

Cepas atípicas de *Toxoplasma gondii* e seu impacto no desenvolvimento da toxoplasmose

Atypical strains of *Toxoplasma gondii* and its impact on development of toxoplasmosis

Cepas atípicas de *Toxoplasma gondii* y su impacto en el desarrollo de la toxoplasmosis

Recebido: 03/01/2023 | Revisado: 11/01/2023 | Aceitado: 12/01/2023 | Publicado: 13/01/2023

Giulia Caroline Dantas Vieira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6812-5764>

Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil

E-mail: giuliacdv@outlook.com

Érica dos Santos Martins Duarte

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0925-6953>

Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil

E-mail: emartinsduarte@gmail.com

Resumo

O presente artigo tem como objetivo por esclarecer a estrutura populacional de cepas de *T. gondii* e seus padrões de virulência, a caracterização das cepas atípicas, bem como abordar sobre as alterações e complicações relacionadas às cepas de *T. gondii*. Foram selecionadas 59 referências nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola datadas entre os anos de 1992 e 2021 a partir das bases de pesquisa PubMed, SciELO, Elsevier, ScienceDirect e Google Acadêmico, utilizando-se das palavras-chave *Toxoplasma gondii*, Genotipagem e Toxoplasmose de forma única ou combinada. O *T. gondii* possui um ciclo de vida com reprodução sexuada bem definido que ocorre na natureza mais raramente em países da América do Norte e Europa. Baseando-se em cepas isoladas nessas regiões, a população de *T. gondii* foi diferenciada em três linhagens clonais, implicando em uma baixa diversidade genética. Apesar do padrão genotípico observado, a América do Sul, especialmente o Brasil, tem apresentado a existência de uma maior variabilidade genética, caracterizando cepas de genótipo não clonal denominadas atípicas. A existência dessas cepas pode estar associada a ampla distribuição geográfica, fauna e recombinação de cepas clonais através do ciclo sexuado nos felinos. Mesmo que ainda não haja uma correlação bem definida entre virulência dos isolados com a sintomatologia apresentada pelos pacientes com toxoplasmose, sabe-se que estes apresentam uma maior gravidade da doença quando comparados as infecções nos países da Europa e América do Norte, apontando uma possível relação entre o polimorfismo genético das cepas de *T. gondii* com a patogenia da toxoplasmose.

Palavras-chave: *Toxoplasma gondii*; Genotipagem; Toxoplasmose.

Abstract

This article aims to clarify the population structure of *T. gondii* strains, their virulence patterns, and the characterization of atypical strains addressing changes and complications related to *T. gondii* strains. Fifty-nine references in Portuguese, English, and Spanish from 1992 to 2021 were selected from the research bases PubMed, SciELO, Elsevier, ScienceDirect, and Google Scholar, using the keywords *Toxoplasma gondii*, Genotyping, and toxoplasmosis alone or in a combined form. *T. gondii* has a life cycle with well-defined sexual reproduction that occurs in nature more rarely in countries of North America and Europe. Based on strains isolated in these regions, the population of *T. gondii* was differentiated into three clonal lineages, implying a low genetic diversity. Despite the observed genotypic pattern, South America, especially Brazil, has shown the existence of a higher genetic variability, characterizing non-clonal genotype strains called atypical. The presence of these strains may be associated with the wide geographic distribution, fauna, and recombination of clonal strains through the sexual cycle in the feline. The correlation between the virulence of the Brazilian strains and the symptoms presented by patients with toxoplasmosis is not well-defined yet. However, these patients show a greater severity of the disease compared to infections in European and North American countries, pointing to a possible relationship between the genetic polymorphism of *T. gondii* strains with the pathogenesis of toxoplasmosis.

Keywords: *Toxoplasma gondii*; Genotyping; Toxoplasmosis.

Resumen

El propósito de este artículo es aclarar la estructura poblacional de las cepas de *T. gondii* y sus patrones de virulencia, la caracterización de las cepas atípicas, así como abordar los cambios y complicaciones relacionados con las cepas de *T. gondii*. Se seleccionaron 59 referencias en portugués, inglés y español con fechas entre 1992 y 2021 de las bases de investigación PubMed, SciELO, Elsevier, ScienceDirect y Google Académico, utilizando las palabras clave

Toxoplasma gondii, Genotipificación y Toxoplasmosis de forma única o combinada. *T. gondii* tiene un ciclo de vida con reproducción sexual bien definida que ocurre más raramente en países de América del Norte y Europa. De esa forma, las cepas aisladas en estas regiones, la población de *T. gondii* se diferenció en tres linajes clonales, lo que implica una baja diversidad genética. A pesar del patrón genotípico observado, América del Sur ha mostrado la existencia de una mayor variabilidad genética, caracterizando cepas de genotipo no clonal atípicas. La existencia de estas cepas puede estar asociada con la amplia distribución geográfica, la fauna y la recombinación de cepas clonales a lo largo del ciclo sexual en felinos. Si bien aún no existe una correlación bien definida entre la virulencia de los aislados y los síntomas que presentan los pacientes con toxoplasmosis, se sabe que estos pacientes presentan una mayor gravedad de la enfermedad en comparación con las infecciones en países europeos y norteamericanos, lo que apunta a una posible relación entre el polimorfismo genético con la patogenia de la toxoplasmosis.

Palabras clave: *Toxoplasma gondii*; Genotipificación; Toxoplasmosis.

1. Introdução

Toxoplasma gondii (Nicolle & Manceaux, 1908) é um protozoário intracelular obrigatório pertencente ao filo Apicomplexa, classe Conoidasida, sub-classe Coccidia, ordem Eucoccidiida, sub-ordem Eimeriina, família Sarcocystidae e sub-família Toxoplasmatinae (Adl et al., 2012). Este protozoário é responsável por causar a toxoplasmose e possui uma vasta distribuição geográfica (Monteiro et al., 2019).

A quimioterapia anti-*Toxoplasma* é composta por diversos fármacos que podem ser utilizados de forma isolada ou associados entre si. São eles: Sulfadiazina (SDZ), Pirimetamina (PYR), Sulfametoxazol (SMT), Trimetoprim (TMP), Clindamicina (CLN), Espiramicina e Atovaquona (ATV) (Vommaro, et al., 2014). Atualmente, o tratamento padrão-ouro consiste na combinação de SDZ e PYR, também podendo utilizar a associação de SMT e TMP, CLN e Espiramicina, ambos apresentando um efeito sinérgico que afeta a replicação da forma taquizoíta do *T. gondii*, sendo ATV o único fármaco com efeito parcial sob a fase crônica da doença (Alday & Doggett, 2017; Chorlton, 2019).

Falhas no tratamento da toxoplasmose devido resistência à medicamentos já foram relatadas na literatura (Aspinall et al., 2002). Pesquisadores apontam que a diversidade genética entre cepas oriundas da América do Sul pode estar associada a uma maior virulência e diferenças no padrão de suscetibilidade ao tratamento (de Lima Bessa et al., 2021).

O surgimento de cepas resistentes e com padrões de suscetibilidade variada causa preocupação quanto as perspectivas de tratamentos eficientes (Montazeri et al., 2018). Este fato contribui com o aumento da necessidade de pesquisas a respeito do comportamento de cepas atípicas, bem como seu entendimento, além da precisão de novos estudos em busca de tratamentos alternativos e compreensão da suscetibilidade e resistência dos fármacos utilizados atualmente frente as cepas atípicas.

Posto isso, o objetivo do presente artigo tem por esclarecer a respeito da estrutura populacional de cepas de *T. gondii* e seus padrões de virulência enfatizando a caracterização das cepas atípicas, bem como abordar sobre as alterações e complicações relacionadas a infecção por cepas típicas e atípicas de *T. gondii*.

2. Metodologia

A presente revisão de literatura foi realizada pelo método narrativo, no qual aborda o tema a ser explorado a partir de pesquisas publicadas, como artigos científicos, em bases de dados. A revisão narrativa desenvolve-se a partir da subjetividade e criticidade dos autores de forma qualitativa, nos quais os critérios recorridos para a seleção dos estudos utilizados não seguem buscas sistemáticas (Bernardo; et al., 2004; Cordeiro et al., 2007; Ribeiro, 2014).

O desenvolvimento da pesquisa iniciou a partir da escolha do tema proposto, seguido da pesquisa de estudos em fontes científicas seguras a respeito do tema escolhido e realização de uma leitura ativa e análise crítica dos materiais para a realização da escrita desta revisão bibliográfica como proposto por Mota de Sousa et al. (2018). As revisões narrativas colaboram para um debate a cerca de um tema de maneira que haja a disseminação e atualização do conhecimento em um curto período de tempo e espaço (Ercole et al., 2014).

Dessa forma, a fim de discutir a respeito das cepas atípicas de *Toxoplasma gondii* e seu impacto no desenvolvimento da toxoplasmose foi realizada uma revisão narrativa a partir da seleção de 59 referências nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola datadas entre os anos de 1992 e 2021. Os materiais foram selecionados a partir das bases de pesquisa PubMed, SciELO, Elsevier, ScienceDirect e Google Acadêmico utilizando-se das palavras-chave *Toxoplasma gondii*, Genotipagem e Toxoplasmose de forma única ou combinada a fim de caracterizar e explorar de forma mais completa o assunto pretendido neste estudo.

3. Resultados e Discussão

3.1 Ciclo biológico do *T. gondii*

Existem três formas infectantes do *T. gondii* que participam do ciclo biológico: os oocistos, bradizoítos e taquizoítos (Dubey, 2008). A transmissão da toxoplasmose ocorre através da ingestão de alimentos, como verduras e legumes, e água contaminada contendo oocistos. Além disso, pode ocorrer transmissão através da ingestão de cistos contendo bradizoítos presentes na carne crua ou mal-passada. Uma outra forma de transmissão é por meio dos taquizoítos pela via transplacentária, transfusões sanguíneas e contato com secreções (Walcher et al., 2017; Montazeri et al., 2018; Torres-Castro et al., 2019).

O ciclo biológico do *T. gondii* é heteróxico, constituído por dois hospedeiros (definitivo e intermediário) apresentando diferentes fases de desenvolvimento do parasito, sendo estas sexuada e assexuada. A fase sexuada ocorre nas células epiteliais do intestino delgado de felinos, como o gato doméstico, que consistem no hospedeiro definitivo do parasito. Após a ingestão de cistos ou oocistos por esses hospedeiros, há a liberação de bradizoítos e esporozoítos, respectivamente, que infectam o epitélio intestinal desses felinos e se multiplicam por merogonia, originando 5 tipos de merozoítos (Dubey, 2010). Ao final da merogonia, o rompimento da célula infectada libera o merozoíto tipo E que, ao infectar novas células, irão se diferenciar em gametócitos para a posterior formação dos gametas e produção de zigotos que darão origem a novos oocistos. Estes são liberados nas fezes dos felídeos, permanecendo viáveis no meio ambiente de 12 a 18 meses, e contribuem diretamente para disseminação do parasito para outros hospedeiros definitivos ou intermediários (Rorman et al., 2006).

A fase assexuada ocorre tanto nos hospedeiros intermediários como nos definitivos e é iniciada a partir da ingestão das formas evolutivas infectantes. Os oocistos ou cistos teciduais, acidentalmente ingeridos, passam pelo processo de digestão no trato gastrointestinal do hospedeiro. Nos enterócitos, células epiteliais do intestino delgado, os bradizoítos e esporozoítos invadem os enterócitos e células da lâmina própria, respectivamente. Após a invasão da célula hospedeira, se diferenciam em taquizoítos e multiplicam-se por endodiogonia. Após o estabelecimento da infecção no intestino, os taquizoítos acessam a corrente sanguínea e linfática, permitindo a disseminação para outras partes do corpo (Artigas et al., 2012).

Sob a pressão do sistema imune e influência de citocinas e quimiocinas, participantes do processo inflamatório desencadeado pela infecção, ocorre a conversão da fase aguda para a fase crônica, na qual os taquizoítos se diferenciam em bradizoítos e inicia-se a formação dos cistos teciduais que possuem parede cística rica em polissacarídeos, fina e elástica, permitindo uma maior resistência e protegendo os bradizoítos de alterações ambientais e resposta imune do hospedeiro (Kieffer & Wallon, 2013; Medeiros, 2019). Os cistos se instalam preferivelmente no cérebro, músculo esquelético, miocárdio e retina. Em pacientes com distúrbios imunológicos, pode ocorrer a conversão de bradizoítos a taquizoítos e ruptura desses cistos, levando a reativação da infecção (Dubey et al., 1998; Artigas et al., 2012).

3.2 Estrutura populacional e padrão de virulência de cepas de *T. gondii* no mundo e no Brasil

Os primeiros estudos de caracterização populacional de *T. gondii* ocorreram predominantemente com cepas isoladas na Europa e América do Norte. Nestes estudos, *T. gondii* apresentou uma baixa diversidade genética com predomínio de três linhagens clonais classificadas como cepas tipo I, II e III (Dardé et al., 1992; Howe & Sibley, 1995). Por este motivo, o *T.*

gondii passou a ser considerado por alguns anos um parasito de estrutura populacional clonal (Howe & Sibley, 1995). A virulência destes isolados foram associadas ao grau de letalidade em camundongos. Dessa forma, a linhagem clonal tipo I foi classificada como virulenta em camundongos, na qual a infecção por apenas um parasito pode causar a morte do hospedeiro, enquanto as linhagens do tipo II e III são consideradas avirulentas, possibilitando uma resposta imunológica do hospedeiro frente a infecção e possibilidade de cronificação da doença. Em humanos, a toxoplasmose se comporta de forma semelhante, sendo associada a forma aguda ao genótipo tipo I, tipo II ocorrendo de forma mais frequente em pacientes com o sistema imune comprometido e o tipo III associado a forma assintomática da doença (Howe & Sibley, 1995).

Estes resultados demonstraram que o ciclo de vida nos felinos, únicos hospedeiros onde ocorre a reprodução sexuada do parasito, ocorreria de forma rara em países da América do Norte e Europa (Carneiro et al., 2013). No entanto, estudos posteriores com isolados na América do Sul, especialmente o Brasil, mostraram que as cepas circulantes nesta região se diferem consideravelmente, tanto em estrutura quanto em diversidade genética, daquelas circulantes na Europa e América do Norte (Khan et al., 2006; Belfort et al., 2007; Dubey et al., 2007). Assim, as cepas da América do Sul foram classificadas como atípicas. T tamanha diferença de diversidade de cepas entre as regiões pode estar associada a distribuição de felinos selvagens entre as regiões (Cañón-Franco et al., 2013a). É considerado que o Brasil detém a maior quantidade de espécies de felinos selvagens do continente americano (Cañón-Franco, et al., 2013b). Esta diversidade de felinos silvestres, incluindo aqueles mantidos em centros de conservação, como zoológicos, pode auxiliar no estabelecimento da variação e disseminação de cepas de *T. gondii* em território brasileiro, tornando-os um importante foco de transmissão e manutenção do parasito no ambiente (Cañón-Franco et al., 2013a). Assim, a grande diversidade de cepas pode estar associada a ampla distribuição geográfica, fauna e recombinação de cepas clonais de forma sexuada (Boothroyd & Grigg, 2002; Ajzenberg et al., 2005; Khan et al., 2006; de Melo Ferreira et al., 2006; Dubey, 2008; Carme et al., 2009; Delhaes et al., 2010; Carneiro et al., 2013; Shwab et al., 2014; Silva et al., 2014). Em contrapartida, a implicação da não exclusividade do uso da reprodução sexuada para a disseminação do parasito, que pode também ocorrer através da reprodução assexuada nos hospedeiros definitivos e intermediário, poderia ter contribuído para a manutenção do ciclo em regiões de pouca diversidade genética (Boothroyd & Grigg, 2002).

Grande parte dos estudos de genotipagem de *T. gondii* utilizam a técnica de PCR-RFLP (*Polymerase Chain Reaction - Restriction Fragment Length Polymorfism*) para a caracterização de cepas, por se tratar de um método rápido, reprodutível e de desenvolvimento simples, sendo a metodologia para tipagem genética mais utilizada atualmente (Ajzenberg et al., 2005; Su et al., 2006). Através desta técnica foi possível identificar isolados de cepas atípicas de *T. gondii* (Su et al., 2006). No Brasil, foram identificados quatro genotípicos principais de linhagens clonais típicos do território brasileiro, mas que se diferem das linhagens clonais clássicas do *T. gondii*, os tipos BrI (virulento), BrII (virulento intermediário), BrIII (avirulento) e BrIV (virulento intermediário) (Pena et al., 2008). Apesar desta classificação, é sabido que a diversidade genética e presença de outros genótipos no Brasil tende a ser superior ao já classificado, uma vez que estas cepas são frequentemente encontradas, mas não são prevalentes quando comparadas às cepas da América do Norte e Europa. Além disso, é considerado que as cepas oriundas da América do Sul podem estar associadas a uma maior virulência quando comparadas aos isolados circulantes em outras regiões do mundo (Ferreira et al., 2001; Brandão et al., 2006; Cavalcante et al., 2007; de Lima Bessa et al., 2021).

Pesquisa realizada por Andrade (2012) analisou a prevalência da toxoplasmose em ovinos e realizou a caracterização molecular de isolados obtidos de animais de produção no Estado do Rio Grande do Norte. Neste estudo foi observado que, dos seis isolados obtidos, nenhum pertence ao perfil clonal mundial (I, II ou III) ou perfis clonais brasileiros (BRI, BRII, BRIII ou BRIV), sendo assim, todos os isolados são oriundos de genótipos atípicos brasileiros. Estudo executado por Carneiro et al. (2013) identificou 27 isolados provenientes de toxoplasmose congênita no Estado de Minas Gerais. Destes, apenas oito isolados se enquadravam na classificação previamente aplicada para cepas brasileiras, nos quais sete foram agrupados ao genótipo BRII e apenas um ao genótipo BRIII. Os demais se classificaram de maneira única, pertencentes a outros genótipos

que não haviam sido descritos previamente e classificados majoritariamente virulentos. Somado a isso, Silva et al. (2014) realizou a caracterização molecular do *T. gondii* isolados de cães, galinhas e de casos humanos de toxoplasmose congênita também apontou variação nos genótipos identificados nas cepas brasileiras. Dentre 24 isolados foram identificados apenas 10 isolados que se enquadram aos genótipos clonais brasileiros (BRI, BRII e BRIII). Ao todo, foram identificados entre os isolados 12 genótipos diferentes no estudo, sendo oito deles considerados atípicos frente aos perfis clonais brasileiros e mundiais. Dessa forma, é observada uma variação que implica diretamente na real diversidade destas cepas e forte presença do ciclo sexuado do *T. gondii* em território brasileiro.

Embora a relação entre virulência em camundongos das cepas atípicas ainda não esteja bem associada as manifestações clínicas e sintomatologia em humanos de forma bem definida, uma maior gravidade da toxoplasmose é observada nos países da América do Sul, podendo essa gravidade estar associada ao grande polimorfismo genético detectado entre cepas brasileiras (Cristina et al., 1995; Boothroyd & Grigg, 2002; Gilbert et al., 2008; Frazão-Teixeira et al., 2011).

3.3 Alterações e complicações relacionadas a infecção por cepas típicas e atípicas de *T. gondii*

Cerca de 20% dos pacientes imunocompetentes apresentam sintomas para a toxoplasmose. O principal sintoma é a linfadenopatia cervical e supraclavicular que consiste no aumento dos linfonodos, de forma indolor, mantendo-se aumentado por meses ou, mais raramente, anos. Outros sintomas comuns são febre, mal-estar e dores de cabeça (Gómez et al., 2007).

Mesmo se tratando de uma doença em sua maioria assintomática em pacientes imunocompetentes, a sintomatologia exibida pelos grupos de risco para a toxoplasmose varia desde sintomas leves a problemas mais graves como retinocoroidite, encefalite, pneumonite, retardo motor, aborto espontâneo, morte neonatal, parto prematuro e perda da visão (Sibley et al., 1999; Lopes & Berto, 2012). Ademais, os sintomas estão associados a forma clínica da toxoplasmose.

Pacientes imunocomprometidos, como portadores do HIV e pacientes em tratamento contra o câncer, são mais suscetíveis a apresentar sintomas para a toxoplasmose. Estima-se que 84% dos pacientes com HIV apresentam sorologia positiva para toxoplasmose, com uma maior frequência da toxoplasmose cerebral, que acomete cerca de 3 a 40% dos pacientes (Aun, 2019; Melo et al., 2020). Ademais, em cerca de 95% dos pacientes ocorre a reativação da doença, nos quais os principais sintomas descritos são encefalite e pneumonite. Outras manifestações clínicas podem estar associadas, dependendo da disseminação e gravidade da doença, tais como febre, convulsões, confusão mental, hemorragias, tosse e falta de ar (Dedicoat & Livesley, 2006; Campina & Queiroz-Fernandes, 2018). Quando não tratada, a doença pode atingir 100% de letalidade nesse grupo, portanto, é imprescindível que haja um acompanhamento e diagnóstico rápido (Santos et al., 2015).

A toxoplasmose ocular, por sua vez, representa 25% de crianças e adultos com uveíte e 35% com retinocoroidite. Esta apresentação sintomática está comumente associada a toxoplasmose congênita, se manifestando nos primeiros dias ou anos de vida da criança. No entanto, estudos recentes relatam o aumento dos casos de toxoplasmose ocular pós-natal. As lesões típicas identificadas são localizadas principalmente na mácula, região no centro da retina, de forma focal, granulomatosa, necrosante e unilateral (Valladares et al., 2020). Na toxoplasmose congênita cerca de 85% dos casos de toxoplasmose ocular são bilaterais e devido ao risco de comprometimento da visão, o tratamento deve ser iniciado imediatamente (Gómez et al., 2007). Na América do Sul, especialmente no Brasil, esta forma clínica é bastante comum com estudos exibindo cerca de 95% de ocorrência de retinocoroidite em crianças com toxoplasmose congênita (Gómez-Marín, 2010).

Segundo Kieffer e Wallon (2013), a toxoplasmose durante a gravidez pode acarretar em uma série de complicações ao feto e recém-nascido dependendo do período de infecção. O risco de transmissão para o feto tende a aumentar de 15% nas primeiras 13 semanas para 71% nas últimas semanas de gestação, provocando danos potenciais ao sistema nervoso. Outras manifestações como abortos, parto prematuro e morte neonatal podem ocorrer. A toxoplasmose congênita possui uma prevalência entre 3 a 20 casos a cada 10.000 nascidos vivos no Brasil. Os recém-nascidos infectados nas últimas semanas de

gestação tendem a apresentar uma infecção subclínica, no entanto, no Brasil este quadro tem se mostrado diferente, no qual sintomas mais graves são relatados (Marzola, 2021).

Estudos mais recentes apontam que no Brasil as lesões oculares (87%) e neurológicas (53%) diagnosticadas no primeiro ano de vida são mais frequentes e mais graves quando comparado com a prevalência de lesões oculares (29%) e neurológicas (13%) em países da Europa em virtude da falta de tratamento e da presença de cepas mais virulentas no Brasil. A doença pode apresentar-se de forma multissistêmica, variando a prevalência e gravidade entre países da América do Sul, Europa Ocidental, França e Estados Unidos, podendo ocorrer hidropisia e miocardite, ou acometendo o sistema nervoso, com amplas sequelas como retardo psicomotor, convulsões, hidrocefalia, necrose do tecido, calcificação cerebral, microcefalia e toxoplasmose ocular (Maldonado et al., 2017). Portanto, é necessário a realização de testes regulares durante o pré-natal da gestante para realizar o acompanhamento e prevenir a infecção fetal ou reduzir complicações (Wallon & Peyron, 2018). No Brasil, a Portaria nº 7, de 4 de março de 2020, foi estabelecida a fim de ampliar a detecção de toxoplasmose congênita incluindo o exame no teste do pezinho, podendo ser realizado através do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil.

4. Considerações Finais

Embora tenha um ciclo de vida, de transmissão e estrutura populacional bem definidos, o *T. gondii* conta com uma diversidade genética antes não descoberta. Esta diversidade pode estar associada à sua distribuição geográfica, sob influência da fauna local e principalmente pela recombinação de cepas clonais, diferenciando-as em cepas atípicas. Ao passo que as cepas atípicas foram relatadas, é sabido que a população de cepas de *T. gondii* deve ser ainda maior do que as estudadas previamente.

Mesmo que ainda não haja uma correlação bem definida entre virulência dos isolados com a sintomatologia apresentada pelos pacientes com toxoplasmose, sabe-se que estes pacientes tendem a apresentar uma maior gravidade da doença quando comparados as infecções nos países da Europa e América do Norte, apontando uma possível relação entre o polimorfismo genético das cepas de *T. gondii* com a patogenia da toxoplasmose.

Portanto, é necessário novos estudos a respeito das cepas atípicas, principalmente sobre os efeitos desses polimorfismos genéticos frente a patogenia da doença, além de pesquisas a fim de avaliar se há uma variação no padrão de suscetibilidade às terapias disponíveis para o tratamento da toxoplasmose e como essa alteração pode afetar no desenvolvimento da doença.

Referências

- Adl, S. M., Simpson, A. G. B., Lane, C. E., Lukeš, J., Bass, D., Bowser, S. S., Brown, M. W., Burki, F., Dunthorn, M., Hampl, V., Heiss, A., Hoppenrath, M., Lara, E., le Gall, L., Lynn, D. H., McManus, H., Mitchell, E. A. D., Mozley-Stanridge, S. E., Parfrey, L. W., Pawlowski, J., Rueckert, S., Shadwick, L., Schoch, C. R., Smirnov, A., & Spiegel, F. W. (2012). The Revised Classification of Eukaryotes. *Journal of Eukaryotic Microbiology*, 59(5), 429–514. <https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.2012.00644.x>
- Ajzenberg, D., Dumetre, A., & Dardé, M. L. (2005). Multiplex PCR for typing strains of *Toxoplasma gondii*. *Journal of clinical microbiology*, 43(4), 1940–1943.
- Alday, P. H., & Doggett, J. S. (2017). Drugs in development for toxoplasmosis: Advances, challenges, and current status. *Drug Design, Development and Therapy*, 11, 273–293. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S60973>
- Andrade, M. M. C. (2012). Prevalência da toxoplasmose em ovinos e caracterização molecular de isolados de *Toxoplasma gondii* (Nicolle & Manceaux, 1909) obtidos de animais de produção no Estado do Rio Grande do Norte (Tese). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.
- Artigas, R. S., Amores, W. G., Valdes, D. C., Batista, Y. G., & Cruz, A. M. (2012). Aspectos básicos sobre la patogenia, respuesta inmune y bioseguridad en el trabajo con el *Toxoplasma gondii*. *Correo Científico Médico de Holguín*, 16(1). <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=39301>
- Aspinall, T. V., Joynson, D. H. M., Guy, E., Hyde, J. E., & Sims, P. F. G. (2002). The molecular basis of sulfonamide resistance in *Toxoplasma gondii* and implications for the clinical management of toxoplasmosis. *The Journal of Infectious Diseases*, 185(11), 1637–1643. <https://doi.org/10.1086/340577>
- Aun, F. G. (2019). *Toxoplasmose cerebral em pessoas que vivem com HIV/aids: Perfis epidemiológico, clínico, terapêutico e de neuroimagem*. <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/183199>

- Belfort, R. N., Nussenblatt, V., Rizzo, L., Muccioli, C., Silveira, C., Nussenblatt, R., Khan, A., Sibley, L. D., & Belfort-Jr., R. (2007). High prevalence of unusual genotypes of *Toxoplasma gondii* infection in pork meat samples from Erechim, Southern Brazil. *Anais Da Academia Brasileira de Ciências*, 79, 111–114. <https://doi.org/10.1590/S0001-37652007000100013>
- Bernardo, W. M., Nobre, M. R. C., & Jatene, F. B. (2004). A prática clínica baseada em evidências. Parte II: buscando as evidências em fontes de informação. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 50(1). <https://www.scielo.br/pdf/ramb/v50n1/a45v50n1.pdf>.
- Boothroyd, J. C., & Grigg, M. E. (2002). Population biology of *Toxoplasma gondii* and its relevance to human infection: Do different strains cause different disease? *Current Opinion in Microbiology*, 5(4), 438–442. [https://doi.org/10.1016/S1369-5274\(02\)00349-1](https://doi.org/10.1016/S1369-5274(02)00349-1)
- Brandão, G. P., Ferreira, A. M., Melo, M. N., & Vitor, R. W. A. (2006). Characterization of *Toxoplasma gondii* from domestic animals from Minas Gerais, Brazil. *Parasite*, 13(2), Art. 2. <https://doi.org/10.1051/parasite/2006132143>
- Campina, M. T., & Queiroz-Fernandes, G. M. de. (2018). Neurotoxoplasmose em pacientes imunocomprometidos e a relevância do diagnóstico por imagem. *Rev. Salusvita (Online)*, 421–435.
- Cañón-Franco, W. A., Araújo, F. A. P., López-Orozco, N., Jardim, M. M. A., Keid, L. B., Dalla-Rosa, C., Cabral, A. D., Pena, H. F. J., & Gennari, S. M. (2013a). *Toxoplasma gondii* in free-ranging wild small felids from Brazil: molecular detection and genotypic characterization. *Veterinary parasitology*, 197(3-4), 462-469.
- Cañón-Franco, W. A., Araújo, F. A. P. D., & Gennari, S. M. (2013b). *Toxoplasma gondii* in small neotropical wild felids. *Braz J Vet Res Anim Sci*, 50(1), 50-67.
- Carne, B., Demar, M., Ajzenberg, D., & Dardé, M. L. (2009). Severe acquired toxoplasmosis caused by wild cycle of *Toxoplasma gondii*, French Guiana. *Emerging infectious diseases*, 15(4), 656.
- Carneiro, A. C. A. V., Andrade, G. M., Costa, J. G. L., Pinheiro, B. V., Vasconcelos-Santos, D. V., Ferreira, A. M., Su, C., Januário, J. N., & Vitor, R. W. A. (2013). Genetic Characterization of *Toxoplasma gondii* Revealed Highly Diverse Genotypes for Isolates from Newborns with Congenital Toxoplasmosis in Southeastern Brazil. *Journal of Clinical Microbiology*, 51(3), 901–907. <https://doi.org/10.1128/JCM.02502-12>
- Cavalcante, A. C. R., Ferreira, A. M., Melo, M. N., Fux, B., Brandão, G. P., & Vitor, R. W. A. (2007). Virulence and molecular characterization of *Toxoplasma gondii* isolated from goats in Ceará, Brazil. *Small Ruminant Research*, 69(1), 79–82. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2005.12.023>
- Chorlton, S. D. (2019). Adjunctive bradyzoite-directed therapy for reducing complications of congenital toxoplasmosis. *Medical Hypotheses*, 133, 109376. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109376>
- Cordeiro, A. M., Oliveira, G. M. D., Rentería, J. M., & Guimarães, C. A. (2007). Revisão sistemática: uma revisão narrativa. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias*, 34, 428-431.
- Cristina, N., Dardé, M. L., Boudin, C., Tavernier, G., Pestre-Alexandre, M., & Ambrose-Thomas, P. (1995). A DNA fingerprinting method for individual characterization of *Toxoplasma gondii* strains: Combination with isoenzymatic characters for determination of linkage groups. *Parasitology Research*, 81(1), 32–37. <https://doi.org/10.1007/BF00932414>
- Dardé, M. L., Bouteille, B., & Pestre-Alexandre, M. (1992). Isoenzyme Analysis of 35 *Toxoplasma gondii* Isolates and the Biological and Epidemiological Implications. *The Journal of Parasitology*, 78(5), 786–794. <https://doi.org/10.2307/3283305>
- de Lima Bessa, G., de Almeida Vitor, R. W., & dos Santos Martins-Duarte, E. (2021). *Toxoplasma gondii* in South America: A differentiated pattern of spread, population structure and clinical manifestations. *Parasitology Research*, 120(9), 3065–3076. <https://doi.org/10.1007/s00436-021-07282-w>
- de Melo Ferreira, A., Vitor, R. W. A., Gazzinelli, R. T., & Melo, M. N. (2006). Genetic analysis of natural recombinant Brazilian *Toxoplasma gondii* strains by multilocus PCR–RFLP. *Infection, Genetics and Evolution*, 6(1), 22–31. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2004.12.004>
- Dedicoat, M., & Livesley, N. (2006). Management of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected adults (with an emphasis on resource-poor settings). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005420.pub2>
- Delhaes, L., Ajzenberg, D., Sicot, B., Bourgeot, P., Dardé, M.-L., Dei-Cas, E., & Houfflin-Debarge, V. (2010). Severe congenital toxoplasmosis due to a *Toxoplasma gondii* strain with an atypical genotype: Case report and review. *Prenatal Diagnosis*, 30(9), 902–905. <https://doi.org/10.1002/pd.2563>
- Dubey, J. P. (2008). The History of *Toxoplasma gondii*—The First 100 Years. *Journal of Eukaryotic Microbiology*, 55(6), 467–475. <https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.2008.00345.x>
- Dubey, J. P., Gennari, S. M., Sundar, N., Vianna, M. C. B., Bandini, L. M., Yai, L. E. O., Kwok, O. C. H., & Su, C. (2007). Diverse and atypical genotypes identified in *Toxoplasma gondii* from dogs in São Paulo, Brazil. *Journal of Parasitology*, 93(1), 60–64. <https://doi.org/10.1645/GE-972R.1>
- Dubey, J. P., Lindsay, D. S., & Speer, C. A. (1998). Structures of *Toxoplasma gondii* Tachyzoites, Bradyzoites, and Sporozoites and Biology and Development of Tissue Cysts. *Clinical Microbiology Reviews*, 11(2), 267–299. <https://doi.org/10.1128/CMR.11.2.267>
- Dubey, J. P. (2010). Diagnosis. In: *Toxoplasmoses of animals and humans*. CRC Press, 52-71.
- Ercole, F. F., Melo, L. S., & Alcoforado, C. L. G. C. (2014). Revisão integrativa versus revisão sistemática. *Reme: Revista Mineira de Enfermagem*, 18(1), 09–11. <https://doi.org/10.5935/1415-2762.20140001>
- Ferreira, A. M., Martins, M. S., & Vitor, R. W. A. (2001). Virulence for BALB/c mice and antigenic diversity of eight *Toxoplasma gondii* strains isolated from animals and humans in Brazil. *Parasite*, 8(2), 99-105.

- Fração-Teixeira, E., Sundar, N., Dubey, J. P., Grigg, M. E., & de Oliveira, F. C. R. (2011). Multi-locus DNA sequencing of *Toxoplasma gondii* isolated from Brazilian pigs identifies genetically divergent strains. *Veterinary Parasitology*, 175(1), 33–39. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.09.030>
- Gilbert, R. E., Freeman, K., Lago, E. G., Bahia-Oliveira, L. M., Tan, H. K., Wallon, M., Buffolano, W., Stanford, M. R., Petersen E., & European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT). (2008). Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2(8), e277.
- Gómez, A. S., Quaranta, A. M., Pirota, M. F., & Quaranta, D. T. R. (2007). *TOXOPLASMOSIS: SUS FORMAS CLINICAS*. 5.
- Gómez-Marín, J. E. (2010). Toxoplasmose congênita em crianças sul-americanas: [Revisão]. *Sci. med.* <http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/view/5504/5064>
- Howe, D. K., & Sibley, L. D. (1995). *Toxoplasma gondii* Comprises Three Clonal Lineages: Correlation of Parasite Genotype with Human Disease. *The Journal of Infectious Diseases*, 172(6), 1561–1566. <https://doi.org/10.1093/infdis/172.6.1561>
- Khan, A., Jordan, C., Muccioli, C., Vallochi, A. L., Rizzo, L. V., Belfort, R., Vitor, R. W. A., Silveira, C., & Sibley, L. D. (2006). Genetic Divergence of *Toxoplasma gondii* Strains Associated with Ocular Toxoplasmosis, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*, 12(6), 942–949. <https://doi.org/10.3201/eid1206.060025>
- Kieffer, F., & Wallon, M. (2013). Chapter 112—Congenital toxoplasmosis. Em O. Dulac, M. Lassonde, & H. B. Sarnat (Orgs.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 112, p. 1099–1101). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52910-7.00028-3>
- Lopes, C. C. H., & Berto, B. P. (2012). Aspectos associados à toxoplasmose: Uma referência aos principais surtos no Brasil. *Saúde & Ambiente em Revista*, 7(2), Art. 2.
- Maldonado, Y. A., Read, J. S., & Committee On Infectious Diseases. (2017). Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics*, 139(2), e20163860. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3860>
- Marzola, P. E. R. (2021). *Incidência de toxoplasmose congênita e fatores associados em um hospital no sul do Brasil*. <https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/13015>
- Medeiros, L. C. (2019). *Interação de Toxoplasma gondii e células epiteliais intestinais de felinos in vitro*. <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/39501>
- Melo, L. M. C. de, Paulista, M. T., & Sánchez, T. E. G. (2020). Neurotoxoplasmose em pacientes portadores de Imunodeficiência Humana e suas sequelas: Uma revisão narrativa / Neurotoxoplasmosis in patients with Human Immunodeficiency and its sequelae: A narrative review. *Brazilian Journal of Development*, 6(10), 81527–81538. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n10-542>
- Montazeri, M., Mehrzadi, S., Sharif, M., Sarvi, S., Tanzifi, A., Aghayan, S. A., & Daryani, A. (2018). Drug Resistance in *Toxoplasma gondii*. *Frontiers in Microbiology*, 9, 2587. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02587>
- Monteiro, A. C. B., Iano, Y., França, R. P., & Arthur, R. (2019). Toxoplasmosis Gondii: From Discovery to Advancens in Image Processing. Em Y. Iano, R. Arthur, O. Saotome, V. Vieira Estrela, & H. J. Loschi (Orgs.), *Proceedings of the 4th Brazilian Technology Symposium (BTSym '18)* (p. 91–101). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-16053-1_9
- Mota de Sousa, L. M., Furtado Firmino, C., Alves Marques-Vieira, C. M., Silva Pedro Severino, S., & Castelão Figueira Carlos Pestana, H. (2018). Revisões da literatura científica: Tipos, métodos e aplicações em enfermagem. *Revista Portuguesa de Enfermagem de Reabilitação*, 1(1), 45–55. <https://doi.org/10.33194/rper.2018.v1.n1.07.4391>
- Pena, H. F. J., Gennari, S. M., Dubey, J. P., & Su, C. (2008). Population structure and mouse-virulence of *Toxoplasma gondii* in Brazil. *International Journal for Parasitology*, 38(5), 561–569. <https://doi.org/10.1016/j.ijppara.2007.09.004>
- Ribeiro, J. L. P. (2014). Revisão de investigação e evidência científica. *Revista Sociedade Portuguesa de Psicologia da Saúde*, 15(3)
- Rorman, E., Zamir, C. S., Rilkis, I., & Ben-David, H. (2006). Congenital toxoplasmosis—Prenatal aspects of *Toxoplasma gondii* infection. *Reproductive Toxicology*, 21(4), 458–472. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2005.10.006>
- Santos, R. A., Rocha, I. T. M., & Ramos, R. (2015). Toxoplasmose em pacientes imunocomprometidos: Aspectos epidemiológicos e clínicos. *Bol. epidemiol. (Porto Alegre, Online)*, 3–8.
- Shwab, E. K., Zhu, X.-Q., Majumdar, D., Pena, H. F. J., Gennari, S. M., Dubey, J. P., & Su, C. (2014). Geographical patterns of *Toxoplasma gondii* genetic diversity revealed by multilocus PCR-RFLP genotyping. *Parasitology*, 141(4), 453–461. <https://doi.org/10.1017/S0031182013001844>
- Sibley, L. D., Mordue, D., & Howe, D. K. (1999). Experimental Approaches to Understanding Virulence in Toxoplasmosis. *Immunobiology*, 201(2), 210–224. [https://doi.org/10.1016/S0171-2985\(99\)80061-8](https://doi.org/10.1016/S0171-2985(99)80061-8)
- Silva, L. A., Andrade, R. O., Carneiro, A. C. A. V., & Vitor, R. W. A. (2014). Overlapping *Toxoplasma gondii* Genotypes Circulating in Domestic Animals and Humans in Southeastern Brazil. *PLoS ONE*, 9(2), e90237. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090237>
- Su, C., Zhang, X., & Dubey, J. P. (2006). Genotyping of *Toxoplasma gondii* by multilocus PCR-RFLP markers: a high resolution and simple method for identification of parasites. *International journal for parasitology*, 36(7), 841–848.

Torres-Castro, M., Muñoz-Dueñas, D., Hernández-Betancourt, S., Bolio-González, M., Noh-Pech, H., Peláez-Sánchez, R., & Sosa-Escalante, J. (2019). Infección con *Toxoplasma gondii* (Eucoccidiorida: Sarcocystidae) en murciélagos de Campeche y Yucatán, México. *Revista de Biología Tropical*, 67(3), 633–642. <https://doi.org/10.15517/rbt.v67i3.35147>

Valladares, B. T. N., Sánchez, M. A. L., Rojas, M. B. I., & Padrón, L. S. (2020). Toxoplasmosis ocular: aspectos clínico-epidemiológicos en edad pediátrica. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 24(4).

Vommaro, R. C., Martins-Duarte, É. S., & de Souza, W. (2014). Quimioterapia Experimental. *Toxoplasmosis & Toxoplasma gondii*, 99.

Walcher, D. L., Comparsi, B., & Pedrosa, D. (2017). Toxoplasmosis gestacional: Uma revisão. *Rev. bras. anal. clin.*, 323–327.

Wallon, M., & Peyron, F. (2018). Congenital Toxoplasmosis: A Plea for a Neglected Disease. *Pathogens*, 7(1), Art. 1. <https://doi.org/10.3390/pathogens7010025>