

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO- UFTM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – PPGCS

JULIA GONÇALVES RODRIGUES

**Avaliação morfométrica de danos e status oxidativo hepáticos em camundongos
infectados com *Toxoplasma gondii* em fase aguda e crônica**

UBERABA

2025

Julia Gonçalves Rodrigues

Avaliação morfométrica de danos e status oxidativo hepáticos em camundongos infectados com *Toxoplasma gondii* em fase aguda e crônica

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração Aspectos imunopatológicos, morfológicos, celulares e moleculares, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Marcos de Lucca Moreira Gomes

Coorientador (a): Dra. Fernanda Carolina Ribeiro Dias

UBERABA

2025

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do
Triângulo Mineiro**

R613a Rodrigues, Julia Gonçalves
Avaliação morfológica de danos e status oxidativo hepáticos em
camundongos infectados com *Toxoplasma gondii* em fase aguda e crônica
/ Julia Gonçalves Rodrigues. -- 2025.
55 f.: il., fig.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) -- Universidade Federal
do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2025

Orientador: Prof. Dr. Marcos de Lucca Moreira Gomes

Coorientadora: Profa. Dra. Fernanda Carolina Ribeiro Dias

1. Toxoplasmose. 2. Fígado. 3. Estresse oxidativo. 4. Hepatócitos. I.
Gomes, Marcos de Lucca Moreira. II. Universidade Federal do Triângulo
Mineiro. III. Título.

CDU 616.993.1

JULIA GONÇALVES RODRIGUES

AValiação MORFOMÉTRICA DE DANOS OXIDATIVOS HEPÁTICOS EM CAMUNDONGOS INFECTADOS COM *TOXOPLASMA GONDII* EM FASE AGUDA E CRÔNICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração "Ciências da Saúde" (Linha de Pesquisa: Aspectos Imunopatológicos, Morfológicos, Celulares E Moleculares Das Doenças) da Universidade Federal do Triângulo Mineiro como requisito parcial para obtenção do título de mestre.

Uberaba, 28 de agosto de 2025

Banca Examinadora:

Dr. Marcos de Lucca Moreira Gomes - Orientador
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Dra. Gláucia Eloisa Munhoz de Lion Siervo
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Dr. Renner Philipe Rodrigues Carvalho
Universidade Federal de Viçosa



Documento assinado eletronicamente por **MARCOS DE LUCCA MOREIRA GOMES, Professor do Magistério Superior**, em 28/08/2025, às 14:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#) e no art. 34 da [Portaria Reitoria/UFTM nº 215, de 16 de julho de 2024](#).



Documento assinado eletronicamente por **GLAUCIA ELOISA MUNHOZ DE LION SIERVO, Professor do Magistério Superior**, em 28/08/2025, às 15:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#) e no art. 34 da [Portaria Reitoria/UFTM nº 215, de 16 de julho de 2024](#).

Documento assinado eletronicamente por **Renner Philipe Rodrigues Carvalho, Usuário Externo**, em 02/09/2025, às 08:22,
Folha de Aprovação 1589929 SEI 23085.008965/2025-10 / pg. 1



conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#) e no art. 34 da [Portaria Reitoria/UFTM nº 215, de 16 de julho de 2024](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.uftm.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1589929** e o código CRC **711C664F**.

Dedico a minha família, e todos que de alguma forma me ajudaram e me incentivaram a passar por todas as dificuldades em meio a esse processo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, que foi minha força nos dias difíceis e minha paz nos momentos de incerteza. Sem Ele, nenhum passo teria sido possível. Sua presença constante me sustentou durante toda essa jornada, me dando direção, coragem e fôlego para continuar.

À minha irmã gêmea, Jennifer, que é mais do que parte de mim — é minha melhor amiga, fiel, leal e meu apoio diário. Sua presença cotidiana, seus conselhos e sua forma única de estar comigo em silêncio ou em palavras foram fundamentais para que eu não me sentisse sozinha nesse processo.

Ao meu noivo, João, que acompanhou de perto cada fase desse trabalho e cada oscilação emocional que passei, sejam lágrimas, sorrisos, conquistas, perdas ou estresse. Sua paciência, incentivo e amor me motivaram a seguir mesmo quando o cansaço era grande. Você me inspira a ser melhor todos os dias, em todas as áreas da vida.

Aos meus pais, Carlos e Rosinêide, meus alicerces. A dedicação e o esforço de vocês para me proporcionar uma boa educação me trouxeram até aqui. Obrigada por acreditarem nos meus sonhos e lutarem para que eu pudesse sonhar com liberdade e estrutura. Esse trabalho também é de vocês.

Ao professor Marcos, meu orientador, que viu em mim um potencial que eu mesma não conseguia enxergar. Sua confiança me impulsionou a crescer e acreditar que sou capaz de ir além. Sou grata pela orientação firme e generosa, que me ajudou a trilhar esse caminho com mais segurança.

À professora Fernanda, minha coorientadora e, com carinho, minha “mãe científica”. Mais do que uma mentora, tornou-se alguém com quem posso contar para além das demandas acadêmicas. Sua sensibilidade, amizade e fé me marcaram profundamente. Obrigada por orar comigo e por mim.

Aos colegas do laboratório, em especial Marina e Jhennifer, e a tantos outros que já seguiram novos rumos, mas que, em algum momento, contribuíram para que o laboratório se tornasse um lugar de aprendizado, acolhimento e pertencimento. A convivência com vocês tornou essa experiência mais leve e significativa.

A todos que, de alguma forma, caminharam ao meu lado nessa trajetória: meu sincero agradecimento de todo o coração.

“Porque dEle, e por Ele, e para Ele, são todas as coisas; glória, pois, a Ele eternamente.”

Romanos 11:36 (Bíblia Sagrada)

RESUMO

A toxoplasmose, é causada pelo protozoário intracelular obrigatório *Toxoplasma gondii*, e é uma zoonose amplamente distribuída, capaz de afetar diversos tecidos, incluindo o fígado. Diante disso este estudo teve como objetivo avaliar, de forma integrada, alterações morfométricas, bioquímicas e histopatológicas no fígado de camundongos C57BL/6 experimentalmente infectados, comparando as fases aguda (7 dias) e crônica (21 dias). Foram utilizados 24 camundongos machos, divididos em quatro grupos. Fase aguda (12 animais) = Controle Agudo (6 animais) e Infectado Agudo (6 animais). E fase crônica (12 animais) = Controle Crônico (6 animais) e Infectado Crônico (6 animais). Os animais infectados receberam 10 cistos da cepa ME49 de *T. gondii* por via oral, via gavagem. Foram aferidos peso corporal, peso hepático e índice hepatossomático e coletado o fígado para análises de glicogênio, de estresse oxidativo, histológicas e morfométricas. O glicogênio foi avaliado por densidade e conteúdo. O estresse oxidativo foi analisado por determinação da atividade enzimática de superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione S-transferase (GST), bem como níveis de malondialdeído (MDA), óxido nítrico (NO) e poder antioxidante total (FRAP). A função de transporte de íons foi estimada pelas atividades de ATPases (Na^+/K^+ , Mg^{2+} e Ca^{2+}). A infecção por *Toxoplasma gondii* induziu alterações hepáticas moduladas pela fase da infecção, sem impactar o peso corporal, glicogênio ou atividade das ATPases, indicando preservação do metabolismo energético e da homeostase hepática. Na fase aguda, observou-se redução do índice hepatossomático e do conteúdo de água, sugerindo perda de massa funcional e desidratação tecidual, enquanto na fase crônica houve aumento dessas variáveis, refletindo adaptações compensatórias, incluindo remodelação vascular e retenção de líquidos. A atividade antioxidante foi modulada, com aumento de catalase e GST na fase crônica, destacando a resposta adaptativa frente ao estresse oxidativo. Marcadores de dano hepático, como MDA e NO, permaneceram estáveis, corroborando a manutenção do equilíbrio redox. Houve aumento do volume citoplasmático e dos capilares sinusoidais, sem alterações nucleares ou necrose, enquanto fibrose, esteatose e infiltrados inflamatórios não foram observados, indicando danos moderados. Em um contexto clínico, esses achados sugerem que a infecção pode causar disfunção hepática moderada, com risco de elevação de transaminases e alterações estruturais, sendo os mecanismos antioxidantes e adaptativos essenciais para limitar o dano tecidual. Esses resultados evidenciam a complexa resposta hepática ao parasita e reforçam a necessidade de estudos em humanos para validar biomarcadores e guiar intervenções terapêuticas.

Palavras chaves: toxoplasmose; fígado; estresse oxidativo; hepatócito.

ABSTRACT

Toxoplasmosis, caused by the obligate intracellular protozoan *Toxoplasma gondii*, is a widely distributed zoonosis capable of affecting multiple tissues, including the liver. Accordingly, this study aimed to comprehensively evaluate morphometric, biochemical, and histopathological alterations in the liver of experimentally infected C57BL/6 mice, comparing the acute (7 days) and chronic (21 days) phases of infection. A total of 24 male mice were divided into four groups: acute phase (12 animals) — Acute Control (n = 6) and Acute Infected (n = 6); and chronic phase (12 animals) — Chronic Control (n = 6) and Chronic Infected (n = 6). Infected animals received 10 cysts of the ME49 strain of *T. gondii* orally via gavage. Body weight, liver weight, and hepatosomatic index (HSI) were measured, and liver samples were collected for glycogen, oxidative stress, histological, and morphometric analyses. Glycogen was assessed for both density and content. Oxidative stress was analyzed by determining the enzymatic activities of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione S-transferase (GST), as well as malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO), and total antioxidant capacity (FRAP). Ion transport function was evaluated by measuring ATPase (Na^+/K^+ , Mg^{2+} , and Ca^{2+}) activities. Infection by *Toxoplasma gondii* induced liver alterations modulated by the infection phase, without affecting body weight, glycogen content, or ATPase activity, indicating preserved hepatic energy metabolism and homeostasis. During the acute phase, a decrease in the hepatosomatic index and liver water content was observed, suggesting loss of functional mass and tissue dehydration, whereas in the chronic phase, these variables increased, reflecting compensatory adaptations, including vascular remodeling and fluid retention. Antioxidant activity was modulated, with increased catalase and GST in the chronic phase, highlighting the adaptive response to oxidative stress. Markers of hepatic damage, such as MDA and NO, remained stable, supporting the maintenance of redox balance. Morphometric analyses showed increased cytoplasmic volume and sinusoidal capillaries, with no nuclear alterations or necrosis, while fibrosis, steatosis, and inflammatory infiltrates were absent, indicating moderate liver injury. Clinically, these findings suggest that infection may cause moderate hepatic dysfunction, with potential risks of elevated transaminases and structural alterations, while antioxidant and adaptive mechanisms are essential to limit tissue damage. These results underscore the complex hepatic response to the parasite and highlight the need for human studies to validate biomarkers and guide therapeutic interventions.

Keywords: toxoplasmosis; liver; oxidative stress; hepatocyte.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ciclo de vida e infecção do <i>Toxoplasma gondii</i>	16
Figura 2 - Ciclo de vida do <i>T. gondii</i> nos hospedeiros. Representação do ciclo no hospedeiro intermediário (azul) e no hospedeiro definitivo (rosa), contendo as três formas de infecção e replicação taquizoítos, os oocistos e os cistos contendo bradizoítos	17
Figura 3 - Ciclo lítico do parasito no hospedeiro	21
Figura 4 - Representação esquemática macroscópica e microscópica do fígado	22
Figura 5 - Delineamento experimental	29
Figura 6 - Peso corporal e hepático após infecção aguda e crônica com <i>T. gondii</i> , comparando tempo/fase e infecção	33
Figura 7 - Índice Hepatosomático (IHS%) e densidade (g/ml) após infecção aguda e crônica com <i>T. gondii</i> , comparando tempo/fase e infecção. (****) indicam $P < 0,0001$	34
Figura 8 - Glicogênio (g/100g) e conteúdo de água no tecido (%) após infecção aguda e crônica com <i>T. gondii</i> , comparando tempo/fase e infecção. Os dados são expressos como média \pm desvio padrão. Símbolo como (**) indica $P < 0,05$	34
Figura 9 - Ação das enzimas antioxidantes, superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione S-transferase (GST), e a capacidade antioxidante total (FRAP), após a infecção aguda e crônica com <i>T. gondii</i> , comparando tempo/fase e infecção. Os dados são expressos como média \pm desvio padrão. Símbolos diferentes como (*, **, ***) indicam $P < 0,05$, $P < 0,01$ e $P < 0,0001$ respectivamente	35
Figura 10 - Os níveis de óxido nítrico (NO) e malondialdeído (MDA) após a infecção aguda e crônica com <i>T. gondii</i> , comparando tempo/fase e infecção. Os dados são expressos como média \pm desvio padrão. (*, ****) indicam $P < 0,05$ e $P < 0,0001$, respectivamente	36
Figura 11 - Atividade ATPásica após a infecção aguda e crônica com <i>T. gondii</i> , comparando tempo/fase e infecção. (*) indica $P < 0,05$	36
Figura 12 - Diâmetro nuclear (μm) e proporção nuclear (%) após a infecção aguda e crônica com <i>T. gondii</i> , comparando tempo/fase e infecção. Os dados são expressos como média \pm desvio padrão.....	37
Figura 13 - Proporção citoplasmática, de capilar sinusoide, hepatócitos binucleados (%) e proporção de vaso sanguíneo, após a infecção aguda e crônica com <i>T. gondii</i> , comparando tempo/fase e infecção. Os dados são expressos como média \pm desvio padrão. (**, ****) indicam $P < 0,001$ e $P < 0,0001$, respectivamente	38

Figura 14 - Congestão/ hemorragia (%), após a infecção aguda e crônica com *T. gondii*, comparando tempo/fase e infecção. Os dados são expressos como média \pm desvio padrão. (***) indica $P < 0,001$ 39

LISTA DE SIGLAS

ALT – alanina aminotransferase

ANOVA – analysis of variance (análise de variância)

ATPase – adenosina trifosfatase (incluindo Na⁺/K⁺-ATPase, Mg²⁺-ATPase e Ca²⁺-ATPase)

Ca – cálcio (calcium)

CAT – catalase

cm – centímetro

DNA – deoxyribonucleic acid (ácido desoxirribonucleico)

FRAP – ferric reducing antioxidant power (capacidade antioxidante total)

GRA15 – proteína de antígeno de grânulo denso tipo 15

GRA16 – proteína de antígeno de grânulo denso tipo 16

GST – glutathione S-transferase (glutathione S-transferase)

g – grama

h – hora

H&E – hematoxylin and eosin (hematoxilina e eosina)

HIV – vírus da imunodeficiência humana

IFN- γ – interferon gama

IgG – imunoglobulina G

IL-12 – interleucina 12

ImageJ – software de análise de imagens

K – potássio (potassium)

kg – quilograma

L – litro

LDH – lactate dehydrogenase (desidrogenase láctica)

MAP quinase – mitogen-activated protein kinase (proteína ativada por mitógenos)

MDA – malondialdehyde (malondialdeído)

ME49 – cepa de *T. gondii* utilizada no experimento

Mg – magnésio (magnesium)

mg – miligrama

min – minuto

mL – mililitro

mm – milímetro

Na – sódio (sodium)

NF- κ B – nuclear factor kappa B (fator nuclear kappa B)

NO – nitric oxide (óxido nítrico)

PBS – phosphate buffered saline (solução salina tamponada com fosfato)

PCR – polymerase chain reaction (reação em cadeia da polimerase)

pH – potencial hidrogeniônico

PRISM – GraphPad Prism (software)

RNA – ribonucleic acid (ácido ribonucleico)

RNP – relação núcleo-citoplasmática

ROS – reactive oxygen species (espécies reativas de oxigênio)

rpm – revolutions per minute (rotações por minuto)

SOD – superoxide dismutase (superóxido dismutase)

TNF- α – tumor necrosis factor alpha (fator de necrose tumoral alfa)

UI – unidade internacional (international unit)

VP – vacúolo parasitóforo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	TOXOPLASMOSE	15
1.2	ESTRUTURA E CICLO DE VIDA DO <i>T. GONDII</i> NOS HOSPEDEIROS	16
1.3	TOXOPLASMOSE E SUAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	18
1.4	DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	20
1.5	INVASÃO CELULAR E RESPOSTA NO HOSPEDEIRO	20
1.6	MORFOLOGIA HEPÁTICA	22
1.7	<i>T. GONDII</i> E LESÃO HEPÁTICA	23
2	JUSTIFICATIVA.....	25
3	HIPÓTESE	26
4	OBJETIVOS.....	27
4.1	OBJETIVO GERAL.....	27
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
5	METODOLOGIA.....	28
5.1	ANIMAIS E ASPECTOS ÉTICOS.....	28
5.2	DESENHO EXPERIMENTAL	28
5.3	OBTENÇÃO DOS CISTOS DE <i>T. GONDII</i> E INFECÇÃO DOS ANIMAIS.....	29
5.4	COLETA DOS ÓRGÃOS	29
5.5	PESO CORPORAL E HEPÁTICO	29
5.6	CONCENTRAÇÕES DE GLICOGÊNIO HEPÁTICO	30
5.7	MICROSCOPIA DE LUZ	30
5.8	HISTOPATOLOGIA HEPÁTICA.....	30
5.9	ANÁLISES MORFOMÉTRICAS E ESTEREOLÓGICAS HEPÁTICAS	31
5.10	MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO HEPÁTICO	31
5.11	ATIVIDADE DAS ATPASES	32
5.12	ANÁLISE ESTATÍSTICA	32
6	RESULTADOS	33
6.1	PESO CORPORAL E HEPÁTICO	33
6.2	FUNÇÃO DAS ENZIMAS ANTIOXIDANTES.....	34
6.3	ANÁLISE DE MARCADORES OXIDATIVOS	35
6.4	ATIVIDADE DAS ATPASES E METABOLISMO ENERGÉTICO	36
6.5	ANÁLISES MORFOMÉTRICAS E ESTEREOLÓGICAS HEPÁTICAS	37

6.6	HISTOPATOLOGIA HEPÁTICA.....	38
7	DISCUSSÃO.....	40
8	CONCLUSÃO.....	43
	REFERÊNCIAS	44
	ANEXO A	44

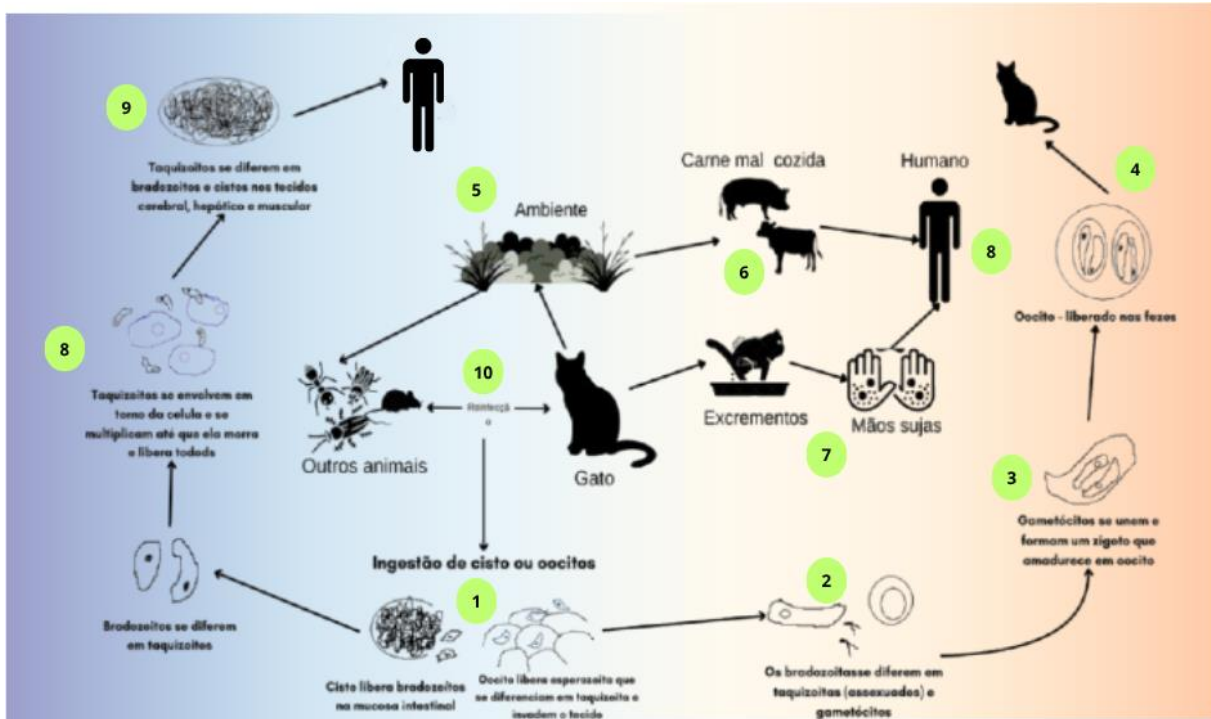
1 INTRODUÇÃO

1.1 TOXOPLASMOSE

Toxoplasma gondii é um parasito intracelular, que pode infectar animais de sangue quente, como os felídeos, mamíferos, aves, roedores e humanos (Rico-Torres *et al.*, 2015). Ele pertence ao filo Apicomplexa, como o *Plasmodium*, causador da malária, e o *Cryptosporidium*, causador da criptosporidiose (Checkley *et al.*, 2015; Lorenzi *et al.*, 2016; Bisio, Soldati-Favre; 2019). Sendo que o a *T. gondii*, causa na maioria das vezes sintomas semelhantes ao da gripe, ou nenhum sintoma. Os indivíduos sintomáticos apresentam febre, dor de cabeça, dores musculares, fadiga, ou ainda visão turva e dor ocular. No entanto, em pacientes já imunocomprometidos, os sintomas podem ser mais graves, como manifestações de confusão mental, convulsões e dificuldade na coordenação. Por fim, há um grande risco para gestantes, pois os parasitos podem transpor a barreira hemato-placentária e ser transmitidos ao feto, causando defeitos congênitos (Kochanowsky; Koshy, 2018).

A soroprevalência de *Toxoplasma gondii* varia de <10% a >90%, sendo influenciada por fatores regionais, alimentares e socioeconômicos, com taxas de 17,5%–69,5% de preleônicas em diferentes países (Sanchez; Besteiro, 2021; Rouatbi *et al.*, 2019; Kalantari *et al.*, 2023; Zhou *et al.*, 2011). A maioria das infecções é assintomática e latente, com cistos em tecidos, mas sintomas leves podem ocorrer, enquanto imunossuprimidos, como HIV/AIDS, apresentam risco de reativação grave (Pawelczyk *et al.*, 2022; Rahman; Gulshan; Rahman, 2021). Em HIV+ assintomáticos e doadores de sangue, a soroprevalência foi de 32,9% e 29,2%, com detecção de DNA em 30,9% e 8,9%, inclusive em soronegativos, evidenciando a relevância dos testes moleculares (Pawelczyk *et al.*, 2022). Assim, a toxoplasmose é altamente prevalente, geralmente assintomática, mas de risco em gestantes e imunocomprometidos, exigindo medidas preventivas e monitoramento de grupos vulneráveis (Rouatbi *et al.*, 2019).

A transmissão de *T. gondii* ocorre por diversas vias, incluindo o consumo de carne crua ou mal-cozida que esteja contaminada, a ingestão de água, solo, vegetais ou qualquer substância contendo oocistos eliminados nas fezes de animais infectados (Figura 1) (Aguirre *et al.*, 2019). Outra via de transmissão pouco mencionada, é através de contaminação cruzada na manipulação de alimentos (Almería; Dubey; 2020). Além disso, a infecção pode ocorrer por meio de transfusões sanguíneas ou transplantes de órgãos de doadores infectados, via transplacentária – da mãe infectada para o feto (Muñoz-Zanzi *et al.*, 2012; Aguirre *et al.*, 2019).

Figura 1 - Ciclo de vida e infecção do *Toxoplasma gondii*

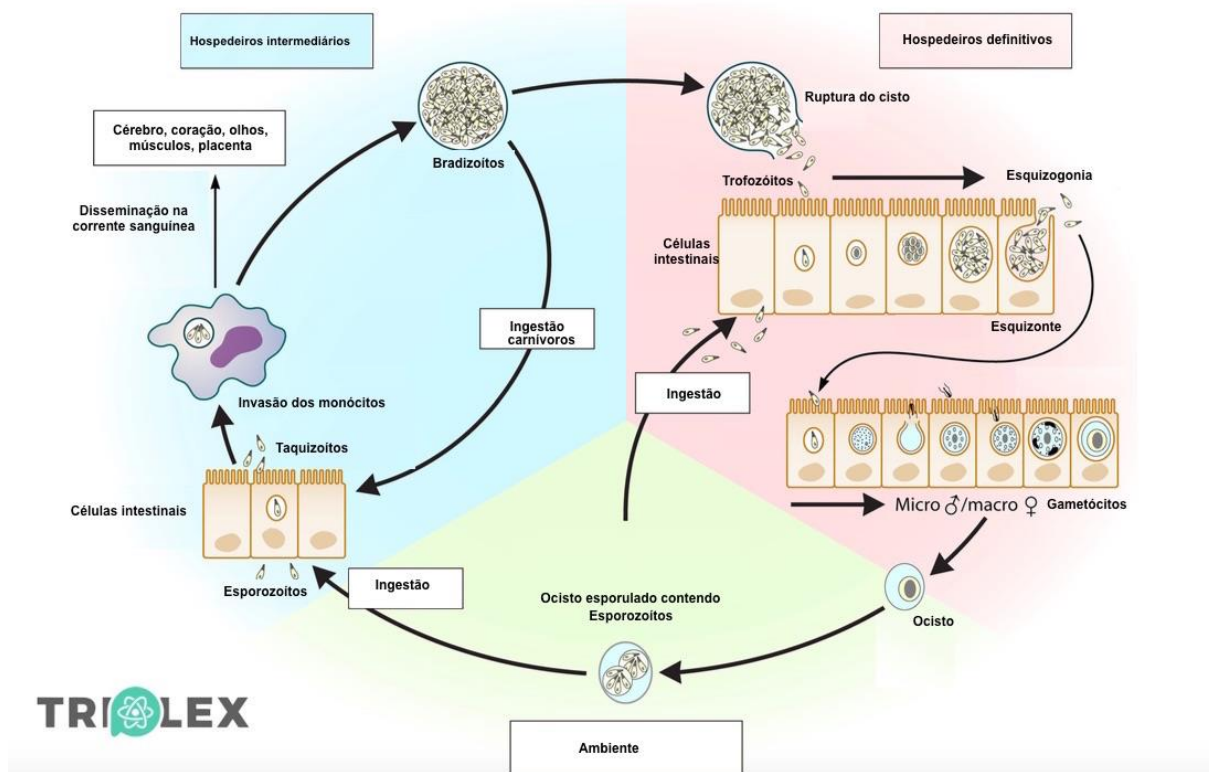
Fonte: elaboração própria, adaptada de Melo *et al.*, 2024

Notas: **Hospedeiro definitivo:** gatos e outros felídeos (únicos onde ocorre reprodução sexual). **Hospedeiros intermediários:** humanos, roedores, aves e outros mamíferos (onde ocorre apenas reprodução assexuada). A Figura mostra o ciclo biológico conforme os seguintes passos: 1- **Gatos ingerem cistos ou oocistos** presentes em tecidos de presas contaminadas (como roedores) ou no ambiente. 2- No **intestino do gato**, os cistos liberam **bradizoítos**, que se diferenciam em formas sexuais (gametócitos). 3- **Gametócitos se unem**, formando um zigoto que amadurece em **oocisto**. 4- **Oocistos são eliminados nas fezes dos gatos**, contaminando o ambiente. 5- No ambiente (solo, água ou alimentos), os oocistos esporulam e se tornam **formas infectantes**. 6- **Outros animais (roedores, bovinos, suínos etc.) e humanos** se infectam pela ingestão de oocistos do ambiente ou de carne mal cozida contendo cistos. 7- Humanos também podem se infectar por **contato com fezes de gato** contaminadas (por exemplo, por meio de mãos sujas). 8- Após a ingestão, os oocistos ou cistos se rompem no intestino e liberam **taquizoítos**, que se multiplicam rapidamente nas células do hospedeiro, destruindo-as. 9- Os taquizoítos se disseminam pela corrente sanguínea e se **diferenciam em bradizoítos**, formando **cistos teciduais** em órgãos como cérebro, fígado e músculos. 10- O gato pode se **reinfetar** ao consumir presas com cistos, reiniciando o ciclo.

1.2 ESTRUTURA E CICLO DE VIDA DO *T. GONDII* NOS HOSPEDEIROS

O ciclo de vida de *T. gondii* tem fases sexuais e assexuais. A fase sexual ocorre apenas em felídeos que são os hospedeiros definitivos de parasito. No epitélio intestinal do gato, o *T. gondii* se diferencia em gametócitos masculinos e femininos, permitindo a reprodução sexual (Figura 2). Em hospedeiros intermediários, como os humanos, aves e roedores, o *T. gondii* passa por replicação assexuada em que os parasitos replicam seu genoma haploide e se dividem em duas células filhas. Esse processo é conhecido como endodiogenia e é ligeiramente diferente da divisão celular eucariótica típica (Dubey *et al.*, 2014b; Blader *et al.*, 2015; Mayoral; Shamamian; Weiss, 2020; Waldman *et al.*, 2020).

Figura 2 - Ciclo de vida do *T. gondii* nos hospedeiros. Representação do ciclo no hospedeiro intermediário (azul) e no hospedeiro definitivo (rosa), contendo as três formas de infecção e replicação taquizoítos, os oocistos e os cistos contendo bradizoítos



Fonte: elaboração própria, 2025 adaptada de Robert-Gangneux; Dardé, 2012

T. gondii apresenta duas formas proliferativas, ou seja, que têm a capacidade de se replicar, e são fundamentais para a patogênese nos hospedeiros intermediários, sendo elas os taquizoítos e bradizoítos (Dubey *et al.*, 2021). O taquizoíto é a forma haploide de replicação rápida que se dissemina pelo hospedeiro e contra a qual a resposta imunológica é geralmente direcionada, e acontece de forma aguda, no qual as células nucleadas são invadidas. Já os bradizoítos apresentam replicação lenta, podendo ser reativada em situações de imunossupressão, e ficam alojados dentro de cistos teciduais como cérebro, olhos e músculos (Hunter; Sibley, 2012).

Essas formas proliferativas acontecem nos hospedeiros intermediários, já nos hospedeiros definitivos exclusivamente, acontece a esporulação, uma fase muito importante para a replicação do parasito. A esporulação ocorre apenas no intestino do gato que é o hospedeiro definitivo. Durante a esporulação, os oocistos (formas latentes do parasito) são eliminados nas fezes do gato. Os oocistos contêm os esporozoítos haploides, que são as células

infectantes e alvo da resposta imune, que mais tarde podem se transformar em bradizoítos, um mecanismo de escape para o alvo da resposta imunológica. Com o tempo, os oocistos se rompem e liberam os esporozoítos no ambiente, onde podem infectar os hospedeiros intermediários, como os humanos, após a inalação ou ingestão de pelo menos um esporo maduro, e assim começar o ciclo novamente (Aguirre *et al.*, 2019; Mayoral; Shamamian; Weiss, 2020).

Em situações de imunocomprometimento do hospedeiro, é possível ocorrer a reativação de cistos teciduais, os quais se formam após a diferenciação dos taquizoítos em bradizoítos. Esse cenário é especialmente relevante em pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), que apresentam acentuada redução nas populações de células T CD4+. Como resultado, a reativação dos cistos pode culminar na ocorrência de lesões cerebrais e no desenvolvimento de encefalite toxoplásmica, condição potencialmente letal se não for adequadamente tratada (Luft; Remington, 1992; Smith *et al.*, 2021).

1.3 TOXOPLASMOSE E SUAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Uma vez que o indivíduo é contaminado, a resposta ao parasito pode se manifestar em diferentes formas clínicas, dependendo da via de infecção e do estado imunológico do hospedeiro. As principais formas incluem toxoplasmose adquirida, toxoplasmose congênita, toxoplasmose ocular e toxoplasmose em indivíduos imunossuprimidos (Mcauley, 2008). As formas predominantes são a toxoplasmose aguda, crônica, congênita e reativada, cada uma com seus próprios mecanismos fisiopatológicos e sinais clínicos (Robert-Gangneux; Dardé, 2012).

A toxoplasmose adquirida ocorre quando um indivíduo imunocompetente é infectado pela ingestão de oocistos de *T. gondii* provenientes de alimentos, água contaminada ou carne malcozida. A maioria dos casos é assintomática, mas alguns indivíduos podem desenvolver sintomas semelhantes aos da gripe, como febre, linfadenopatia e mialgia, como já mencionado (Mcauley, 2008). Já em infecções agudas, *T. gondii* pode se disseminar para múltiplos órgãos, resultando em morte celular e inflamação (Tamma, 2007). Embora a infecção seja geralmente autolimitada em imunocompetentes, a reativação pode ocorrer em casos de imunossupressão (Pavini *et al.*, 2017).

A toxoplasmose congênita ocorre quando *T. gondii* é transmitido da gestante que está infectada para o feto durante a gravidez. O risco de transmissão aumenta com a idade gestacional. No entanto, infecções adquiridas no primeiro trimestre tendem a ser as mais graves, podendo causar aborto espontâneo, restrição de crescimento intrauterino ou morte fetal

(Tamma, 2007). Recém-nascidos infectados podem apresentar manifestações neurológicas e oculares, como calcificações intracranianas, hidrocefalia e retinocoroidite (Khan; Khan, 2018). O diagnóstico é feito por meio de testes sorológicos, incluindo ensaios de avidéz de imunoglobulina G (IgG), com confirmação por reação em cadeia da polimerase (PCR). O tratamento envolve o uso de espiramicina para evitar a transmissão vertical e uma combinação de medicamentos antiparasitários para fetos infectados (Khan; Khan, 2018).

A toxoplasmose ocular é uma das principais causas de uveíte posterior infecciosa e pode resultar tanto de infecção congênita quanto adquirida. Caracteriza-se por retinocoroidite necrosante, frequentemente manifestando-se com visão turva, moscas volantes e dor ocular (Mcauley, 2008). Indivíduos soropositivos para *T. gondii* apresentam maior risco de desenvolver lesões oculares, podendo evoluir para comprometimento visual ou cegueira em casos graves (Pavini *et al.*, 2017). O tratamento geralmente combina antiparasitários com corticosteroides para reduzir a inflamação e prevenir complicações (Khan; Khan, 2018).

Em indivíduos imunocomprometidos, como pacientes com HIV, receptores de transplantes de órgãos e ainda aqueles que passaram por quimioterapia, apresentam alto risco de desenvolver formas graves de toxoplasmose, além de sintomas muito mais exacerbados. Nesses casos, a infecção primária ou a reativação da toxoplasmose latente pode resultar em complicações potencialmente fatais, como encefalite, pneumonia e infecção disseminada. A neurotoxoplasmose é uma preocupação significativa em pacientes com HIV e está intimamente associada à toxoplasmose ocular (Pavini *et al.*, 2017). O diagnóstico precoce por testes sorológicos e moleculares é essencial para um tratamento eficaz, que geralmente inclui terapia antiparasitária prolongada (Khan; Khan, 2018).

Indivíduos soropositivos para *T. gondii* possuem anticorpos contra o parasito, indicando exposição prévia ou infecção latente, porém não possuem a doença, apenas foram expostos, de forma que não apresentam sintomas porque não há uma infecção ativa (Mao *et al.*, 2021). Em hospedeiros imunocompetentes, essa condição geralmente é assintomática, mas pode representar um risco de reativação em casos de imunossupressão (Mcauley, 2008). A presença de anticorpos é usada em estudos epidemiológicos para avaliar taxas de exposição, com a soroprevalência atingindo 22,5% da população dos EUA e até 77,67% em algumas populações brasileiras (Pavini *et al.*, 2017).

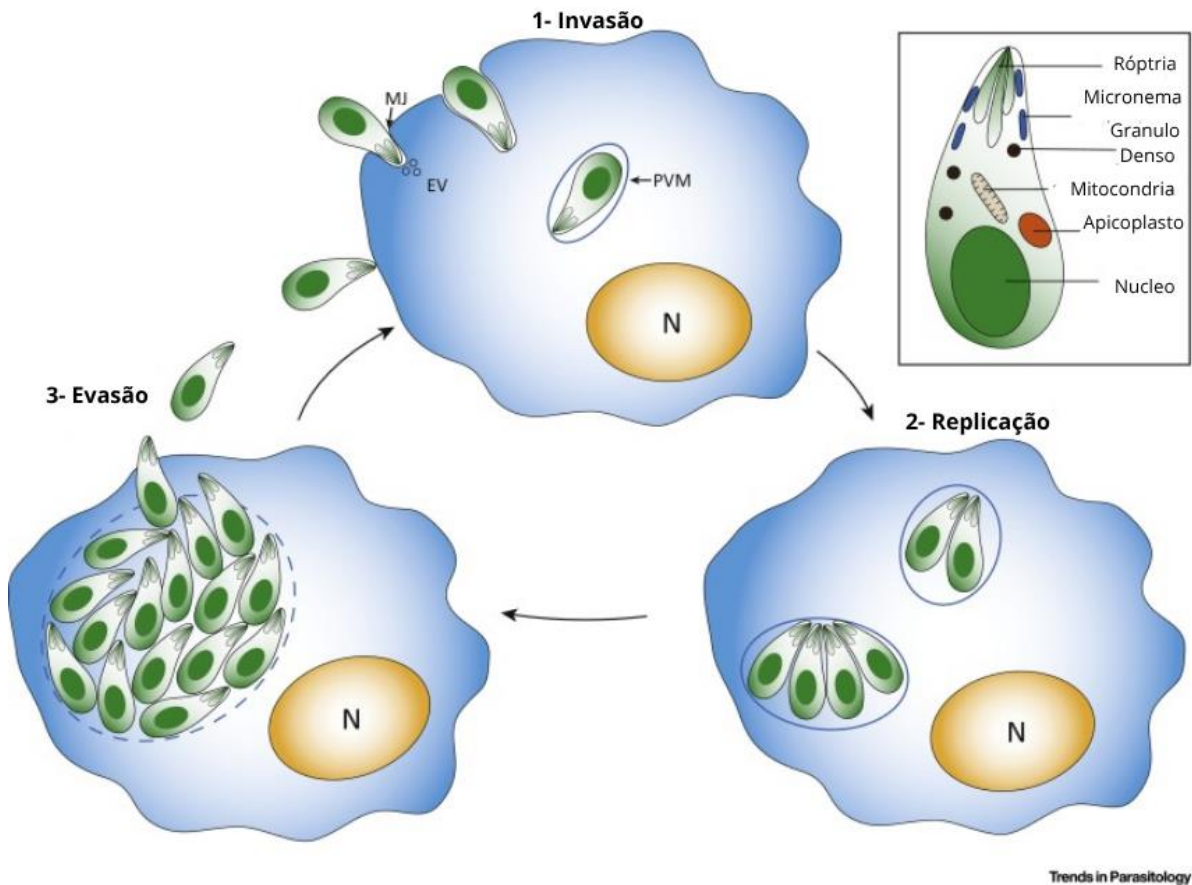
1.4 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O diagnóstico para toxoplasmose depende de exames laboratoriais que são essenciais, como sorologia (IgG, IgM, IgA), principalmente para diagnosticar a quanto tempo o indivíduo foi exposto. Exames de imagem, como tomografia abdominal que mostra lesões hipodensas (Guang-Yi, S.; 2005), e anamnese, além de biópsia e imuno-histoquímica confirmam infecção (Gustafsson *et al.*, 1988; Guang-yi, 2005; Moscatelli *et al.*, 2006). O tratamento pode ser tanto tradicionalmente farmacológico, com pirimetamina + sulfadiazina + ácido folínico, ou clindamicina ou atovaquona para intolerantes. Ademais podendo ainda ser complementar com antioxidantes experimentais, como antioxidantes como nanopartículas de prata mostraram melhora hepática experimental. Alguns estudos ainda investigam outros compostos como o PPQ-8 (composto anti-toxoplasmose) apresentam potencial terapêutico em estudos animais (Alajmi *et al.*, 2019; Elgawad *et al.*, 2019).

1.5 INVASÃO CELULAR E RESPOSTA NO HOSPEDEIRO

A invasão celular por *T. gondii* é um processo complexo que envolve etapas como fixação, penetração, formação do vacúolo parasitóforo (VP), replicação e saída, estabelecendo um ciclo lítico de sobrevivência que provoca lesões teciduais (Yuan *et al.*, 2022). Durante a entrada na célula hospedeira, o parasito utiliza organelas secretórias, como micronemas, roptrias e grânulos densos, que liberam proteínas essenciais para a invasão e para a manipulação da célula hospedeira, permitindo alterar sua sinalização e expressão gênica (Kochanowsky; Koshy, 2018; Lima *et al.*, 2019). Essas proteínas efetoras, além de favorecer a replicação intracelular, auxiliam na evasão imunológica, protegendo o parasito da ação de mecanismos efetores (Figura 3) (Lu *et al.*, 2021; Yuan *et al.*, 2022).

Figura 3 - Ciclo lítico do parasito no hospedeiro



Fonte: elaboração própria, 2025 adaptada de Clough; Frickel; 2017.

Notas: **Abreviações:** PV, vacúolo parasitoforo; PVM, membrana vacuolar parasitofora; MJ, junção móvel; EV, evacuólos; N, núcleo.

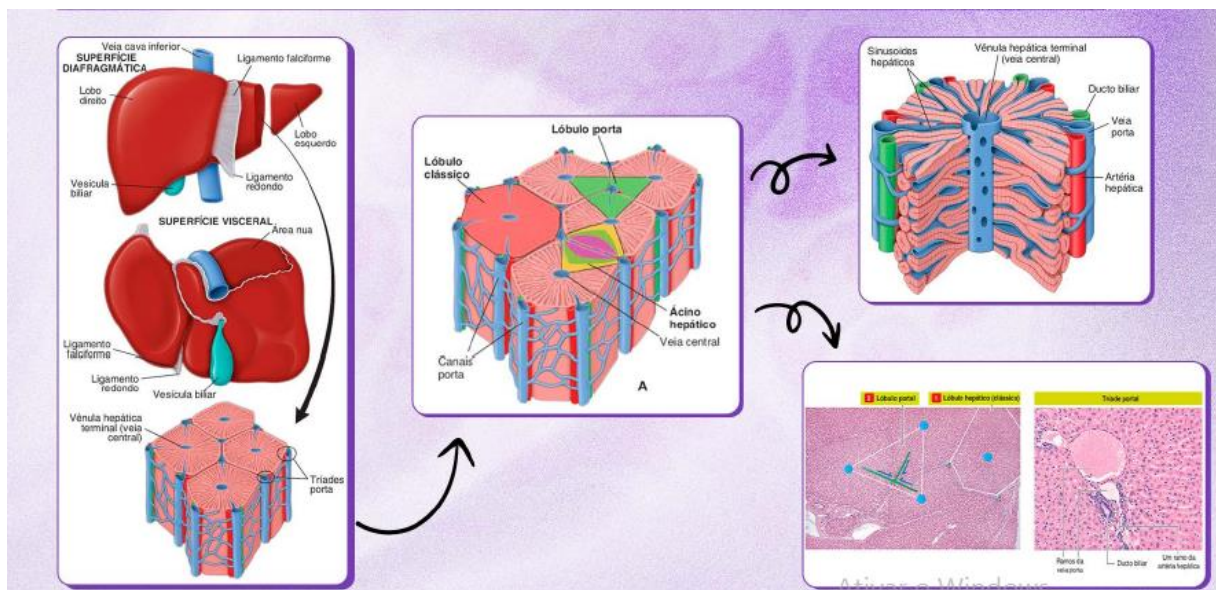
A resposta imunológica ao *T. gondii* envolve componentes da imunidade inata e adaptativa, com destaque para a produção de interleucina 12 (IL-12) e interferon gama (IFN- γ), essenciais no controle da infecção (Pifer; Yarovinsky, 2011; Sasai; Pradipta; Yamamoto, 2018; Mercer *et al.*, 2020). Entretanto, o parasito modula vias de sinalização como interferon tipo I e II, NF- κ B e proteínas ativadas por mitógenos (MAP quinase), reduzindo a eficácia da resposta inflamatória e permitindo a persistência da infecção (Lima *et al.*, 2019; Yao *et al.*, 2021). No fígado, essa capacidade de evasão e modulação imune favorece a instalação de inflamação, alterações microvasculares e estresse oxidativo, comprometendo a função tecidual e induzindo adaptações estruturais e metabólicas ao longo do tempo (Denkers; Gazzinelli, 1998; Miranda *et al.*, 2010; Bougdour *et al.*, 2013; Sturge; Yarovinsky, 2014).

1.6 MORFOLOGIA HEPÁTICA

O fígado é a maior glândula do corpo humano, e o maior órgão interno, com aproximadamente 1,5 quilogramas. Está localizado no quadrante superior direito do abdome e parcialmente protegido pela caixa torácica (Ross; Pawlina, 2021). Envolvido por tecido conjuntivo fibroso chamada de cápsula de Glisson, e recoberto por peritônio visceral, exceto nas áreas de aderência ao diafragma. Possui uma divisão anatômica em quatro lobos: direito, esquerdo, caudado e quadrado. Variações estruturais, como fissuras acessórias, lóbulos adicionais e projeções linguiformes, são frequentemente observadas, como esquematizado na figura 4 (Sharma *et al.*, 2021).

Microscopicamente, a organização hepática baseia-se em unidades funcionais chamadas lóbulos hepáticos, com formato hexagonal, compostos por cordões de hepatócitos dispostos entre sinusoides, que recebem sangue misturado da veia porta e da artéria hepática. Esse sangue converge para a veia central, localizada no centro do lóbulo. Na periferia, as tríades portais - formadas por um ramo da veia porta, um da artéria hepática e um ducto biliar - coordenam o suprimento sanguíneo e o transporte da bile, que flui em direção oposta ao sangue, dos canálculos biliares até os ductos periportais (Campbell, 2006; Abrahamsohn, 2016), como representado na figura 4.

Figura 4 - Representação esquemática macroscópica e microscópica do fígado



Fonte: elaboração própria, 2025 adaptada de Abrahamsohn, 2016.

A vascularização desse órgão é única por ser dupla: aproximadamente 75% do fluxo sanguíneo provém da veia porta hepática, que transporta sangue venoso rico em nutrientes e proveniente do trato gastrointestinal, pâncreas e baço; os 25% restantes vêm da artéria hepática, que fornece sangue oxigenado. Esses vasos, juntamente com o ducto colédoco e estruturas linfáticas, atravessam o hilo hepático (Ross; Pawlina, 2021).

Sua estrutura celular é composta majoritariamente por hepatócitos, mas também inclui células de Küpffer, estreladas, epiteliais biliares, endotélio sinusoidal e fibroblastos. Essas células desempenham funções complementares como fagocitose, armazenamento de lipídios, produção de matriz extracelular, regulação imune e manutenção da arquitetura tecidual (Trefts; Gannon; Wasserman, 2018; Srivastava; Khan, 2020). Alterações morfofuncionais podem ocorrer em diferentes estágios da vida, em resposta a insultos ambientais ou a doenças hepáticas (Malarkey *et al.*, 2005).

Parte de sua função é participar de processos metabólicos essenciais, como o controle da glicemia por meio da gliconeogênese e do armazenamento de glicogênio; oxidação de ácidos graxos; síntese de colesterol, lipoproteínas e ácidos biliares; processamento de aminoácidos e detoxificação de amônia em ureia (Alamri, 2018). Também é responsável pela produção de proteínas plasmáticas, como albumina e proteínas transportadoras, pela metabolização e excreção de fármacos e toxinas, e pela secreção de bile, fundamental na digestão e absorção de gorduras (Campbell, 2006; Junqueira; Carneiro, 2017).

Além do papel metabólico, participa ativamente da defesa imune, filtrando microrganismos e toxinas do sangue portal, regulando a resposta inflamatória e mantendo a tolerância imunológica. Essa atuação integra-se a eixos neuroendócrinos, influenciando o apetite, o metabolismo sistêmico e a resposta ao estresse (Gao, 2016).

1.7 T. GONDII E LESÃO HEPÁTICA

No fígado, *T. gondii* invade preferencialmente os hepatócitos por meio do complexo glideosomo, formado por proteínas motoras como miosina A e actina, reguladas por cálcio e estruturas apicais como o conóide. No interior da célula hospedeira, o parasito forma o vacúolo parasitóforo (VP), que garante evasão imune e replicação (Frénal *et al.*, 2014; Kumar *et al.*, 2023; Kato, 2018). A infecção desencadeia desequilíbrio redox, marcado pela produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS), como o óxido nítrico (NO), aumento de malondialdeído (MDA) e redução de antioxidantes endógenos, como glutathiona (GSH) e superóxido dismutase (SOD), favorecendo lesão celular (Engin *et al.*, 2012;

Türkoğlu *et al.*, 2018; He *et al.*, 2016abc; Bahrami *et al.*, 2016; Delavari *et al.*, 2017; Szewczyk-Golec *et al.*, 2021; Hafez; Ebrahim; Barakat, 2021; Yahia *et al.*, 2022). Esse processo é intensificado pela liberação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-6 e IL-1 β (Xu *et al.*, 2019; Lu *et al.*, 2020; Lu *et al.*, 2021; Han *et al.*, 2023).

A interação entre inflamação e estresse oxidativo envolve receptores TLR2 e TLR4, que ativam NF- κ B e induzem citocinas inflamatórias e iNOS, perpetuando o ambiente pró-oxidativo. Em contrapartida, o eixo fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2/heme oxigenase-1 (Nrf2/HO-1) promove enzimas antioxidantes que atenuam o dano, enquanto a sinalização cruzada entre ROS, NF- κ B e Nrf2 regula o equilíbrio entre inflamação e defesa antioxidante. Micronutrientes como o zinco e proteínas como a glutaredoxina 1 também contribuem para a homeostase redox e a proteção hepática (Xu *et al.*, 2019; Lu *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2022; Li *et al.*, 2023; Han *et al.*, 2023; Baghdadi *et al.*, 2024; Zhou *et al.*, 2024a).

No nível celular, a infecção compromete o metabolismo mitocondrial ao reduzir a cadeia respiratória e a oxidação de ácidos graxos, diminuindo a produção de energia e aumentando o acúmulo de ROS, o que leva à peroxidação lipídica, disfunção mitocondrial e ativação de vias pró-apoptóticas, culminando em morte celular e necrose hepática (He *et al.*, 2016; Zou *et al.*, 2022). Além disso, mecanismos pós-transcricionais mediados por circRNAs e miRNAs modulam a imunidade e o metabolismo hepático (Zou *et al.*, 2022). O estresse oxidativo também ativa a via HMGB1/TLR4/NF- κ B, que intensifica a apoptose e favorece a fibrose hepática por meio da ativação de células estreladas via RAGE (Lu *et al.*, 2020; Ge *et al.*, 2023).

Pacientes imunossuprimidos apresentam risco maior de necrose hepática extensa e infecções oportunistas (Karasawa *et al.*, 1981). Além disso, o ambiente tolerogênico do fígado, essencial para evitar respostas inflamatórias exacerbadas, pode ser explorado pelo parasito. Nesse contexto, células de Küpffer atuam na contenção inicial da infecção e na ativação imune, mas também podem favorecer a persistência do *T. gondii* ao promover tolerância imunológica, tornando-se elemento-chave na dinâmica entre defesa e evasão (Yuan, 2017).

2 JUSTIFICATIVA

A toxoplasmose é uma zoonose de ampla distribuição, acometendo cerca de 1/3 da população mundial (Dubey *et al.*, 2021), sendo causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*. Apesar de sua elevada prevalência, ainda há lacunas importantes no entendimento de aspectos fundamentais da biologia do parasito, como a formação e persistência dos cistos teciduais e a atuação dos bradizoítos que são responsáveis que reativação da doença (Hunter; Sibley, 2012). Embora o fígado não seja o principal órgão-alvo da infecção, estudos demonstram que ele pode ser gravemente afetado em decorrência da sua intensa atividade imunológica e metabólica, passando a se tornar alvo de lesão e evasão da resposta imune (Trefts; Gannon; Wasserman, 2018), sendo considerado um dos órgãos mais impactados em determinadas fases da doença (Alajmi *et al.*, 2019). A interação entre o parasita e o hospedeiro pode variar conforme o estágio da infecção, o que reforça a importância de investigações que abordem tanto a fase aguda quanto a crônica da doença. Trabalhos recentes têm destacado a relevância de analisar marcadores como o estresse oxidativo (Yuan *et al.*, 2022), e a atividade das ATPases hepáticas nesses diferentes momentos da infecção, uma vez que essas alterações estão diretamente ligadas à disfunção celular e à progressão do dano hepático. Além disso, compreender os mecanismos envolvidos na lesão hepática e nos processos de evasão imune pode ser crucial para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas (Zhang; Zhao; Li, 2022), contribuindo para avanços no manejo clínico da toxoplasmose, especialmente em pacientes imunocomprometidos.

3 HIPÓTESE

A presença de *Toxoplasma gondii* está associada a lesões hepáticas em camundongos sem comprometimento hepático prévio.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o impacto hepatocelular da infecção por *Toxoplasma gondii* em camundongos, por meio de análise morfométrica e status oxidativos hepáticos, comparando as fases aguda e crônica da infecção.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Identificar alterações no peso corporal e nos pesos hepáticos dos animais infectados em ambas as fases, como indicativo de efeitos sistêmicos e locais da infecção por *T. gondii*;
- b) Relacionar as alterações nos níveis de enzimas antioxidantes, incluindo superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione S-transferase (GST), avaliando o impacto da infecção sobre a defesa antioxidante hepática;
- c) Analisar o dano hepático gerado pelo estresse oxidativo a partir de marcadores específicos, como óxido nítrico (NO) e malondialdeído (MDA), para compreender o comprometimento do tecido induzido por *T. gondii*;
- d) Avaliar o efeito da atividade das ATPases e correlacionar com a manutenção da homeostase hepática;
- e) Identificar alterações no parênquima hepático por meio da histopatologia, detalhando lesões celulares e teciduais;
- f) Investigar modificações morfológicas e comprometimento estrutural do fígado através da morfometria;
- g) Comparar diferenças entre as fases de infecção aguda (7 dias) e crônica (21 dias), integrando achados de parâmetros sistêmicos, bioquímicos, histológicos e redox.

5 METODOLOGIA

5.1 ANIMAIS E ASPECTOS ÉTICOS

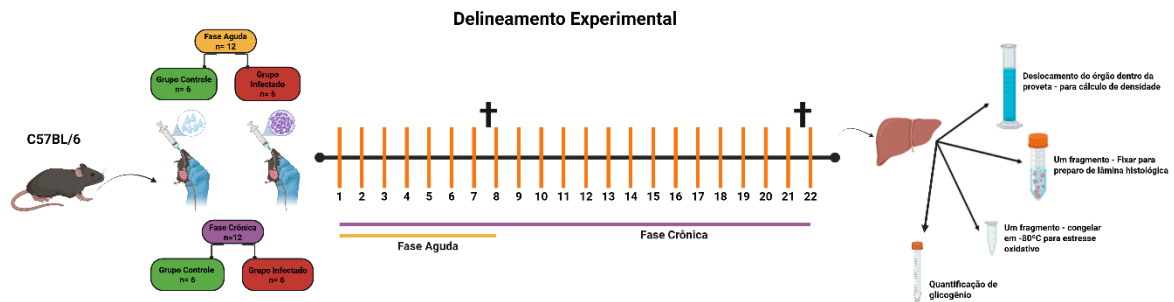
Foram utilizados 24 camundongos C57BL/6 machos adultos com 8 a 10 semanas de vida. Estes tiveram acesso irrestrito à ração e água filtrada, sendo mantidos em ciclo de 12 h/ 12 h de luz/ escuridão, à 25°C. Toda experimentação foi conduzida no Biotério: Laboratório Multiusuários de Modelos Biológicos (LaMMoBi), no 13° do prédio de pesquisa da Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM. O experimento foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFTM (23085.008049/2023-18) (Anexo A).

5.2 DESENHO EXPERIMENTAL

Os animais, foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos experimentais, considerando duas fases distintas da infecção: aguda com 7, considerando o tempo suficiente de infecção e proliferação de taquizoítos, e crônica de 21 dias suficientes para formação de bradizoítos (Pittman; Knoll, 2015). Cada fase/tempo contou com um grupo controle e um grupo infectado.

Na fase aguda, os animais foram observados por aproximadamente 7 dias após a infecção, e divididos em dois grupos: o grupo controle (n=6), que recebeu gavagem com solução salina tampão (PBS), e o grupo infectado agudo (n=6), que foi inoculado com cistos do parasito *Toxoplasma gondii*. A eutanásia dos animais dessa fase foi realizada 7 dias após a infecção. Na fase crônica, o período de observação foi de aproximadamente 21 dias após a infecção e divididos em dois grupos também: o grupo controle (n=6), que recebeu gavagem de PBS, e o grupo infectado crônico (n=6), composto por animais infectados com os cistos de *T. gondii*. Os animais desta fase foram eutanasiados 21 dias após a infecção.

Figura 5 - Delineamento experimental



Fonte: elaboração própria, 2025.

5.3 OBTENÇÃO DOS CISTOS DE *T. GONDII* E INFECÇÃO DOS ANIMAIS

Os cistos de *T. gondii* foram obtidos a partir de cérebros de *Calomys callosus* machos infectados previamente pela cepa de virulência moderada – tipo II (ME-49), como descreve Barbosa *et al* (2007). Os cistos obtidos foram então diluídos em PBS estéril, com o intuito de obter 20 cistos por 100µL de PBS. Essa solução resultante foi empregada para realizar a infecção oral de camundongos C57BL/6 (20 cistos), utilizando a técnica de gavagem.

5.4 COLETA DOS ÓRGÃOS

Após anestesia com xilazina (10mg/kg/IM) e cetamina (115mg/kg/IM), respectivamente, os animais foram pesados em balança de precisão e eutanasiados. A eutanásia, realizada por aprofundamento anestésico seguido de deslocamento cervical. Em seguida, procedeu-se à coleta dos órgãos, com ênfase no fígado. O peso do fígado e o peso corporal dos animais foram registrados.

5.5 PESO CORPORAL E HEPÁTICO

Foram coletados os pesos dos animais, assim como o peso do fígado. O fígado de cada animal foi pesado, em seguida colocado em proveta milimetrada com 20 mL de água, e observado o deslocamento da água dentro da proveta (Figura 5). Com essa informação foi possível calcular a densidade ($d=m/v$) do fígado e assim o volume do fígado. O peso relativo dos órgãos foi calculado pela fórmula: $\text{Peso Relativo} = \text{PF} / \text{PC} \times 100$ (PF= Peso do fígado, PC= Peso do corpo) (Dias *et al.*, 2023).

Uma pequena parte do fígado, selecionada de forma aleatória, foi congelado e utilizada para avaliar o teor de água do tecido. Para isso, o fragmento tecidual foi desidratado a 60°C em estufa, por 96 h para obter o peso constante do fígado seco. O teor de água (mL/g) foi avaliado pela diferença entre o peso do fígado úmido e seco (Teor de água(mL/g) = Diferença entre fragmento de peso úmido e fragmento de peso seco) (Dias *et al.*, 2023). Com isso foram calculados índice hepatossomático (IHS), peso hepático, e conteúdo de água no tecido, além de concentrações de glicogênio hepático.

5.6 CONCENTRAÇÕES DE GLICOGÊNIO HEPÁTICO

A análise de glicogênio foi realizada a partir de amostras frescas de fígado que foram processadas por aquecimento em KOH 5N durante 60 min, precipitado em etanol a 99%, centrifugado e os pellets obtidos forma ressuspensos em uma mistura de água destilada e solução de antrona. A absorvância será lida a 620 nm (PowerWave X) (Dias *et al.*, 2023).

5.7 MICROSCOPIA DE LUZ

Fragmentos teciduais foram desidratados em álcool 70% e incluídos em parafina. Cortes semisseriados de 3 µm foram feitos em micrótomo rotativo. Os cortes histológicos foram corados em Picrossirius e Hematoxilina/Eosina para análise histopatológica. Foram utilizadas imagens digitais feitas em microscópio de campo claro e analisadas utilizando o programa Image J®.

5.8 HISTOPATOLOGIA HEPÁTICA

Para a análise morfométrica, foram utilizadas imagens digitalizadas do parênquima hepático, no qual foi colocado uma grade ortogonal com 266 intersecções (pontos). Utilizando dez campos por animal para quantificação de 266 pontos coincidentes com o citoplasma e núcleo de hepatócitos, hepatócitos binucleados, vasos sanguíneos, capilar sinusoide, e infiltrado inflamatório, necrose e hemorragia/ congestão em aumento de 200x. A proporção volumétrica assim como os resultados foram expressos em percentual de acordo com Dias *et al.* (2023). Sendo que a proporção volumétrica de (Vc) de cada componente foi calculada através do Número de pontos pertencentes à estrutura de interesse (PP) pelo Número total de intersecções (PT): $V_v (\%) = PP / PT \times 100$. Todas as contagens serão realizadas no software ImageJ.

5.9 ANÁLISES MORFOMÉTRICAS E ESTEREOLÓGICAS HEPÁTICAS

Os diâmetros de 30 núcleos de hepatócitos foram medidos em cada animal, escolhendo aqueles com contorno circular. Para calcular o volume nuclear do hepatócito em μm^3 (VN), o volume citoplasmático do hepatócito em μm^3 (VC) e o volume de cada hepatócito em μm^3 (VH), foram calculadas segundo Dias *et al.* (2023).

5.10 MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO HEPÁTICO

As amostras de fígado foram homogeneizadas em tampão fosfato de potássio 0,2 M (pH 7,4) contendo EDTA 1 mM, na proporção de 1:10 (massa/volume), utilizando um homogeneizador mecânico (OMNI) mantido em gelo. Após homogeneização, o material foi centrifugado a $13.800 \times g$ por 10 minutos a 4°C , e o sobrenadante obtido foi armazenado em alíquotas a -80°C até as análises bioquímicas. Todas as determinações foram realizadas em duplicata, e os resultados normalizados pela concentração total de proteínas, mensurada pelo método de Lowry, com uso de albumina bovina como padrão e leitura espectrofotométrica a 750 nm (Lowry *et al.*, 1951).

A superóxido dismutase (SOD) foi a atividade da SOD foi determinada pelo método baseado na redução do superóxido (O_2^-) e do peróxido de hidrogênio Siddiqui *et al.*, 2005). A atividade da CAT foi calculada em unidades (U) por miligrama de proteína, onde uma unidade de atividade da CAT é definida como a quantidade de enzima que decompõe um mmol de H_2O_2 por 1 min (Aebi, 1984). A glutathione-S-transferase (GST) foi mensurada com base na conjugação da glutathione reduzida (GSH) ao 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno (CDNB), com formação de um produto detectado a 340 nm (Habig *et al.*, 1974). Além disso, a capacidade antioxidante total foi determinada pelo método FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power), que quantifica a redução do complexo Fe^{3+} -TPTZ a Fe^{2+} -TPTZ, com leitura a 593 nm, refletindo o potencial redutor total da amostra (Habig *et al.*, 1974).

Os biomarcadores de estresse oxidativo também foram analisados no sobrenadante hepático. Os níveis de óxido nítrico (NO) foram estimados indiretamente por meio da dosagem de nitritos, seus produtos estáveis, utilizando o reagente de Griess e leitura a 540 nm (Ricart-Jané *et al.*, 2002). A peroxidação lipídica foi avaliada pela quantificação de malondialdeído (MDA), por meio da formação do aduto MDA-TBA (ácido tiobarbitúrico), detectado a 532 nm (Gutteridge; Halliwell, 1990).

5.11 ATIVIDADE DAS ATPASES

A atividade das ATPases foi determinada com base na taxa de liberação de fósforo inorgânico (Pi) a partir da hidrólise de ATP. A reação foi conduzida a 37°C, durante 30 minutos, em tampões específicos para cada enzima, e interrompida com ácido tricloroacético (TCA 10%). O Pi liberado foi quantificado pelo método colorimétrico com molibdato, com leitura a 660 nm. A Na⁺/K⁺-ATPase foi avaliada em meio contendo 30 mM Tris-HCl (pH 7,4), 100 mM NaCl, 20 mM KCl, 5 mM MgCl₂ e 3 mM ATP, com atividade específica determinada pela diferença entre a atividade total e aquela inibida por 1 mM de ouabaína, um inibidor específico da enzima (Bonting, 1970). A Ca²⁺-ATPase foi medida em meio contendo 0,1 mM CaCl₂, e a Mg²⁺-ATPase, em meio com 5 mM MgCl₂, ambos na ausência de Na⁺ e K⁺, sendo os resultados expressos como nmol de Pi liberado por minuto por mg de proteína.

Todas as leituras espectrofotométricas foram realizadas em espectrofotômetro UV-Vis (UV-Mini 1240, Shimadzu) ou leitor de microplacas ELISA (Thermo Scientific, Waltham, MA, EUA), conforme apropriado para cada ensaio. Resultados discrepantes entre réplicas (variação >10%) foram repetidos para assegurar precisão.

5.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

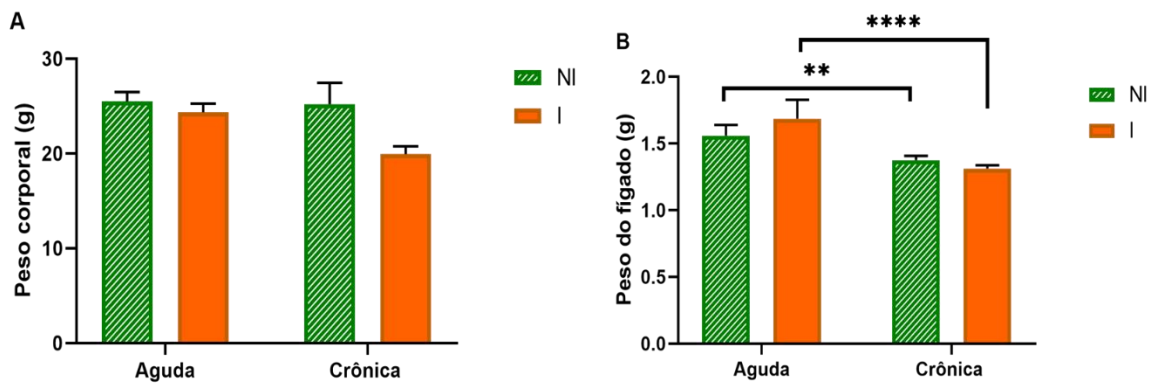
As análises dos dados foram precedidas pela verificação da normalidade por meio do teste de Shapiro-Wilk. Dados paramétricos foram analisados por meio da ANOVA Two-Way, considerando os fatores Infecção e Fase/ Tempo de infecção, e suas interações. Para avaliar a relação entre duas variáveis contínuas, foi utilizado o teste de correlação de Pearson. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando o valor de *p* foi inferior a 0,05.

6 RESULTADOS

6.1 PESO CORPORAL E HEPÁTICO

O peso corporal não sofreu alteração significativa (Figura 6 a), porém, o peso hepático foi diminuído de forma significativa pela fase ($p < 0,0001$), com interação entre infecção e fase ($p = 0,0120$), (Figura 6 b).

Figura 6 - Peso corporal e hepático após infecção aguda e crônica com *T. gondii*, comparando tempo/fase e infecção

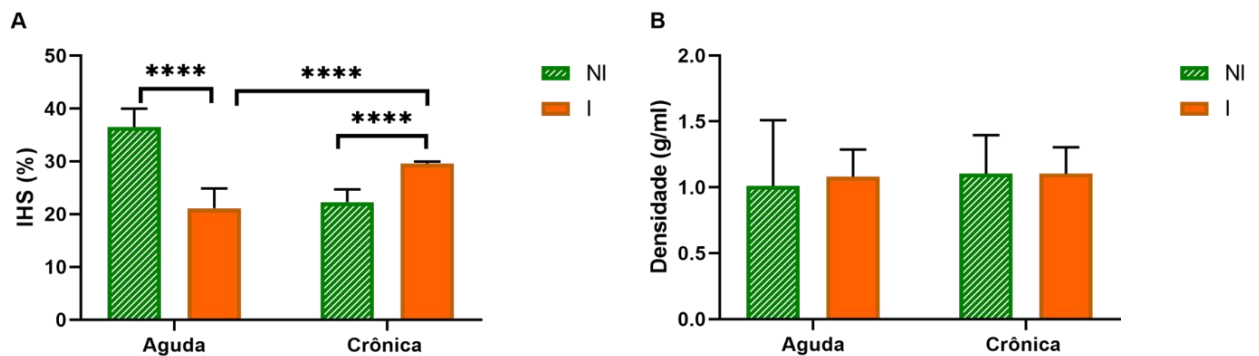


Fonte: elaboração própria, 2025.

Notas: Os dados são expressos como média \pm desvio padrão. Símbolos como (** e ****) indicam $P < 0,05$ e $P < 0,0001$ respectivamente.

O índice hepatossomático (IHS%) também apresentou modulação significativa tanto pela infecção quanto pela fase ($P < 0,0001$). Houve diminuição de IHS na fase aguda da infecção, enquanto na fase crônica foi observado aumento (Figura 7 a). A densidade hepática (Figura 7 b), por sua vez, manteve-se inalterada ($p=0,9943$).

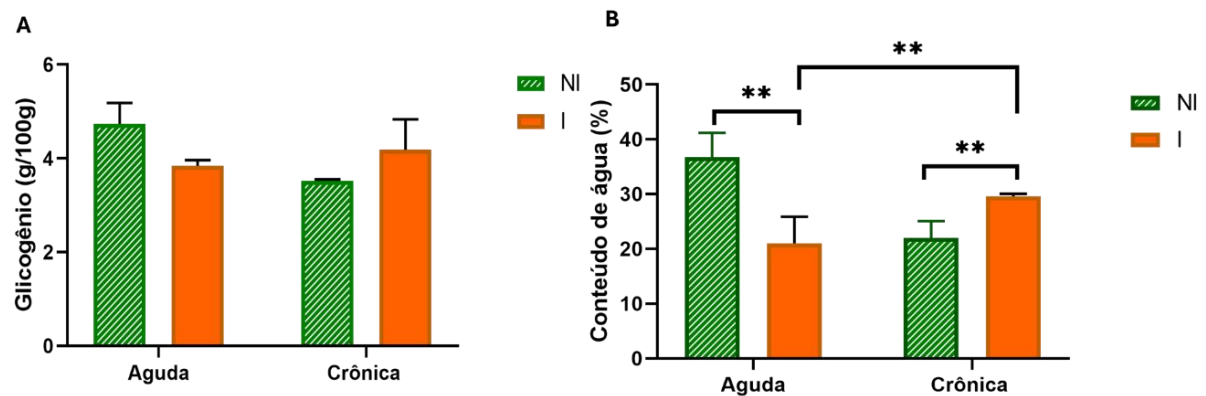
Figura 7 - Índice Hepatosomático (IHS%) e densidade (g/ml) após infecção aguda e crônica com *T. gondii*, comparando tempo/fase e infecção. (****) indicam $P < 0,0001$



Fonte: elaboração própria, 2025.

Em relação ao conteúdo de glicogênio (Figura 8 a), não se observou significância entre as fases ou a infecção ($p = 0,5039$). Já o conteúdo de água no tecido (Figura 8 b) foi menor na fase aguda, e maior na fase crônica, apresentando diferença entre as fases nos grupos infectados.

Figura 8 - Glicogênio (g/100g) e conteúdo de água no tecido (%) após infecção aguda e crônica com *T. gondii*, comparando tempo/fase e infecção. Os dados são expressos como média \pm desvio padrão. Símbolo como (**) indica $P < 0,05$



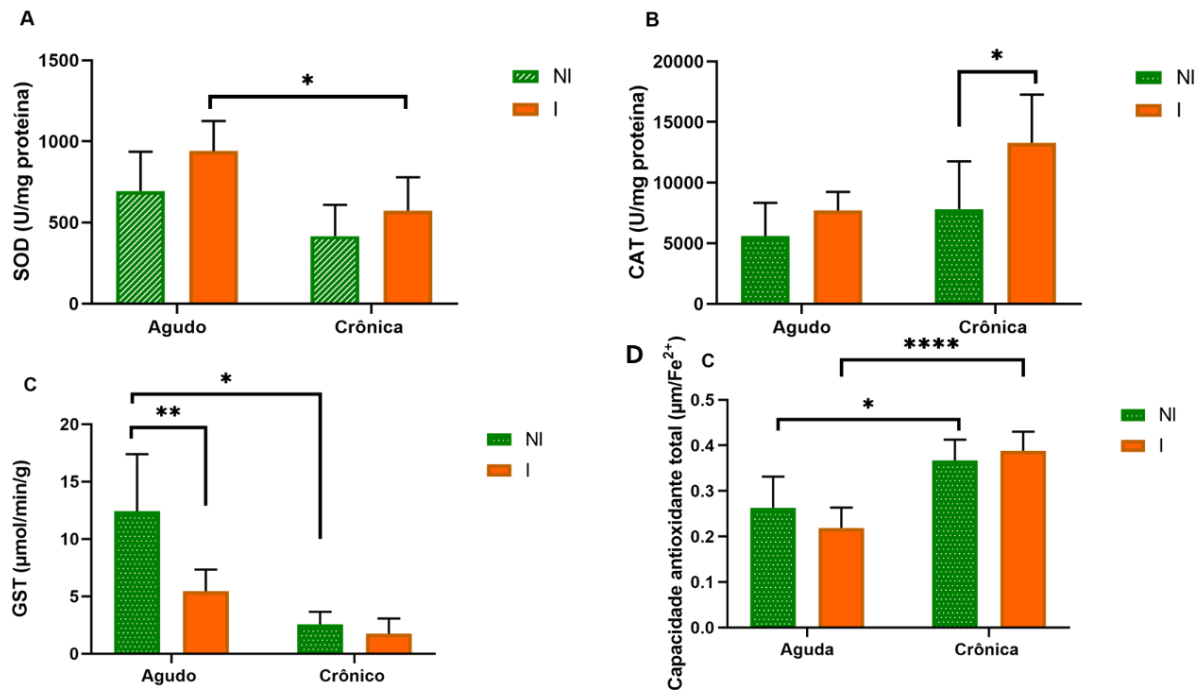
Fonte: elaboração própria, 2025.

6.2 FUNÇÃO DAS ENZIMAS ANTIOXIDANTES

Os marcadores de função antioxidante e estresse oxidativo indicaram ativação da resposta antioxidante em diferentes níveis (Figura 9). A atividade da enzima superóxido dismutase (SOD) não apresentou diferença significativa, apenas interação entre a infecção ($p = 0,0272$). Sendo que a fase e seus controles correspondentes não mostraram diferenças

estatisticamente significativas (Figura 9 a). A catalase (CAT), apresentou aumento na fase crônica no grupo infectado ($p= 0,04$) (Figura 9 b). Já a glutathiona S-transferase (GST) apresentou diminuição no grupo infectado a fase aguda ($p < 0,0001$), com interação entre os grupos controles ($p = 0,0154$) (Figura 9 c). Já a capacidade antioxidante total (FRAP), não apresentou diferença significativa, como interação apenas entre os grupos exclusivamente infectos e controles apenas (Figura 9 d).

Figura 9 - Ação das enzimas antioxidantes, superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathiona S-transferase (GST), e a capacidade antioxidante total (FRAP), após a infecção aguda e crônica com *T. gondii*, comparando tempo/fase e infecção. Os dados são expressos como média \pm desvio padrão. Símbolos diferentes como (*, **, ****) indicam $P < 0,05$, $P < 0,01$ e $P < 0,0001$ respectivamente

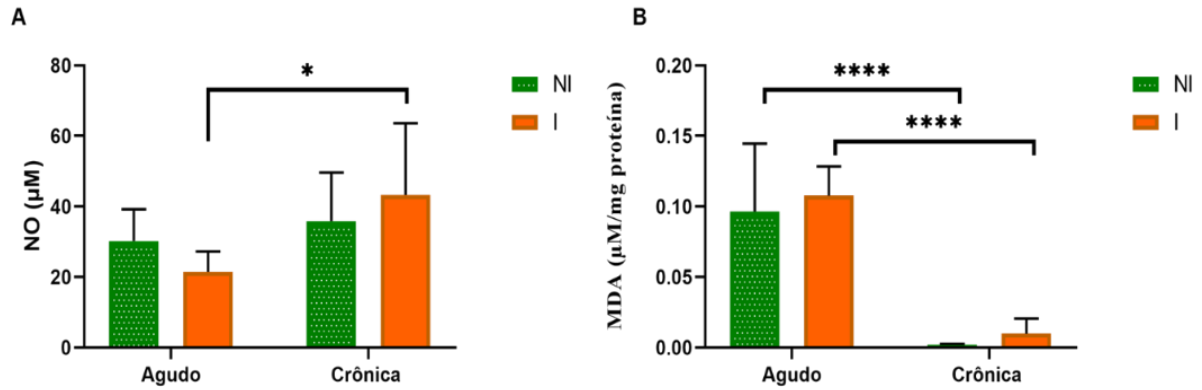


Fonte: elaboração própria, 2025.

6.3 ANÁLISE DE MARCADORES OXIDATIVOS

No que se refere aos marcadores de dano hepático e status oxidativo, o óxido nítrico (NO) não apresentou diferença significativa, com apenas interação entre os controles infectos ($p = 0,0206$) (Figura 10 a). Da mesma forma, os níveis de malondialdeído (MDA), também não apresentaram diferença estatística, apresentando apenas interação entre os controles e os infectados isoladamente (Figura 10 b).

Figura 10 - Os níveis de óxido nítrico (NO) e malondialdeído (MDA) após a infecção aguda e crônica com *T. gondii*, comparando tempo/fase e infecção. Os dados são expressos como média \pm desvio padrão. (*, ****) indicam $P < 0,05$ e $P < 0,0001$, respectivamente

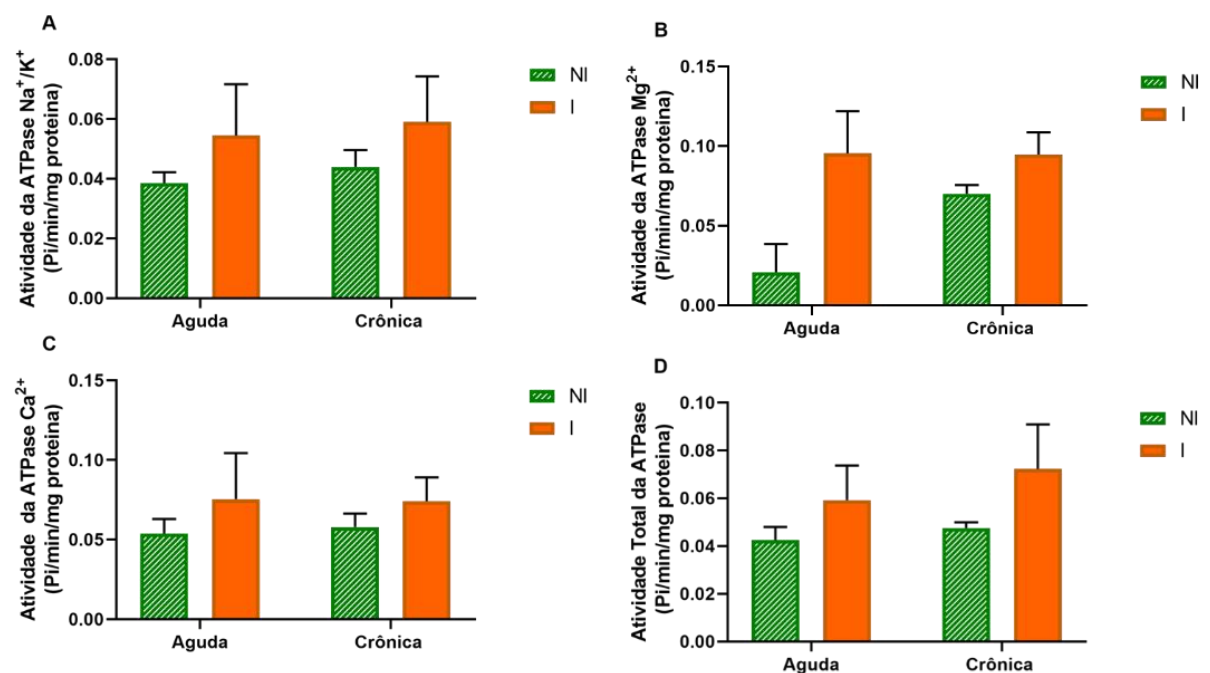


Fonte: elaboração própria, 2025.

6.4 ATIVIDADE DAS ATPASES E METABOLISMO ENERGÉTICO

As atividades das ATPases total, Na^+/K^+ , Ca^{2+} e Mg^{2+} não apresentaram alterações significativas em nenhuma das condições analisadas, nem em função da fase ou da infecção (Figura 11).

Figura 11 - Atividade ATPásica após a infecção aguda e crônica com *T. gondii*, comparando tempo/fase e infecção. (*) indica $P < 0,05$

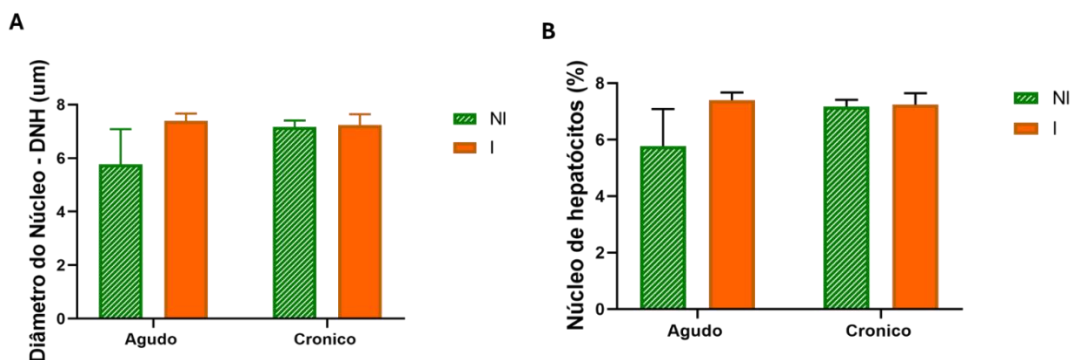


Fonte: elaboração própria, 2025.

6.5 ANÁLISES MORFOMÉTRICAS E ESTEREOLÓGICAS HEPÁTICAS

O diâmetro do núcleo não apresentou diferenças significativas para infecção, fase ou interação, indicando ausência de alterações nucleares mensuráveis nas condições testadas ($p=0,999$) (Figura 12a). De modo similar, o volume/morfologia nuclear, também não apresentou diferença significativa ($p=0,6794$) (Figura 12 b).

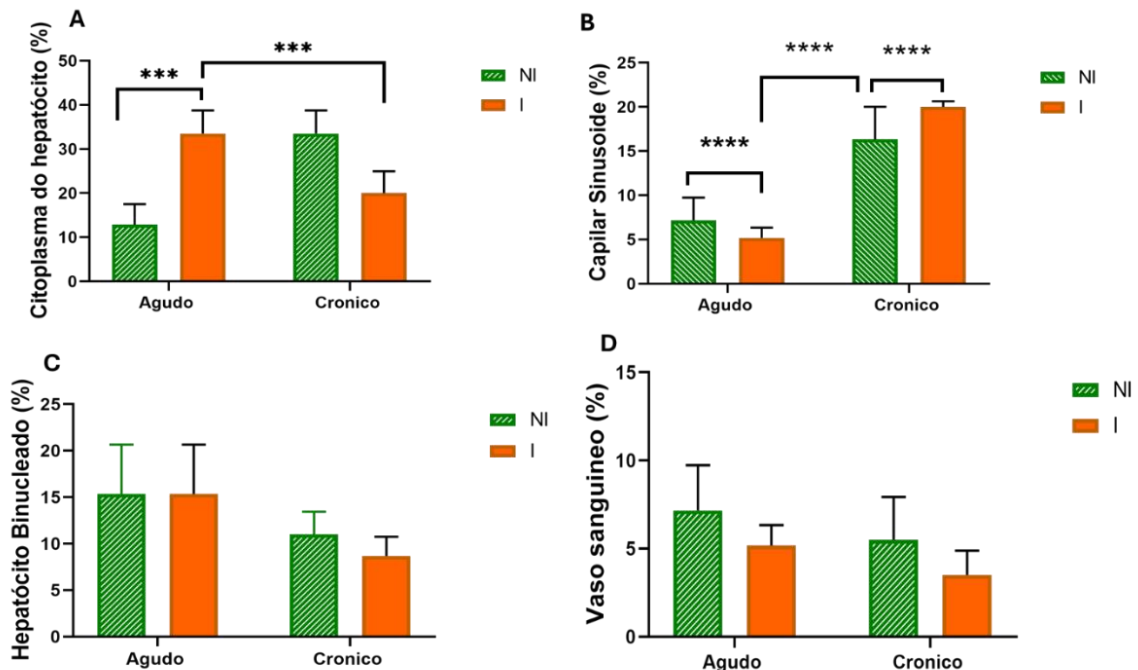
Figura 12 - Diâmetro nuclear (μm) e proporção nuclear (%) após a infecção aguda e crônica com *T. gondii*, comparando tempo/fase e infecção. Os dados são expressos como média \pm desvio padrão



Fonte: elaboração própria, 2025.

Foram avaliados ainda, citoplasma, o volume e quantidade de hepatócitos binucleados, capilares sinusoidais e vasos sanguíneos. No citoplasma dos hepatócitos a fase aguda apresentou um aumento no grupo infectado ($P < 0.0001$), (Figura 13a), além de interação entre os grupos infectados. No capilar sinusoide (figura 13b) observou-se efeito altamente significativo do fator fase ($P < 0.0001$), com aumento dos capilares tanto na fase aguda quanto na fase crônica isoladamente. Quanto aos hepatócitos binucleados (13b) não foram encontradas diferenças significativas ($p=06669$), assim como para o vaso sanguíneo ($P = 0.0528$), (Figura 13d)

Figura 13 - Proporção citoplasmática, de capilar sinusoide, hepatócitos binucleados (%) e proporção de vaso sanguíneo, após a infecção aguda e crônica com *T. gondii*, comparando tempo/fase e infecção. Os dados são expressos como média \pm desvio padrão. (***, ****) indicam $P < 0,001$ e $P < 0,0001$, respectivamente

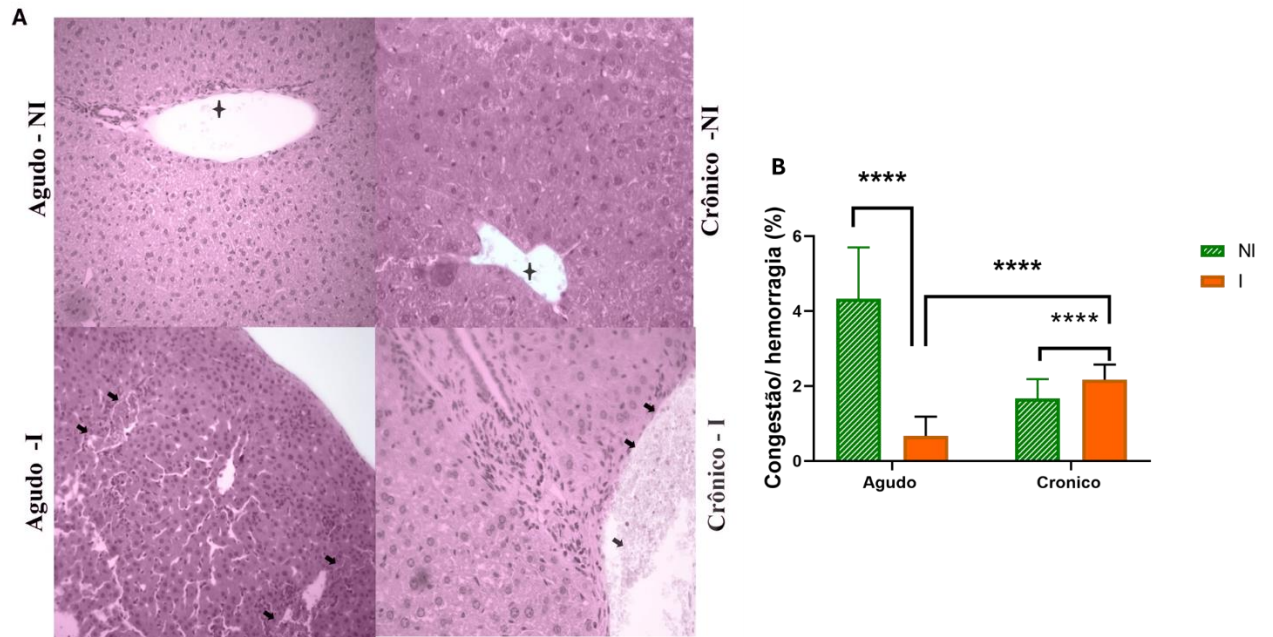


Fonte: elaboração própria, 2025.

6.6 HISTOPATOLOGIA HEPÁTICA

Nas análises histopatológicas foram investigados esteatose, fibrose, necrose e infiltrados inflamatórios, mas não foram observados nas imagens de lâminas processadas e analisadas. Foram encontrados congestão/ hemorragia, analisados de forma conjunta (Figura 14), inicialmente notou-se uma diminuição na fase aguda do grupo infectado ($p=0,004$), e depois aumento na fase crônica do grupo infectado ($p=0,004$), com interação entre os grupos infectados de ambas as fases ($p=0,004$).

Figura 14 - Congestão/ hemorragia (%), após a infecção aguda e crônica com *T. gondii*, comparando tempo/fase e infecção. Os dados são expressos como média \pm desvio padrão. (***) indica $P < 0,001$



Fonte: elaboração própria, 2025.

7 DISCUSSÃO

A toxoplasmose pode causar danos hepáticos em indivíduos com lesão hepática previa ou não. Embora o fígado não seja o principal órgão-alvo do parasito, diversos processos metabólicos e sistêmicos são afetados durante a infecção. Os resultados deste estudo indicam que a infecção por *Toxoplasma gondii* modulou parâmetros hepáticos de forma específicas, com a fase da infecção sendo um fator determinante para várias variáveis analisadas.

A ausência de alteração no peso corporal sugere que os efeitos da infecção foram localizados no fígado, sem impacto sistêmico significativo sobre o organismo. Esse cenário é semelhante a outras infecções hepáticas parasitárias, nas quais o órgão apresenta alterações morfológicas e funcionais sem refletir em perda de peso corporal (Costa *et al.*, 2019; Mpisana *et al.*, 2022; Hamel *et al.*, 2024).

Durante a fase aguda da infecção por *T. gondii*, observou-se diminuição do índice hepatossomático (IHS) e do conteúdo de água hepática. Sugerindo perda de massa funcional e possível desidratação tecidual, possivelmente decorrente de alterações metabólicas e inflamatórias iniciais no fígado. Já na fase crônica, os resultados indicaram aumento tanto do IHS quanto do conteúdo de água, o que pode refletir adaptações compensatórias do órgão frente ao estresse persistente, incluindo infiltração celular e retenção de líquidos, além de processos de remodelamento hepático. Esses achados corroboram dados de estudos anteriores que relatam variações metabólicas e histopatológicas ao longo das fases de infecção, evidenciando a complexa dinâmica entre lesão hepática, inflamação e resposta compensatória (El-Sayed *et al.*, 2016; Chen *et al.*, 2018; Xu *et al.*, 2019; Han *et al.*, 2023).

Em relação aos níveis de glicogênio hepático, não houve alteração significativa nos níveis de glicogênio, o que sugere que o metabolismo energético hepático foi preservado durante o período experimental. Isso indica que as reservas energéticas não foram consumidas de forma acelerada (Delavari *et al.*, 2017).

Na infecção crônica por *T. gondii*, a atividade da superóxido dismutase (SOD) não apresentou alterações significativas, possivelmente devido à manutenção de mecanismos antioxidantes basais ou à adaptação do organismo (Alajmi *et al.*, 2019; Nazarlu *et al.*, 2020; Mohammed *et al.*, 2020; Kunos *et al.*, 2022). Por outro lado, a CAT, que degrada H₂O₂ em água e oxigênio, apresentou aumento significativo na fase crônica, refletindo um mecanismo compensatório frente ao acúmulo de peróxido de hidrogênio e à necessidade de proteger os hepatócitos de lesão oxidativa adicional, destacando a complexa regulação e interação das

enzimas antioxidantes durante a infecção (Alanazi; Almohammed, 2022; Kwok *et al.*, 2003; Maral; Puget.; Michelson, 1997; Li *et al.*, 2016; Krishnan; Jeena; Kurcheti, 2021).

A GST apresentou diminuição significativo na fase aguda e interação com a infecção, sugerindo um papel central exaustão da resposta antioxidante frente ao quadro de dano e estresse oxidativo (Wróblewska *et al.*, 2023). Enquanto isso a capacidade antioxidante total (FRAP) também foi modulada exclusivamente pela fase, com aumento na fase crônica em relação à aguda, quando comparados controles e infectados, indicando adaptações fisiológicas relacionadas à progressão da infecção e controle de antioxidantes do indivíduo (Bahrami *et al.*, 2015).

Os resultados mostraram que os níveis de SOD (superóxido dismutase) e MDA (malondialdeído) permaneceram estáveis durante a infecção por *T. gondii*, indicando que o tecido hepático manteve seu equilíbrio redox e integridade tecidual, possivelmente devido à capacidade basal do sistema antioxidante de neutralizar radicais livres, em concordância com achados da literatura (Bahrami *et al.*, 2016; Paraboni *et al.*, 2022). Essa manutenção pode indicar mecanismos compensatórios ou adaptação ao estresse oxidativo (Kotepui *et al.*, 2023) merecendo investigações futuras para elucidar sua fisiopatologia.

A atividade das ATPases (Na^+/K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} e total) não sofreu alterações significativas, indicando a manutenção da homeostase iônica hepática, mesmo sob estresse metabólico. Esse achado sugere uma capacidade adaptativa das células hepáticas para preservar funções vitais durante a infecção (Pessoa *et al.*, 2019; Yang *et al.*, 2020).

Análises morfométricas mostraram aumento significativo do volume do citoplasma dos hepatócitos na fase aguda nos infectados, possivelmente relacionado a processos regenerativos e compensatórios de dano tecidual (Kosobokov; Dudoladova, 2024). Houve também aumento dos capilares sinusoidais em ambas as fases, indicando remodelação vascular característica da resposta hepática a lesões crônicas (Matsuo *et al.*, 2016; Gracia-Sancho *et al.*, 2021). A proporção de vasos sanguíneos não sofreu alteração significativa, sugerindo remodelamento leve ou incipiente. A binucleação hepatocitária não variou significativamente, sendo retirada a discussão extensiva sobre sua variação por não apresentar impacto relevante nos resultados (Lorenz *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2025).

A presença de congestão e/ou hemorragia hepática apresentou variação significativa ao longo da infecção, com redução observada na fase aguda e aumento na fase crônica, especialmente na interação entre os grupos infectados de ambas as fases. Esses resultados reforçam e refletem alterações hemodinâmicas e vasculares associadas à progressão da doença hepática, sendo comuns em quadros de insuficiência hepática aguda sobre crônica (Arroyo;

Moreau; Jalan, 2020). Na fase aguda, a diminuição da congestão e hemorragia pode indicar um estágio inicial de lesão vascular, enquanto o aumento na fase crônica sugere agravamento das disfunções microvasculares e alterações inflamatórias persistentes, favorecendo acúmulo de sangue e maior conteúdo de água (Arroyo; Moreau; Jalan, 2020; Khanam; Kottlilil, 2021).

Esteatose, fibrose e infiltrados inflamatórios não foram observados no fígado nas fases aguda e crônica, sendo que a literatura não registra esteatose hepática associada à infecção por esse parasita (Xie *et al.*, 2023). A ausência de fibrose provavelmente se deve ao curto período da fase crônica avaliada, insuficiente para o desenvolvimento dessa alteração, que é mais comum em órgãos como o coração, onde está associada à persistência do parasita e ativação de macrófagos (Aguiar *et al.*, 2024). A variação na intensidade e tipo de infiltrado inflamatório depende do órgão, fase da infecção e modelo experimental (Yao *et al.*, 2024). Na análise histopatológica, não foi observada necrose, embora tenham sido investigadas, reforçando que os danos hepáticos foram moderados, e possivelmente associados ao tempo de infecção crônica (Wanless; Shiota, 2004; Triantafyllou *et al.*, 2018).

Em um contexto clínico, os achados experimentais sugerem que a infecção por *Toxoplasma gondii* provoca alterações redox, morfométricas e histológicas no fígado que se correlacionam com disfunção hepática e risco de complicações, como elevação de transaminases, hepatomegalia e fibrose. Marcadores de estresse oxidativo, como MDA e GSH, indicam lesão tecidual e inflamação, enquanto modificações morfométricas e histológicas refletem a gravidade do comprometimento hepático, evidenciando a relação entre desequilíbrio oxidativo e dano estrutural. A ativação de vias antioxidantes, como Nrf2/HO-1, e a modulação de sinais inflamatórios (TLR4/NF- κ B) reforçam o potencial de estratégias terapêuticas direcionadas à proteção hepática. No entanto, a maioria dos dados disponíveis provém de modelos animais, evidenciando lacunas importantes na tradução desses achados para a prática clínica. Estudos longitudinais em humanos que integrem análises moleculares, histopatológicas e marcadores clínicos são essenciais para validar biomarcadores preditivos, guiar intervenções e aprimorar o prognóstico de pacientes infectados (He *et al.*, 2016a,b,c; Xu *et al.*, 2019; Lu *et al.*, 2020; Hafez *et al.*, 2021; Lu *et al.*, 2021; Szewczyk-Golec *et al.*, 2021; Babekir *et al.*, 2022; Han; Guan; Xu, 2023; Zou *et al.*, 2024b).

8 CONCLUSÃO

A infecção por *Toxoplasma gondii* promove alterações hepáticas específicas, moduladas pela fase da infecção, refletindo adaptações locais do órgão sem impacto sistêmico expressivo. Durante a fase aguda, observa-se redução do índice hepatossomático e do conteúdo de água hepática, enquanto na fase crônica há aumento dessas variáveis, sugerindo respostas compensatórias frente ao estresse persistente, como possível infiltração celular e retenção de líquidos. O fígado mantém sua homeostase metabólica, evidenciada pela preservação do peso corporal, glicogênio e atividade das ATPases. E apesar de apresentar alterações morfométricas, como remodelação vascular e modulação da atividade antioxidante, sua capacidade funcional não foi comprometida. Incluindo o aumento de catalase e GST na fase crônica, que só reforçam o papel antioxidante do organismo. A ausência de fibrose, esteatose, infiltrados inflamatórios e necrose indica que os danos hepáticos foram moderados, provavelmente relacionados ao curto período da fase crônica avaliada. Em um contexto clínico, esses achados sugerem que *T. gondii* pode induzir disfunção hepática moderada, com risco potencial de elevação de transaminases, hepatomegalia e alterações estruturais, enquanto mecanismos antioxidantes e adaptativos modulam o dano tecidual. A integração de análises redox, morfométricas e histológicas evidencia a complexa resposta hepática à infecção e aponta lacunas importantes para futuros estudos em humanos, necessários para validar biomarcadores, guiar intervenções terapêuticas e aprimorar o prognóstico de pacientes infectados.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAMSOHN, P. **Histologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. E-book.
- AEBI, H. Catalase *in vitro*. In: COLOWICK, S. P.; KAPLAN, N. O. (ed.). **Oxygen Radicals in Biological Systems**. New York: Academic Press, 1984. v. 105, p. 121-126. (Methods in Enzymology). DOI: [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(84\)05016-3](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(84)05016-3).
- AGUIAR, A. *et al.* Mastocytosis and intraepithelial lymphocytosis in the ileum and colon characterize chronic *Toxoplasma gondii* infection in mice. **Tissue & Cell**, [S. l.], v. 91, p. 102533, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tice.2024.102533>.
- AGUIRRE, A. A. *et al.* The One Health Approach to Toxoplasmosis: Epidemiology, Control, and Prevention Strategies. **EcoHealth**, [S. l.], v. 16, n. 2, p. 378-390, jun. 2019. DOI: 10.1007/s10393-019-01405-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30945159/>. Acesso em: 16 set. 2025.
- ALAJMI, R. A. *et al.* Anti-Toxoplasma activity of silver nanoparticles green synthesized with Phoenix dactylifera and Ziziphus spina-christi extracts which inhibits inflammation through liver regulation of cytokines in Balb/c mice. **Bioscience Reports**, London, v. 39, n. 5, p. BSR20190379, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20190379>.
- ALAMRI, Z. Z. The role of liver in metabolism: an updated review with physiological emphasis. **International Journal of Basic & Clinical Pharmacology**, Gujarat, v. 7, n. 11, p. 2271-2276, nov. 2018. DOI: 10.18203/2319-2003.ijbcp20184211. Disponível em: <https://www.ijbcp.com/index.php/ijbcp/article/view/2846>. Acesso em: 16 set. 2025.
- ALANAZI, A.; ALMOHAMMED, H. Therapeutic potential and safety of the *Cinnamomum zeylanicum* methanolic extract against chronic *Toxoplasma gondii* infection in mice. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [S. l.], v. 12, 2022. DOI: doi.org/10.3389/fcimb.2022.900046.
- ALMERÍA, S.; DUBEY, J. P. Foodborne transmission of *Toxoplasma gondii* infection in the last decade. An overview and update. **Food and Waterborne Parasitology**, v. 21, p. e00089, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fawpar.2020.e00089>.
- ARROYO, V.; MOREAU, R.; JALAN, R. Acute-on-Chronic Liver Failure. **The New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 382, n. 22, p. 2137-2145, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801238-3.65780-x>.
- BABEKIR, A. *et al.* The association of *Toxoplasma gondii* IgG and liver injury in US adults. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [S. l.], v. 19, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19127515>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/12/7515>. Acesso em: 16 set. 2025.
- BAGHDADI, H. *et al.* Linalool-zinc oxide nanocomposite controls *Toxoplasma gondii* infection through inhibiting inflammation, oxidative stress, and pathogenicity. **Journal of Basic Microbiology**, [S. l.], v. 64, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1002/jobm.202400039>.
- BAHRAMI, S. *et al.* Blood Levels of Oxidant/Antioxidant Parameters in Rats Infected with *Toxoplasma gondii*. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [S. l.], 2016. DOI:

<https://doi.org/10.1155/2016/8045969>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27746857/>. Acesso em: 16 set. 2025.

BARBOSA, B. F. et al. Susceptibility to Vertical Transmission of *Toxoplasma gondii* is Temporally Dependent on the Preconceptional Infection in *Calomys callosus*. **Placenta**, 2007.

BÍBLIA Sagrada. 50. ed. Petrópolis: Vozes, 2005.

BISIO, H.; SOLDATI-FAVRE, D. Signaling Cascades Governing Entry into and Exit from Host Cells by *Toxoplasma gondii*. **Annual Review of Microbiology**, San Mateo, v. 73, n. 1, p. 579-599, 8 set. 2019. DOI: 10.1146/annurev-micro-020518-120235. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31500539/>. Acesso em: 16 set. 2025.

BLADER, I. J.; COLEMAN, B. I.; CHEN, C. T.; GUBBELS, M. J. Lytic cycle of *Toxoplasma gondii*: 15 years later. **Annual Review of Microbiology**, v. 69, p. 463-485, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-091014-104100>.

BOUGDOUR, A. et al. Host Cell Subversion by *Toxoplasma* GRA16, an Exported Dense Granule Protein that Targets the Host Cell Nucleus and Alters Gene Expression. **Cell Host & Microbe**, [S. l.], v. 13, n. 4, p. 489-500, abr. 2013. Acesso em: 16 set. 2025.

CAMPBELL, I. Liver: metabolic functions. **Anaesthesia & Intensive Care Medicine**, v. 7, p. 51-54, 2006. DOI: 10.1383/ANES.2006.7.2.51. Acesso em: 16 set. 2025.

CHECKLEY, W. et al. A review of the global burden, novel diagnostics, therapeutics, and vaccine targets for cryptosporidium. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 15, n. 1, p. 85-94, jan. 2015. Acesso em: 16 set. 2025.

CHEN, Y. et al. Genome-Wide CRISPR/Cas9 Screen Identifies New Genes Critical for Defense Against Oxidant Stress in *Toxoplasma gondii*. **Frontiers in Microbiology**, [S. l.], v. 12, p. 1-12, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.670705>.

CLOUGH, B.; FRICKEL, E.-M. The *Toxoplasma* parasitophorous vacuole: an evolving host-parasite frontier. **Trends in Parasitology**, Maryland Heights, v. 33, n. 6, p. 473-488, 2017. DOI: 10.1016/j.pt.2017.02.007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28330745/>. Acesso em: 16 set. 2025.

COSTA, R. et al. Evaluation of losses in carcasses of cattle naturally infected with *Fasciola hepatica*: effects on weight by age range and on carcass quality parameters. **International Journal for Parasitology**, [S. l.], 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2019.06.005>.

DELAVARI, I. et al. Evaluation of local tissue oxidative stress and its possible involvement in the pathogenesis of toxoplasmosis in rats experimentally infected with *Toxoplasma gondii*. **Tropical Biomedicine**, [S. l.], v. 34, n. 3, p. 708-716, 2017.

DENKERS, E. Y.; GAZZINELLI, R. T. Regulation and Function of T-Cell-Mediated Immunity during *Toxoplasma gondii*. **Clinical Microbiology Reviews**, [S. l.], v. 11, n. 4, p. 569-588, out. 1998. DOI: 10.1128/CMR.11.4.569. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9767056/>. Acesso em: 16 set. 2025.

DIAS, F. C. R. *et al.* Exposure to *Pfaffia glomerata* causes oxidative stress and triggers hepatic changes. **Brazilian Journal of Biology**, São Carlos, v. 83, p. e271425, 2023. DOI: doi.org/10.1590/1519-6984.271425.

DUBEY, J. P. *et al.* Epidemiologic and Public Health Significance of *Toxoplasma gondii* Infections in Venison: 2009-2020. **The Journal of parasitology**, v. 107, n. 2, p. 309-319, 1 mar. 2021. DOI: 10.1645/20-162. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33886960/>. Acesso em: 16 set. 2025.

DUBEY, J. P. *et al.* *Toxoplasma gondii* infection in llama (*Lama glama*): acute visceral disseminated lesions, diagnosis, and development of tissue cysts. **The Journal of Parasitology**, [S. l.], v. 100, n. 3, p. 288-294, 2014b. DOI: 10.1645/13-427.1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24475973/>. Acesso em: 16 set. 2025.

ELGAWAD, H. A. *et al.* Biological evaluation of newly synthesized quinoline-based compound: activity against toxoplasmosis. **Experimental Parasitology**, 2019. DOI: 10.1016/j.exppara.2019.107756. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31494217/>. Acesso em: 16 set. 2025.

EL-SAYED, A.; *et al.* Hepatic inflammation: role of cytokines and immune response. **World Journal of Hepatology**, v. 8, n. 12, p. 607-614, 2016. DOI: <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i12.607>.

ENGIN, A. *et al.* Oxidative stress and tryptophan degradation pattern of acute *Toxoplasma gondii* infection in mice. **Parasitology Research**, [S. l.], v. 111, p. 1725-1730, 2012. DOI: doi.org/10.1007/s00436-012-3015-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22790966/>. Acesso em: 16 set. 2025.

FRÉNAL, K. *et al.* Plasticity between MyoC- and MyoA-Glideosomes: an example of functional compensation in *Toxoplasma gondii* invasion. **PLoS Pathogens**, [S. l.], v. 10, 2014. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004504.

GAO, B. Basic liver immunology. **Cellular & Molecular Immunology**, [S. l.], v. 13, p. 265-266, 2016. DOI: 10.1038/cmi.2016.09. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/cmi20169>. Acesso em: 16 set. 2025.

GE, X. *et al.* Redox-Sensitive High-Mobility Group Box-1 Isoforms Contribute to Liver Fibrosis Progression and Resolution in Mice. **Journal of Hepatology**, [S. l.], 2023. DOI: doi.org/10.1016/j.jhep.2023.11.005.

GRACIA-SANCHO, J.; VILAR, M.; COLLELL, A.; GARCÍA-PAGÁN, J. C. Vascular dysfunction in chronic liver disease: physiology, pathogenesis, and therapeutic perspectives. **Journal of Hepatology**, v. 75, n. 2, p. 464-479, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.03.029>.

GUANG-YI, S. CT manifestation of hepatic toxoplasmosis. **Chinese Journal of Radiology**, [S. l.], 2005.

GUSTAFSSON, K. *et al.* Detection of *T. gondii* in liver tissue using PAP technique. **Journal of Veterinary Medicine. Series B**, [S. l.], v. 35, n. 6, p. 402-407, 1988. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1439-0450.1988.tb00512.x>.

GUTTERIDGE, J. M. C.; HALLIWELL, B. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. **Trends in Biochemical Sciences**, v. 15, n. 4, p. 129–135, 1990. DOI: [https://doi.org/10.1016/0968-0004\(90\)90206-Q](https://doi.org/10.1016/0968-0004(90)90206-Q).

HABIG, W. H.; PABST, M. J.; JAKOBY, W. B. Glutathione S-transferases: the first enzymatic step in mercapturic acid formation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 249, n. 22, p. 7130-7139, 1974.

HAFEZ, E.; EBRAHIM, R.; BARAKAT, A. Evaluation of the oxidative stress in liver of mice vaccinated with gamma radiation-attenuated *Toxoplasma gondii*. **International Journal of Radiation Research**, [S. l.], v. 19, n. 2, p. 339-345, 2021. DOI: doi.org/10.18869/ACADPUB.IJRR.19.2.339. Disponível em: <https://ijrr.com/article-1-3657-en.html>. Acesso em: 16 set. 2025.

HAMEL, D. *et al.* Early stage *Fasciola hepatica* infection in growing cattle: impact on weight gain and liver weight determined in flukicide efficacy studies. **Parasitology Research**, [S. l.], v. 123, n. 7, p. 281, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00436-024-08305-y>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00436-024-08305-y>. Acesso em: 16 set. 2025.

HAN, C.; GUAN, L.; XU, L. Protective effect of luteoloside against *Toxoplasma gondii*-induced liver injury through inhibiting TLR4/NF- κ B and P2X7R/NLRP3 and enhancing Nrf2/HO-1 signaling pathway. **Parasitology Research**, [S. l.], v. 122, p. 1333-1342, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00436-023-07833-3>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00436-023-07833-3>. Acesso em: 16 set. 2025.

HE, J. *et al.* Proteomic profiling of mouse liver following acute *Toxoplasma gondii* infection. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 11, p. 1-17, 2016a. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152022>.

HE, J. *et al.* Transcriptomic analysis of mouse liver reveals a potential hepato-enteric pathogenic mechanism in acute *Toxoplasma gondii* infection. **Parasites & Vectors**, [S. l.], v. 9, 2016b.

HUNTER, C. A.; SIBLEY, L. D. Modulation of innate immunity by *Toxoplasma gondii* virulence effectors. **Nature Reviews Microbiology**, v. 10, n. 11, p. 766-778, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro2858>.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica: Texto e Atlas**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

KALANTARI, R. *et al.* A large-scale study on the seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection in humans in Iran. **Folia Parasitologica**, [S. l.], v. 70, 2023. DOI: <https://doi.org/10.14411/fp.2023.004>.

KARASAWA, A.; *et al.* A simple spectrophotometric assay for lipid peroxides in serum or plasma using thiobarbituric acid. **Clinica Chimica Acta**, v. 115, n. 1, p. 61-69, 1981.

KATO, K. Intracellular parasitism of *Toxoplasma gondii*. **Parasitology International**, [S. l.], v. 67, p. 288-296, 2018.

KHAN, K.; KHAN, W. Congenital toxoplasmosis: An overview of the neurological and ocular manifestations. **Parasitology International**, [S. l.], v. 67, n. 6, p. 715-721, dez. 2018. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383576917305548?via%3Dihub>. Acesso em: 16 set. 2025.

KHANAM, A.; KOTTILIL, S. Acute-on-Chronic Liver Failure: Pathophysiological Mechanisms and Management. **Frontiers in Medicine**, [S. l.], v. 8, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.752875>.

KOCHANOWSKY, J. A.; KOSHY, A. A. *Toxoplasma gondii*. **Current Biology**, [S. l.], v. 28, n. 14, p. R770-R771, jul. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960982218306717?via%3Dihub>. Acesso em: 16 set. 2025.

KOSOBOKOV, E.; DUDOLADOVA, T. Change in hepatocyte nuclear-cytoplasmic ratio at nontuberculosis mycobacteria infection against the background of immunomodulator action. **Veterinary Science Today**, [S. l.], 2024. DOI: <https://doi.org/10.29326/2304-196x-2024-13-4-382-386>. Disponível em: <https://veterinary.arriah.ru/jour/article/view/873>. Acesso em: 16 set. 2025.

KOTEPUI, K. *et al.* Association between Plasmodium Infection and Nitric Oxide Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Antioxidants**, [S. l.], v. 12, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12101868>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/12/10/1868>. Acesso em: 16 set. 2025.

KRISHNAN, R.; JEENA, K.; KURCHETI, P. Nervous necrosis virus-induced oxidative imbalance and host-associated antioxidant response in Asian seabass brain. **Aquaculture**, [S. l.], v. 531, p. 735809, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2020.735809>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004484862030212X?via%3Dihub>. Acesso em: 16 set. 2025.

KUMAR, A. *et al.* Structural and regulatory insights into the glideosome-associated connector from *Toxoplasma gondii*. **eLife**, [S. l.], v. 12, 2023. DOI: 10.1101/2023.01.23.525158. Disponível em: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.01.23.525158v1>. Acesso em: 16 set. 2025.

KUNOS, V. *et al.* The Stimulation of Superoxide Dismutase Enzyme Activity and Its Relation with the *Pyrenophora teres* f. *teres* Infection in Different Barley Genotypes. **Sustainability**, [S. l.], 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/su14052597>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2071-1050/14/5/2597>. Acesso em: 16 set. 2025.

KWOK, L. *et al.* The antioxidant systems in *Toxoplasma gondii* and the role of cytosolic catalase in defence against oxidative injury. **Molecular Microbiology**, [S. l.], v. 51, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2003.03823.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2958.2003.03823.x>. Acesso em: 16 set. 2025.

LI, Y.; *et al.* Role of oxidative stress and hepatocyte apoptosis in liver fibrosis. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 12, n. 2, p. 1239-1243, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3422>.

LIMA, C. V. D. *et al.* *Toxoplasma gondii* in invasive animals on the Island of Fernando de Noronha in Brazil: Molecular characterization and mouse virulence studies of new genotypes.

Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases, [S. l.], v. 67, p. 101347, dez. 2019. DOI: 10.1016/j.cimid.2019.101347. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31546127/>. Acesso em: 16 set. 2025.

LORENZ, L. *et al.* Mechanosensing by $\beta 1$ integrin induces angiocrine signals for liver growth and survival. **Nature**, v. 562, p. 128-132, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0522-3>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41586-018-0522-3>. Acesso em: 16 set. 2025.

LORENZI, H. *et al.* Local admixture of amplified and diversified secreted pathogenesis determinants shapes mosaic *Toxoplasma gondii* genomes. **Nature Communications**, v. 7, p. 10147, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms10147>.

LOWRY, O. H. *et al.* Protein measurement with the Folin phenol reagent. **Journal of Biological Chemistry**, [S. l.], v. 193, p. 265-275, 1951. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14907713/>. Acesso em: 16 set. 2025.

LU, J. *et al.* Resveratrol modulates *Toxoplasma gondii* infection induced liver injury by intervening in the HMGB1/TLR4/NF- κ B signaling pathway. **European Journal of Pharmacology**, v. 174497, p. 1-11, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174497>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299921006518?via%3Dihub>. Acesso em: 16 set. 2025.

LU, Y. *et al.* Arctigenin exhibits hepatoprotective activity in *Toxoplasma gondii*-infected host through HMGB1/TLR4/NF- κ B pathway. **International Immunopharmacology**, [S. l.], v. 84, p. 106539, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106539>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576920308626?via%3Dihub>. Acesso em: 16 set. 2025.

LUFT, B. J.; REMINGTON, J. S. Toxoplasmic Encephalitis in AIDS. **Clinical Infectious Diseases**, [S. l.], v. 15, n. 2, p. 211-222, 1 ago. 1992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1520757/>. Acesso em: 16 set. 2025.

MALARKEY, D. *et al.* New insights into functional aspects of liver morphology. **Toxicologic Pathology**, [S. l.], v. 33, p. 27-34, 2005. DOI: 10.1080/01926230590881826. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15805053/>. Acesso em: 16 set. 2025.

MAO, F. *et al.* Seroprevalence and risk factors of *Toxoplasma gondii* infection among high-risk populations in Jiangsu Province, Eastern China. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [S. l.], v. 11, p. 783654, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34778115/>. Acesso em: 16 set. 2025.

MARAL, J.; PUGET, K.; MICHELSON, A. Estudo comparativo dos níveis de superóxido dismutase, catalase e glutatona peroxidase em eritrócitos de diferentes animais. **Communications in Biochemical and Biophysical Research**, [S. l.], v. 77, n. 4, p. 1525-1535, 1977. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(77\)80151-4](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(77)80151-4). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X77801514?via%3Dihub>. Acesso em: 16 set. 2025.

- MATSUO, Y.; et al. Hepatic oxidative stress and inflammation in diet-induced steatohepatitis: involvement of aldose reductase. **Hepatology Research**, v. 46, n. 2, p. 174-183, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1111/hepr.12593>.
- MAYORAL, R.; SHAMAMIAN, P.; WEISS, R. H. The role of autophagy in liver disease. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 318, n. 2, p. G161–G172, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00284.2019>.
- MCAULEY, J. B. Toxoplasmosis in Children. **Pediatric Infectious Disease Journal**, [S. l.], v. 27, n. 2, p. 161-162, fev. 2008.
- MELO, E. M. *et al.* Toxoplasmose felina: revisão de literatura. **Revista ft**, [S. l.], p. 43-44, 20 out. 2024. DOI: 10.69849/revistaft/pa10202410201943. Disponível em: <https://revistaft.com.br/toxoplasmose-felina-revisao-de-literatura/>. Acesso em: 16 set. 2025.
- MERCER, H. L.; et al. Innate and adaptive immune responses to liver injury. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 1, p. 25-39, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0180-7>.
- MIRANDA, K. *et al.* Characterization of a novel organelle in *Toxoplasma gondii* with similar composition and function to the plant vacuole: *Toxoplasma gondii* plant-like vacuole. **Molecular Microbiology**, [S. l.], v. 76, n. 6, p. 1358-1375, 14 abr. 2010. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2010.07165.x. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2907454/>. Acesso em: 16 set. 2025.
- MOHAMMED, F. F.; et al. Pathogenesis of liver fibrosis: role of apoptosis, inflammation and oxidative stress. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 24, p. 9551, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21249551>.
- MOSCATELLI, M.; et al. Oxidative stress and liver injury: mechanisms and biomarkers. **Free Radical Research**, v. 40, n. 6, p. 585-593, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1080/10715760600628045>.
- MPISANA, Z. *et al.* Body condition scores, fluke intensity, liver pathology, and carcass quality of different dairy cattle genotypes infected with *Fasciola* species at high throughput abattoirs in South Africa. **Parasitology Research**, [S. l.], v. 121, p. 1671-1682, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00436-022-07504-9>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00436-022-07504-9>. Acesso em: 16 set. 2025.
- MUÑOZ-ZANZI, C.; et al. Epidemiology of *Toxoplasma gondii* in humans and animals in South America. **Parasite Epidemiology and Control**, v. 1, n. 3, p. 177-190, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.parepi.2016.05.001>.
- NAZARLU, Z. *et al.* *Toxoplasma gondii*: A possible inducer of oxidative stress in reproductive system of male rats. **Iranian Journal of Parasitology**, [S. l.], v. 15, p. 521-529, 2020. DOI: <https://doi.org/10.18502/ijpa.v15i4.4857>.
- PARABONI, M. *et al.* Comparative study of oxidative stress and antioxidative markers in patients infected with *Toxoplasma gondii*. **Parasitology International**, [S. l.], 102645, 2022. DOI: <https://doi.org/10.2139/ssrn.4172920>. Disponível em: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4172920. Acesso em: 16 set. 2025.

PAVINI, C. C. B. *et al.* *Toxoplasma gondii* infection, congenital toxoplasmosis, toxoplasmic retinochoroiditis and neurotoxoplasmosis: an overview. **Revista Saúde & Diversidade**, Boa Vista, v. 1, n. 1, p. 53-58, 30 mar. 2017. Disponível em: <https://revista.ufr.br/hd/article/view/7462>. Acesso em: 16 set. 2025.

PAWEŁCZYK, A. *et al.* Seronegative Infection with *Toxoplasma gondii* in Asymptomatic Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Infected Patients and in Blood Donors. **Journal of Clinical Medicine**, [S. l.], v. 11, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11030638>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/3/638>. Acesso em: 16 set. 2025.

PESSOA, C. *et al.* ATP6V0d2 controls Leishmania parasitophorous vacuole biogenesis via cholesterol homeostasis. **PLoS Pathogens**, [S. l.], v. 15, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007834>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1007834>. Acesso em: 16 set. 2025.

PIFER, R.; YAROVINSKY, F. Innate responses to *Toxoplasma gondii* in mice and humans. **Trends in Parasitology**, v. 27, n. 9, p. 388-393, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pt.2011.03.009>.

PITTMAN, K.; KNOLL, L. Long-Term Relationships: the Complicated Interplay between the Host and the Developmental Stages of *Toxoplasma gondii* during Acute and Chronic Infections. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, [S. l.], v. 79, p. 387-401, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1128/MMBR.00027-15>. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/membr.00027-15>. Acesso em: 16 set. 2025.

RAHMAN, T.; GULSHAN, J.; RAHMAN, A. Impact of *Toxoplasma gondii* infection on human health. **Bioresearch Communications**, [S. l.], 2021. DOI: <https://doi.org/10.3329/brc.v8i1.57049>. Disponível em: <https://www.banglajol.info/index.php/BRC/article/view/57049>. Acesso em: 16 set. 2025.

RICART-JANÉ, D. *et al.* Improved sample preparation for a correct determination of malondialdehyde in biological samples. **Clinica Chimica Acta**, [S. l.], v. 326, p. 59-68, 2002. DOI: [10.1007/BF02537094](https://doi.org/10.1007/BF02537094). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8139400/>. Acesso em: 16 set. 2025.

RICO-TORRES, C. P. *et al.* First isolation of *Toxoplasma gondii* from cats of Colima, Mexico: tissue distribution and genetic characterization. **Veterinary Parasitology**, [S. l.], v. 209, n. 1-2, p. 125-128, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25737051/>. Acesso em: 16 set. 2025.

ROBERT-GANGNEUX, F.; DARDE, M. L. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. **Clinical Microbiology Reviews**, [S. l.], v. 25, n. 2, p. 264-296, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.05013-11>. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/cmr.05013-11>. Acesso em: 16 set. 2025.

ROSS, M. H.; PAWLINA, W. ROSS. **Ross**: Histologia: Texto e Atlas: correlações com biologia celular e molecular. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

ROUATBI, M. *et al.* *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis in North Africa: a review. **Parasite**, [S. l.], v. 26, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1051/parasite/2019006>.

Disponível em: https://www.parasite-journal.org/articles/parasite/full_html/2019/01/parasite180115/parasite180115.html. Acesso em: 16 set. 2025.

SANCHEZ, S.; BESTEIRO, S. The pathogenicity and virulence of *Toxoplasma gondii*. **Virulence**, [S. l.], v. 12, p. 3095-3114, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.2012346>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21505594.2021.2012346>. Acesso em: 16 set. 2025.

SHARMA, P. N. *et al.* Human liver morphology: anatomical study about the external aspects. **Medico-Legal Update**, [S. l.], v. 21, n. 1, jan./mar. 2021. DOI: 10.37506/MLU.V21I1.2410. Disponível em: <https://ijop.net/index.php/mlu/article/view/2410>. Acesso em: 16 set. 2025.

SIDDIQUI, R. A. *et al.* Attenuation of doxorubicin-induced cardiac toxicity by monoHER in rats. **Toxicology**, [S. l.], v. 208, n. 1, p. 1-10, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.11.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X04006043?via%3Dihub>. Acesso em: 16 set. 2025.

SMITH, N. C. *et al.* Control of human toxoplasmosis. **International Journal for Parasitology**, [S. l.], v. 51, n. 2-3, p. 95-121, fev. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33347832/>. Acesso em: 16 set. 2025.

SRIVASTAVA, S.; KHAN, A. Morphological and histological variations in livers and its embryological correlation. **Indian Journal of Clinical Anatomy and Physiology**, [S. l.], v. 7, p. 98-103, 2020. DOI: 10.18231/j.ijcap.2020.021. Disponível em: <https://ijcap.org/archive/volume/7/issue/1/article/22728#article>. Acesso em: 16 set. 2025.

STURGE, C. R.; YAROVINSKY, F. Complex Immune Cell Interplay in the Gamma Interferon Response during *Toxoplasma gondii* Infection. **Infection and Immunity**, [S. l.], v. 82, n. 8, p. 3090-3097, ago. 2014. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4136216/>. Acesso em: 16 set. 2025.

SZEWCZYK-GOLEC, K. *et al.* Oxidative stress as a possible target in the treatment of toxoplasmosis: perspectives and ambiguities. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 22, n. 11, p. 5705, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22115705>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/11/5705>. Acesso em: 16 set. 2025.

TAMMA, P. *Toxoplasmosis*. **Pediatrics In Review**, [S. l.], v. 28, n. 12, p. 470-471, 1º dez. 2007. Disponível em: <https://publications.aap.org/pediatricsinreview/article-abstract/28/12/470/34610/Toxoplasmosis?redirectedFrom=fulltext>. Acesso em: 16 set. 2025.

TREFTS, E.; GANNON, M.; WASSERMAN, D. H. *The liver*. **Current Biology**, [S. l.], v. 28, n. 19, p. R1151-R1157, 2018. DOI: doi.org/10.1016/j.cub.2017.09.019.

TRIANAFYLLOU, E.; *et al.* The role of macrophages in liver fibrosis: pathogenesis and therapeutic implications. **Hepatology**, v. 68, n. 5, p. 2067-2079, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.30089>.

TÜRKOĞLU, Ş. *et al.* Acute toxoplasmosis and antioxidant levels in the liver, kidney and brain of rats. **Annals of Parasitology**, [S. l.], v. 64, n. 3, p. 241-247, 2018. DOI: <https://doi.org/10.17420/ap6403.159>.

WALDMAN, Benjamin S. *et al.* Identification of a Master Regulator of Differentiation in *Toxoplasma*. **Cell**, [S. l.], v. 180, n. 2, p. 359-372.e16, jan. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31955846/>. Acesso em: 16 set. 2025.

WANG, Y. *et al.* Protective effects of ZIP8 on *Toxoplasma gondii*-induced acute hepatocyte injury in mice. **Acta Tropica**, [S. l.], v. 232, p. 106629, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2022.106629>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X22003217?via%3Dihub>. Acesso em: 16 set. 2025.

WANLESS, I. R.; SHIOTA, K. The pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver: roles of vascular alterations and angiogenesis. **Hepatology**, v. 39, n. 4, p. 1189-1201, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.20170>.

WEITBERG, A. *et al.* Acute granulomatous hepatitis and acquired toxoplasmosis. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 300, n. 19, p. 1093-1096, 1979.

WRÓBLEWSKA, J. *et al.* The Role of Glutathione in Selected Viral Diseases. **Antioxidants**, [S. l.], v. 12, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12071325>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37507865/>. Acesso em: 16 set. 2025.

XIE *et al.* *Toxoplasma gondii* Reactivation Aggravating Cardiac Function Impairment in Mice. **Pathogens**, [S. l.], v. 12, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens12081025>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37623985/>. Acesso em: 16 set. 2025.

XU, L. *et al.* The polysaccharide from *Inonotus obliquus* protects mice from *Toxoplasma gondii*-induced liver injury. **International Journal of Biological Macromolecules**, [S. l.], v. 125, p. 1-8, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.11.114>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813018338819?via%3Dihub>. Acesso em: 16 set. 2025.

YAHIA, S. *et al.* Histopathological, immunohistochemical and biochemical studies of murine hepatosplenic tissues affected by chronic toxoplasmosis. **Journal of Parasitology Research**, [S. l.], v. 2022, p. 1-13, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/2165205>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2022/2165205>. Acesso em: 16 set. 2025.

YANG, L.; *et al.* Oxidative stress and liver disease: mechanisms and therapy. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2020, p. 1-15, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/3018137>.

YAO, L. *et al.* *Toxoplasma gondii* Type-I ROP18 Targeting Human E3 Ligase TRIM21 for Immune Escape. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, [S. l.], v. 9, p. 685913, 26 maio 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/cell-and-developmental-biology/articles/10.3389/fcell.2021.685913/full>. Acesso em: 16 set. 2025.

YAO, Y.; SHI, T.; SHU, P.; ZHANG, Y.; GU, H. *Toxoplasma gondii* infection and brain inflammation: A two-sample mendelian randomization analysis. **Heliyon**, [S. l.], v. 10, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24228>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844024002597?via%3Dihub>. Acesso em: 16 set. 2025.

YUAN, F. *et al.* Kupffer cells in immune activation and tolerance toward HBV/HCV infection. **Advances in Clinical and Experimental Medicine: official organ Wroclaw Medical University**, [S. l.], v. 26, n. 4, p. 739-745, 2017. DOI: 10.17219/acem/62759. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28691411/>. Acesso em: 16 set. 2025.

YUAN, Weifeng *et al.* Tylvalosin demonstrates anti-parasitic activity and protects mice from acute toxoplasmosis. **Life sciences**, v. 294, p. 120373, 1 abr. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35123999/>. Acesso em: 16 set. 2025.

ZHANG, Y. *et al.* Paracancerous binuclear hepatocytes assessed by computer program is a novel biomarker for short term recurrence of hepatocellular carcinoma after surgery. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 15, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-90004-4>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-025-90004-4>. Acesso em: 17 set. 2025.

ZHANG, Y.; ZHAO, J.; LI, Z. The role of hepatic stellate cells in liver fibrosis. **Liver Research and Therapy**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 15-23, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2025.1497095/full>. Acesso em: 16 set. 2025.

ZHOU, J. *et al.* Coixol mitigates *Toxoplasma gondii* infection-induced liver injury by inhibiting the *Toxoplasma gondii* HSP70/TLR4/NF- κ B signaling pathway in hepatic macrophages. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 118694, p. 1-11, 2024a. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118694>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874124009930?via%3Dihub>. Acesso em: 16 set. 2025.

ZHOU, P. *et al.* *Toxoplasma gondii* infection in humans in China. **Parasites & Vectors**, [S. l.], v. 4, p. 165, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1186/1756-3305-4-165>. Disponível em: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-3305-4-165>. Acesso em: 16 set. 2025.

ZOU, Y. *et al.* CircRNA and miRNA expression analysis in livers of mice with *Toxoplasma gondii* infection. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [S. l.], v. 12, p. 1037586, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1037586>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2022.1037586/full>. Acesso em: 16 set. 2025.

ZOU, Y. *et al.* Transcriptomic profiling of long non-coding RNAs and messenger RNAs in the liver of mice during *Toxoplasma gondii* infection. **Parasites & Vectors**, [S. l.], v. 17, 2024b. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13071-023-06053-z>. Disponível em: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-023-06053-z>. Acesso em: 16 set. 2025.

ANEXO A – Parecer técnico



Universidade Federal do Triângulo Mineiro
 Comissão de Ética no Uso de Animais
 R. Conde Prados, nº 191 - Bairro Abadia Uberaba/MG CEP 38025-260
 (34) 3700-6802 E-mail: ceua@uftm.edu.br

Uberaba, 04 de agosto de 2023

PARECER Nº 18/2023/CEUA/PROPPG
PROCESSO Nº 23085.008049/2023-18
INTERESSADO: ANGELICA DE OLIVEIRA GOMES
ASSUNTO: **Parecer técnico: Avaliação do possível efeito imunomodulador da inulina na infecção intestinal por *Toxoplasma gondii* em camundongos C57BL/6**

Certificamos que a proposta intitulada "**Avaliação do possível efeito imunomodulador da inulina na infecção intestinal por *Toxoplasma gondii* em camundongos C57BL/6**", registrada com o **23085.008049/2023-18**, sob a responsabilidade de Angelica de Oliveira Gomes - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794 de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle e Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, em reunião de **04-08-2023**. Foi também decidido pela Comissão, a necessidade de acompanhamento dos animais infectados com a cepa ME-49 de *Toxoplasma gondii* por médico veterinário da instituição para auxiliar na avaliação dos parâmetros a fim de ajudar na detecção precoce de dor ou distresse e definição de pontos para uma intervenção humanitária visando prevenir ou aliviar sofrimentos desnecessários. Apesar de a responsável ter apresentado um protocolo adequado para avaliar a severidade das comorbidades, a Comissão entendeu que a participação de um médico veterinário nas etapas iniciais e a confecção de um relatório a esta Comissão ajudarão neste processo. Assim, solicita-se que, após o desenvolvimento das etapas iniciais deste projeto, após observado os efeitos nos animais na fase aguda e crônica da doença e correlações com os métodos propostos com os animais, seja enviado a esta Comissão um resumo pelo pesquisador responsável. Nesse resumo, a partir das observações da equipe e interação com o médico veterinário poderá ser atestado que o método, como proposto, foi adequado ou passou ou passará por adequações. Esse relatório (único) se aplica ao primeiro projeto de pesquisa aprovado com esta metodologia que foi desenvolvido, não se aplicando a todos os projetos que compartilham esta metodologia.

Finalidade	() Ensino (x) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	04/08/2023 à 31/12/2026
Espécie/Linhagem/Raça	Camundongo isogênico C57BL/6
Nº de animais	92
Peso/idade	20-25 g/ 8-10 semanas

Gênero	80 Machos/12 Fêmeas
Origem	Biotério Central da UFTM

ALDO ROGELIS AQUILES RODRIGUES
Coordenador da CEUA



Documento assinado eletronicamente por **ALDO ROGELIS AQUILES RODRIGUES, Coordenador(a) da Comissão de Ética no Uso de Animais**, em 07/08/2023, às 10:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#) e no art. 34 da [Portaria Reitoria/UFTM nº 165, de 16 de junho de 2023](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufm.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1057148** e o código CRC **9E8A2114**.