

# Processo neuroinflamatório em animais infectados pelo *Toxoplasma gondii*: uma revisão integrativa

**FERNANDA VERAS DE SOUZA**

Universidade Cidade de São Paulo (Unicid), São Paulo, Brasil.

E-mail: fernandaveras454@gmail.com

**WILLIAM MATIAZZI**

Universidade de São Paulo (USP), Departamento de Zoologia, São Paulo, Brasil.

E-mail: wilmat@gmail.com

**ELIZAMA CARNEIRO MACHADO BEZERRA**

Universidade de São Paulo (USP), Departamento de Protozoologia, São Paulo, Brasil.

E-mail: elizamacarneiro@usp.br

## Resumo

O *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) é um parasita eurixeno, do qual os felinos são os hospedeiros definitivos e os demais animais de sangue quente, os hospedeiros intermediários. Há, nesses casos, importância clínica, principalmente em indivíduos imunocomprometidos, dado que pode causar alterações comportamentais em roedores. Entre os mecanismos neurofisiológicos utilizados para se explicar tal fenômeno, está a influência da resposta imunológica no sistema nervoso central (SNC). Uma vez que a neuroimunologia vem ganhando espaço na ciência nos últimos anos, o objetivo deste artigo foi avaliar as abordagens da literatura atual do processo neuroinflamatório em modelo animal infectado pelo *T. gondii*, valendo-se de uma revisão integrativa da literatura. Consideraram-se artigos indexados nas bases de dados PubMed e Scopus que atendessem aos critérios de inclusão e que realizaram pesquisa experimental com roedores no período de janeiro de 2012 a fevereiro de 2022. Ao todo, foram encontrados 42 artigos, desses, selecionaram-se 18 para a leitura na íntegra e excluíram-se 24. As abordagens avaliadas foram: a) correlação entre estado físico ou comportamento animal e neuroinflamação; b) influência dos astrócitos, micróglias e neurônios no processo neuroinflamatório; c) influência da resposta imune nas alterações de neurotransmissores; e d) outros fatores imunológicos e sua influência no SNC. A revisão integrativa permitiu a discussão

Recebido em: 18/01/2022

Aprovado em: 06/05/2022



das principais abordagens da literatura sobre o tema, formando um panorama geral, a partir do qual realizaram-se algumas considerações que podem contribuir para o desenvolvimento de novas pesquisas experimentais, a fim de avaliar a influência da resposta imune no SNC de animais parasitados.

### Palavras-chave

*Toxoplasma gondii*. Neuroimunologia. Neurotransmissores. Modelo animal. Psicobiologia.

## Neuroinflammatory process in animals infected by *Toxoplasma gondii*: an integrative review

### Abstract

*Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) is a eukaryotic parasite, of which felines are the definitive hosts and other warm-blooded animals, the intermediate hosts, having clinical importance mainly in immunocompromised individuals, which can cause behavioral changes in rodents. Among the neurophysiological mechanisms used to explain this phenomenon, there is the influence of the immune response on the central nervous system (CNS). Since neuroimmunology has been gaining ground in science in the recent years, the aim of this article was to assess the approaches in the current literature on the neuroinflammatory process in an animal model infected with *T. gondii*, making use of an integrative literature review. Articles indexed in the PubMed and Scopus databases that met the inclusion criteria and that carried out experimental research with rodents from January 2012 to February 2022 were considered. Forty-two articles were found, of which 18 were selected for full reading and 24 were excluded. The approaches evaluated were: a) correlation between physical state or animal behavior and neuroinflammation; b) influence of astrocytes, microglia, and neurons in the neuroinflammatory process; c) influence of the immune response to changes in neurotransmitters; and d) other immunological factors and their influence on the CNS. The integrative review allowed the discussion of the main approaches in the literature on the subject, giving an overview, in which some considerations were made that may contribute to the development of new experimental research, in order to assess the influence of the immune response on the CNS of parasitized animals.

### Keywords

*Toxoplasma gondii*. Neuroimmunology. Neurotransmitters. Animal model. Psychobiology.

# Proceso neuroinflamatorio en animales infectados por *Toxoplasma gondii*: una revisión integrativa

## Resumen

*Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) es un parásito euryxene, en el que los felinos son los huéspedes definitivos y otros animales de sangre caliente, huéspedes intermediarios, con importancia clínica, especialmente en individuos inmunocomprometidos, y puede causar cambios de comportamiento en roedores. Entre los mecanismos neurofisiológicos utilizados para explicar este fenómeno, se encuentra la influencia de la respuesta inmune sobre el sistema nervioso central (SNC). Dado que la neuroinmunología ha ganado espacio en la ciencia en los últimos años, el objetivo de este artículo fue evaluar los enfoques de la literatura actual sobre el proceso neuroinflamatorio en un modelo animal infectado por *T. gondii*, mediante una revisión integrativa de la literatura. Se consideraron en esta revisión artículos indexados en las bases de datos PubMed y Scopus que cumplieron con los criterios de inclusión y que realizaron investigación experimental con roedores desde enero de 2012 hasta febrero de 2022. En total, se encontraron 42 artículos, de los cuales 18 fueron seleccionados para lectura completa y 24 fueron excluidos. Los enfoques evaluados fueron: a) correlación entre estado físico o comportamiento animal y neuroinflamación; b) influencia de astrocitos, microglías y neuronas en el proceso neuroinflamatorio; c) influencia de la respuesta inmune a cambios en los neurotransmisores; y d) otros factores inmunológicos y su influencia en el SNC. La revisión integradora permitió la discusión de los principales abordajes en la literatura sobre el tema, dando un panorama general, en el que se hicieron algunas consideraciones que pueden contribuir al desarrollo de nuevas investigaciones experimentales, a fin de evaluar la influencia de la respuesta inmune en el SNC de animales parasitados.

## Palabras clave

*Toxoplasma gondii*. Neuroinmunología. Neurotransmisores. Modelo animal. Psicobiología.

## INTRODUÇÃO

Segundo Dubey (2010), o *Toxoplasma gondii* é um protozoário pertencente ao filo Apicomplexa da subclasse Coccidia, sendo um parasita intracelular obrigatório, de vida cíclica. Infecta grande parte das células nucleadas, disseminando-se via corrente sanguínea ou linfática e tem vários estágios. Sua fase

de inflamação pode ser aguda ou crônica, ocorrendo em animais de sangue quente, enquanto sua fase sexuada sucede somente nos felinos, completando assim seu ciclo biológico (MONTROYA; LIESENFELD, 2004).

Os felinos são os hospedeiros definitivos do *T. gondii* e são infectados por meio da caça, quando consomem carne de aves ou roedores infectados, contendo cistos teciduais, esses então hospedeiros intermediários do parasita. Em humanos, a contaminação pode ocorrer de forma acidental, por meio de transfusão sanguínea, transplante de órgãos, acidente laboratorial ou consumo de água e alimentos contaminados com oocistos, bem como a ingestão de carnes cruas ou malcozidas que contenham cistos teciduais, além da via transplacentária (toxoplasmose congênita) (TENTER; HECKEROTH; WEISS, 2000).

Apesar de a maioria dos casos de infecção humana (indivíduos imunocompetentes) serem assintomáticas ou apresentarem sintomas leves, a zoonose provocada pelo *T. gondii* pode apresentar relevância para a saúde pública, dado que, como exemplo, têm-se as complicações congênitas, deficiência ou síndrome fetal e ocorrência de aborto espontâneo. Outra manifestação importante é a retinocoroidite, dada como inflamação severa da retina, podendo ocasionar perda visual (toxoplasmose ocular). Já nas pessoas imunocomprometidas, mais suscetíveis a doenças infecciosas, a toxoplasmose pode ocorrer de modo mais agressivo, podendo causar encefalite e, em casos mais taxativos, óbito (TENTER; HECKEROTH; WEISS, 2000).

Além das complicações supracitadas, acredita-se que a infecção pelo parasita pode acarretar mudanças neurológicas relacionadas à etiologia de muitos transtornos, como esquizofrenia (TORREY; YOLKEN, 2003), transtorno bipolar (TEDLA *et al.*, 2011), depressão e, ainda, tentativa de suicídio (GROER *et al.*, 2011). Em modelo murino, o parasita realiza uma manipulação comportamental no animal infectado, visando a melhorar sua transmissão por meio da seleção natural (SOUZA *et al.*, 2010). Estudos demonstram que camundongos infectados por *T. gondii* apresentam mudanças em aspectos diversos comportamentais, como: locomoção, alterações de aprendizagem e memória, redução da ansiedade e atração pelo odor de felinos (HOUSE; VYAS; SAPOLSKY, 2011; BEZERRA *et al.*, 2019).

Dentre os vários mecanismos propostos para explicar as mudanças comportamentais em murinos infectados pelo parasita, destacamos, como mecanismos que ocorreriam diretamente no SNC, a presença de genes do *T. gondii*, que teria potencial de alterar a velocidade da síntese do neurotransmissor dopamina, aumentando sua expressão em células neurais infectadas *in vitro* (PRANDOVSKY *et al.*, 2011). Além da presença e da distribuição dos cistos

parasitários no SNC, outro mecanismo seria o silenciamento funcional neuronal provocado pelo parasita, alterando a apoptose de células infectadas (PARLOG *et al.*, 2015; BERENREITEROVÁ *et al.*, 2011). Os mecanismos indiretos, por sua vez, estão fortemente relacionados à influência da resposta imune, como o aumento da síntese e da liberação de citocinas – ação do óxido nítrico e ocorrência de uma resposta inflamatória de baixa intensidade, porém constante no SNC, que teria potencial de causar alterações no funcionamento cerebral (PARLOG *et al.*, 2015; KOSHY *et al.*, 2012). Como se pode observar, há inúmeros fatores que podem contribuir para as mudanças comportamentais em modelo animal.

Como nos últimos anos a questão da neuroinflamação ganhou maior visibilidade, as contribuições científicas de uma revisão bibliográfica acerca da influência do sistema imune e mudanças neurológicas e comportamentais em animais infectados pelo *T. gondii* podem subsidiar melhor compreensão sobre o tema e revelar novos horizontes para pesquisas nessa temática. Uma das ferramentas para realizar essa avaliação seria a realização de uma revisão integrativa, pois sintetiza resultados obtidos da literatura de forma sistemática. Essa metodologia direciona a pesquisa para diferentes fins, como a literatura aborda o tema, definições de conceitos, análise metodológica etc. Alguns autores definem seis passos essenciais para a construção de uma revisão integrativa, entre eles, está a escolha da questão de pesquisa, procedida do estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão dos estudos; extração das informações dos trabalhos selecionados; avaliação; interpretação dos dados; e apresentação da revisão, visando a responder à questão inicialmente proposta (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO, 2014; MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão integrativa da literatura sobre artigos publicados nos últimos dez anos nas bases de dados PubMed e Scopus que abordaram o processo neuroinflamatório no SNC de roedores infectados pelo *T. gondii*.

## MÉTODO

Para o presente estudo, foram realizadas pesquisas nas bases de dados PubMed e Scopus, no período de 15 de maio a 18 de março de 2022, utilizando os seguintes descritores: *Toxoplasma gondii*; *neuroinflammation*; *brain*; e *mouse*. Selecionaram-se, então, artigos dos últimos dez anos (2012-2022) que continham em seu título, resumo ou palavras-chaves mais de três descritores utilizados na busca e que abordavam o tema de neuroinflamação em modelo animal. Excluíram-se artigos que abordavam o tema em humanos, artigos de revisão, pesquisas que abordavam mais de uma doença em conjunto, trabalhos

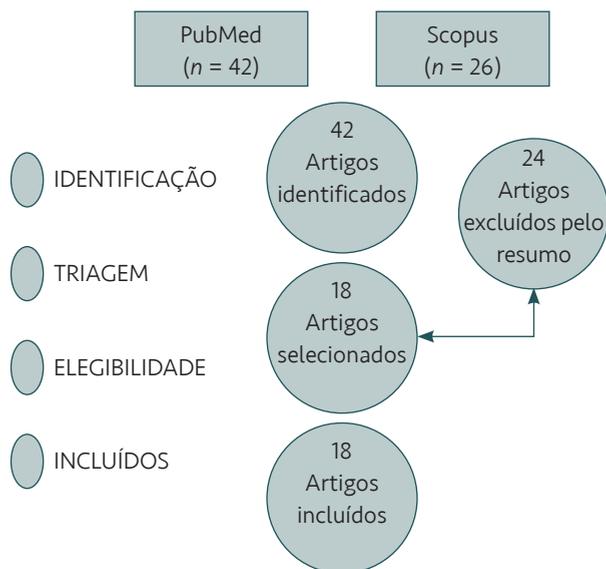
que avaliavam o efeito de outras substâncias em conjunto com a infecção parasitária e pesquisas de cunho genético.

Inicialmente, os artigos foram excluídos pela avaliação do título e, em caso de dúvida, analisou-se o resumo. Os trabalhos selecionados foram lidos na íntegra para posterior extração das informações relevantes à pesquisa (MENEZES *et al.*, 2021) e para entender como a literatura atual aborda a neuroinflamação em modelo animal infectado pelo *T. gondii*. A partir dessa metodologia, foram elaborados um fluxograma e um quadro com as principais informações referentes aos trabalhos avaliados, apresentados na sequência.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao todo, foram identificados 42 artigos na base de dados PubMed e 26 artigos na base de dados Scopus, utilizando os descritores citados em métodos. Considerando os critérios de inclusão, foram selecionados 18 trabalhos, excluindo-se, assim, 24, conforme o fluxograma a seguir.

**Figura 1** ■ Fluxograma de triagem



Fonte: Elaborada pelos autores.

O Quadro 1 apresenta as principais informações extraídas dos artigos incluídos no referido trabalho, destacando os animais e cepas utilizados, além das metodologias e principais conclusões dos trabalhos.

## Quadro 1 ■ Descrição das pesquisas com animais sobre neuroinflamação e *T. gondii* selecionadas

Autores e ano	Título	Animais	Cepas de <i>T. gondii</i>	Principais metodologias	Conclusões
Händel <i>et al.</i> (2012).	Neuronal gp130 expression is crucial to prevent neuronal loss, hyperinflammation, and lethal course of murine toxoplasma encephalitis	C57BL/6 gp130 <sup>fl/fl</sup> Syn-Cre gp130 <sup>fl/fl</sup>	DX (tipo II)	Infecção pelo <i>T. gondii</i> ; histologia; imunohistoquímica; citometria de fluxo; RT-PCR; Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); cultura celular e isolamento de proteínas e DNA; <i>Western blotting</i> ; avaliação de lactato desidrogenase (LDH); imunocoloração de neurônios primários cultivados.	A pesquisa ressalta a importância da expressão de gp130 neuronal para equilibrar a relação entre o parasita e o sistema imune e das células residentes no SNC. Indicando um efeito protetivo do gp130 no SNC, evitando a exacerbação da resposta imunológica e seus efeitos nocivos.
Stumhofer, Silver e Hunter (2013).	IL-21 is required for optimal antibody production and T cell responses during chronic <i>Toxoplasma gondii</i> infection	<i>Camundongo</i> <i>IL21</i> <sup>+/+</sup> <i>Camundongo</i> <i>IL21</i> <sup>-/-</sup>	ME-49 (tipo II)	Infecção pelo <i>T. gondii</i> ; histologia; RT-PCR; citometria de fluxo.	Em resumo a IL-21 auxilia na formação da resposta humoral e celular contra o <i>T. gondii</i> , porém de maneira limitada, auxiliando, por exemplo, no aumento da liberação de IFN- $\gamma$ e no controle de células teciduais.

(continua)

## Quadro 1 ■ Descrição das pesquisas com animais sobre neuroinflamação e *T. gondii* selecionadas

(continuação)

Autores e ano	Título	Animais	Cepas de <i>T. gondii</i>	Principais metodologias	Conclusões
Atmaca <i>et al.</i> (2014).	Astrocytes, microglia/macrophages, and neurons expressing Toll-like receptor 11 contribute to innate immunity against encephalitic <i>Toxoplasma gondii</i> infection	Camundongo Swiss	ME-49 (tipo II)	Infecção pelo <i>T. gondii</i> ; histopatologia; imuno-histoquímica; extração de ácido ribonucleico (RNA); RTq-PCR.	Foi constatado que astrócitos, neurônios e micróglia induziram a expressão do gene do receptor Toll-like 11 (TRL11) em animais infectados pelo parasita. Aparentemente, a expressão desse receptor foi aumentando com o tempo de infecção, atingindo maiores níveis na fase crônica.
Cekanaviciute <i>et al.</i> (2014).	Astrocytic TGF- $\beta$ signaling limits inflammation and reduces neuronal damage during central nervous system toxoplasma infection	Camundongos Ast-Tbr2DN Selvagens	PRU (tipo II)	Infecção pelo <i>T. gondii</i> ; perfusão cerebral; imuno-histoquímica; esterologia; citometria de fluxo; quantificação de proteína; RT-PCR; contagem de cistos.	Os dados demonstram que a sinalização <i>transforming growth factor beta</i> (TGF- $\beta$ ) é extremamente importante para que os astrócitos desempenhem um controle neuroinflamatório durante a infecção cerebral pelo <i>T. gondii</i> . Nos animais que não apresentavam essa via de sinalização, o processo neuroinflamatório foi exacerbado e atingiu áreas em que não havia parasitas, afetando essas regiões de forma negativa.

(continua)

## Quadro 1 ■ Descrição das pesquisas com animais sobre neuroinflamação e *T. gondii* selecionadas (continuação)

Autores e ano	Título	Animais	Cepas de <i>T. gondii</i>	Principais metodologias	Conclusões
Dincelle Atmaca (2015).	Nitric oxide production increases during <i>Toxoplasma gondii</i> encephalitis in mice	Camundongos Swiss	ME-49 (tipo II)	Infecção pelo <i>T. gondii</i> ; necropsia e histopatologia; exame de imunoperoxidase; análise histomorfométrica.	Foi demonstrado pelo trabalho que o óxido nítrico tem ação imunoprotetora e imunomoduladora, bem como ação de prevenção de reação dos cistos teciduais. Entretanto, ao ser produzido em alta quantidade, é causa de degeneração do SNC e células gliais (efeito neurotóxico) e necrose do tecido parenquimal. Ademais, também foi observado aumento de óxido nítrico em micróglias próximas dos cistos teciduais cerebrais.
Coutermarsh-Ott et al. (2016).	Caspase-11 modulates inflammation and attenuates <i>Toxoplasma gondii</i> pathogenesis	Camundongos C57Bl/6 selvagem Casp11 <sup>-/-</sup> Asc <sup>-/-</sup>	ME-49 (tipo II)	Infecção pelo <i>T. gondii</i> ; histopatologia; ELISA.	Inflamassoma não convencional ativado pela caspase 11 tem um efeito neuroprotetor em animais infectados pelo <i>T. gondii</i> , uma vez que animais deficientes em caspase 11 apresentaram maior neuroinflamação e aumento do número de cistos cerebrais.

(continua)

## Quadro 1 ■ Descrição das pesquisas com animais sobre neuroinflamação e *T. gondii* selecionadas (continuação)

Autores e ano	Título	Animais	Cepas de <i>T. gondii</i>	Principais metodologias	Conclusões
Hidano <i>et al.</i> (2016).	Stat1 signaling in astrocytes is essential for control of infection in the central nervous system	Camundongos Stat1 <sup>-/-</sup> GFAP-Cre Stat1 <sup>+/f</sup> Stat1 <sup>+/f</sup>	ME-49 (tipo II) PRU (tipo II e modificações)	Infecção pelo <i>T. gondii</i> ; cultura de astrócitos primários; RT-PCR; citometria de fluxo; histologia e imunohistoquímica; análise de microarray.	O estudo demonstra que a capacidade do IFN- $\gamma$ em inibir a replicação nos astrócitos é dependente do transdutor de sinal e do ativador de transcrição 1 (Stat1) e que animais deficientes de Stat1 foram incapazes de limitar a replicação do parasita no SNC, devido à perda de vias antimicrobianas e ao aumento dos cistos nos astrócitos.
Biswas <i>et al.</i> (2017).	Behavior of neutrophil granulocytes during <i>Toxoplasma gondii</i> infection in the central nervous system	NMRI Camundongo	ME-49 (tipo II)	Infecção pelo <i>T. gondii</i> ; isolamento celular; citometria de fluxo; detecção de espécies reativas de oxigênio; RT-qPCR; imunofluorescência.	O trabalho propõe que os neutrófilos granulócitos desempenham um importante papel para o controle da toxoplasmose cerebral experimental, contribuindo para a liberação de IFN- $\gamma$ .

(continua)

## Quadro 1 ■ Descrição das pesquisas com animais sobre neuroinflamação e *T. gondii* selecionadas (continuação)

Autores e ano	Título	Animais	Cepas de <i>T. gondii</i>	Principais metodologias	Conclusões
Liu, Huang e Lu (2018).	Galectin-3 and Galectin-9 may differently regulate the expressions of microglial M1/M2 markers and t helper 1/Th2 cytokines in the brains of genetically susceptible C57BL/6 and resistant balb/c mice following peroral infection with <i>Toxoplasma gondii</i>	Camundongos C57BL/6 BALB/c	PRU (tipo II)	Infecção pelo <i>T. gondii</i> ; histopatologia; imuno-histoquímica; análise morfológica; RT-PCR.	O trabalho demonstrou diferenças entre animais susceptíveis a infecção (C57BL/6) e resistentes (BALB/c) em relação à resposta imune e alterações histopatológicas.
Estato <i>et al.</i> (2018).	The neurotropic parasite <i>Toxoplasma gondii</i> induces sustained neuroinflammation with microvascular dysfunction in infected mice	C57BL/6 camundongo	ME-49 (tipo II)	Infecção pelo <i>T. gondii</i> ; teste de aglutinação; análise microvascular; reatividade microvascular cerebral a acetilcolina; análise histológica e imuno-histoquímica.	Foi observado um processo neuroinflamatório no parênquima cerebral de animais infectados, com disfunção microcirculatória e diminuição da angiogênese.

(continua)

## Quadro 1 ■ Descrição das pesquisas com animais sobre neuroinflamação e *T. gondii* selecionadas

(continuação)

Autores e ano	Título	Animais	Cepas de <i>T. gondii</i>	Principais metodologias	Conclusões
Salvioni <i>et al.</i> (2019).	Robust control of a brain-persisting parasite through MHC I presentation by infected neurons	ratinhos CBA / JRj e C57BL/ 6J (B6), B6.C-H2 d / bByJ, F1C57BL/ 6 X B6.H-2 d (H-2 bxd), B6. CamKII $\alpha$ -iCre, B6.L d Lox	PRU (tipo II)	Infecção pelo <i>T. gondii</i> ; diferenciação dos bradizoítas; <i>Western blot</i> ; isolamento dos leucócitos do baço e cérebro; estimulação celular <i>ex vivo</i> citometria de fluxo; análise de carga parasitária; ensaios de apresentação de antígenos <i>in vitro</i> .	Utilizando animais <i>knockout</i> , o trabalho demonstra a importância da apresentação do MHC I por neurônios para o controle da infecção durante a fase crônica.
Düsedau <i>et al.</i> (2019).	p75 <sup>NTR</sup> regulates brain mononuclear cell function and neuronal structure in toxoplasma infection-induced neuroinflammation	C57BL/6 WT Thy1-eGFP-M Transgênico p75 <sup>NTR</sup> <sup>REXONIV</sup> knockout (p75 <sup>-/-</sup> )	ME-49 (tipo II)	Infecção pelo <i>T. gondii</i> ; análise de morfologia neuronal – tecido; imuno-histoquímica; citometria de fluxo; ensaio de fagocitose <i>ex vivo</i> ; ensaio de migração <i>in vitro</i> ; <i>Western blot</i> .	O estudo indica que a sinalização da neurotrofina via p75NTR afeta o comportamento da célula imune inata, influenciando assim a plasticidade estrutural dos neurônios em condições inflamatórias.

(continua)

## Quadro 1 ■ Descrição das pesquisas com animais sobre neuroinflamação e *T. gondii* selecionadas (continuação)

Autores e ano	Título	Animais	Cepas de <i>T. gondii</i>	Principais metodologias	Conclusões
Wang <i>et al.</i> (2019).	From inflammatory reactions to neurotransmitter changes: implications for understanding the neurobehavioral changes in mice chronically infected with <i>Toxoplasma gondii</i>	B A L B / c camundongo	PRU (tipo II)	Infecção pelo <i>T. gondii</i> ; testes comportamentais; imuno-histoquímica e imunofluorescência; <i>Western blot</i> ; RT-qPCR; ELISA; cromatografia (HPLC).	Foram observadas alterações comportamentais; ativação de astrócitos e micróglia e mudanças que levaram à apoptose celular e a modificações dopaminérgicas.
Li <i>et al.</i> (2019).	Persistent <i>Toxoplasma</i> infection of the brain induced neurodegeneration associated with activation of complement and microglia	C D - 1 camundongo	GT1 (tipo I)	Infecção pelo <i>T. gondii</i> ; Fluoro-jade B; imunofluorescência; imunoblot; proteína C reativa (PCR).	O estudo demonstrou ativação da micróglia e de elementos do sistema complemento em animais infectados. A micróglia foi intimamente associada a neurônios em processo de neurodegeneração.

(continua)

## Quadro 1 ■ Descrição das pesquisas com animais sobre neuroinflamação e *T. gondii* selecionadas (continuação)

Autores e ano	Título	Animais	Cepas de <i>T. gondii</i>	Principais metodologias	Conclusões
Boillat et al. (2020).	Neuroinflammation associated with manipulation of mouse predator fear by <i>Toxoplasma gondii</i>	B6CBAF1/J camundongo BALB/c camundongo Lewis rato	ME-49 (tipo II) ASP5-KO MYRI-KO Myo1-KO	Infecção pelo <i>T. gondii</i> ; estudos comportamentais; ELISA; processamento do cérebro; isolamento e sequenciamento de RNA; aquisição de imagens 3D – cistos.	Alterações comportamentais em animais infectados. Correlação positiva entre as alterações comportamentais com colonização cerebral dos cistos e aumento da resposta imune.
Batista et al. (2020).	Gasdermin-D-dependent IL-1 $\alpha$ release from microglia promotes protective immunity during chronic <i>Toxoplasma gondii</i> infection	Mouse CX3CR1 Cre-ERT2 x ZsGreen fl / stop / fl (linha repórter)	ME-49 (tipo II)	Infecção pelo <i>T. gondii</i> ; contagem de cistos; citometria de fluxo; cultura <i>ex vivo</i> ; RT-PCR; imuno-histoquímica; coloração hematoxilina-eosina (H&E); ELISA; depleção de microglia; sequenciamento de RNA.	A microglia e os macrófagos possuem mecanismos diferenciados para a propagação da inflamação no SNC de animais infectados. A microglia pode liberar IL-1 $\alpha$ , promovendo um processo neuroinflamatório e, consequentemente, controle da infecção parasitária no SNC.

(continua)

## Quadro 1 ■ Descrição das pesquisas com animais sobre neuroinflamação e *T. gondii* selecionadas

(continuação)

Autores e ano	Título	Animais	Cepas de <i>T. gondii</i>	Principais metodologias	Conclusões
French <i>et al.</i> (2021).	The immunoproteasome subunits LMP2, LMP7 and MECL1 are crucial along the induction of cerebral toxoplasmosis	C57BL/6J camundongo C57BL/6J-LMP2/P smb9-/- M E C L - 1 / Pmb10-/- LMP7/ Pmb8-/-	ME-49 (tipo II)	Infecção pelo <i>T. gondii</i> ; coleta de órgãos; citometria de fluxo; ensaio de apoptose; <i>Western blot</i> ; RT – qPCR semiquantitativo; avaliação de citocinas e quimiocinas.	Estabelece a importância do imunoproteassoma (IP) na neuroinflamação induzida por infecção por <i>T. gondii</i> . Sem o IP, os animais foram impedidos de desenvolver uma resposta imune eficiente.
Castano-Barrios <i>et al.</i> (2021).	Behavioral alterations in long-term <i>Toxoplasma gondii</i> infection of C57BL/6 mice are associated with neuroinflammation and disruption of the blood brain barrier	Camundongos C57BL/6 (H-2b)	ME-49 (tipo II)	Infecção pelo <i>T. gondii</i> ; testes comportamentais; infusão de corante azul Evans; microscopia óptica; <i>software</i> Inkscape; citometria de fluxo; histologia; cytometric bead array; Mouse Inflammation Kit; RT-qPCR; teste de pegada.	Os autores descrevem que os animais em fase crônica da infecção demonstraram hiperatividade impulsiva e que as mudanças comportamentais ocorrem de acordo com a progressão da infecção.

Fonte: Elaborado pelos autores.

A partir da leitura na íntegra dos artigos selecionados, foi possível determinar algumas abordagens adotadas para avaliar a neuroinflamação em modelo animal infectado pelo parasita *T. gondii*, como: a) descrição do estado físico e alterações comportamentais no contexto da neuroinflamação; b) influência dos astrócitos, micróglia e neurônios no processo neuroinflamatório; c) cistos cerebrais e seu papel na neuroinflamação; d) influência da resposta imune para a alteração de neurotransmissores; e e) outros fatores imunológicos e sua influência no SNC. A seguir, discutiremos cada abordagem.

## **A) Descrição do estado físico e das alterações comportamentais no contexto da neuroinflamação**

Dos artigos avaliados, poucos foram os trabalhos que averiguaram questões comportamentais em correlação com processo neuroinflamatório em animais infectados pelo *T. gondii*. Nesse tocante, inicialmente, Boillat *et al.* (2020) realizaram o teste de campo aberto e observaram maior atividade exploratória e locomotora nos animais infectados. O teste de atração a urina do predador não se limitou à urina de felinos, mas, sim, a predadores de forma geral, já no teste de ansiedade de Labirinto em Cruz, os animais infectados pela cepa PRU (tipo II) apresentaram piloereção, postura curvada, fraqueza caudal e fechamento da pálpebra. Esses dados são semelhantes aos apresentados por Estato *et al.* (2018), que realizaram um *score* clínico, avaliando a saúde dos animais infectados com a cepa ME-49 (tipo II) de três em três dias durante o período experimental, observando alterações clínicas que se iniciaram oito dias após a infecção. Por fim, a pesquisa realizada por Castaño-Barrios *et al.* (2021), ao utilizarem a cepa ME-49, também observaram a piloereção em animais infectados, além de perda muscular, embora a locomoção estivesse preservada. Os animais infectados apresentaram menores taxas de ansiedade em comparação com o grupo controle.

Também realizando testes comportamentais de modo diferenciado, Wang *et al.* (2019) fizeram o teste aquático de Morris para avaliação da memória espacial, teste de suspensão da cauda para avaliação de sintomas depressivos e teste de campo aberto. No entanto, nessa pesquisa, foi observada uma redução da atividade locomotora e exploratória, com diminuição da atividade geral (limitação dos movimentos horizontais e verticais). Os animais também apresentaram redução da memória espacial, pois, no teste de Morris, mostraram maior latência e maior distância percorrida para encontrar a plataforma.

Por fim, os animais também demonstraram sintomas depressivos, pois foi constatada maior imobilidade no teste de suspensão da cauda em comparação com o grupo controle (WANG *et al.*, 2019). Os autores citados e Castaño-Barrios *et al.* (2021) realizaram testes de campo aberto em animais com infecção crônica, e averiguaram que eles apresentaram comportamento depressivo, ansiedade e maior índice de imobilidade, além de realizarem caminhadas mais longas do que os animais do grupo controle, sugerindo que as mudanças comportamentais estejam relacionadas à progressão da infecção parasitária.

Entre os possíveis mecanismos neurofisiológicos levantados por essas pesquisas, há a questão da ativação de astrócitos e micróglia, importância dos cistos cerebrais, alterações de expressão gênica, influência de citocinas e quimiocinas (BOILLAT *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2019), entre outros aspectos imunológicos avaliados, que serão apresentados a seguir.

## **B) Influência dos astrócitos, micróglia e neurônios no processo neuroinflamatório**

A micróglia são fagócitos residentes no SNC que servem de sentinelas para a detecção de alterações neuropatológicas, como lesões e perda sinápticas (LI *et al.*, 2019). Em condições normais, os animais sem infecção apresentam a micróglia em estado de repouso (DÜSEDAU *et al.*, 2019), que é diferente do estado ativado, caracterizado pela presença de processos hipertróficos (hipertrofia), que envolvem firmemente os corpos celulares (DÜSEDAU *et al.*, 2019; ESTADO *et al.*, 2018). Desse modo, vários dos trabalhos avaliados apresentaram uma ativação das micróglia em animais infectados pelo *T. gondii* (BISWAS *et al.*, 2017; ESTADO *et al.*, 2018; DÜSEDAU *et al.*, 2019; LI *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2019), entretanto, algumas características específicas são abordadas pelas pesquisas. Estado *et al.* (2018) advertem que a ativação e hipertrofia da micróglia foi mais proeminente após 40 dias de infecção, indicando, possivelmente, que o período inicial de infecção crônica seja o mais relevante para ativação desse tipo celular.

Como se sabe, com a infecção pelo parasita, há a ativação das micróglia e influxo cerebral de células do sistema imune, como os neutrófilos granulócitos, que são extremamente importantes para a regulação da resposta imune frente ao parasita, pois secretam imunomoduladores. Contudo, a natureza desses dois tipos celulares é diferenciada: enquanto as micróglia secretam citocinas pró-inflamatórias, como IL-1a e TNF, os granulócitos secretam IL-10, uma citocina anti-inflamatória de regulação, IFN- $\gamma$  e ROS (BISWAS *et al.*, 2017).

Portanto, as células do sistema imune que auxiliam na resposta cerebral apresentam comportamentos diferenciados, contribuindo de forma diversa para o desenvolvimento de uma resposta imune adequada frente à infecção parasitária.

Em observações anteriores, notaram-se alterações no tempo de ativação da micróglia em animais susceptíveis e resistentes a infecção cerebral pelo *T. gondii*. De acordo com Liu, Huang e Lu (2018), constatou-se que as galectinas desempenham papéis vitais na interação hospedeiro-patógeno, pois são moduladores importantes que participam da homeostase do SNC e da neuroinflamação. Os camundongos C57BL/6 apresentaram expressões de mRNA maiores de Gal-3 e Gal-9 do que as de camundongos BALB/c, essas são conhecidas por serem mediadoras pró-inflamatórias e reguladoras da apoptose. Demonstrando a ativação da micróglia em tempos diferentes nas duas linhagens de animais (C57BL/6 e BALB/c), além de constatar que as células microgлияis ativadas variam do fenótipo M1 pró-inflamatório ao fenótipo alternativo/M2 e desempenham papéis neuroprotetores ou neurodetrimentais, os autores sugerem que a micróglia residente é ativada anteriormente em camundongos BALB/c, o que pode ser essencial para o controle do parasita no estágio infeccioso inicial, conferindo proteção e desenvolvimento de uma infecção crônica benigna, já nos animais C57Bl/6, essa ativação foi mais tardia. Essas diferenças entre os animais sugerem que os camundongos C57BL/6 são susceptíveis, enquanto os camundongos BALB/c são resistentes ao desenvolvimento de neuroinflamação.

Em relação à micróglia, cabe uma ressalva muito importante: atualmente, não se sabe exatamente o limite entre homeostase e início de alterações patológicas provocadas pelo sistema imunológico. Assim, observa-se que, em animais com infecção crônica pelo *T. gondii*, infectados com uma cepa virulenta (GT1), a micróglia está intimamente relacionada a neurônios em processo de degeneração. Esses neurônios expressam em altas quantidades o CX3CL1 (um fator de sinalização da fractalcina), que é expresso apenas em neurônios e seu receptor reside apenas nas células da micróglia, indicando, assim, que essas células são atraídas para envolver o neurônio em degeneração (LI *et al.*, 2019). Portanto, ainda não está bem elucidado se a ativação da micróglia está associada a processos neurodegenerativos.

Em relação aos astrócitos, que também são células residentes do SNC, esses foram ativados pela infecção parasitária em animais que apresentaram apoptose neuronal, alterações em neurotransmissores e mudanças comportamentais

(WANG *et al.*, 2019). Cekanaviciute *et al.* (2014) demonstram a importância dos astrócitos para o controle parasitário do *T. gondii* no SNC. De acordo com os autores, essas células secretam citocinas pró-inflamatórias e cercam fisicamente os parasitas no SNC. No entanto, essa atividade é dependente da sinalização do fator de crescimento transformador beta *transforming growth factor beta* [TGF- $\beta$ ], regulando a resposta imune cerebral via astrócitos. Observou-se em animais e em cultura celular que a inibição do TGF- $\beta$  leva ao aumento do processo neuroinflamatório em áreas não colonizadas pelo parasita, sendo assim, foi proposto que o TGF- $\beta$  leva a uma redução da CCL5 através da via de sinalização NF- $\kappa$ B, ocasionando uma redução da migração de células T e macrófagos em áreas não infectadas pelo parasita no cérebro de animais infectados como mecanismo de preservação dessas regiões não afetadas pelo *T. gondii*, demonstrando, desse modo, a importância dos astrócitos no controle da infecção em modelo animal. Há muito se sabe da importância do IFN- $\gamma$  no controle da infecção parasitária pelo *T. gondii*, no entanto, aparentemente, a capacidade de astrócitos em inibir a replicação do parasita via IFN- $\gamma$  se mostra dependente do transdutor de sinal e do ativador de transcrição 1 (Stat1). Tal mecanismo é uma das explicações para que essa população celular seja mais resistente a infecção parasitária do que os neurônios, por exemplo (HIDANO *et al.*, 2016).

Os neurônios são taxados como as células-alvo da infecção pelo *T. gondii*, apresentando cistos em seu interior, no entanto, diferentemente da micróglia e astrócitos, que são estudados por apresentarem um importante papel no controle da infecção cerebral, o papel dos neurônios ainda é desconhecido em relação ao controle da infecção pelo parasita. Entretanto, a deleção do receptor de superfície celular gp130 em modelo animal demonstrou um papel dos neurônios no controle da toxoplasmose no SNC, no qual animais com essa deleção não foram capazes de controlar a infecção e apresentaram maior carga parasitária, além disso, houve uma redução da liberação de citocinas imunorreguladoras, como Il-27 e TGF- $\beta$ , provocando uma resposta imune exacerbada no SNC, sendo observado aumento da apoptose neuronal nesses animais (HÄNDEL *et al.*, 2012). Outro estudo aponta um aumento da expressão do receptor TLR11 em neurônios e astrócitos, principalmente na micróglia. Tal estimulação leva ao desenvolvimento de mecanismos neuroprotetores e anti-inflamatórios, além da ativação do sistema imune inato (ATMACA *et al.*, 2014). Tais pesquisas demonstram a importância dos diferentes tipos celulares presentes no SNC no controle e influencia no curso da infecção cerebral pelo *T. gondii*.

Por fim, outro fator importante é que, com a infecção pelo parasita, ocorre a liberação de óxido nítrico por astrócitos e micróglia, podendo haver um efeito protetor contra a infecção, principalmente na fase aguda, mas, se secretado em grandes quantidades, apresenta um efeito neurotóxico na fase crônica, causando neurodegeneração do SNC em células gliais, além de necrose do tecido parenquimal (DINCEL; ATMACA, 2015). Dessa forma, fica evidenciado que há diferenças nos mecanismos que agem sobre as diferentes células residentes no SNC (HÄNDEL *et al.*, 2012; ATMACA *et al.*, 2014) e que esses mecanismos podem sofrer influência do tipo de hospedeiro (LIU; HUANG; LU, 2018), no qual o *background* genético do hospedeiro pode influenciar no tipo de resposta imune que ele irá desenvolver frente à infecção parasitária. Outro fator seria o tempo de infecção, em que a fase aguda pode apresentar diferenças de resposta imunológica e comportamento celular em relação à fase crônica (DINCEL; ATMACA, 2015; LIU; HUANG; LU, 2018).

### C) Cistos cerebrais e seu papel na neuroinflamação

Sabe-se que a pressão do sistema imune é vital para a transformação de taquizoítas em bradizoítas e, conseqüentemente, para a formação de cistos teciduais. Dincel e Atmaca (2015) acreditam que o óxido nítrico secretado durante a infecção é um importante fator para essa diferenciação celular do parasita como forma de se manter viável e protegido no hospedeiro. No entanto, além da presença de cistos cerebrais no SNC ser um fator relevante para a observação de alterações comportamentais em hospedeiros parasitados, uma questão ainda mal resolvida é a presença ou não de um tropismo da colonização parasitária no SNC e sua possível influência neurofisiológica e comportamental em modelo murino.

Boillat *et al.* (2020) realizaram um sistema de mapeamento de localização dos cistos em todo o cérebro, sendo observado principalmente em áreas corticais. Como resultados desses experimentos, puderam concluir que esses cistos causam perda neuronal e infiltração de células no SNC, iniciando uma resposta imunológica que degrada funções neurais, causando distúrbios comportamentais em animais com infecção crônica.

Semelhante a esse resultado, o artigo de Li *et al.* (2019) denota que a concentração de cistos também se dá em regiões específicas do córtex, como o córtex somatomotor (*somatomotor cortex* [SC]) e no córtex cingulado anterior (*anterior cingulate cortex* [ACC]), porém, essa observação foi feita de forma

indireta, por meio da análise de Fluoro-Jade B e imunologia do SNC, na qual se utilizou um marcador imunológico de cistos, o MAG1. No mesmo viés, Wang *et al.* (2019) denotam que camundongos infectados com a cepa PRU (tipo II) apresentam maior concentração de cistos na região do córtex e estriado. Castaño-Barrios *et al.* (2021) apontam que, na fase crônica, os animais infectados demonstraram maior número de cistos na região do isocórtex. Esses quatro artigos supracitados indicam que há um tropismo da localização dos cistos de *T. gondii*, principalmente para as regiões corticais do SNC em roedores.

Em contrapartida, Batista *et al.* (2020) afirmam que os cistos cerebrais formam grupos, porém, ficam espalhados, não havendo um tropismo para áreas específicas. Colaborando com a pesquisa anterior, Atmaca *et al.* (2014) também não observaram nenhum tropismo nas diferentes regiões cerebrais em camundongos Swiss infectados com a cepa ME-49 (tipo II). Como se pode averiguar, não há um consenso na literatura sobre a distribuição dos cistos cerebrais do parasita, permanecendo a dúvida se eles apresentam ou não tropismo para áreas cerebrais específicas.

Segundo Atmaca *et al.* (2014), as lesões causadas pelos cistos foram intensas e a gravidade delas aumentou de forma dependente do tempo de infecção, ao se comparar a fase aguda e crônica da infecção, na qual os cistos foram mais proeminentes.

No entanto, uma observação reforça que o desenvolvimento dos cistos cerebrais do parasita sofre a influência de fatores da resposta imune, sendo o valor da carga parasitária inversamente proporcional aos níveis de algumas citocinas como IL-1B, IFN- $\gamma$  e IL-10 em cérebros, nos quais os neutrófilos granulócitos foram depletados, mostrando que a presença dessas células imunes são importantes para a produção de citocinas que contribuem para o controle parasitário (BISWAS *et al.*, 2017). Stumhofer, Silver e Hunter (2013) também observaram aumento da carga parasitária em animais deficientes de IL-21, sugerindo que essa citocina seja relevante para o desenvolvimento da resposta celular e humoral contra o parasita, regulando a produção de anticorpos IgG sérico e células TCD4 e TCD8 no cérebro de animais infectados, sendo que animais *knockout* para essa interleucina apresentaram uma redução da produção de IFN- $\gamma$  e, conseqüentemente, descontrole parasitário cerebral. Nesse sentido, Batista *et al.* (2020) também averiguaram um aumento de cistos cerebrais em animais sem IL-1R1, reforçando o papel das citocinas para o controle da carga parasitária no SNC.

Outros fatores relacionados à resposta imunológica e seu papel na regulação dos cistos cerebrais incluem o imunoproteossoma (IP), sendo uma classe de proteossomas que auxiliam no processamento de proteínas para reconhecimento imunológico, participando de várias etapas da resposta imune. Para investigar o papel do IP na infecção, French *et al.* (2021) utilizaram camundongos C57BL/6J selvagens e *knockout* para três subunidades do IP, designadas IPLMP2, MECL-1 e LMP7, sendo avaliadas tanto a fase aguda de infecção quanto a fase crônica. Averiguou-se que na fase aguda há pouca expressão de superfície de MHC-I, o que levou a um retardo da resposta imune, além de redução de TCD8 e IFN- $\gamma$ , em animais *knockout*. Já na fase crônica, os animais sem as três subunidades do IP apresentaram aumento de TCD4 e IFN- $\gamma$ , mesmo assim, essa resposta imune não foi suficientemente capaz de controlar a carga parasitária, que foi maior em animais *knockout* do que nos animais selvagens. Assim, inferiu-se que a ausência dessas três subunidades do IP indiretamente leva a uma redução da capacidade de apresentação de antígenos, exibição do MHC-I na superfície celular e redução da diversidade de células TCD8, mostrando que o IP é extremamente relevante para que ocorra a adequada transição da resposta imune inata para a adaptativa na infecção pelo *T. gondii* e levantando a hipótese de que a presença das subunidades de IP indiretamente regula a carga parasitária do SNC.

Outro fator que regula a carga parasitária no SNC na fase crônica de infecção apresenta influência da caspase-11. Animais *knocout* apresentaram maior carga parasitária e processo neuroinflamatório mais intenso, indicando que a presença dessa endoprotease é importante para a regulação da resposta imune na fase aguda da infecção, mesmo que seu efeito não perdure com o avanço dessa (COUTERMARSH-OTT *et al.*, 2016). Esses trabalhos demonstram que a colonização cerebral pelo *T. gondii* depende de muitos fatores e está fortemente ligada à presença de citocinas e a outros fatores relacionados à resposta imunológica.

## D) Influência da resposta imune e alterações de neurotransmissores

Dos artigos avaliados, apenas um abordou a questão dos neurotransmissores. Apesar disso, esses apresentam um importante papel na neurobiologia do SNC e, aparentemente, sofrem regulação de fatores da resposta imune. Segundo Wang *et al.* (2019), a infecção em camundongos BALB/c pela cepa

PRU (tipo II) faz que haja a ativação da via imunológica celular NF-kB de resposta inflamatória que aumenta o número de citocinas liberadas que se correlacionam positivamente a alterações de neurotransmissores, principalmente a dopamina (DA, aumento da expressão), além de ser observada redução das expressões de NE (norepinefrina) e 5-HT (serotonina).

## E) Outros fatores imunológicos e sua influência no SNC

Alguns fatores relevantes demonstram o potencial que elementos da resposta imune podem ter no SNC. Por exemplo, alguns autores relatam alterações de microvasculatura no SNC de animais infectados pelo *T. gondii*. Estato *et al.* (2018) verificaram que animais infectados apresentaram diminuição da permeabilidade vascular e diminuição da dilatação dos microvasos do SNC quando estimulados com acetilcolina, em comparação com o grupo controle, e maior interação entre leucócitos e células endoteliais dos vasos, havendo um aumento de leucócitos aderidos ao endotélio vascular cerebral aos 40 dias de pós-infecção. Os autores indicam que nesse processo neuroinflamatório ocorre o aumento da interação entre leucócitos e o endotélio, mediada principalmente pela presença de citocinas e quimiocinas, tais estímulos fazem que os leucócitos aumentem a expressão de moléculas de adesão à membrana.

Já Wang *et al.* (2019) observaram lesões perivasculares com dilatação dos vasos, congestão de linfócitos em torno de pequenos vasos, em animais que apresentaram alterações comportamentais. Também, avaliando os vasos sanguíneos cerebrais de animais com corantes, foi demonstrado que a infecção parasitária induz à interrupção da barreira hematoencefálica e ao edema cerebral, observações mais pronunciadas na fase crônica da infecção (CASTAÑO-BARRIOS *et al.*, 2021). Esses três trabalhos indicam que o processo neuroinflamatório pode alterar a circulação do SNC, podendo, em último estágio, influenciar o comportamento de animais infectados pelo parasita.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os 18 trabalhos avaliados trazem um amplo panorama sobre a neuroinflamação na infecção pelo *T. gondii* e, a partir dessa visão, pode-se fazer algumas considerações importantes.

É importante referir que a maioria dos trabalhos utilizaram cepas do tipo II para sua avaliação e sabe-se que há diferenças da resposta imune e

comportamentais entre os tipos de cepas parasitárias (KANNAN *et al.*, 2010; INGRAM *et al.*, 2013; BEZERRA *et al.*, 2019). Portanto, fica implícita a importância de pesquisas que comparam o efeito neuroinflamatório em diferentes cepas, uma vez que existem mais de 189 genótipos do parasita (plataforma ToxoDb). Outro apontamento relevante é que há uma grande diferença no perfil dos genótipos entre as diferentes regiões do globo, havendo maior diversidade genética do parasita na América do Sul, além de cepas endêmicas de regiões como a África e Ásia que diferem dos genótipos dominantes da Europa e América do Norte (DARDÉ *et al.*, 2014; SHWAB *et al.*, 2014). Desse modo, é importante um estudo mais amplo das diversas cepas advindas de diferentes regiões para obter maior conhecimento de possíveis diferenças no desenvolvimento do processo neuroinflamatório e de sua influência neurofisiológica e comportamental.

É pertinente mencionar também a avaliação reduzida de questões comportamentais em relação ao processo neuroinflamatório. As pesquisas que foram avaliadas indicam claramente que quanto maior a influência da resposta imunológica no SNC, maiores são as alterações comportamentais (BOILLAT *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2019; CASTAÑO-BARRIOS *et al.*, 2021). Estudos revelam que, possivelmente, a neuroinflamação seja um fator crucial para o desenvolvimento de alterações comportamentais em animais infectados pelo *T. gondii* (MCFARLAND *et al.*, 2019). Dessa forma, ampliar a amostragem comportamental e sua correlação com fatores imunes traria grandes benefícios para se compreender como a infecção parasitária altera a homeostase do SNC e causa alterações comportamentais, além de auxiliar no desenvolvimento de estudos com enfoque nas várias doenças e transtornos psiquiátricos relacionados ao parasita.

Uma questão pouco abordada nos trabalhos avaliados foi a influência do tipo de hospedeiro em relação ao curso da infecção e diferenças de resposta imune. Apenas o trabalho de Liu, Huang e Lu (2018) avaliou e tentou responder às perguntas sobre a estirpe de camundongos C57Bl/6 ser mais suscetível a infecção do que os animais BALB/c. Fica evidente nessa pesquisa que o *background* genético do hospedeiro tem grande influência em divergências de resposta imune apresentada. Portanto, entender como as características dos hospedeiros podem resultar em diferenças neuroinflamatórias é extremamente importante para se ter alguma previsão do prognóstico da doença em diversos modelos animais e, assim, ter uma possível visão translacional para humanos.

Com as pesquisas, é interessante observar que há diferenças dos fatores da resposta imune em relação ao tempo de infecção (DINCEL; ATMACA, 2015; LIU; HUANG; LU, 2018) e aos três tipos celulares mais relevantes para o SNC (astrócitos, neurônios e micróglia) (HÄNDEL *et al.*, 2012; ATMACA *et al.*, 2014), demonstrando a importância dessas células para o controle parasitário no SNC e suas particularidades, que envolvem inúmeros fatores relacionados à resposta imune. Entretanto, há poucos estudos que correlacionam as características das fases aguda e crônica de infecção com o funcionamento desses tipos celulares e questões comportamentais. Pesquisas dessa natureza seriam complexas e de difícil implementação, uma vez que avaliar o comportamento animal na fase aguda de infecção poderia esbarrar em questões metodológicas, pois muitos testes comportamentais necessitam de períodos de treinamento e de vários dias de execução. Esse processo, porém, seria de enorme enriquecimento para os estudos da área.

Por fim, com o desenvolvimento da biologia molecular e da utilização de animais geneticamente modificados, o entendimento de inúmeros fatores da resposta imune em relação à homeostase do SNC em animais parasitados vem crescendo, contribuindo grandemente para a ciência (FRENCH *et al.*, 2021; BOILLAT *et al.*, 2020; SALVIONI *et al.*, 2019; DÜSEDAU *et al.*, 2019; HIDANO *et al.*, 2016; COUTERMASH-OTT *et al.*, 2016; CEKANAVICIUTE *et al.*, 2014; STUMHOFER; SILVER; HUNTER, 2013; HÄNDEL *et al.*, 2012). Uma vez que, com o desenvolvimento científico, fica cada vez mais evidente que o SNC não é um local imunoprivilegiado, a neuroinflamação atua como mecanismo para controlar os insultos neurais provocados pelo parasita, apresentando, entretanto, efeitos colaterais, como perda sináptica, lesão e morte neuronal (LI *et al.*, 2019).

O processo de revisão integrativa da literatura nos permite ter uma visão panorâmica do tema em questão, possibilitando a detecção das principais abordagens relatadas na literatura dos últimos cinco anos em relação ao processo neuroinflamatório em roedores infectados pelo *T. gondii*, indicando a complexidade do tema e mostrando lacunas que podem ser preenchidas futuramente com o desenvolvimento de outras pesquisas experimentais, demonstrando que a influência do sistema imune sobre o SNC é um assunto longe de ser esgotado e que, possivelmente, tem um grande papel nas alterações neurobiológicas e comportamentais em animais infectados pelo parasita.

## REFERÊNCIAS

- ATMACA, H. T. *et al.* Astrocytes, microglia/macrophages, and neurons expressing toll-like receptor 11 contribute to innate immunity against encephalitic *Toxoplasma gondii* infection. *Neuroscience*, v. 269, p. 184-191, jun. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.03.049>. Acesso em: 19 set. 2022.
- BATISTA, J. S. *et al.* Gasdermin-D-dependent IL-1 $\alpha$  release from microglia promotes protective immunity during chronic *Toxoplasma gondii* infection. *Nature Communications*, v. 11, n. 3687, p. 1-13, jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17491-z>. Acesso em: 19 set. 2022.
- BERENREITEROVÁ, M. *et al.* The distribution of *Toxoplasma gondii* cysts in the brain of a mouse with latent toxoplasmosis: implications for the behavioral manipulation hypothesis. *PLoS one*, v. 6, n. 12, e28925, dez. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028925>. Acesso em: 19 set. 2022.
- BEZERRA, E. C. M. *et al.* Behavioral evaluation of BALB/c (*Mus musculus*) mice infected with genetically distinct strains of *Toxoplasma gondii*. *Microb Pathog*, v. 126, p. 279-286, jan. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.11.021>. Acesso em: 19 set. 2022.
- BISWAS, A. *et al.* Behavior of neutrophil granulocytes during *Toxoplasma gondii* infection in the central nervous system. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 7, n. 259, jun. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00259>. Acesso em: 19 set. 2022.
- BOILLAT, M. *et al.* Neuroinflammation-associated aspecific manipulation of mouse predator fear by *Toxoplasma gondii*. *Cell Reports*, v. 30, n. 2, p. 320-334.e6, jan. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.12.019>. Acesso em: 19 set. 2022.
- CASTAÑO-BARRIOS, C. L. *et al.* Behavioral alterations in long-term *Toxoplasma gondii* infection of C57BL/6 mice are associated with neuroinflammation and disruption of the blood brain barrier. *Plos One*, v. 16, n. 10, p. 1-30, e. 0258199, out. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258199>. Acesso em: 19 set. 2022.
- CEKANAVICIUTE, E. *et al.* Astrocytic TGF- $\beta$  signaling limits inflammation and reduces neuronal damage during central nervous system *Toxoplasma* infection. *The Journal of Immunology*, v. 193, n. 1, p. 139-49, jul. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258199>. Acesso em: 19 set. 2022.
- COUTERMARSH-OTT, S. L. *et al.* Caspase-11 modulates inflammation and attenuates *Toxoplasma gondii* pathogenesis. *Mediators of Inflammation*, v. 2016, p. 1-14, jun. 2016. DOI 10.1155/2016/9848263

DARDE, M.-L.; AJZENBERG, D.; SU, C. Molecular epidemiology and population structure of *Toxoplasma gondii*. *Academic Press*, Amsterdam, v. 2014, p. 61-67, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-396481-6.00003-9>. Acesso em: 19 set. 2022.

DINCEL, G. C.; ATMACA, H. T. Nitric oxide production increases during *Toxoplasma gondii* encephalitis in mice. *Experimental Parasitology*, v. 156, p. 104-112, set. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2015.06.009>. Acesso em: 19 set. 2022.

DUBEY, J. P.; LINDSAY, D. S.; SPEER, C. A. Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 11, n. 2, p. 267-299, abr. 1998. DOI 10.1128/CMR.11.2.267

DUBEY, J. P. *Toxoplasmosis of animals and humans*. 2. ed. Boca Raton: CRC Press, 2010. 313p. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1756-3305-3-112>. Acesso em: 19 set. 2022.

DÜSEDAU, P. H. *et al.* p75NTR regulates brain mononuclear cell function and neuronal structure in toxoplasma infection-induced neuroinflammation. *Wiley Online Library*, v. 67, n. 1, p. 193-211, dez. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/glia.23553>. Acesso em: 19 set. 2022.

ERCOLE, F. F.; MELO, L. S.; ALCOFORADO, C. L. G. C. Revisão integrativa versus revisão sistemática. *Revista Mineira de Enfermagem*, Belo Horizonte, v. 18, n. 1, 2014. Disponível em: <http://www.dx.doi.org/10.5935/1415-2762.20140001>. Acesso em: 19 set. 2022.

ESTATO, V. *et al.* The neurotropic parasite *Toxoplasma gondii* induces sustained neuroinflammation with microvascular dysfunction in infected mice. *The American Journal of Pathology*, v. 188, n. 11, p. 2674-2687, nov. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.07.007>. Acesso em: 19 set. 2022.

FRENCH, T. *et al.* The immunoproteasome subunits LMP2, LMP7 and MECL-1 are crucial along the induction of cerebral toxoplasmosis. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 1-126, abr. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.619465>. Acesso em: 19 set. 2022.

GROER, M. W. *et al.* Prenatal depression and anxiety in *Toxoplasma gondii*-positive women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 204, n. 5, p. 433.e1-433.e7, maio 2011. DOI 10.1016/j.ajog.2011.01.004

HÄNDEL BRUNN, A. *et al.* Neuronal gp130 expression is crucial to prevent neuronal loss, hyperinflammation, and lethal course of murine *Toxoplasma* encephalitis. *American Journal of Pathology*, v. 181, n. 1, p. 163-173, jul. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.03.029>. Acesso em: 28 set. 2022. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.03.029

HIDANO, S. *et al.* STAT1 signaling in astrocytes is essential for control of infection in the central nervous system. *MBio*, v. 7, n. 6, e01881-16, nov. /dez. 2016. DOI 10.1128/mBio.01881-16

HOUSE, P. K.; VYAS, A.; SAPOLSKY, R. Predator cat odors activate sexual arousal pathways in brains of *Toxoplasma gondii* infected rats. *PloS One*, v. 6, n. 12, e23277, ago. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023277>. Acesso em: 21 set. 2022.

INGRAM, W. M. *et al.* Mice infected with low-virulence strains of *toxoplasma gondii-gondii* lose their innate aversion to cat urine, even after extensive parasite clearance. *PLoS One*, v. 8, n. 9, e75246, set. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075246>. Acesso em: 21 set. 2022. DOI 10.1371/journal.pone.0075246

KANNAN, G. *et al.* *Toxoplasma gondii* strain-dependent effects on mouse behavior. *Folia Parasitol (Praha)*, v. 57, n. 2, p. 151-155, jun. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.14411/fp.2010.019>. Acesso em: 21 set. 2022.

KOSHY, A. A. *et al.* *Toxoplasma* co-opts host cells it does not invade. *PLoS Pathog*, v. 8, n. 7, p. e1002825, jul. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002825>. Acesso em: 21 set. 2022.

LANG, D. *et al.* Chronic *Toxoplasma* infection is associated with distinct alterations in the synaptic protein composition. *Journal of Neuroinflammation*, v. 15, n.1, p. 1-19. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1242-1>. Acesso em: 28 set. 2022.

LI, Y. *et al.* Persistent *toxoplasma* infection of the brain induced neurodegeneration associated with activation of complement and microglia. *ASM Journals*, v. 87, n. 8, p. 1-12, 2019. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/IAI.00139-19>. Acesso em: 21 set. 2022.

LIU, J.; HUANG, S.; LU, F. Galectin-3 and Galectin-9 may differently regulate the expressions of Microglial M1/M2 markers and T Helper 1/Th2 cytokines in the brains of genetically susceptible C57BL/6 and resistant BALB/c mice following peroral infection with *toxoplasma gondii*. *Frontiers in Immunology*, v. 9, n. 1648, p. 1-12, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01648>. Acesso em: 28 set. 2022.

MCFARLAND, R. *et al.* AAH2 gene is not required for dopamine-dependent neurochemical and behavioral abnormalities produced by *Toxoplasma* infection in mouse. *Science Direct*, v. 347, p. 193-200, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.03.023>. Acesso em: 28 set. 2022.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, M. C. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto: Enfermagem*, v. 17, n. 4, p. 758-64, dez. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>. Acesso em: 28 set. 2022.

MENEZES, T. R. de; AMORIM, A. R. A.; BLASCOVI-ASSIS, S. M. Atividade física e lazer na síndrome de Down: uma revisão integrativa. *Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbio do Desenvolvimento*, v. 21, n. 1, p. 144-165, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/cadernosdisturbios.v21n1p144-165>. Acesso em: 28 set. 2022.

MONTOYA, J. G.; LIESENFELD, O. Toxoplasmosis. *Lancet*, v. 363, n. 9425, p. 1965-1976, jun. 2004. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16412-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16412-X). Acesso em: 28 set. 2022.

PARLOG, A.; SCHLUTER D.; DUNAY I. R. *Toxoplasma gondii*-induced neuronal alterations. *Parasite Immunology*, v. 37, n. 3, p. 159-70, mar. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/pim.12157>. Acesso em: 28 set. 2022.

PRANDOVSKY, E. *et al.* The neurotropic parasite *Toxoplasma gondii* increases dopamine metabolism. *PLoS One*. v. 6, n. 9, e23866, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0023866>. Acesso em: 28 set. 2022.

SALVIONI, A. *et al.* Robust control of a brain- persinting parasite through MHC I presentation by infected neurons. *Cell Reports*, v. 27, n. 11, p. 3254-3268, jun. 2019. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.05.051>. Acesso em: 28 set. 2022.

SHWAB, E. K. *et al.* Geographical patterns of *Toxoplasma gondii* genetic diversity revealed by multilocus PCR-RFLP genotyping. *Parasitology*, v. 141, n. 4, p. 453-61, abr. 2014. Disponível em: <http://doi.org/10.1017/S0031182013001844>. Acesso em: 28 set. 2022.

SOUZA, W. *et al.* Organização estrutural do taquizoítio de *Toxoplasma gondii*. *Scientia Medica*, v. 20, n. 1, p. 131-143, 2010. Disponível em: <http://doi.org/10.7476/9788575415719.0005>. Acesso em: 28 set. 2022.

STUMHOFER, J. S.; SILVER, J. S.; HUNTER, C. A. IL-21 is required for optimal antibody production and T cell responses during chronic *Toxoplasma gondii* infection. *PLoS One*, v. 8, n. 5, e62889, 2013. Disponível em: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0062889>. Acesso em: 28 set. 2022.

TEDLA, Y. *et al.* Serum antibodies to *Toxoplasma gondii* and herpesviridae family viruses in individuals with schizophrenia and bipolar disorder: a case-control study. *Ethiopian Medical Journal*, v. 49, n. 3, p. 211-2020, 2011.

TENTER, A. M.; HECKEROTH, A. R.; WEISS, L. M. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *International Journal for Parasitology*, v. 30, n. 13, p. 1217-1430, nov. 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0020-7519\(00\)00124-7](https://doi.org/10.1016/s0020-7519(00)00124-7). Acesso em: 28 set. 2022.

TORREY, E. F.; YOLKEN, R. H. *Toxoplasma gondii* and Schizophrenia. *Emerging Infectious Diseases*, v. 3, n. 9, p. 1375-13809, nov. 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.3201%2F11.030143>. Acesso em: 28 set. 2022.

WANG, T. *et al.* From inflammatory reactions to neurotransmitter changes: implications for understanding the neurobehavioral changes in mice chronically infected with *Toxoplasma gondii*. *Science Direct*, v. 359, p. 737-748, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.09.011>. Acesso em: 28 set. 2022.

WEISS, L. M.; DUBEY, J. P. Toxoplasmosis: a history of clinical observations. *International Journal of Parasitology*, v. 38, n. 8, p. 895-901, fev. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2009.02.004>. Acesso em: 28 set. 2022.