas mais frequentes. Para identificar a adesão ao tratamento, foi utilizado o formulário de pesquisa Brief Medication Questionnaire – BMQ. A causalidade da notificação de reação adversa foi avaliada com a aplicação de algoritmos de naranjo e a identificação de possíveis interações medicamentosas foi realizada através da base de dados Micromedex®. Na segunda etapa, os pacientes foram acompanhados, e orientados de acordo com suas necessidades uma ou duas vezes ao mês, dependendo da sua condição patológica. **Resultados e discussão:** A maioria dos pacientes tratados são do sexo feminino (96,3%), possuem idade entre 21 e 25 (48,1%), são solteiros (66,6%), com ensino médio completo (40,7%) e renda de até 1 salário (66,6%). É possível verificar que a maioria dos participantes possuem contato com gato (70,3%) e são residentes da zona urbana (59,2%). Além disso, 81,4% deles alegaram não possuir horta e 55,5% não ingerir carne mal-cozida, por outro lado, 70,3% deles não possuem poço artesiano. Dos 27 pacientes, 59,2% apresentaram baixa adesão e 17 apresentaram reações adversas. **Conclusão:** A complexidade do regime terapêutico utilizado pode contribuir para que ocorram falhas, como descuidos com horários de administração dos medicamentos, desmotivação e, assim, haja uma maior dificuldade na adesão ao tratamento, devido também às possíveis reações adversas. O acompanhamento farmacoterapêutico com esses pacientes é de suma importância, para minimizar eventos adversos, além de melhorar a adesão do paciente ao tratamento e consequente sucesso farmacoterapêutico.

PALAVRAS-CHAVE: Toxoplasmose. Tratamento. Efeitos Adversos.

1. INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma antrozoose causada pelo parasita protozoário *Toxoplasma gondii* (HOSSEINI *et al.*, 2018) A infecção pode ocorrer em diferentes tipos de células hospedeiras, incluindo as de animais e humanos (DUNAY *et al.*, 2018). O modo de infecção mais comum é por via oral pela ingestão de água e alimentos malcozidos contaminados com oocistos de *T. gondii* (MONTEIRO *et al.*, 2012). Os sintomas são variáveis e associados ao estágio da infecção, (agudo ou crônico) (BELK *et al.*, 2018). As três principais manifestações clínicas da doença são: Toxoplasmose ocular, encefalite toxoplásmica e toxoplasmose

² Programa de Pós Graduação em Assistência Farmacêutica – Universidade Federal do Pará (UFPA).

congenita. A infecção primária em mulheres durante a gestação requer a prevenção da transmissão vertical de *T. gondii* na fase de parasitemia (SOUZA; BELFORT, 2014).

O Ministério da Saúde preconiza que o tratamento de primeira linha seja feito através da administração de espiramicina, alternada ou não com sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico, dependendo do período gestacional e infecção fetal (BELK *et al.*, 2018).

A terapia combinada atua sinergicamente para tratar a doença, e irão agir inibindo o metabolismo do folato do parasita. A pirimetamina pode causar efeitos adversos como dores de cabeça e gosto desagradável na boca, distúrbios gastrointestinais e dermatológicos, enquanto a sulfadiazina acarreta riscos de reações de hipersensibilidade, incluindo, mais comumente, as erupções cutâneas (MITSUKA-BREGANÓ; LOPES-MORI; NAVARRO, 2010). Como a pirimetamina é um antagonista do ácido fólico, o efeito colateral mais importante do seu uso é a pancitopenia. Os efeitos colaterais mais importantes da sulfadiazina são cristalúria, nefrotoxicidade (BELK *et al.*, 2018). Os eventos adversos relacionados a medicamentos como os utilizados na toxoplasmose podem ser responsáveis por grandes perdas, sejam estas por ordem financeira ou de vida. Muitos pacientes relutam em aderir a um tratamento, porque não se sentem seguros com a posologia e os eventos adversos que porventura possam surgir (MODEL, 2009).

Por todo o exposto, este estudo teve como objetivos implantar um serviço de acompanhamento farmacêutico em pacientes com toxoplasmose em uma unidade de referência em Belém/PA, bem como identificar a adesão ao tratamento na população estudada; detectar o perfil socioeconômico dos pacientes acometidos pela toxoplasmose; verificar as possíveis PRM's associados ao tratamento e produzir um manual de acompanhamento farmacêutico, para ser utilizado em pacientes com toxoplasmose.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Características gerais da toxoplasmose

O *Toxoplasma gondii* é um protozoário capaz de infectar a maioria dos animais, incluindo humanos. Este parasita é capaz de infectar todos os tecidos orgânicos, mas prefere os sistemas reticuloendotelial, muscular, nervoso central e retinal (MONTROYA; LIESENFELD, 2004).

2.1.1 Epidemiologia e transmissão

De acordo com o Boletim epidemiológico de doenças tropicais do Ministério da saúde, do ano de 2015 a 2020 foram registrados 25 surtos de toxoplasmose e 5 óbitos em todo território nacional, no entanto, do ano de 2020 para 2021 não houve notificações sobre casos dessa doença (BRASIL, 2021).

As formas mais comuns de infecção são: ingestão de carne crua ou malcozidas contaminada com cistos de *Toxoplasma gondii* (contendo bradizoítos), leite não pasteurizado e ovos crus; ingestão de oocistos contaminados por parasitas Frutas frescas, vegetais e água; contato com o solo (jardinagem) ou areia (lata de lixo) contaminação por oocistos liberados de fezes de gato. A transmissão placentária do parasita para o feto ocorre na forma de traqueia, que é chamada de transmissão congênita (PORTO; DUARTE, 2017). Além da ingestão de alimentos mal preparados, também é possível se infectar através da pele, por meio da manipulação de carne crua contaminada. Essa forma de transmissão só ocorre quando a pele é continuamente lesada ou pelo contato com a membrana mucosa (mesmo que intacta) (CADEMARTORI, 2017).

A toxoplasmose se caracteriza por ser autolimitada e benigna em indivíduos com função imunológica normal, pois as imunidades humorais e celulares limitam os efeitos patogênicos do parasita. Sendo assim, o parasita assume a forma cística e geralmente vive a vida toda e caracteriza a forma crônica da infecção. Portanto, as infecções adquiridas por indivíduos imunocompetentes são assintomáticas e benignas na maioria dos casos. Quando há sintomas, ele mostra sintomas inespecíficos e autolimitados semelhantes à mononucleose, como febre, dor de cabeça, gânglios linfáticos inchados, desconforto e apatia (ANDRADE *et al.*, 2014; MELAMED *et al.*, 2013).

Para a maioria dos seres humanos imunocompetentes, a toxoplasmose passa despercebida e não acarreta danos ao organismo. Entretanto, em duas populações a infecção aguda por *T. gondii* pode desencadear sérias repercussões: pessoas com imunossupressão e gestantes (BRASIL, 2022). No entanto, a primeira infecção por *Toxoplasma gondii* durante a gravidez pode levar ao envolvimento fetal, levando a aborto espontâneo, retardo do crescimento intrauterino, morte fetal, parto prematuro e síndrome de toxoplasmose congênita (ANDRADE *et al.*, 2014; MELAMED *et al.*, 2013).

Em fetos e recém-nascidos imunologicamente imaturos, a toxoplasmose afeta órgãos e tecidos, onde se reproduz na forma de taquizoítos, causando toxoplasmose grave. A tríade

clássica que sugere toxoplasmose congênita inclui coriorretinite, hidrocefalia e calcificação intracraniana. A doença neonatal se manifesta como sistêmica, neurológica ou ambas. O dano cerebral causado pelo *Toxoplasma gondii* é a inflamação das meninges e regiões cerebrais, e necrose meníngea com calcificação. As áreas mais afetadas pela necrose são o parênquima cerebral, os gânglios da base e a área do aqueduto de Sylvius. Portanto, sinais relacionados ao sistema nervoso central estão sempre presentes, como convulsões, abaulamento da fontanela, nistagmo e aumento do perímetro cefálico (BITTAR; ZUGAIB, 2019).

2.1.4 Diagnóstico

O diagnóstico da toxoplasmose pode ser auxiliado por exame sorológico ou histopatológico. Os sinais clínicos de toxoplasmose são inespecíficos e não podem depender de um diagnóstico definitivo; a toxoplasmose mimetiza clinicamente várias outras doenças infecciosas (GOLDSTEIN *et al.*, 2008)

Testes sorológicos para detectar imunoglobulinas anti-*T.gondii* específicas da classe IgG e IgM, são as principais ferramentas diagnósticas para a determinação da infecção. A presença de anticorpos IgM indica infecção aguda, porém sua presença persistente no sangue mesmo por anos coloca em dúvida o manejo do caso. A presença de resultados falso-positivos devido à baixa especificidade de alguns testes comerciais utilizados principalmente para triagem de infecção resulta na necessidade de confirmação diagnóstica em laboratório de referência (BRASIL, 2012).

Em gestantes, o teste de afinidade IgG é importante para determinar a época em que ocorreu a infecção, seja em um passado distante ou em um passado recente. Os resultados são baseados na medida de afinidade: se a afinidade for baixa, significa que o anticorpo IgG tem baixa afinidade funcional para o *Toxoplasma*, ou seja, a infecção ocorreu recentemente (MARGONATO *et al.*, 2017).

Se a afinidade for alta, a infecção ocorrerá em um passado distante. Portanto, quando as grávidas são positivas para IgG e IgM e o resultado do teste de avididade é baixo, significa que a infecção ocorreu em menos de 16 semanas. Sendo assim, o teste de afinidade por IgG não é um diagnóstico definitivo, sendo necessários outros métodos complementares (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2011).

2.2 Tratamento da toxoplasmose

A maioria das pessoas saudáveis se recuperam da toxoplasmose sem qualquer tipo de tratamento. As pessoas doentes, gestantes ou recém-nascidas, podem ser tratadas com uma

combinação de medicamentos como pirimetamina e sulfadiazina, além de ácido fólico (DUNAY *et al.*, 2018).

Embora as pessoas grávidas, recém-nascidas e bebês possam ser tratadas, o parasita não é completamente eliminado. O *Toxoplasma gondii* pode permanecer dentro das células do tecido em uma fase menos ativa; sua localização dificulta que a medicação os elimine completamente. No caso de pessoas com sistema imunológico comprometido precisam ser tratadas até que tenham melhora em sua condição (KONSTANTINOVIC *et al.*, 2019).

2.2.1 Toxoplasmose congênita

A literatura demonstra que há dois momentos para a introdução do tratamento anti- *T. gondii* específico: 1) tratamento pré-natal, visando à prevenção da transmissão materno-fetal de parasitas (TMFP) e/ou redução de danos fetais, e 2) tratamento pós-natal, com a finalidade de alívio das manifestações clínicas e/ou prevenção de sequelas a longo prazo no neonato infectado. No entanto, os benefícios do tratamento pré-natal têm sido apreciados de forma diversa na literatura devido a fatores de confusão (ROBERT-GANGNEUX, 2014), pois pode depender, entre outros, do tipo de tratamento, do tempo de introdução após a infecção materna, da dose regimes e duração. Portanto, um pré-requisito é conhecer o momento preciso da infecção materna, o que é alcançável apenas em países com programas de triagem sorológica de gestantes, ou seja, um número limitado de países europeus. A relação benefício/risco do tratamento pós-natal também tem sido questionada, especialmente em pacientes infectados assintomáticos ou subclínicos, para os quais a duração do tratamento e os benefícios a longo prazo ainda estão em debate (PETERSEN, 2007).

As mulheres infectadas durante a gravidez (ou perto da concepção) geralmente recebem espiramicina (SPI), um potente antibiótico macrolídeo que se concentra na placenta, tornando-se uma opção de tratamento preliminar ideal para a prevenção de TMFP (2) (Quadro 1). Devido à baixa taxa de efeitos adversos, o SPI é uma opção de tratamento confortável enquanto se aguarda a amniocentese. Infelizmente, o SPI é ineficaz para o tratamento de uma infecção fetal estabelecida, pois mal atravessa a barreira placentária (ROBERT-GANGNEUX *et al.*, 2011). Gestantes com sorologia IgM reagente e IgG não reagente: iniciar espiramicina imediatamente e repetir a sorologia em duas a três semanas. Espiramicina por ser do grupo dos macrolídeos atinge altas concentrações no tecido placentário, e diminui o risco de transmissão vertical entre 60 e 70%. Cada comprimido corresponde a 500mg, e a dose diária é 3 gramas ao dia, sendo 2 comprimidos de 8/8 horas (BRASIL, 2022).

Quadro 1: Opções de tratamento recomendadas para toxoplasmose congênita.

CARACTERÍSTICA CLÍNICA	TRATAMENTO	REGIME	DURAÇÃO
Toxoplasmose aguda na gravidez (sem comprovação de infecção fetal)	SPI	1 g [3 milhões de unidades] ×3/d	Até amniocentese (resultado favorável) e/ou parto
Toxoplasmose fetal	Combinação 1 + 2 + 3		Até o nascimento
	1. PIR	50 mg/d	
	2. SDZ	4-6 g/d	
	3. AF	50 mg/p (uma vez/p)	
Toxoplasmose neonatal	Combinação 1 + 2+3		12 meses
	1. PIR	2 mg/kg/d por 2 dias, depois 1 mg/kg/d por 6 meses (ou apenas 2 meses se assintomático) e depois 1 mg/kg 3 ×/w nos últimos 6 meses (ou 10 meses)	
	2. SDZ	100 mg/kg/d	
	3. AF	15 mg/p (3 × 5 mg)	

Fonte: Adaptado de MALDONADO *et al.* (2017); DUNAY *et al.* (2018). SPI: Espiramicina; PIR: Pirimetamina; SDZ: Sulfadiazina; AF: Ácido fólico.

A análise de PCR das amostras de líquido amniótico a partir da 16ª semana gestacional (SG) permite uma mudança de tratamento para combinações baseadas em PIR, principalmente a combinação PIR-sulfadiazina (PIR-SDZ) quando um resultado positivo de PCR é obtido. No entanto, a combinação PIR-SDZ é teratogênica e, portanto, deve ser evitada durante os primeiros 14 SG. Visto que o diagnóstico pré-natal nunca é realizado antes de 14 SG, portanto, o tratamento com SPI é a regra durante o primeiro trimestre de gestação (DUNAY *et al.*, 2018).

O efeito protetor do SPI é conhecido há muito tempo. O estudo clássico de Desmonts e Couvreur (1974) relatou uma diminuição de mais de 50% na TMFP, mas os resultados foram tendenciosos por não levar em consideração a idade gestacional na soro conversão. Os estudos que se seguiram também foram a favor do tratamento pré-natal (DAFFOS *et al.*, 1988; PATEL *et al.*, 1996). No entanto, várias pesquisas observacionais, publicados desde 1999, colocam em dúvida a capacidade do tratamento pré-natal em reduzir a gravidade da Toxoplasmose Congênita (TC), ao mesmo tempo em que reconhecem seu papel na redução da transmissão materno-fetal (FOULON *et al.*, 1999; GILBERT; GRAS 2003; CORTINA-BORJA *et al.*, 2010).

Outros estudos trataram principalmente do momento da introdução do tratamento pré-natal versus soro conversão materna, com a desvantagem de mesclar dados de países com práticas de triagem variáveis, levando à incerteza sobre o momento da infecção materna (ROBERT-GANGNEUX, 2014). O estudo Gras *et al.* (2005), relatou 72% menos chances de

lesões intracranianas em bebês nascidos de mães tratadas dentro de 4 semanas após a soro conversão. Uma meta-análise realizada por Thiébaud *et al.* (2007) revelou que o início do tratamento pré-natal dentro de três semanas após a soro conversão leva a uma redução de 52% da TMFP em comparação com o tratamento introduzido após 8 semanas ou mais.

Hotop *et al.* (2012), descobriram que o atraso no tratamento (> 8 semanas após a soro conversão) é um fator de risco para TC sintomática. Wallon *et al.* (2013), demonstraram que a partir de 1992, quando a França introduziu a triagem sistemática mensal para toxoplasmose na gravidez, houve uma diminuição geral na taxa de TMFP de 29% antes de 1992 para 24% após 1992, e a introdução imediata do tratamento PIR-SDZ ocasionou a redução dos casos clínicos de TC de 11% antes de 1995 para 4% após 1995.

Um ensaio clínico de fase III randomizado e aberto sobre a eficácia e conformidade do SPI vs. PIR-SDZ na redução do TMFP, realizado por Mandelbrot *et al.* (2018), incluiu 36 centros franceses com inscrição de 143 mulheres que soro converteram na gravidez durante o período de 2010-2014. A infecção fetal comprovada após amniocentese >18 SG desencadeou uma mudança do tratamento com SPI para PIR-SDZ até o parto. A TMFP foi menor no grupo PIR-SDZ – 18,5% (12/65) vs. 30% no grupo SPI (18/60). A eficácia de PIR-SDZ vs SPI foi maior quando o tratamento foi introduzido dentro de 3 semanas após a soro conversão (OR 1,20 vs OR 0,03), sugerindo uma janela de eficácia para o regime PIR-SDZ para prevenir TMFP após infecção materna.

No que se refere ao tratamento pós-natal, ele é iniciado quando o diagnóstico de infecção congênita é confirmado e visa prevenir ou reduzir as manifestações clínicas ao nascimento e aliviar possíveis sequelas a longo prazo ou recidivas clínicas, principalmente as oculares. Um estudo clássico que mudou a abordagem geral do tratamento pós-natal da TC foi o Chicago Collaborative Treatment Trial (CCTT) de 1994, que revelou um resultado encorajador de um tratamento PIR-SDZ de um ano em 120 neonatos infectados acompanhados entre 1981 e 2004, significativamente melhor do que em controles históricos não tratados. Mesmo entre as crianças com apresentações graves ao nascimento, 80% tinham função motora normal, 64% não desenvolveram novas lesões oculares e nenhuma desenvolveu perda auditiva neurossensorial (MCLEOD-MCLEOD *et al.*, 2006). O CCTT também padronizou o regime de tratamento PIR-SDZ e recomendou que ele deve ser administrado continuamente durante todo o primeiro ano de uma criança infectada congênita; recomendações atualizadas foram publicadas recentemente (MALDONADO *et al.*, 2017).

O prognóstico para crianças infectadas é melhorado com a introdução do tratamento PIR-SDZ imediatamente após o nascimento, mas é viável apenas em centros que oferecem diagnóstico pré-natal ou triagem neonatal (sorologia, imagem e exame oftalmológico). A triagem neonatal para TC é realizada sistematicamente no Brasil (em todo o território) e em Massachusetts e New Hampshire (EUA), mas em outros países, geralmente é realizada apenas sob demanda (PEYRON *et al.*, 2017).

O tratamento precoce é igualmente importante em recém-nascidos assintomáticos e subclínicos, pois reduz o aparecimento de manifestações clínicas (WILSON *et al.*, 1980; PHAN *et al.*, 2008), e em crianças sintomáticas o tratamento alivia os sintomas e reduz as sequelas a longo prazo (calcificações cerebrais, doença da retina e até microcefalia e hidrocefalia) (MCLEOD *et al.*, 2006).

2.2.2 Pacientes imunocomprometidos

A toxoplasmose é uma infecção oportunista grave em pacientes imunocomprometidos, resultante na maioria das vezes da reativação de cistos dormentes em pacientes com infecção crônica. A encefalite toxoplásmica (ET) é a manifestação clínica mais comum observada com alta prevalência em pacientes infectados pelo HIV, mas o espectro da doença mudou com o aumento do número de pacientes imunocomprometidos não HIV (ROBERT-GANGNEUX *et al.*, 2015).

Em pacientes não HIV a toxoplasmose é mais frequentemente disseminada do que confinada ao SNC. É particularmente fatal em pacientes com medula óssea ou transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), pois a mortalidade varia de 38% a 67%, apesar do tratamento (GAJUREL *et al.*, 2015).

2.2.3 Reações adversas ao tratamento

As medicações PIR e SDZ são inibidores da síntese de DNA em taquizoítos de *T. gondii*, no entanto, também podem inibir a síntese de DNA em tecidos com alta atividade metabólica, como medula óssea e epitélio. Isso pode ser contornado pela adição de ácido fólico (AF), e esses eventos adversos são revertidos após a interrupção do tratamento.

Em um ensaio clínico randomizado recente sobre redução de TMFP por Mandelbrot *et al.* (2018), nenhuma toxicidade hematológica foi observada em 72 mulheres tratadas com PIR-SDZ-FA. Uma revisão sistemática mostrou que, de um total de 13 eventos adversos relatados compilados em todos os estudos com foco no tratamento de TC baseado em PIR, 8 exigiram descontinuação ou mudança de tratamento. A supressão da medula óssea em lactentes e

mulheres grávidas tratadas foi relatada em 10 (76,9%). Nas crianças tratadas, neutropenia, assim como anemia, foram relatadas em 53,8% (7/13) dos estudos, trombocitopenia em 23,1% (3/13) e eosinofilia em 7,7% (1/13) (BEN-HARARI *et al.*, 2017).

A gravidade potencial dos eventos adversos da combinação PIR-SDZ levou a considerar opções alternativas de tratamento para TC, como PIR-clindamicina, PIR-azitromicina, atovacuona, cotrimoxazol (TMP-SMX). No entanto, estudos de avaliação clínica, preferencialmente randomizados, são urgentemente necessários; um único estudo até o momento mostrou um efeito significativo de TMP-SMX na redução de TMFP quando combinado com SPI, que foi equivalente ao de PIR-SDZ (VALENTINI *et al.*, 2009).

Embora a falta de adesão devido a eventos adversos possa explicar falhas no tratamento, vários autores relataram possíveis problemas de resistência durante o tratamento de encefalite toxoplásmica, coriorretinite e toxoplasmose congênita (DANNEMANN *et al.*, 1992; KATLAMA *et al.*, 1996; TORRES *et al.*, 1997; BAATZ *et al.*, 2006; PETERSEN, 2007).

Meneceur *et al.* (2008), estudaram 17 cepas de *Toxoplasma* de vários genótipos e encontraram várias mutações no gene DHFR, que não estavam ligadas à menor suscetibilidade à pirimetamina. Uma maior variabilidade de IC50s foi observada para sulfadiazina, variando entre 3 e 18,9 mg/L para 13 cepas e >50 mg/L para três cepas. Mais recentemente, Doliwa *et al.* (2013), usaram uma abordagem proteômica por eletroforese em gel de diferença combinada com espectrometria de massa para identificar proteínas que seriam diferencialmente expressas em cepas resistentes à sulfadiazina, em comparação com cepas sensíveis. Eles descobriram que 44% das proteínas foram expressas em cepas resistentes e 56% em cepas sensíveis. A proteína rhoptry associada à virulência, ROP2A, foi encontrada em maior abundância em ambas as cepas do Tipo II naturalmente resistentes TgH 32.006 e TgH 32.045 em comparação com a cepa sensível ME-49. Claramente, mais estudos são necessários para determinar se a resistência à sulfadiazina está ligada à virulência da cepa do parasita ou a mutações específicas.

2.3 Atenção farmacêutico no tratamento da toxoplasmose

De acordo com Siqueira e Souza (2016), a atenção farmacêutica é a existência do conhecimento em prestar orientação ao usuário, dentro de uma visão mais completa do paciente e sua relação com o medicamento. É válido frisar que, se destacam como serviços clínico farmacêuticos a dispensação, orientação farmacêutica, conciliação medicamentosa, revisão/avaliação, além disso a educação em saúde também é muito mencionada na literatura como serviços farmacêuticos (BARROS *et al.*, 2019).

No que se refere à permanência de pacientes em terapias medicamentosas, a Organização Mundial da Saúde (2010), afirma que os efeitos adversos e as interações medicamentosas são responsáveis por mais de 30% dos abandonos. Nesse caso, destaca-se a importância do farmacêutico, não só na prevenção dos riscos associados ao uso de medicamentos, bem como na manutenção da saúde, qualidade de vida e adesão ao tratamento, pelos pacientes com toxoplasmose.

Corroborando os fatos apresentados, os estudos de Folayan *et al.* (2015); Garbin *et al.* (2017); Barros e Silva (2017); Sachy *et al.* (2018); Santos *et al.* (2018) e Santos *et al.* (2020), apontam o farmacêutico como um agente muito importante para a adesão das várias opções de tratamento medicamentoso que podem ser utilizadas no controle da toxoplasmose. Nesse contexto, a prática da atenção farmacêutica no cuidado desse paciente é primordial para a interação direta entre o profissional e o enfermo. Por isso, o farmacêutico é o profissional que compreende as dificuldades e necessidades de cada paciente, relacionadas aos medicamentos (REIS, 2015).

Segundo Farina e Lieber (2019), a atenção farmacêutica envolve o processo de cuidar de um paciente e consiste em três fases: 1- Análise da necessidade de medicação do paciente; 2- Desenvolvimento de um plano de acompanhamento, incluindo metas de medicação e intervenções adequadas; 3- Avaliação de acompanhamento para determinar resultados reais do paciente

Nesse escopo, entende-se que a técnica da atenção farmacêutica obedece a um segmento de fases conhecido como método clínico, o qual inclui as três etapas supracitadas. Por isso, os farmacêuticos não são apenas especialistas em medicamentos, pois também são habilitados a resolver problemas relacionados à farmacoterapia, com o intuito de promover seu uso racional e com isso assegurar a efetividade do tratamento (CORRER; OUTUKI, 2011).

Em vista da importância dos medicamentos como principal ferramenta de tratamento para restaurar ou manter a saúde do paciente com toxoplasmose, a promoção do uso adequado, bem como a persistência ao tratamento, é o meio mais eficiente de manter o controle da doença. Sendo assim, por meio da atenção farmacêutica com a utilização de estratégias adequadas, a adesão ao tratamento pode ser fortalecida (SACHY *et al.*, 2018; SANTOS *et al.*, 2020).

Além disso, os farmacêuticos são os profissionais adequados para verificar todos os medicamentos prescritos aos pacientes e trabalhar diligentemente para identificar possíveis efeitos adversos e interações medicamentosas (COSTA JUNIOR; TREVISAN, 2021).

4 METODOLOGIA

4.1 Caracterização do estudo

Trata-se de um estudo observacional descritivo e prospectivo. Na primeira etapa, foi feita entrevista com 27 pacientes antes do acompanhamento farmacêutico, para identificação do perfil socioeconômico e patologias associadas mais frequentes. Para identificar a adesão ao tratamento, foi utilizado o formulário de pesquisa BMQ versão em português do instrumento Brief Medication Questionnaire - BMQ. O BMQ é um questionário breve de adesão que identifica barreiras em três domínios: 1) regime; 2) crenças; e 3) recordação. O primeiro domínio avalia o comportamento do paciente em relação à adesão ao regime do tratamento prescrito; o segundo domínio avalia a crença do paciente na eficácia do tratamento e opiniões sobre os efeitos colaterais indesejados; e o terceiro domínio identifica problemas em relação à recordação em administrar os medicamentos. A classificação da adesão é de acordo com o número de respostas positivas em: alta adesão (0), provável adesão (1), provável baixa adesão (2) e baixa adesão (3 ou mais) em qualquer domínio.

A causalidade da notificação de reação adversa foi avaliada com a aplicação de algoritmo de Naranjo, composto por dez perguntas, cujas respostas são objetivas, com duas opções (sim ou não), e tem a finalidade de buscar informações sobre as RAM. Para cada resposta, são atribuídos pontos, sendo que, através da somatória dos mesmos (score), torna-se possível classificar as RAM em categorias de probabilidade: definida, provável, possível, condicional ou duvidosa.

A identificação de possíveis interações medicamentosas foi realizada através da consulta à base de dados Micromedex®, que consiste em um banco de dados de acesso online restrito, com informações atualizadas de todos os medicamentos que pode ser usado em um serviço de saúde, tanto doces quanto vias de administração. As interações medicamentosa foram classificadas em 4 categorias: 1) contraindicada; 2) maior; 3) moderada; 4) menor, e é aplicada de acordo com a gravidade da interação medicamentosa em: contraindicada: quando os medicamentos não devem ser usados concomitantemente; maior: a interação pode ser risco de vida e/ou exigir intervenção médica para minimizar ou prevenir graves efeitos adversos; moderada: a interação pode resultar na exacerbação da condição do doente e / ou requerem uma alteração em terapia; menor: a interação teria limitado os efeitos clínicos.

Na segunda etapa, os pacientes foram acompanhados, e orientados de acordo com suas necessidades uma ou duas vezes ao mês, dependendo da sua condição patológica.

Na terceira etapa, foi criado o manual de acompanhamento farmacêutico.

4.2 Local do estudo

Ambulatório de Toxoplasmose do Núcleo de Medicina Tropical (NMT) da UFPA em Belém do Pará.

4.3 População do estudo e critérios de inclusão e exclusão

Pacientes de ambos os gêneros, adultos e crianças acometidos pela toxoplasmose, identificados através de prontuários, e que aceitaram participar do estudo.

Foram selecionados para participar deste estudo, pacientes com toxoplasmose, de todos os gêneros e idade. Foram excluídos aqueles que não aceitaram participar deste estudo de livre e espontânea vontade e menores de idade sem a presença dos pais

4.4 Riscos e benefícios

Os participantes não sofreram riscos físicos nesta pesquisa, mas estiveram expostos à riscos psíquicos. A respeito de riscos psíquicos de origem psicológica, intelectual e emocional, pode ocorrer desconforto, medo, vergonha e/ou estresse no momento da entrevista, uma vez que abordaram questões pessoais do indivíduo. Entretanto, em vista de amenizar tais riscos, a entrevista ocorreu em local privado e sem interferências externas, estando o entrevistado à vontade para interromper a entrevista a qualquer momento. A entrevista teve um tempo estimado em 2 a 3 minutos, o que diminui o risco de cansaço do participante.

Como benefício, este estudo proporcionou a elaboração de material para maior embasamento em orientar os pacientes com toxoplasmose, capaz de beneficiar farmacêuticos e outros profissionais da saúde, bem como pode estimular a adesão ao tratamento da toxoplasmose entre os pacientes.

4.5 Metodologia de análise de dados e aspectos éticos

Os dados foram tabulados no programa Microsoft Office Excel 2010 e a análise estatística ANOVA *one way*, foi executada através do programa BioEstat® 5.3, atingindo um nível de significância de 5%.

Com relação aos aspectos éticos, este estudo segue a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466, de 12 de dezembro de 2012, que regulamenta a pesquisa em seres humanos, e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Ciências da Saúde/UFPA, sob parecer nº 4.031.494 e do Núcleo de Medicina Tropical/UFPA, sob parecer nº 4.565.590.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Participaram do estudo 27 pacientes com diagnóstico de toxoplasmose, atendidos em uma unidade de referência de Belém. Conforme a tabela 01, a maioria dos pacientes tratados foi do sexo feminino (96,2%), possuem idade entre 21 e 25 (48,1%), são solteiras (66,6%), com ensino médio completo (40,7%) e renda de até 1 salários (66,6%).

Tabela 01: Perfil sociodemográfico de pacientes com Toxoplasmose atendidos em uma unidade de referência de Belém.

Variável	Total (n=27)
Sexo	
Masculino	1 (3,7%)
Feminino	26 (96,3%)
Idade	
18-20	3 (11,1%)
21-25	13 (48,1%)
26-30	9 (33,3%)
31-35	1 (3,7%)
36-40	1 (3,7%)
Estado Civil	
Solteiro/a	18 (66,6%)
Casado/a	9 (33,3%)
Escolaridade	
Fundamental Incompleto	3 (11,1%)
Fundamental Completo	5 (18,5%)
Médio Incompleto	8 (29,6%)
Médio Completo	11 (40,7%)
Renda Familiar	
Até 1 salário	18 (66,6%)
De 1 – 2 salários	9 (33,3%)

Fonte: Autoria própria (2022).

Segundo Sampaio e colaboradores (2020), a população carente é mais vulnerável à infecção, uma vez que os investimentos para prevenção, diagnóstico e tratamento, são escassos nesse público-alvo. No presente estudo, a população mais acometida estava na faixa etária de 21 a 25 anos, resultado semelhante ao observado por Piedade e colaboradores em 2018.

A tabela 02 mostra os fatores de risco associados ao desenvolvimento de toxoplasmose nesses pacientes. É possível verificar que a maioria dos participantes possuem contato com gato (70,3%) e são residentes da zona urbana (59,2%). Além disso, 81,4% deles alegaram não possuir horta e 55,5% não ingerir carne malcozida, por outro lado, 70,3% deles não possuem poço artesiano.

Tabela 02: Fatores de risco associados ao desenvolvimento de Toxoplasmose em pacientes com toxoplasmose atendidos em uma unidade de referência de Belém.

Fatores de Risco	Total (n=27)
Contato com Gato	
Sim	19 (70,3%)
Não	8 (29,6%)
Zona Residencial	
Urbana	16 (59,2%)
Rural	11 (40,7%)
Possui Horta	
Sim	5 (18,5%)
Não	22 (81,4%)
Ingere Carne malcozida	
Sim	12 (44,4%)
Não	15 (55,5%)
Possui Poço Artesiano	
Sim	8 (29,6%)
Não	19 (70,3%)

Fonte: Autoria própria (2022).

Neste contexto, alguns estudos avaliaram o conhecimento relacionado à toxoplasmose e mostram que as gestantes não estão cientes sobre as formas de transmissão e não adotam comportamentos preventivos (CONTIERO-TONINATO *et al.*, 2014; PEREBOOM *et al.*, 2013; AMIN *et al.*, 2013). Nos Estados Unidos foi observado baixo nível de conhecimento sobre fatores de risco, apesar de uma elevada porcentagem de gestantes ter indicado que pratica bons comportamentos preventivos (JONES *et al.*, 2013).

Os dados da tabela 03 mostram a avaliação da adesão do tratamento da toxoplasmose feita a partir do questionário BMQ. Conforme a tabela, a principal barreira encontrada foi a de recordação em relação ao uso de medicamentos, com 100% dos casos pontuados em escore maior que 1. O domínio regime que identifica falhas de dias e de dose foi pontuado em 44,4%, enquanto o domínio crenças, que verifica a percepção de funcionalidade ou não dos medicamentos, foi pontuado em 33,3% dos casos. Os pacientes foram ainda categorizados quanto a adesão, em que a maioria (40,7%) apresentou provável adesão. No entanto, quando classificados em dois grupos maiores, pontuação de zero a um como alta adesão e dois pontos ou mais como baixa adesão, a maioria 59,2% se enquadraram como baixa adesão.

Tabela 03: Avaliação da adesão à terapia medicamentosa de pacientes com Toxoplasmose atendidos em uma unidade de referência de Belém.

Escore BMQ	Total (n=27)
Regime	
0	15 (55,5%)
≥1	12 (44,4%)
Crenças	
0	18 (66,6%)
≥1	9 (33,3%)
Recordação	
0	0 (%)
≥1	27 (100%)
Categorias	
Adesão	0 (0%)
Provável Adesão	11 (40,7%)
Provável Baixa Adesão	10 (37,0%)
Baixa Adesão	6 (22,2%)
Classificação	
Alta Adesão	11 (40,7%)
Baixa Adesão	16 (59,2%)

Fonte: Autoria própria (2022).

Na tabela 04 pode-se observar o número de medicamentos utilizados e caracterização clínica dos pacientes. A maioria dos participantes (77,7%) utiliza de um a dois medicamentos para o tratamento da toxoplasmose, enquanto o número de medicamento totais, entre outras indicações terapêuticas, são utilizados de três a quatro pela maioria (48,1%) dos pacientes. Os medicamentos para além do tratamento de toxoplasmose mais prevalentes são antianêmicos (37,0%) e polivitamínicos (25,9%). Com relação a adesão pode-se verificar que a maior proporção de pacientes classificados com baixa adesão (33,3%) utiliza de três a quatro medicamentos totais. A análise estatística não apresentou significância, para as variáveis analisadas.

Tabela 04: Número de medicamentos utilizados e caracterização clínica de pacientes com Toxoplasmose atendidos em uma unidade de referência de Belém.

	Baixa Adesão	Alta Adesão	Total	P
Número de Medicamentos para tratamento de Toxoplasmose				
≤ 2	12 (44,4%)	9 (33,3%)	21 (77,7%)	0,9583
> 2	4 (14,8%)	2 (7,4%)	6 (22,2%)	
Número de Medicamentos Totais				
≤ 2	6 (22,2%)	4 (14,8%)	10 (37,0%)	0,3185
3-4	9 (33,3%)	4 (14,8%)	13 (48,1%)	
4-5	1 (3,7%)	1 (3,7%)	2 (7,4%)	
≥ 6	0 (0%)	2 (7,4%)	2 (7,4%)	

Classe dos medicamentos utilizados				
Hormônio tireoidiano	1 (3,7%)	2 (7,4%)	3 (11,1%)	0,7482
Antianêmicos	6 (22,2%)	6 (22,2%)	10 (37,0%)	
Antimicrobianos	1 (3,7%)	0 (0%)	1 (3,7%)	
Anti-inflamatórios	2 (7,4%)	1 (3,7%)	2 (7,4%)	
Polivitamínicos	5 (18,5%)	2 (7,4%)	7 (25,9%)	
Antitrombótico	1 (3,7%)	0 (0%)	1 (3,7%)	
Anti Secretores	1 (3,7%)	1 (3,7%)	2 (7,4%)	
Reposição hormonal	0 (0%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)	

Fonte: Autoria própria (2022).

A tabela 05 apresenta as reações adversas a medicamentos segundo a escala de Naranjo. Foi observada a ocorrência de RAMs em 17 dos pacientes, sendo a maioria observada nos de baixa adesão.

Tabela 05: Reações Adversas a Medicamentos segundo a escala de Naranjo, apresentadas por pacientes com Toxoplasmose atendidos em uma unidade de referência de Belém.

Classificação de Naranjo	Baixa Adesão	Alta Adesão	Total (n=17)	<i>p</i>
Provável	2	1	3	0,5638
Possível	9	5	14	
Total	11 (64,7%)	6 (35,3%)	17 (100%)	

Fonte: Autoria própria (2022).

As reações adversas apresentadas foram todas de baixa gravidade e relacionadas ao sistema gastrointestinal, como náuseas, vômitos e diarreia. A análise estatística não apresentou significância, para as variáveis analisadas.

Com relação às interações medicamentosas, a tabela 06 mostra que dentre os 27 pacientes apenas 2 apresentaram interações entre os medicamentos prescritos. Foi encontrado um total de duas combinações de medicamentos com potencial grave (no mesmo paciente) e uma combinação leve de interação.

Tabela 06: Interações medicamentosa apresentadas por pacientes com Toxoplasmose atendidos em uma unidade de referência de Belém.

Interação Medicamentosa	Baixa Adesão	Alta Adesão	Total
Grave (Pirimetamina + sulfametoxazol/ Pirimetamina + trimetoprima)	2	0	2
Leve (Sulfato Ferroso + Hidróxido de Alumínio)	1	0	1
Total	3	0	3

Fonte: Autoria própria (2022).

A base do tratamento da toxoplasmose na gestação é a espiramicina, principalmente quando implementada no primeiro trimestre, pois essa droga concentra-se na placenta e impede a passagem do parasito para o feto (GOLDSTEIN *et al.*, 2008). Já o tratamento da infecção

fetal estabelecida consiste na associação de sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico (MANDELBROT *et al.*, 2018). No caso da terapia tripla, é sabido que eventos adversos, até mesmo de maior gravidade, são associados ao seu uso (GUARALDO *et al.*, 2018).

Um estudo feito por Vilar (2019) no estado do Rio de Janeiro, observou que apenas 54,95% das gestantes infectadas utilizaram os medicamentos prescritos corretamente, e 24,59% apresentaram erros na prescrição. No presente estudo, 64,7% apresentaram baixa adesão e apesar do número de interações e reações adversas ter sido baixo, um estudo realizado em São José do Rio Preto – SP, apontou que em 7,6% das prescrições foram encontradas interações medicamentosas de gravidade maior, em 60,2% interações moderadas, em 3,3% interações de gravidade menor (SCRIGNOLI *et al.*, 2016).

A complexidade do regime terapêutico utilizado pode contribuir para que ocorram falhas, como descuidos com horários de administração dos medicamentos, desmotivação e, assim, haja uma maior dificuldade na adesão ao tratamento, devido também às possíveis reações adversas (KASPER *et al.*, 2017).

6. CONCLUSÕES

O manejo inadequado referente ao tratamento desses pacientes, somados às dificuldades socioeconômicas enfrentadas, corroboram para que casos de toxoplasmose congênita ainda ocorram. A falta de um acompanhamento farmacêutico para melhor orientar os profissionais de saúde permite que condutas controversas ainda sejam tomadas.

O desconhecimento sobre a doença e suas formas de prevenção associados à baixa qualidade da informação fornecida a essas pacientes pelos serviços que prestam atendimento pré-natal, é um dos agravantes para a elevada quantidade de casos.

O acompanhamento farmacoterapêutico com esses pacientes é de suma importância, para minimizar eventos adversos, como erros de posologia, medicamentos, possíveis reações adversas e interações medicamentosas, além de melhorar a adesão do paciente ao tratamento e consequente sucesso farmacoterapêutico.

REFERÊNCIAS

ATTIAS, M. *et al.* The life-cycle of *Toxoplasma gondii* reviewed using animations. **Parasites & Vectors**; v 13, 2020. Disponível em:

<https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-020-04445-z>.
Acessado em out. de 2022

BELK, K. *et al.* Pacientes e vias de tratamento para toxoplasmose nos Estados Unidos: análise de dados do Vizient Health Systems Data de 2011 a 2017. **Patógenos e saúde global**; v. 112, n. 8, p. 428-437, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30526421/>. Acessado em out. de 2022

BRASIL. Ministério da Saúde - Departamento de Ciência e Tecnologia e a Organização Panamericana da Saúde. **Síntese de evidências para políticas de saúde**. Tiragem 1º edição 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância em saúde. Boletim Epidemiológico. **Doenças tropicais negligenciadas**. Nº especial. 2021

BRASIL. Ministério da Saúde. **Gestão de alto risco: manual técnico**. 6. ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2022.

CADEMARTORI, B. G. **Toxoplasmose: Perfil Sorológico em Gestantes Atendidas em Postos de Saúde do Município de Pelotas-RS**. 2017. 85 f. Dissertação (Mestrado). Pós-Graduação em Parasitologia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Pelotas (RS), 2017.

CÂMARA, J. T.; SILVA, M. G.; CASTRO, A. M. Prevalência de toxoplasmose em gestantes atendidas em dois centros de referência em uma cidade do Nordeste, Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia** [online], v. 37, n. 2, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/ZMYTDZydbMP3L3Hb596L7Vj/abstract/?lang=pt#>. Acessado em out. de 2022

CONTIERO-TONINATO, A. P. *et al* Toxoplasmosis: an examination of knowledge among health professionals and pregnant women in a municipality of the State of Paraná. **Rev Soc Bras Med Trop**; v. 47, n. 2, p. 198-203, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/xgVyXbnBGqwwBVqYqNft6Gd/?lang=en>. Acessado em out. de 2022

DESMONTS, G.; COUVREUR, J. 1974. Toxoplasmosis in pregnancy and its transmission to the fetus. *Bull. N. Y. Acad. Med*; v 50, n 2, p: 146–159, 1974. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1749349/>. Acessado em nov. de 2022.

DUNAY, I. R. *et al.* Treatment of Toxoplasmosis: Historical Perspective, Animal Models, and Current Clinical Practice. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 31, n.4 p.1-33, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30209035/>. Acessado em nov. de 2022

DUNAY, I. R. *et al.* Tratamento da toxoplasmose: perspectiva histórica, modelos animais e prática clínica atual. **Revisões de microbiologia clínica**; v. 31, n. 4, p. 00057-17, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/h48yGDKsC95t9RFH7VyGKsy/?lang=pt>. Acessado em out. de 2022

DUNAY, I. R. *et al.* Artemisone and artemiside control acute and reactivated toxoplasmosis in a murine model. *Antimicrob. Agents Chemother*; v 53, n 10, p: 4450-4456, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19635951/>. Acessado em out. de 2022

FERREIRA, R. A. *et al.* New naphthoquinones and an alkaloid with in vitro activity against *Toxoplasma gondii* RH and EGS strains. **Exp. Parasitol**; v 132, n 4, p: 450–457, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23000485/>. Acessado em nov. de 2022

FOULON, W. *et al.* Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: a multicenter evaluation of different diagnostic parameters. **Am. J. Obstet. Gynecol**; v 181, n 4, p: 843–847, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10521739/>. Acessado em nov. de 2022

GUARALDO, L. *et al.* Ocular toxoplasmosis: adverse reactions to treatment in a Brazilian cohort. **Trans R Soc Trop Med Hyg**; v. 112, n. 4, p. 188–92, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29788193/>. Acessado em out. de 2022

HOSSEINI, S. A. *et al.* Humantoxoplasmosis: a systematic review for genetic diversity of *Toxoplasma gondii* in clinical samples. **Epidemiology and Infection**, p. 1-9, 2018. Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6518561/>. Acessado em out. de 2022

HOSSEINI, A. S. *et al.* Humantoxoplasmosis: a systematic review for genetic diversity of *Toxoplasma gondii* in clinical samples. **Epidemiology and Infection**; v. 5, n. 3, p. 1-9, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6518561/>. Acessado em dez de 2022

HOTOP, A.; HLOBIL, H.; GROSS, U. Efficacy of rapid treatment initiation following primary *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. **Clin. Infect. Dis**; v 54, n 11, p: 1545–1552, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22460980/>. Acessado em nov. de 2022

JONES, J. L. *et al.* Toxoplasmosis-related knowledge and practices among pregnant women in the United States. **Infect Dis Obs Gyneco**; v. 11, n. 3, p. 139-145, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15022874/>. Acessado em out. de 2022

KASPER, M. D. *et al.* Adesão à terapia medicamentosa e qualidade de vida dos usuários de uma Unidade de Saúde da Família de Novo Hamburgo-RS. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**; v. 8, n. 4, 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/326436038_Adesao_a_terapia_medicamentosa_e_qualidade_de_vida_de_usuarios_de_uma_unidade_de_saude_da_familia_de_Novo_Hamburgo_-_RS. Acessado em out. de 2022

MALDONADO, Y. A.; READ, J. S. Committee on infectious diseases. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. **Pediatrics**; v 139, n 2, p:41-51, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19217908/>. Acessado em set de 2022.

MANDELROT, L. *et al.* Prenatal therapy with pyrimethamine + sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. **Am J Obstet Gynecol**; v. 219, n. 4, 2018. Disponível em: <https://elifesciences.org/articles/56635>. Acessado em out. de 2022

MONTEIRO, V. G. *et al.* Morphological changes during conoid extrusion in *Toxoplasma gondii* tachyzoites treated with calcium ionophore. **J Struct Biol**; v 136, p:181–9, 2001. Disponível em: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2015/15-16/2015_15-16_5.html#:~:text=Discussion-,La%20s%C3%A9ropr%C3%A9valence%20de%20la%20toxoplasme%20chez%20les%20

femmes%20enceintes%20a,avec%20les%20donn%C3%A9es%20d%C3%A9j%C3%A0%20publi%C3%A9es. Acessado em nov. de 2022

MONTOYA, J. G.; LIESENFELD, O. Toxoplasmosis. **Lancet Lond Engl**; v 363, n 9425, p:1965–76, 2004. Disponível em: [https://www.scielo.br/j/rbhh/a/SnDwHVSWCDF7VwFWF3TLDVs/?lang=pt#:~:text=O%20acompanhamento%20farmacoterap%C3%AAutico%20\(AF\)%20%C3%A9,melhora%20da%20qualidade%20de%20vida](https://www.scielo.br/j/rbhh/a/SnDwHVSWCDF7VwFWF3TLDVs/?lang=pt#:~:text=O%20acompanhamento%20farmacoterap%C3%AAutico%20(AF)%20%C3%A9,melhora%20da%20qualidade%20de%20vida). Acessado em out. de 2022

SOUZA, W.; BELFORTJR, R. **Toxoplasmose & Toxoplasma gondii**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014.

VARGAS, C. dos S. G. **Títulos de anticorpo da classe igg anti - Toxoplasma gondii (NICOLLE & MANCEAUX , 1908) e de oocistos em fezes de gatos de rua (felis catus – linnaeus , 1758) em Curitiba , Paraná**. 2006. 65 f. Dissertação (Mestrado) apresentada como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006.