
TOXOPLASMOSE



Dra. Carla Claser
carlaclaser@usp.br

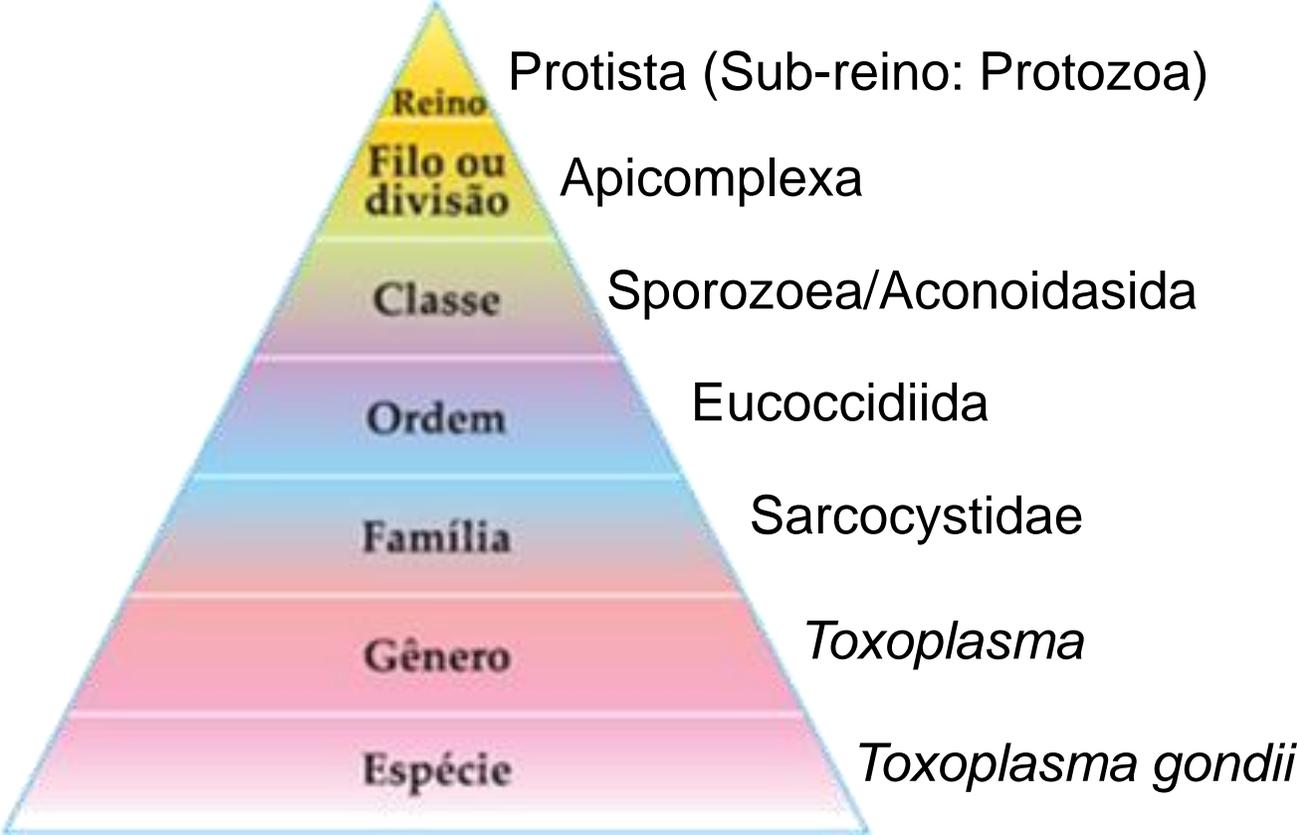
**BMP0103/5794– Biologia Celular e
Molecular de Parasitas
Agosto 2022**

Taxonomia

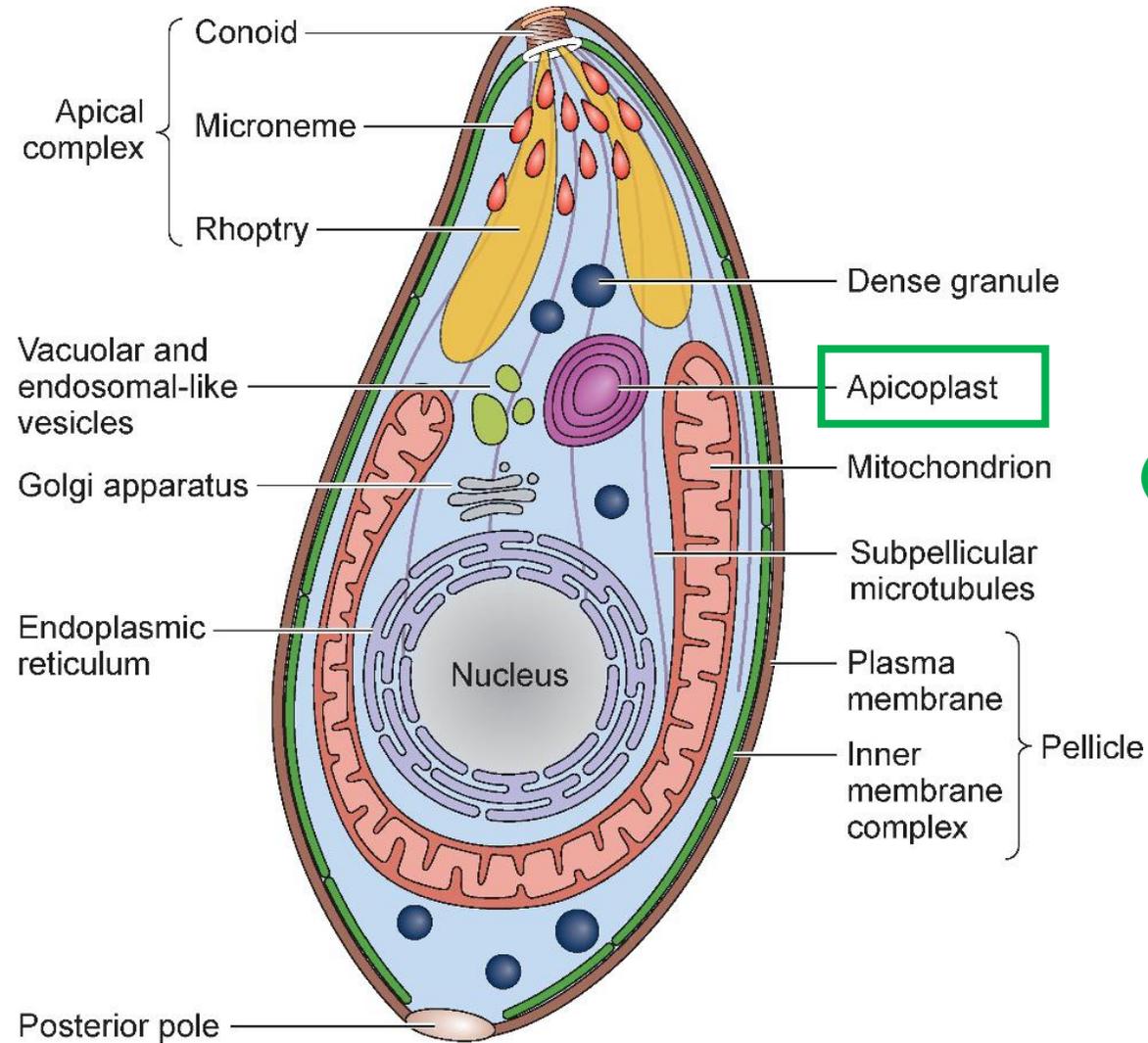
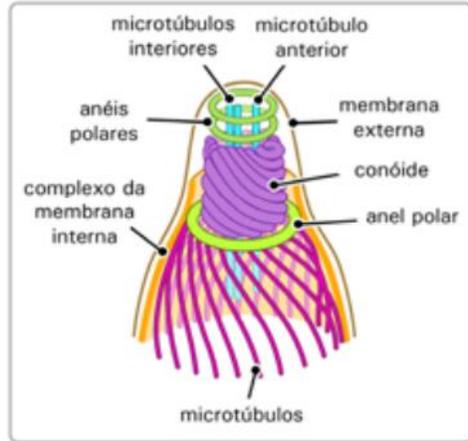
Coccídeos



Vivem dentro de células epiteliais do tubo digestivo principalmente de vertebrados (*Toxoplasma*)

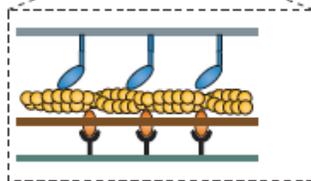
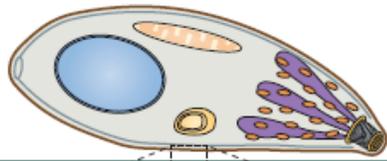
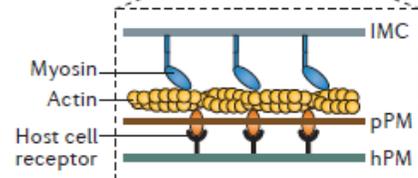
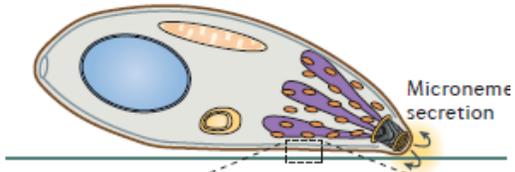
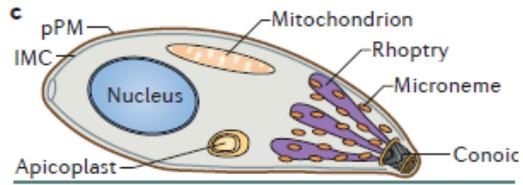


Característica do *T. gondii*

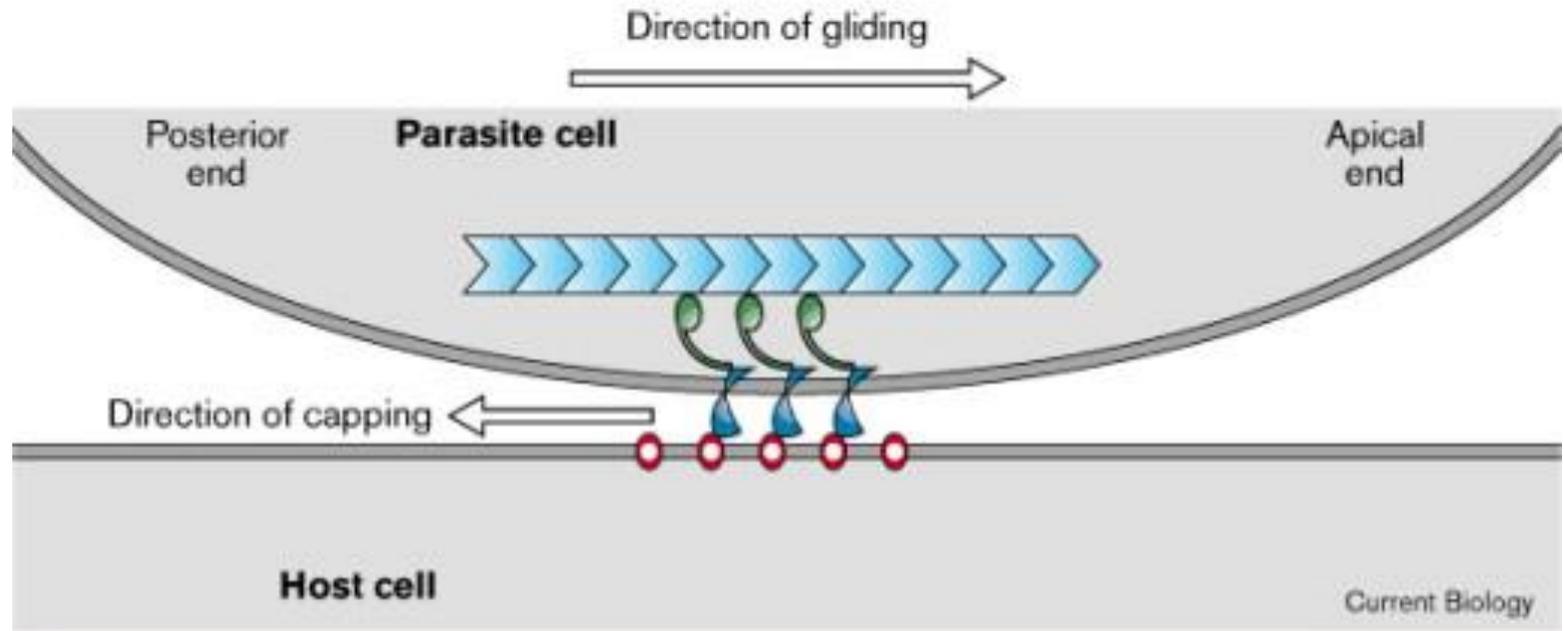


**Genoma circular
(Apicoplasto: vestígio de cloroplasto)**

Locomoção



Backward movement of the adhesins
 Forward movement of the parasite



Sibley, L.D et al., Current Biology, 1998

História

1908



Alfonso Splendore
(1871-1953)

No Brasil, Splendore, examinou alguns coelhos que apresentavam um quadro infeccioso agudo e que levava à morte dos animais.

“speciali corpuscoli”



Charles Nicolle & Louis Manceaux
(1866-1936) (1865-1934)

Simultaneamente, na Tunísia, identificaram organismos semelhantes em um roedor do norte da África, chamado *gundi*



Ctenodactylus gundi (roedor do norte da África)

História

1909



Alfonso Splendore



**Charles Nicolle
& Louis Manceaux**

- Publicaram novos artigos reforçando a ideia de que estavam descrevendo um novo protozoário.
 - Grupo francês sugeriu a existência do gênero *Toxoplasma* (designação formada do grego **toxon = arco e plasma = corpo**).
 - Espécies *T. gondii* (que parece ter resultado de um erro de grafia, substituindo um 'u' por um 'o' do roedor em que foi encontrado o protozoário, o *Ctenodactylus gundi*) e *T. cuniculi* (encontrado no coelho).
 - Prevalência da designação *Toxoplasma gondii*.
-

História

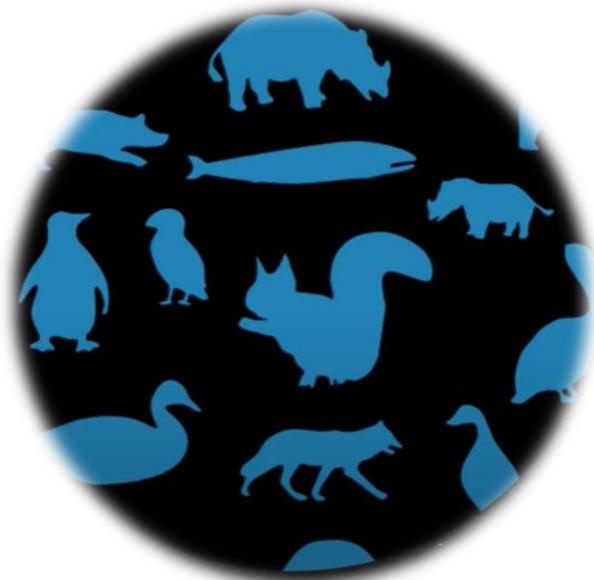
- ❖ 1923: Primeiro caso humano descrito por Jaukú na Rússia (lesão de retina em uma criança).
 - ❖ 1937, Sabin e Olitsky demonstraram experimentalmente que o toxoplasma é um parasita intracelular obrigatório.
 - ❖ 1939 houve a primeira evidência da **transmissão congênita**.
 - ❖ 1940 transmissão adquirida demonstrada por Pinkerton.
 - ❖ 1948 – “dye test” teste sorológico estabelecido por A. Sabin e H. Feldmann.
 - ❖ 1956 foi postulado que a infecção seria por **ingestão de carne crua** infectada com cistos. Sua comprovação só ocorreu em 1965.
 - ❖ O ciclo de vida completo foi descoberto somente em 1970.
-

O que é toxoplasmose?

- ❖ Toxoplasmose é doença parasitária cosmopolita mais comum que acomete homem e vários animais, sendo considerada uma zoonose.
- ❖ Doença de alta prevalência sorológica, mas de baixa incidência sintomatológica.
- ❖ Aproximadamente 50% da população adulta já teve contato com o agente, mas somente 1% apresenta sintomas da doença.
- ❖ Cerca de 30% de humanos com AIDS (doença causada pelo vírus HIV) desenvolvem toxoplasmose se infectados pelo parasita.
- ❖ É uma infecção oportunista, porque é encontrada no gato, mas acaba infectando o homem.



O que é toxoplasmose?



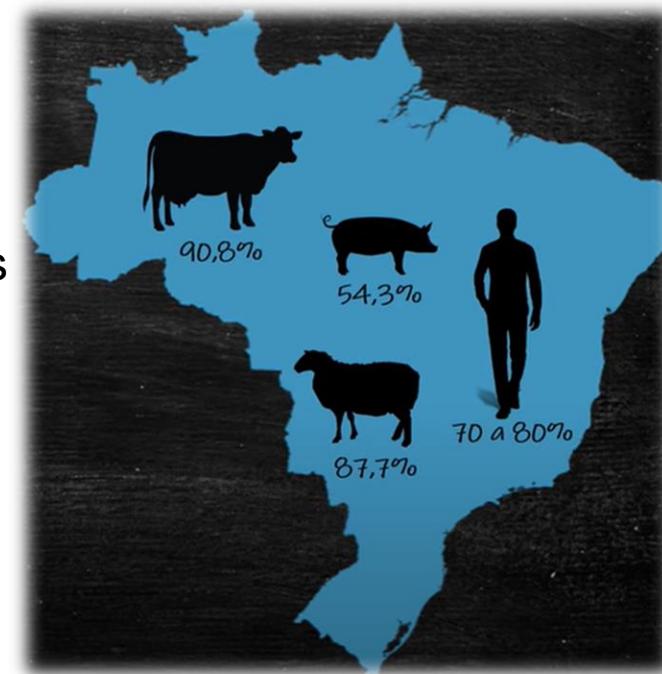
Infecta todo animal de sangue quente; invade praticamente toda célula nucleada.



Infecção pelo toxoplasma no mundo



Doença grave em gestantes, recém-nascidos e em imunodeprimidos



Incidência da toxoplasmose no Brasil

- Segundo a Secretaria Estadual de Saúde (SES), em 2021 foram 475 pessoas foram diagnosticadas com a toxoplasmose, sendo 221 gestantes.
- Em 2022 o número de pessoas infectadas passa de 200, com 93 gestantes infectadas com protozoário.

Tabela 3. Taxa de mortalidade de *Toxoplasma gondii* por regiões brasileiras, referente ao período de 2009- 2018, classificadas por faixa etária.

Região	< 1 ano	1 a 4 anos	5 a 9 anos	10 a 14 anos	15 a 19 anos	20 a 29 anos	30 a 39 anos	40 a 49 anos	50 a 59 anos	60 a 69 anos	70 a 79 anos	Total
Norte	50.670	10.008	5.337	6.456	22.278	58.589	56.488	61.498	82.540	105.027	125.149	584.040
Nordeste	124.422	19.767	12.052	17.260	73.392	190.579	195.347	246.169	344.902	466.738	598.226	2.288.854
Sudeste	137.302	21.492	12.351	17.931	68.964	191.988	248.699	409.267	721.123	971.633	1.175.813	3.976.563
Sul	41.704	6.670	4.122	6.307	24.662	68.652	82.036	133.940	236.179	336.626	421.642	1.362.540
Centro-Oeste	30.589	5.498	3.051	4.265	16.663	45.220	51.626	70.228	101.742	131.063	155.693	615.638
Total	384.687	63.435	36.913	52.219	205.959	555.028	634.196	921.102	1.486.486	2.011.087	2.476.523	8.827.635

Nota: Para idade ignorada em todas as regiões teve-se um total de 35.566 casos; para os casos com idade superior a 80 anos registrou-se 3.369.42. **Fonte:** Brasil, 2020²⁶

Souza et al., Braz. J. Surg. Clin. Res., 2020

g1

TOCANTINS



Casos de toxoplasmose passam de 200 no estado e gestantes estão entre as mais afetadas; veja como prevenir

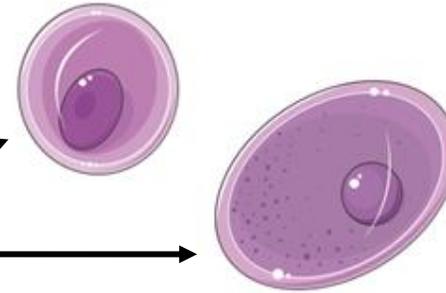
Em 2021, Secretaria de Estado da Saúde confirmou 475 pessoas com a doença, que pode causar complicações ao feto. Desse número, 221 eram mulheres gestantes.

Formas evolutivas

Hospedeiro definitivo (ciclo sexuado e assexuado)



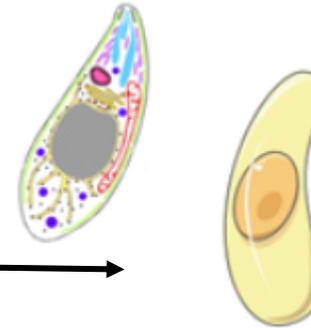
- ✓ Taquizoítos
- ✓ Bradizoítos
- ✓ Merozoítos
- ✓ Gametócitos
- ✓ Oocisto imaturo



Hospedeiro intermediário (ciclo assexuado)

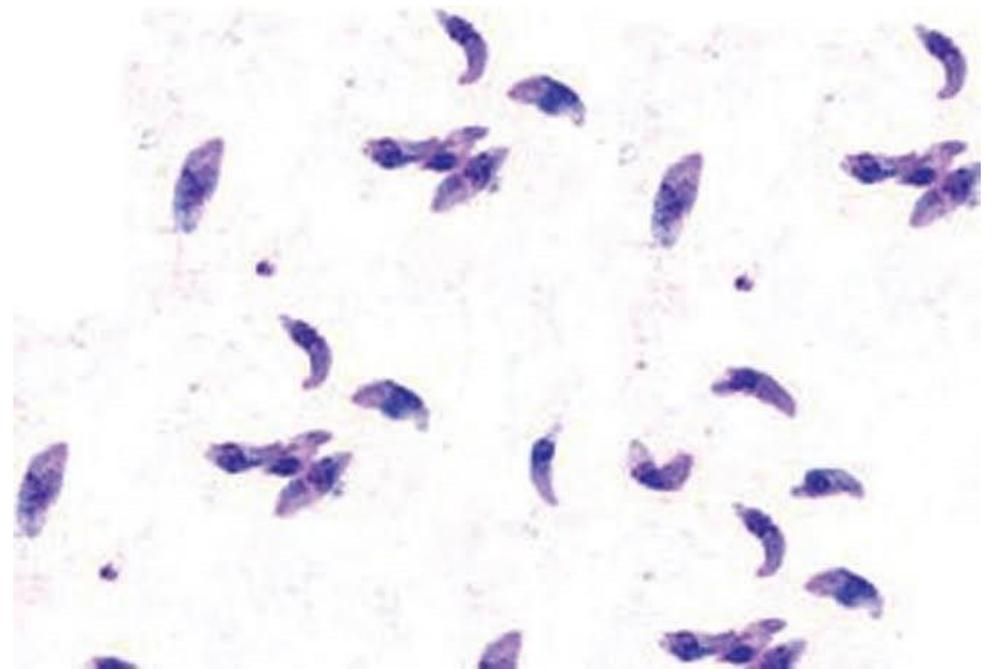


- ✓ Taquizoíto
- ✓ Bradizoítos

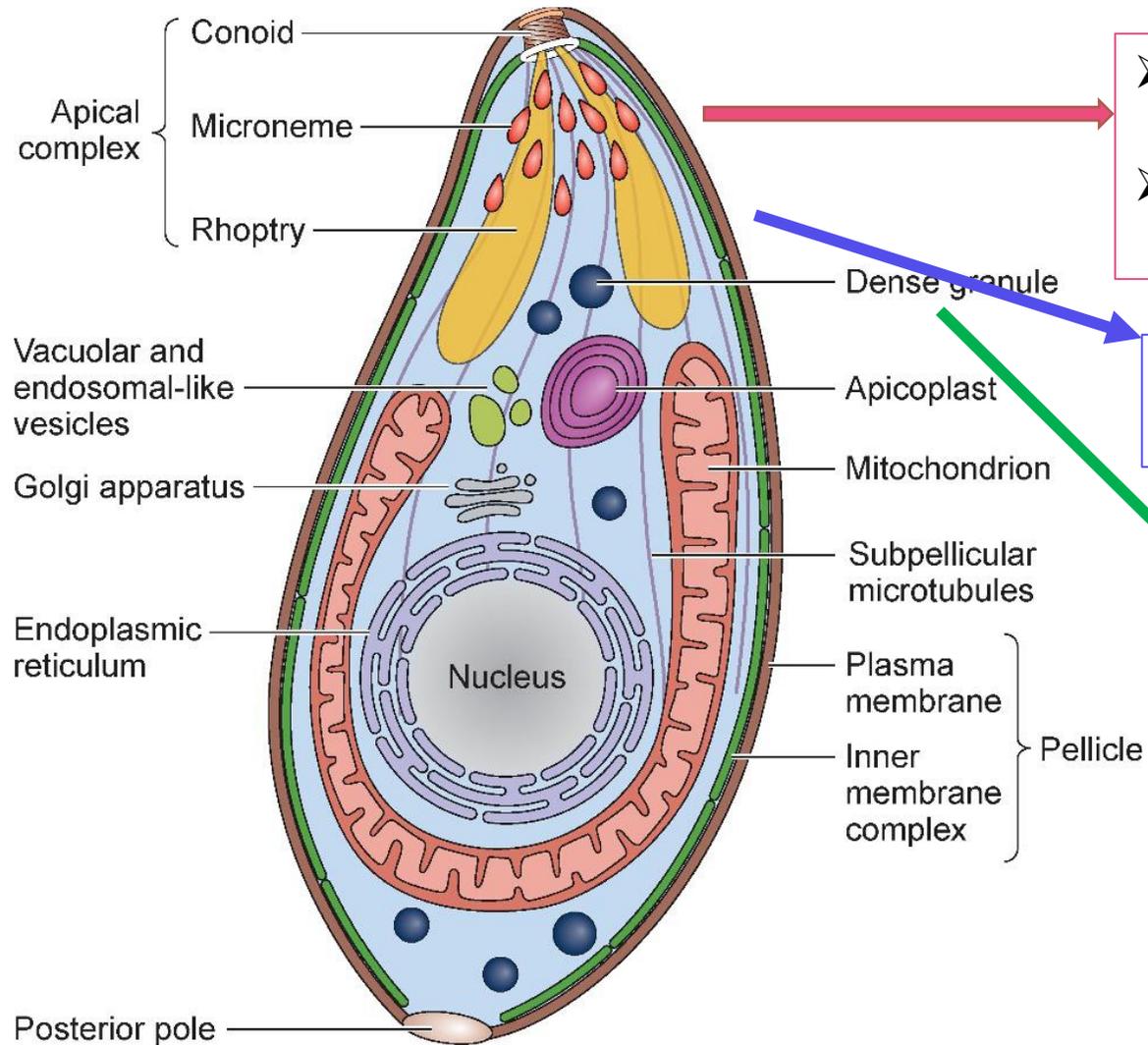


Formas evolutivas - Taquizoítos

- ❖ O nome toxoplasma referencia a forma taquizoíta, que lembra um arco (banana, meia lua);
- ❖ 4-8 μm C/ 2-4 μm L
- ❖ “*Tachos*” vem do grego, que significa “rápido”
- ❖ Multiplica-se rapidamente = endodiogenia;
- ❖ Invade células nucleadas;
- ❖ Forma proliferativa na fase aguda da doença;
- ❖ Encontrado em líquidos orgânicos e excreções (disseminação por via sanguínea e linfática);
- ❖ São pouco resistentes à ação do suco gástrico (podem ser destruídos em pouco tempo).



Formas evolutivas - Taquizoítos



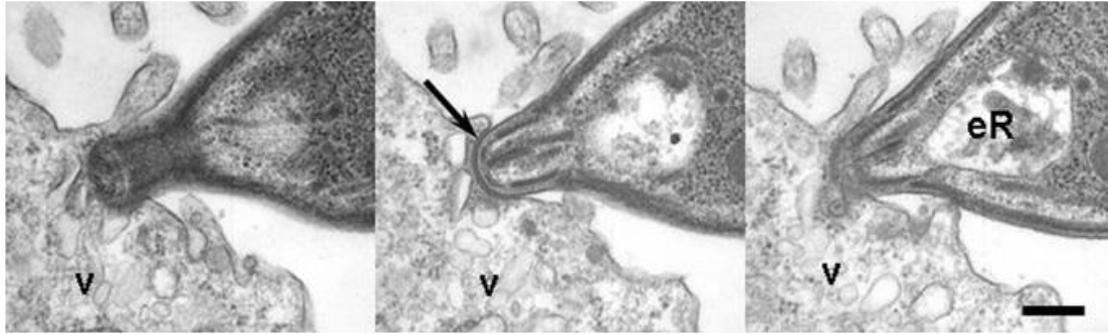
- Interação com a célula hospedeira, *gliding* e adesão na célula hospedeira.
- Proteína com propriedades adesivas (MIC1, MIC2, MIC3, MIC8...)

- Invasão e formação do vacúolo parasitóforo.
- Proteínas RON e ROPs.

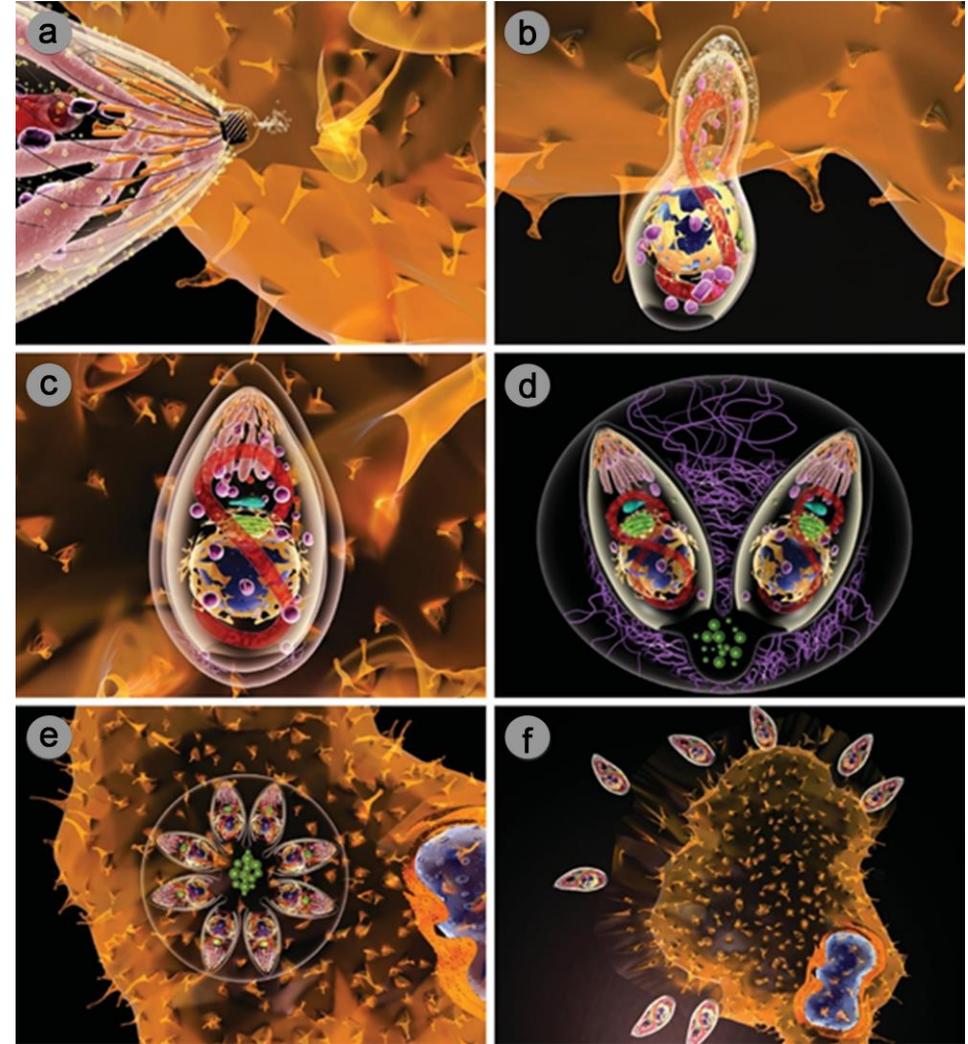
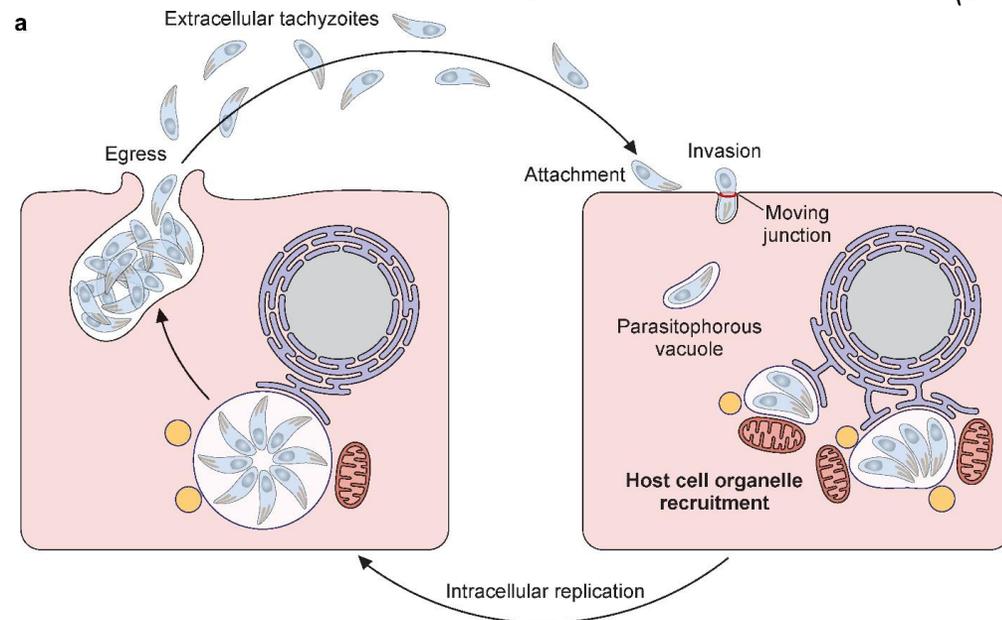
- Remodelamento do vacúolo parasitóforo.
- Proteínas GRAs.

Formas evolutivas - Taquizoítos

Processo de invasão

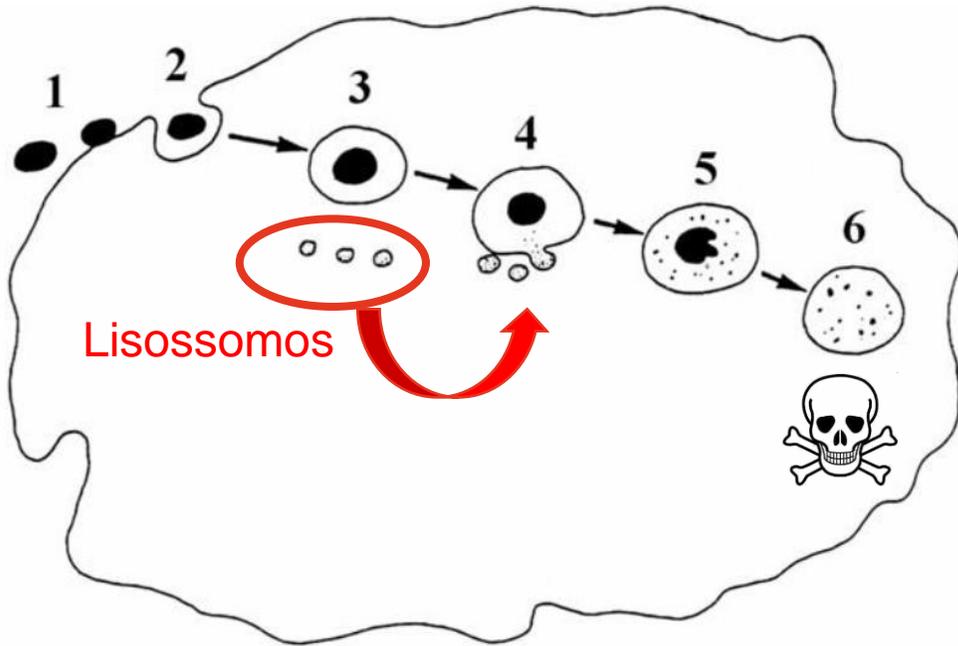


Louis M. Weiss and Kami Kim (2007).



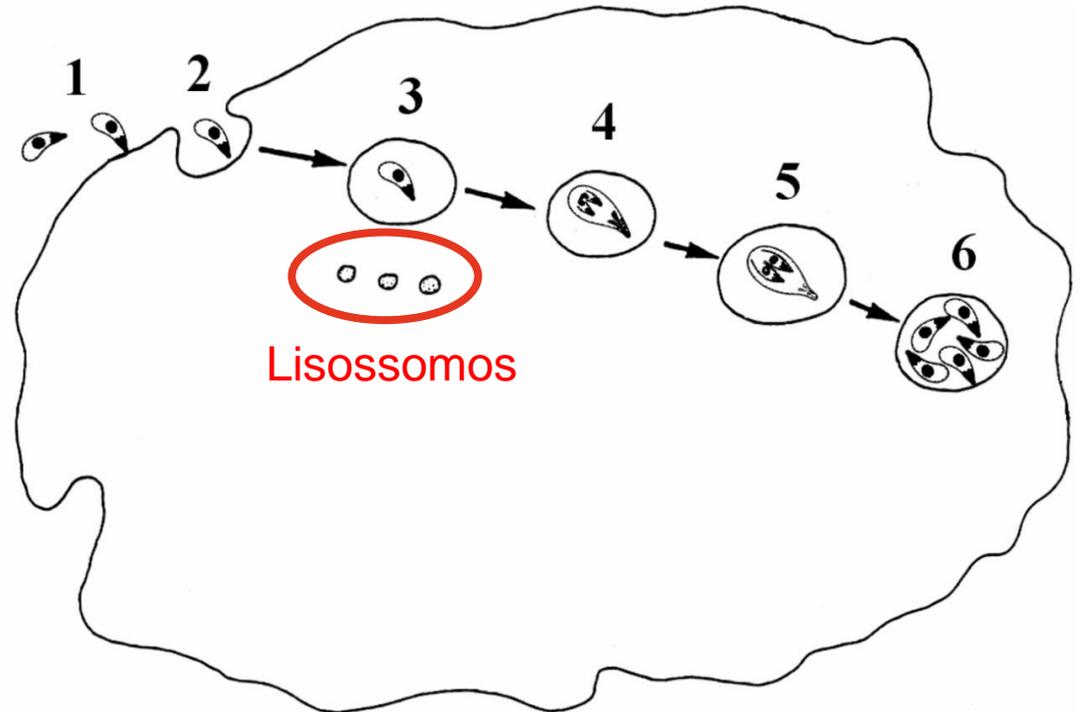
Formas evolutivas - Taquizoítos

Formação do fagolisossomo



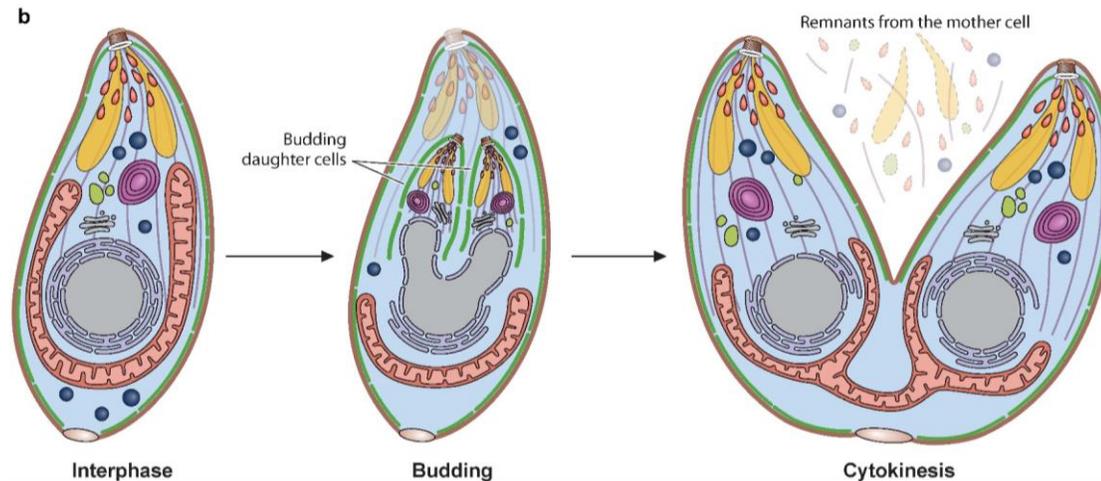
TOXOPLASMOSE

Ausência do fagolisossomo



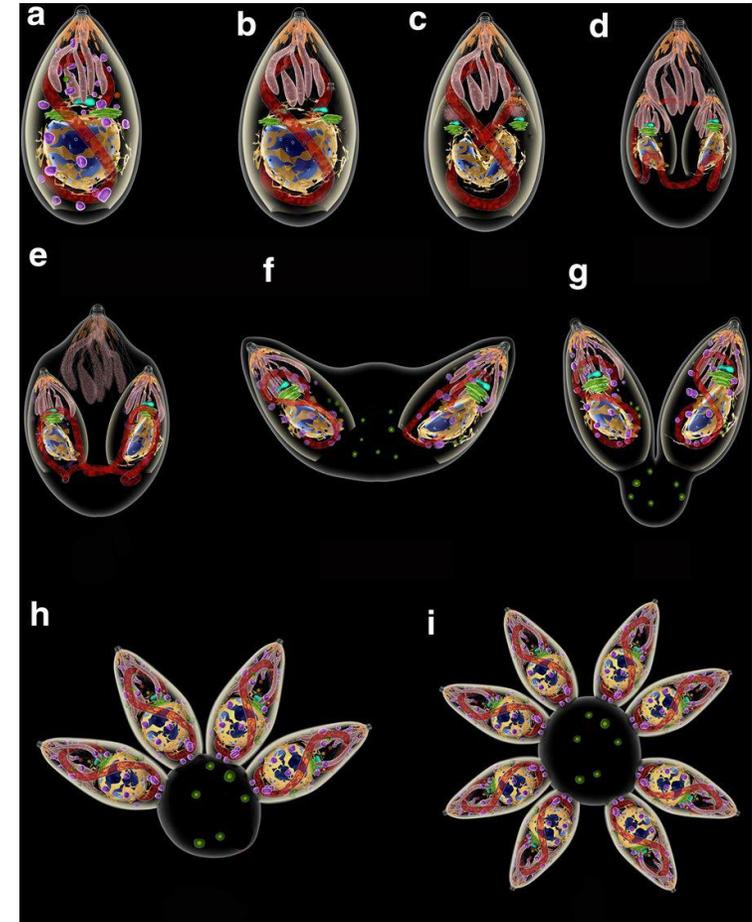
Formas evolutivas - Taquizoítos

Uma vez dentro da célula se multiplicam por fissão binária, endodiogenia (reprodução assexuada)



Sanchez, S.G., *Virulence*, 2021

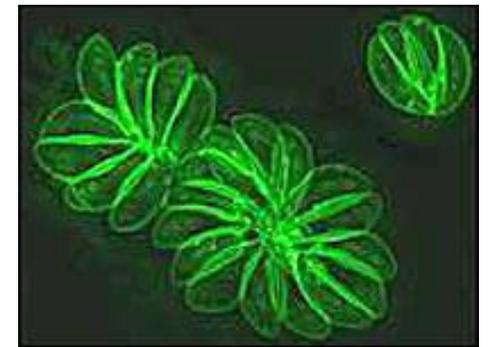
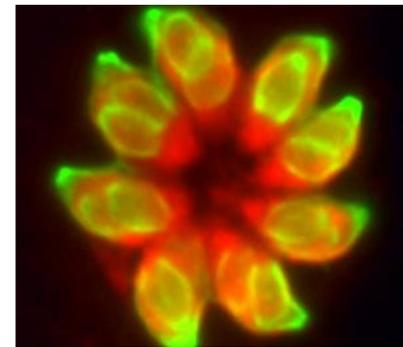
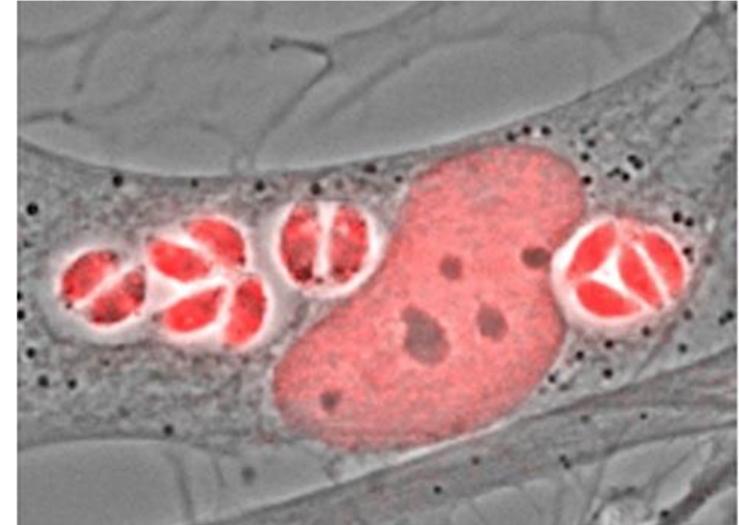
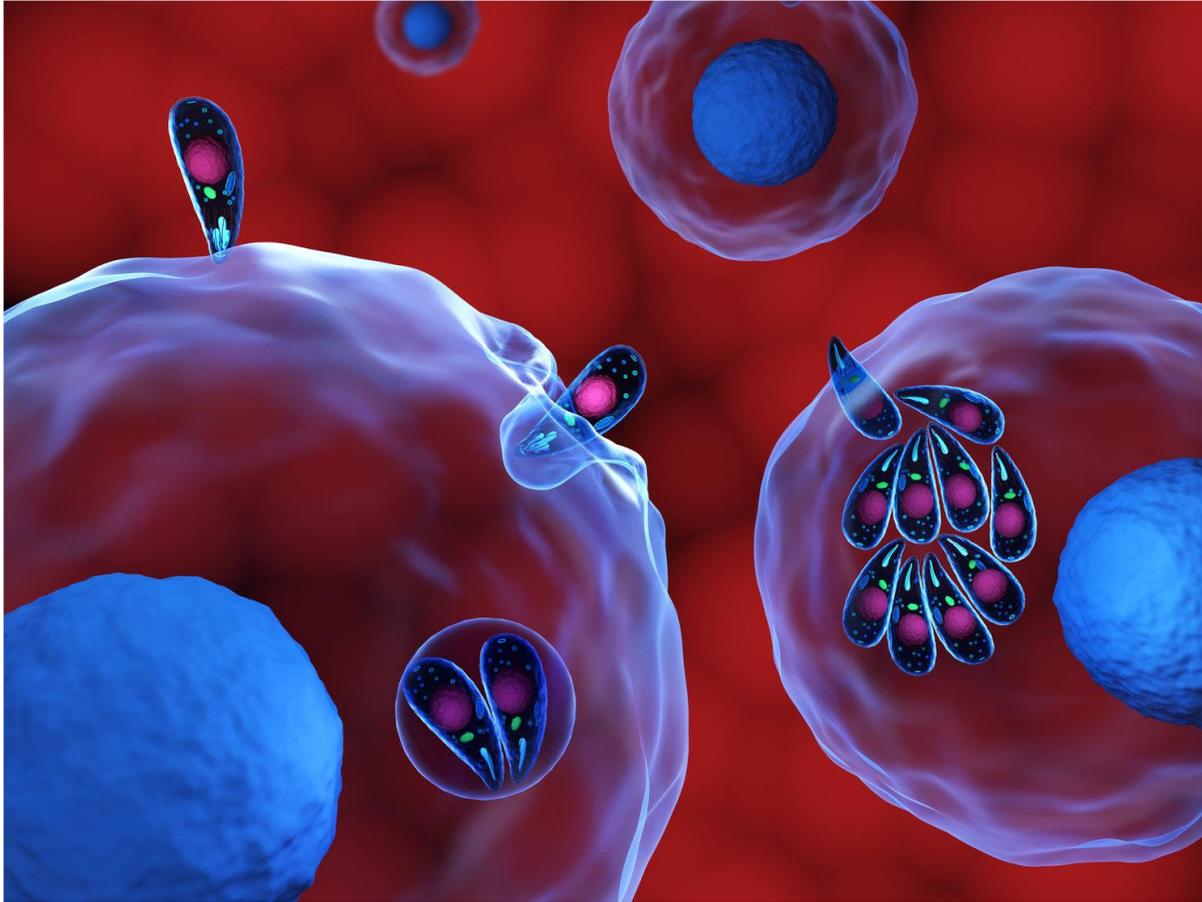
Endopoliogenia: endodiogenia múltipla, mais rápida e com maior formação de taquizoítos.



Attias et al. *Parasites Vectors* (2020)

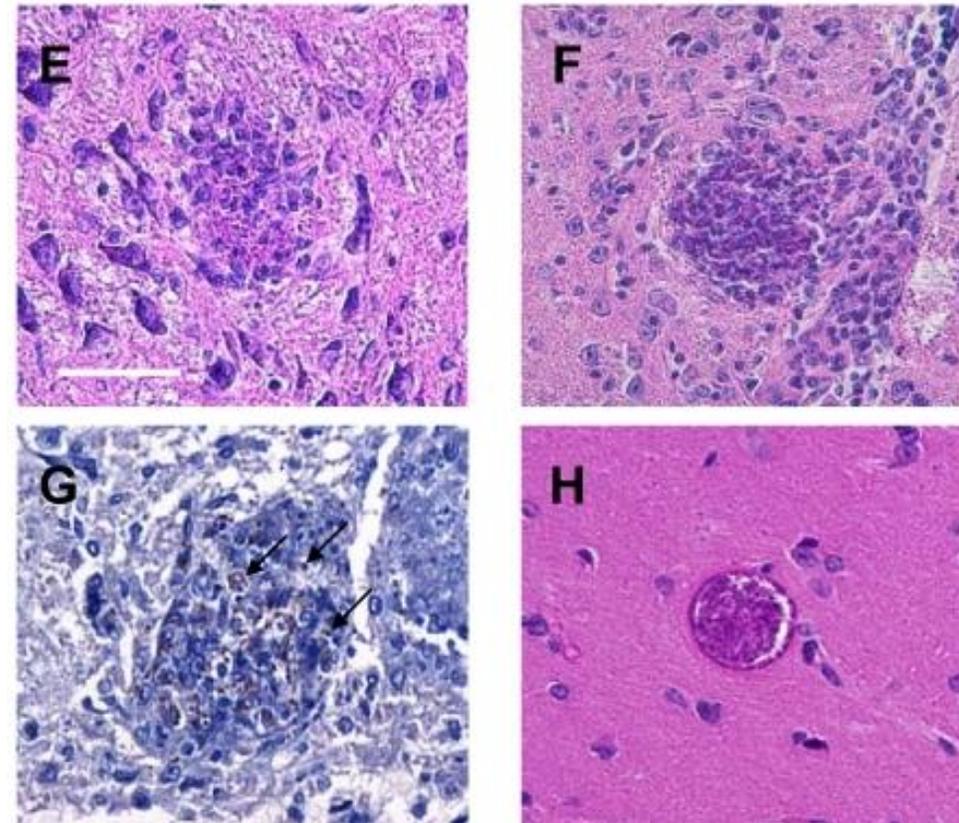
Formas evolutivas - Taquizoítos

Taquizoito de *Toxoplasma gondii* invadindo uma célula



Formas evolutivas - Bradizoítos

- ❖ Medem 3,0 x 1,5 μm ; cisto tem 20-200 μm
- ❖ Formas quiescentes;
- ❖ Multiplicam-se mais lentamente por endodiogenia (grego “*bradys*” = lento)
- ❖ Encontrados na **fase crônica**, dentro de cistos teciduais (1 cisto = 3000 bradizoítos);
- ❖ Encontrados em tecido muscular, ocular, cardíaco e cerebral;
- ❖ Menos susceptíveis a destruição por enzimas proteolíticas, pepsina e tripsina (forma resistente); são resistentes a todas as drogas disponíveis;
- ❖ Imunidade natural controla a infecção, entretanto as células do sistema imune não agem sobre os cistos - **infecção latente**.

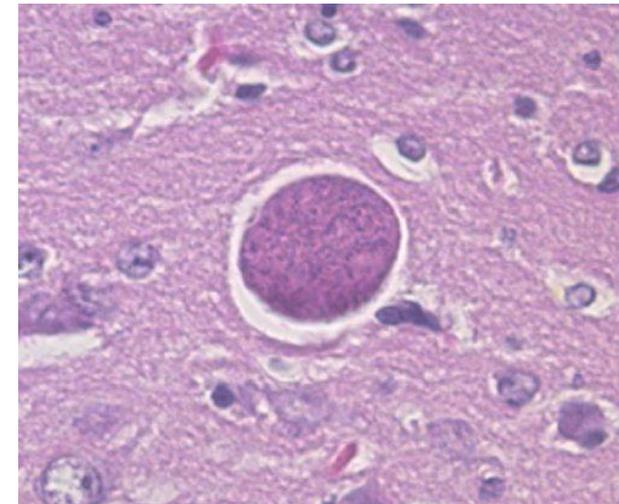
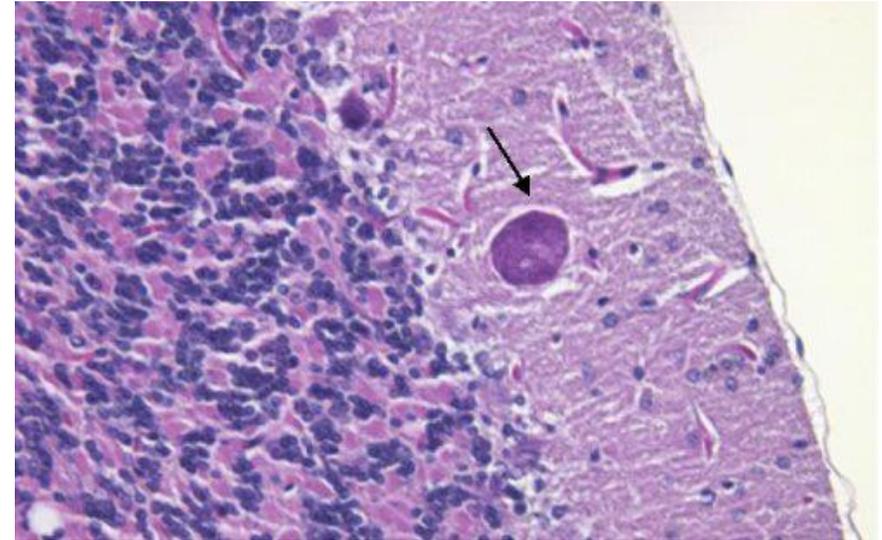


SUZUKI ET AL., 2010: doi: 10.2353/ajpath.2010.090825

Formas evolutivas - Bradizoítos

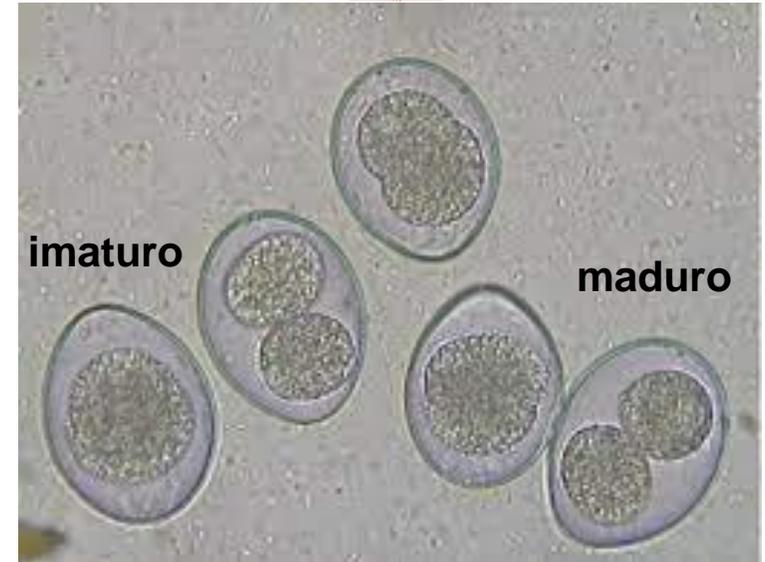
- ❖ Cistos podem permanecer viáveis por muitos anos, protegidos da resposta imunológica. A resposta imune não é capaz de eliminar os cistos.
- ❖ Em imunodeprimidos o cisto pode se romper, os bradizoítos readquirem as características invasivas dos taquizoítos e pode ocorrer disseminação fatal do parasita.
- ❖ Cistos sobrevivem mais no SNC ➡ imunidade menos ativa.
- ❖ SNC: Não há penetração de agentes medicamentosos ativos, bem como menor atuação de anticorpos
- ❖ Queda de imunidade ➡ os bradizoítos são liberados dos cistos, tornam-se taquizoítos e reiniciam a multiplicação.

Cisto em tecido cerebral



Formas evolutivas - Oocisto

- ❖ Forma ovalada 12.5 µm;
- ❖ Forma infectante produzido no intestino dos felídeos e eliminado nas fezes (1 milhão de oocistos/g de fezes);
- ❖ Apresenta membrana dupla (grande resistência)
- ❖ Em condições ideais no meio ambiente (umidade, sombra e temperatura 0-35°C), permanece viável por mais de 1 ano.

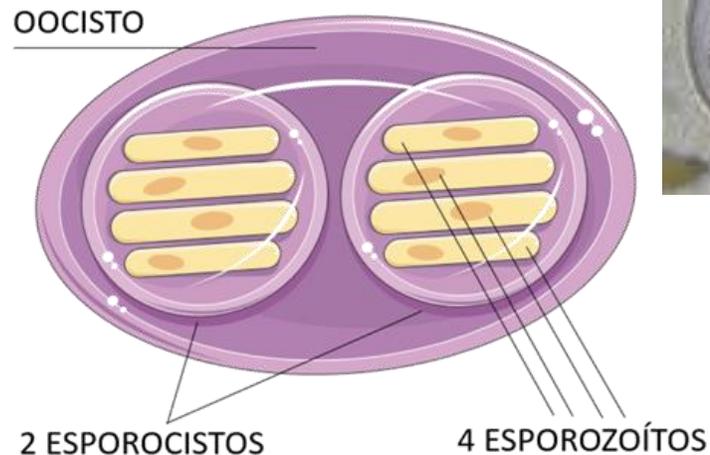


Oocisto imaturo: não infectante

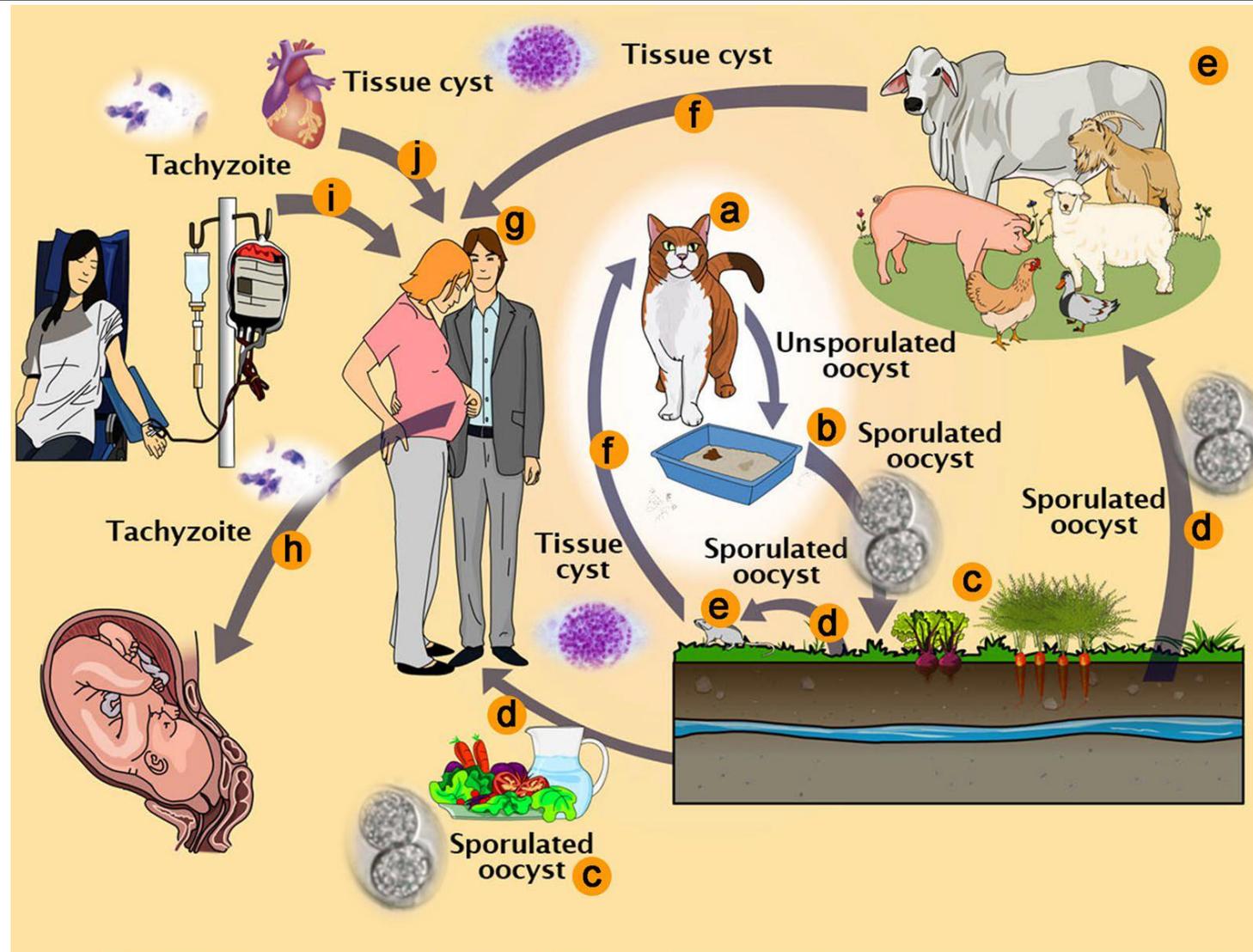
1-5 dias



Oocisto maduro (esporulado):
infectante



Formas de transmissão



Ciclo do *T. gondii*

O ciclo de vida do parasita é **heteroxeno facultativo** (*hetero* = outros, *xenos* = estrangeiro) e eurixeno (*eurys* = largo, amplo *xenos* = estrangeiro).

O ciclo de vida inclui:

- Reprodução assexuada: HI e HD.
- Reprodução sexuada: gato doméstico e outros felinos (HD).

Hospedeiros:

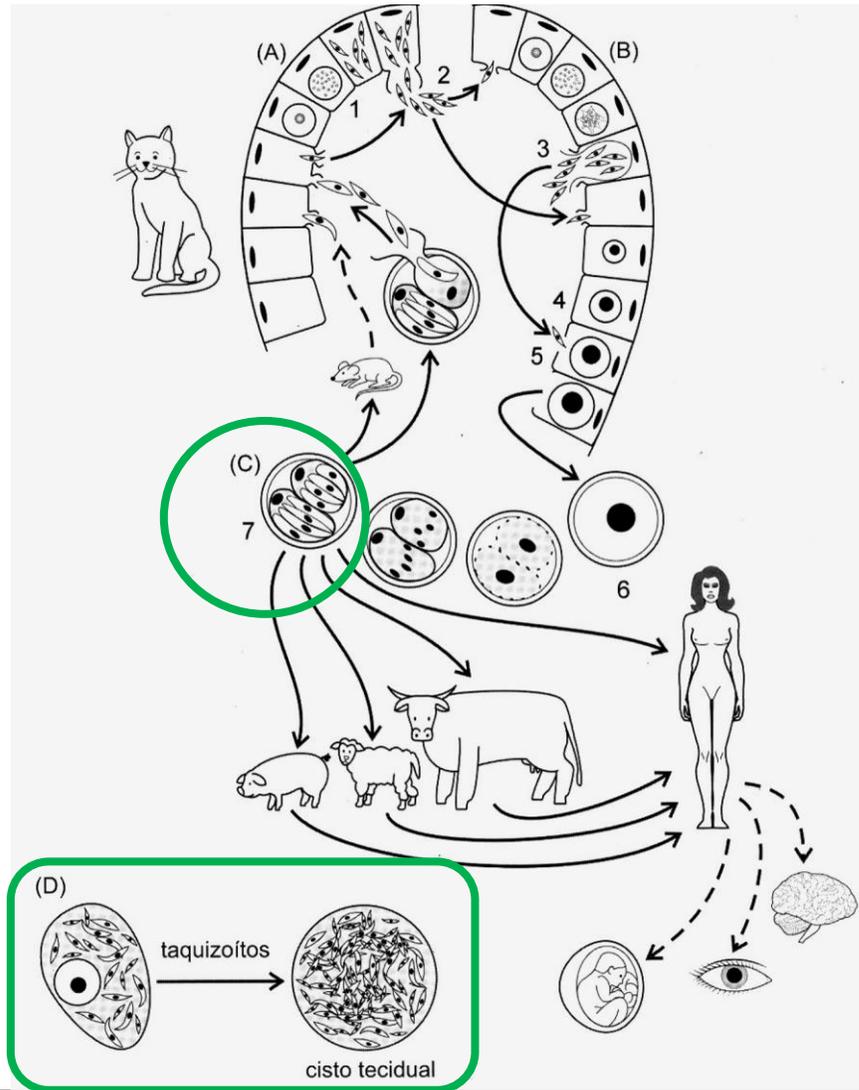


Definitivo (HD): felídeos (gato doméstico é o mais importante)



Intermediário (HI): aves e mamíferos (humanos)

Ciclo do *T. gondii*



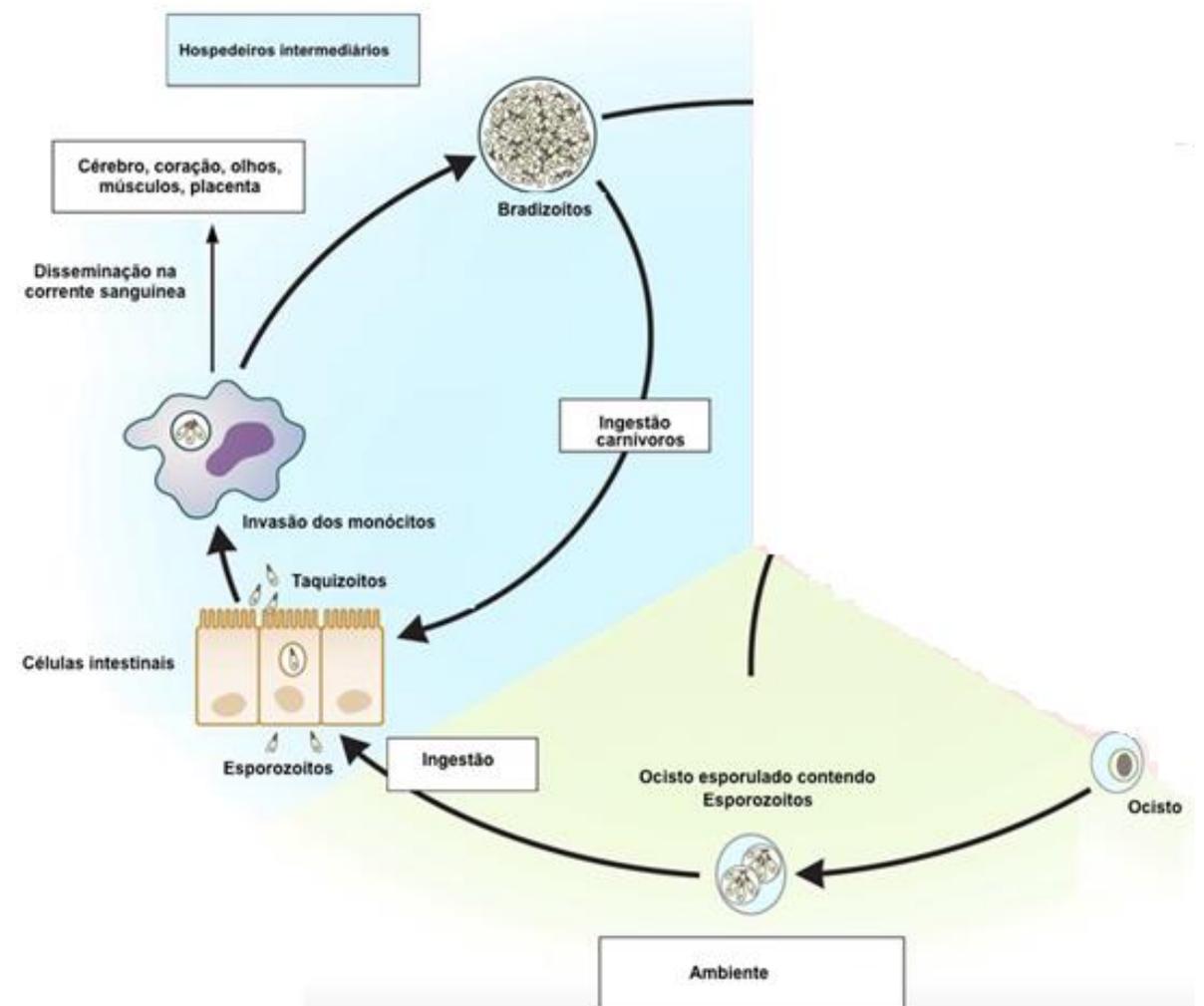
Infecção do HI (herbívoro e mamíferos omnívoros): ingestão do oocisto esporulado.



Ciclo do *T. gondii*

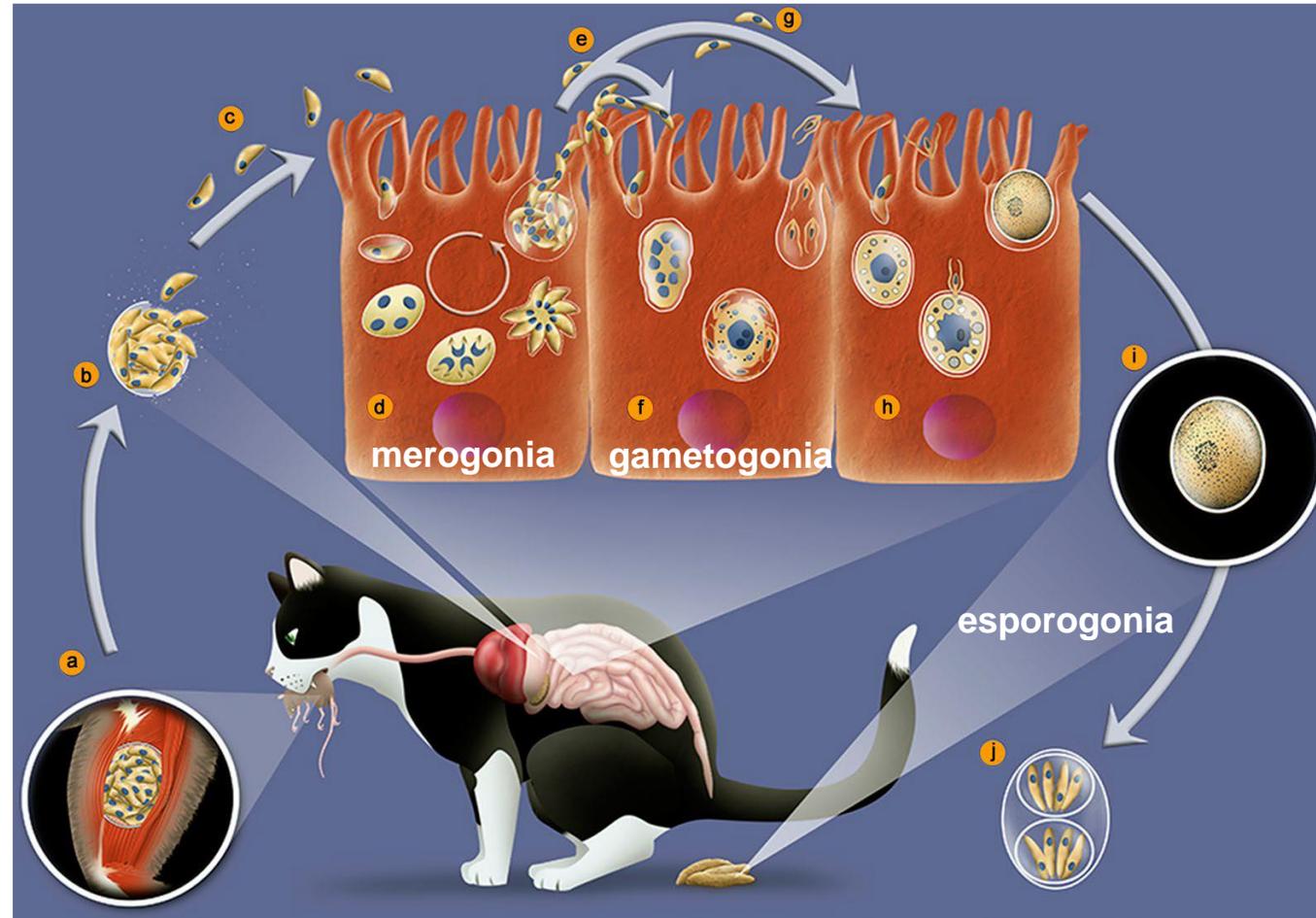
O parasita invade o epitélio intestinal e vários tipos celulares, particularmente células mononucleares.

- Multiplicação por reprodução assexuada, formação de taquizoítos (endodiogénia).
- Disseminação por via sanguínea ou linfática
- Os taquizoítos invadem o tecido muscular, nervoso (cérebro) e vísceras.
- Fase aguda da doença.



Ciclo do *T. gondii*

Os gatos adquirem a infecção após ingerir animais infectados com taquizoítos ou bradizoítos.



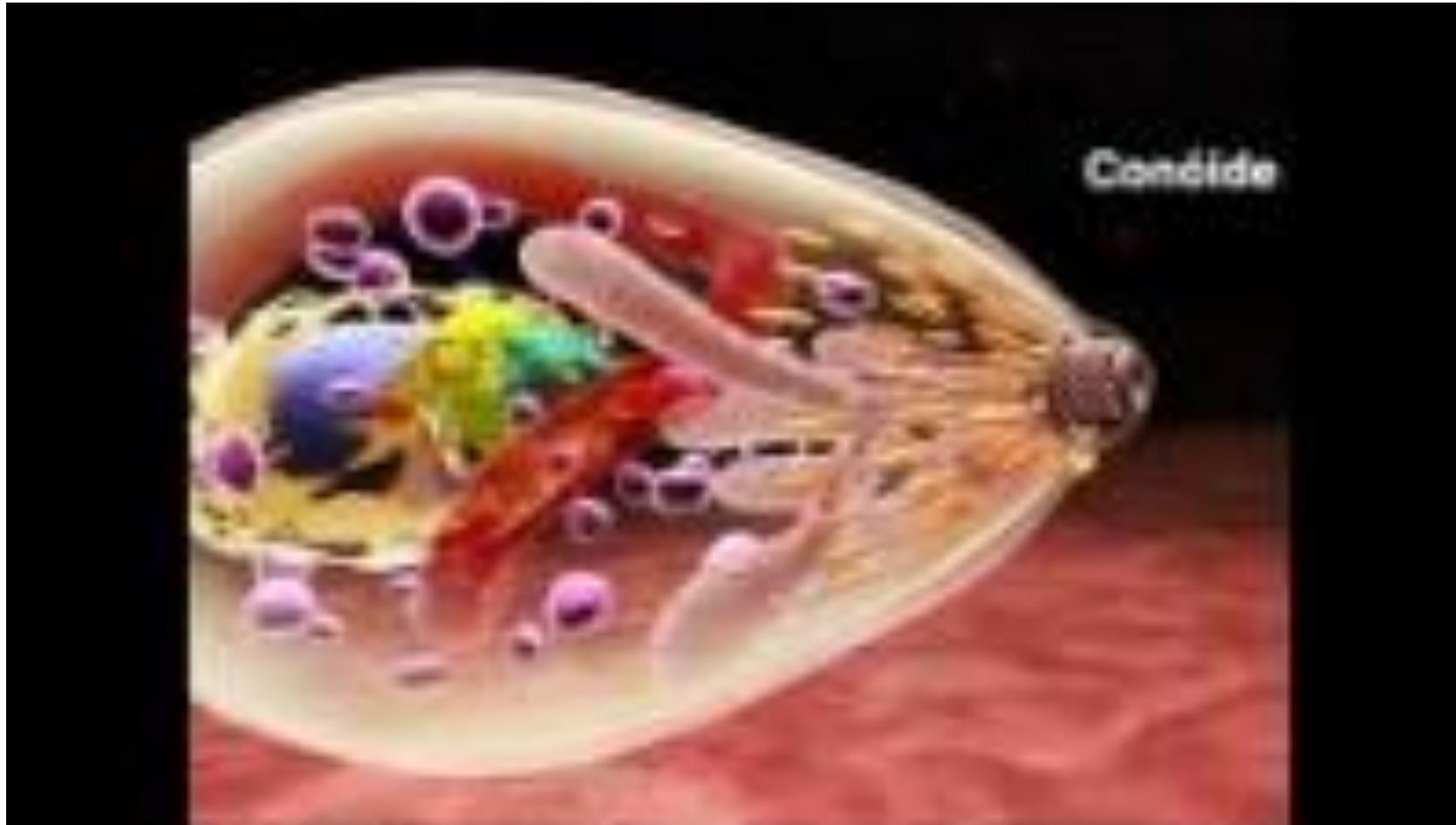
Attias et al. *Parasites Vectors* (2020)

Ciclo do *T. gondii*



<https://youtu.be/Fiu6ZvbWa4E>

Ciclo do *T. gondii*



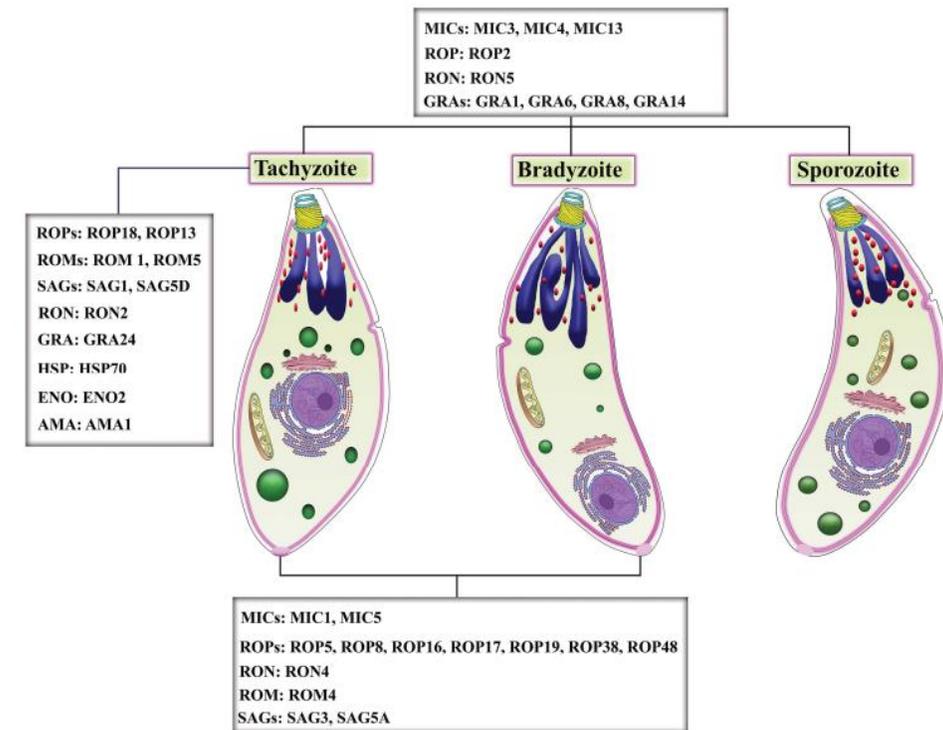
https://youtu.be/xrTI2pH_HNo

Virulência de *T. gondii*

A capacidade de *T. gondii* de infectar um grande número de hospedeiros está aparentemente associada a possibilidades de reconhecimento, adesão, formação do vacúolo parasitóforo e multiplicação no interior de células hospedeiras por variados processos.

Nesses processos estão envolvidos:

- ✓ antígenos de superfície (SAG, surface antigens)
- ✓ proteínas de micronemas (MIC)
- ✓ proteínas de rôptrias (ROP e RON)
- ✓ proteínas de grânulos densos (GRA)



Virulência de *T. gondii*

Howe e Sibley (1995)

analisaram 106 isolados de *Toxoplasma* obtidos de várias espécies de hospedeiros de cinco continentes

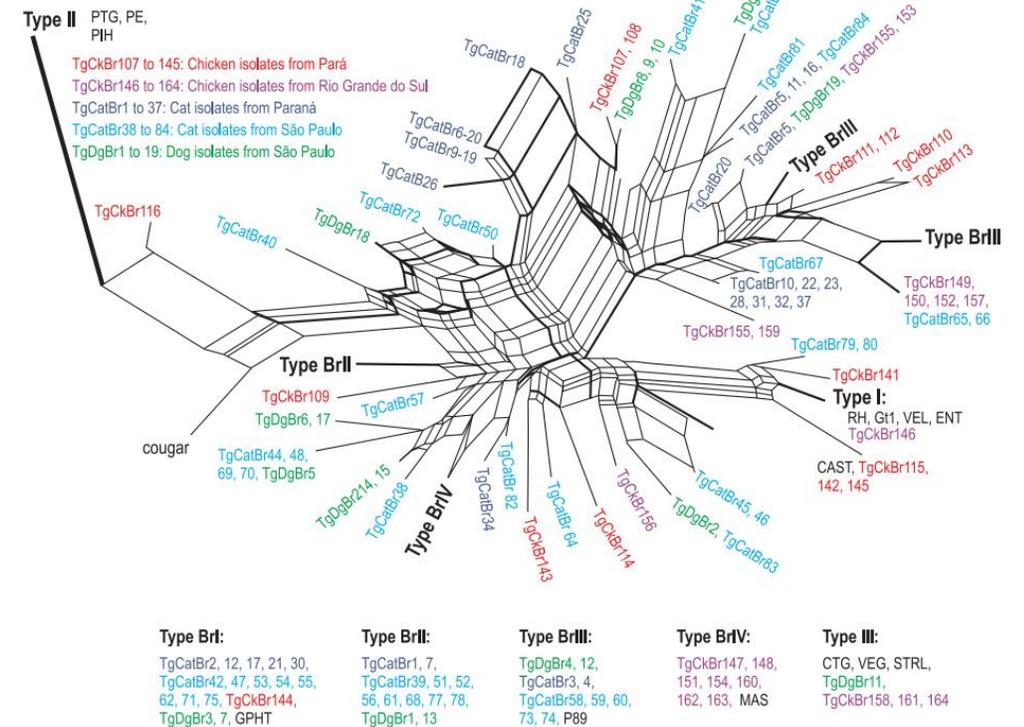
tipo I (virulenta)

Humanos

tipo II e tipo III (não virulentas)

Humanos

Animais



TgCkBr107 a 145: isolados de galinha do Pará; TgCkBr146 a 164: isolados de galinha do Rio Grande do Sul; TgCatBr1 a 37: isolados de gatos do Paraná; TgCatBr38 a 84: isolados de gatos de São Paulo; TgDgBr1 a 19: isolados de cães de São Paulo.

Fonte: Pena *et al.*, 2007.

SOUZA, W., and BELFORT JR., R, 2014

“O conhecimento da estrutura populacional de *T. gondii* é de grande importância na área de saúde pública e na clínica médica, uma vez que a correlação entre o genótipo do parasita e a manifestação da doença poderá fornecer marcadores que definam o prognóstico da toxoplasmose, levando ao tratamento apropriado dos pacientes com infecção por *T. gondii*”.

Manifestações clínicas

Depende da cepa do parasito, sistema imune do hospedeiro e modo de infecção

A maioria dos casos, em indivíduos imunocompetentes é ASSINTOMÁTICA.

No entanto, 10-20% dos adultos infectados podem apresentar, na **fase aguda** da doença (incubação de 10-14 dias), as seguintes manifestações:

- ✓ Linfadenopatia
- ✓ Meningoencefalite
- ✓ Febre, cefaléia, mialgia
- ✓ Erupção cutânea (exantema)
- ✓ Hepatoesplenomegalia
- ✓ Adenomegalia
- ✓ Retinocoroidite



Manifestações clínicas

O quadro clínico e a severidade da doença clínica dependente do grau e localização do tecido acometido. A necrose tecidual é proporcional a multiplicação do parasita.

Com exceção das infecções disseminadas agudas, que podem ser fatais, o hospedeiro geralmente se recupera, aproximadamente, na terceira semana após a infecção, quando os taquizoitos começam a desaparecer dos tecidos.

Doenças concomitantes ou imunossupressão podem agravar o quadro.

Animais

- Abortos – ovinos, caprinos, suínos
- Gato: enterite, linfadenomegalia (linfonodos mesentericos), pneumonia, distúrbios degenerativos do SNC e encefalite.
- Cães: pneumonia, linfadenomegalia e manifestações neurológicas, febre, anorexia, prostração e diarréia.
- Ruminantes: a infecção assume maior importância em ovelhas, que sofrem abortamento.



Manifestações clínicas

Fase aguda generalizada: afeta o SNC, olhos, coração, fígado e pulmão, tendo preferência pelos sítios onde a resposta imune é limitada.

Indivíduos imunodeprimidos: a doença se manifesta de forma grave, causando lesões no SNC (encefalite – 15-20% em indivíduos com AIDS), pulmão, coração, retina...

Toxoplasmose crônica: é assintomática e se caracteriza pela persistência, por toda a vida do hospedeiro imunocompetente, de cistos teciduais que se alojam no músculo esquelético, SNC, olhos. Geralmente se manifestam como encefalite:

- ❖ mudança no estado mental da pessoa;
 - ❖ convulsões;
 - ❖ déficit motor;
 - ❖ anomalias sensoriais e de fala;
 - ❖ pode vir acompanhada de febre e mal-estar
-

Manifestações clínicas

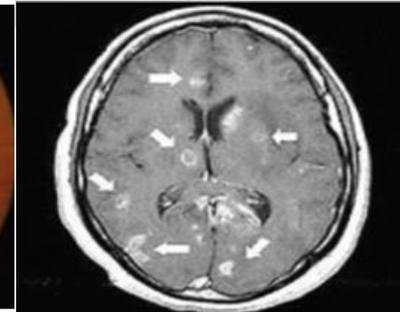
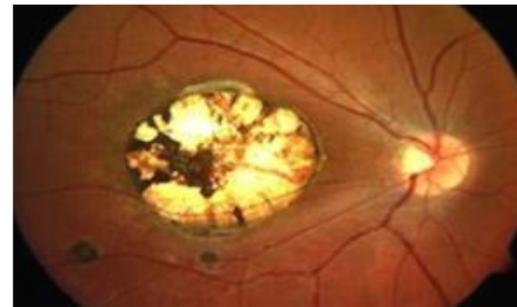
Toxoplasmose congênita

Quando a gestante entre em contato com o *T. gondii* pela primeira vez e adquire a infecção. O parasito se multiplica na placenta podendo infectar o feto.

- ❖ De um modo geral, pode levar a morte ou abortamento do feto durante a vida intra-uterina.
- ❖ As crianças que sobrevivem apresentam, em geral, apresentam anomalias e retardo no desenvolvimento físico e mental.

Síndrome de Sabin

- Coriorretinite: inflamação da córnea e retina (90% dos casos)
- Calcificações cerebrais: em 69% dos casos
- Perturbações neurológicas em 60% dos casos
- Hidrocefalia ou microcefalia em 50% dos casos



Manifestações clínicas

Toxoplasmose congênita

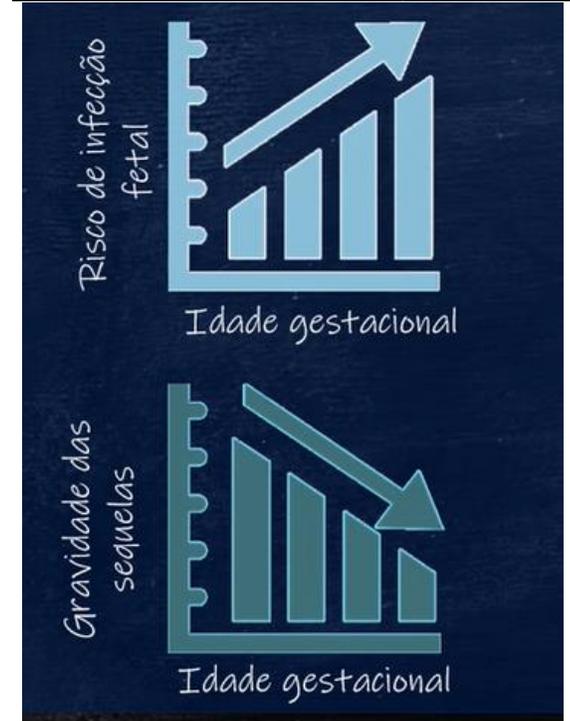
Consequências da infecção aguda materna

Trimestre gestacional		
1°	2°	3°
Aborto	Aborto ou nascimento prematuro. A criança pode nascer normal ou com anomalias graves.	A criança pode nascer normal e apresentar sinais da doença futuramente.



Toxoplasmose aguda gestacional: alto risco de infecção fetal

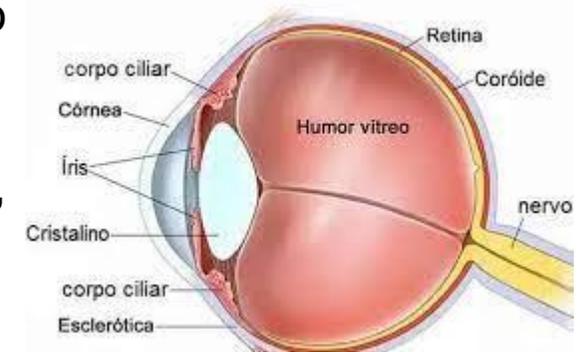
Gestantes com infecção crônica: não transmitem aos filhos durante a gestação. Apenas se houver reativação da infecção decorrente de uma imunossupressão acentuada.



Manifestações clínicas

Toxoplasmose ocular

- Se manifesta como uma coriorretinite, que pode ser adquirida de forma congênita ou pós-natal, como resultado de uma infecção aguda ou reativação.
- Os principais sintomas são dor ocular, fotofobia, visão embaçada, lacrimação excessiva, opacidade vítrea.
- As lesões são necróticas (retinocoroidite). Tem como característica lesões brancas-amareladas, com reação inflamatória no vítreo, com bordas embaçadas, e edema retiano. Localizadas mais frequentemente no pólo posterior ocular, de tamanho variável, forma arredondada e ovalada.
- **Congênita:** lesões bilaterais, com edema, degeneração, catarata, estrabismo. **Manifestação acontece somente na fase adulta.**



Manifestações clínicas/ patogênese



Défit mental

Coriorretinite



Microcefalia



Manifestações clínicas/patogênese

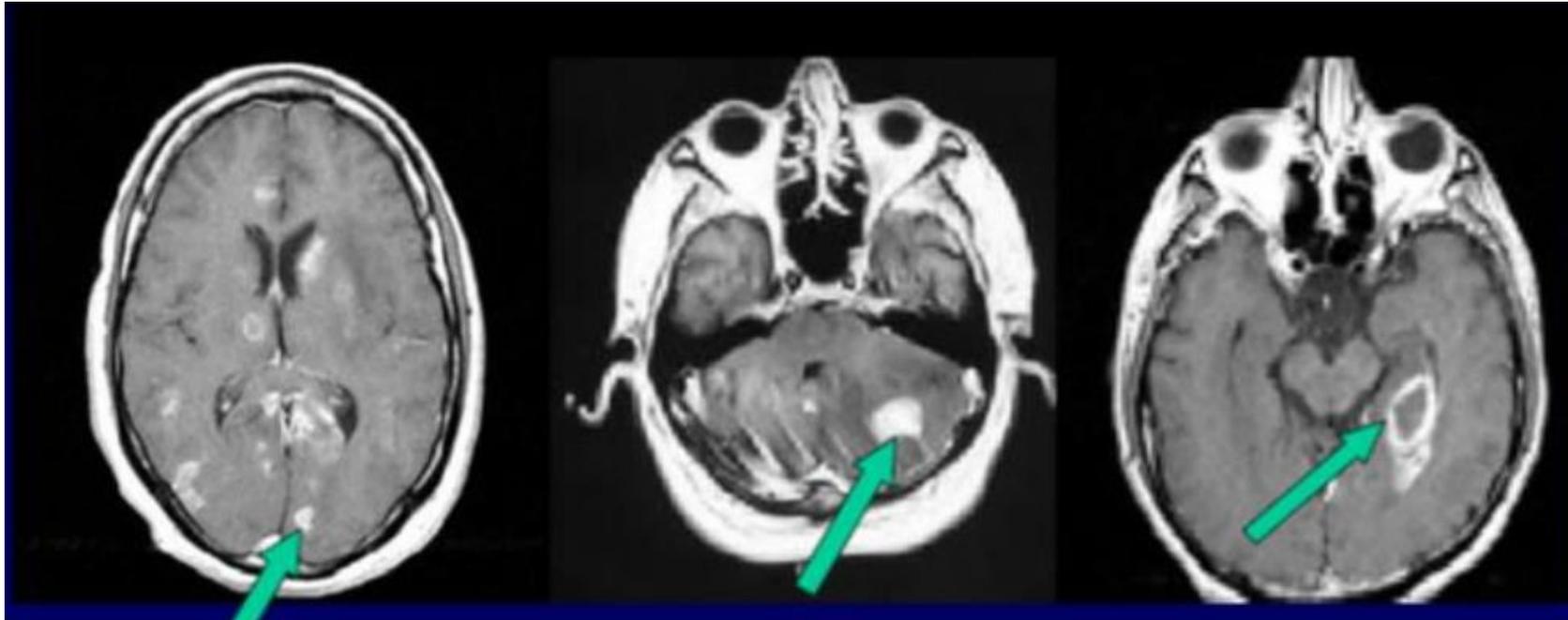
Neurotoxoplasmose

Manifestações clínicas em pacientes com AIDS	
Sinais focais	78%
Febre (>38°C)	69%
Confusão	64%
Convulsão	28%
Meningite	25%

Achados tomográficos	
Localização única	21%
Localização múltipla (<5)	71%
Localização múltipla (>5)	8%

Manifestações clínicas/patogênese

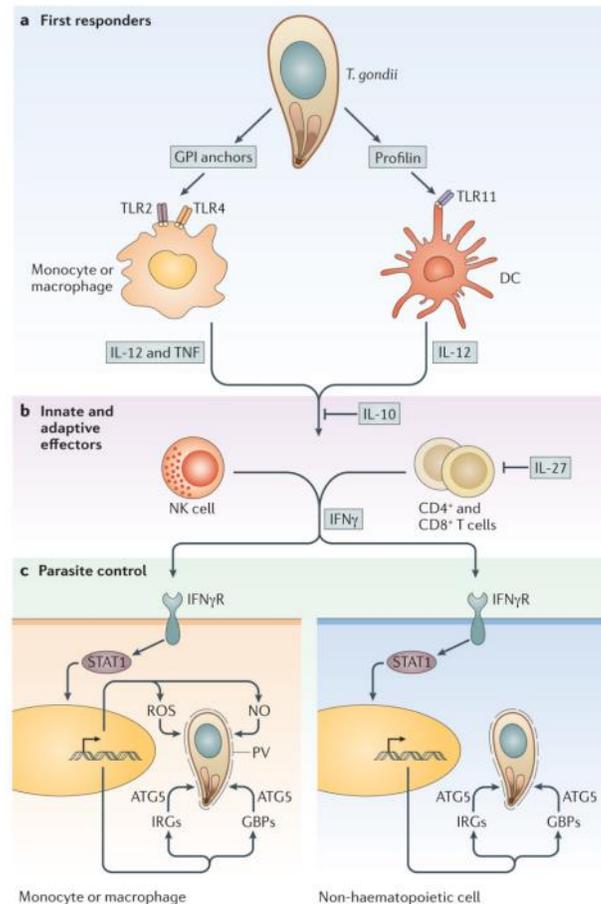
Aspectos da neurotoxoplasmose em paciente com AIDS
Reativação da infecção



Abcesso cerebral em TC

Mecanismo de patogênese

O que faz com que os taquizoítas diminuam sua capacidade replicativa e transformem-se em bradizoítas, permitindo a sobrevivência do hospedeiro?

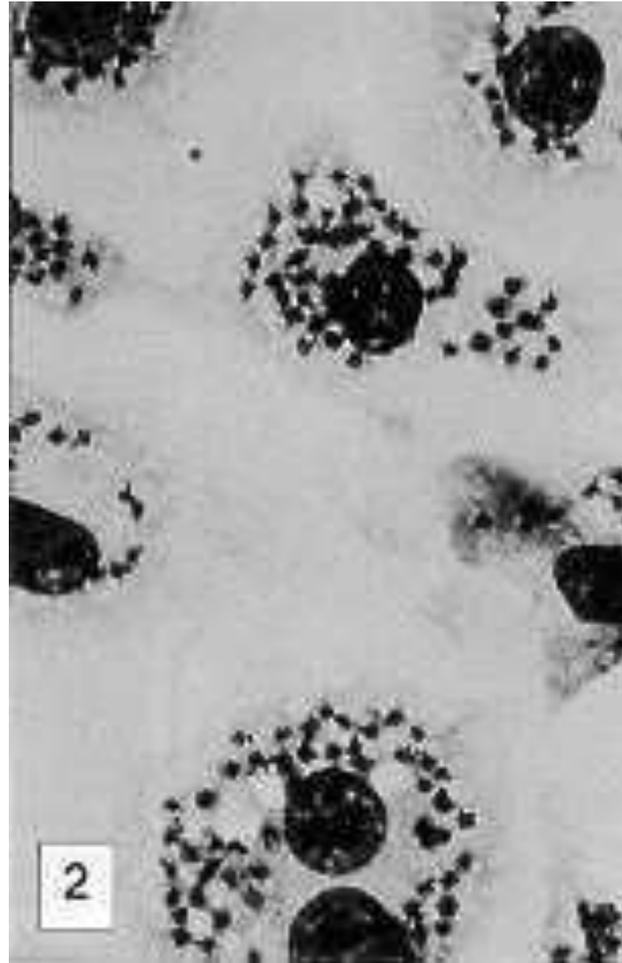


Por causa de sua virulência intrínseca, *T. gondii* induz uma potente resposta imune mediada por célula dependente de **inteleucina 12 (IL-12)**.

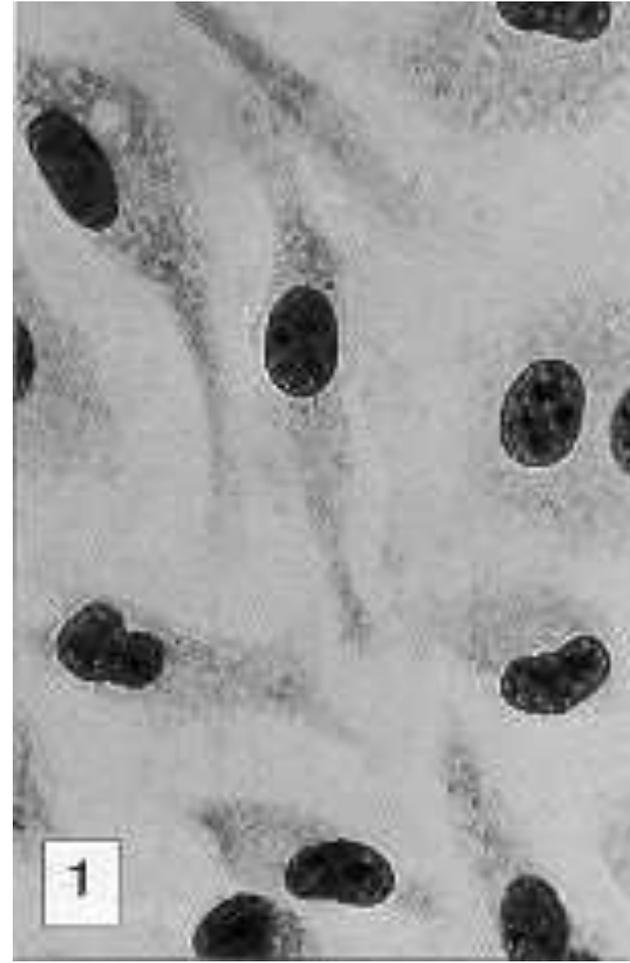
Os efeitos potenciais da ativação do sistema imune na fase aguda são controlados pela produção de IL10

O superóxido (O_2^-) e o óxido nítrico (NO) são capazes de destruir parasitas dentro dos macrófagos.

Mecanismo de patogênese

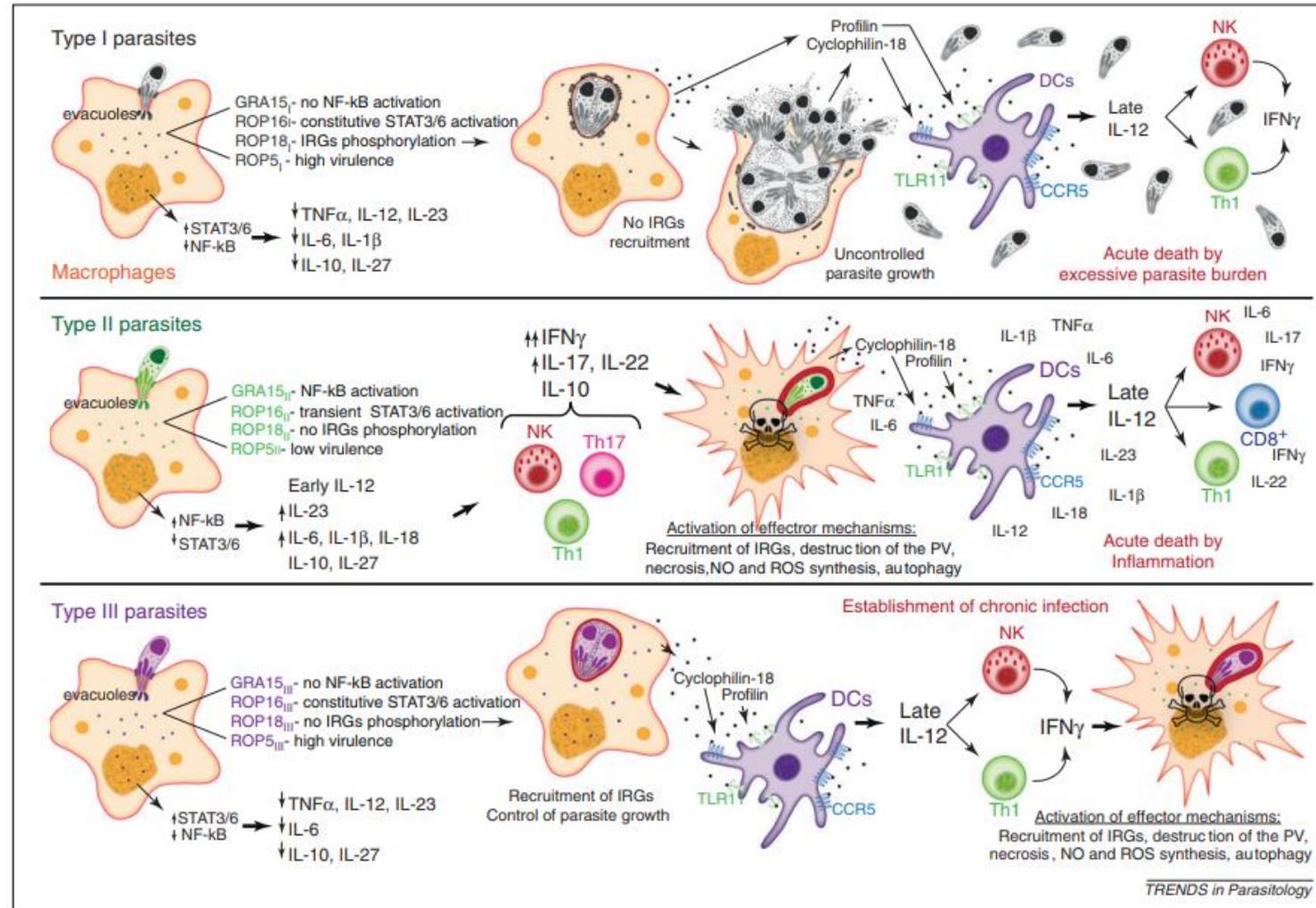


- IFN γ



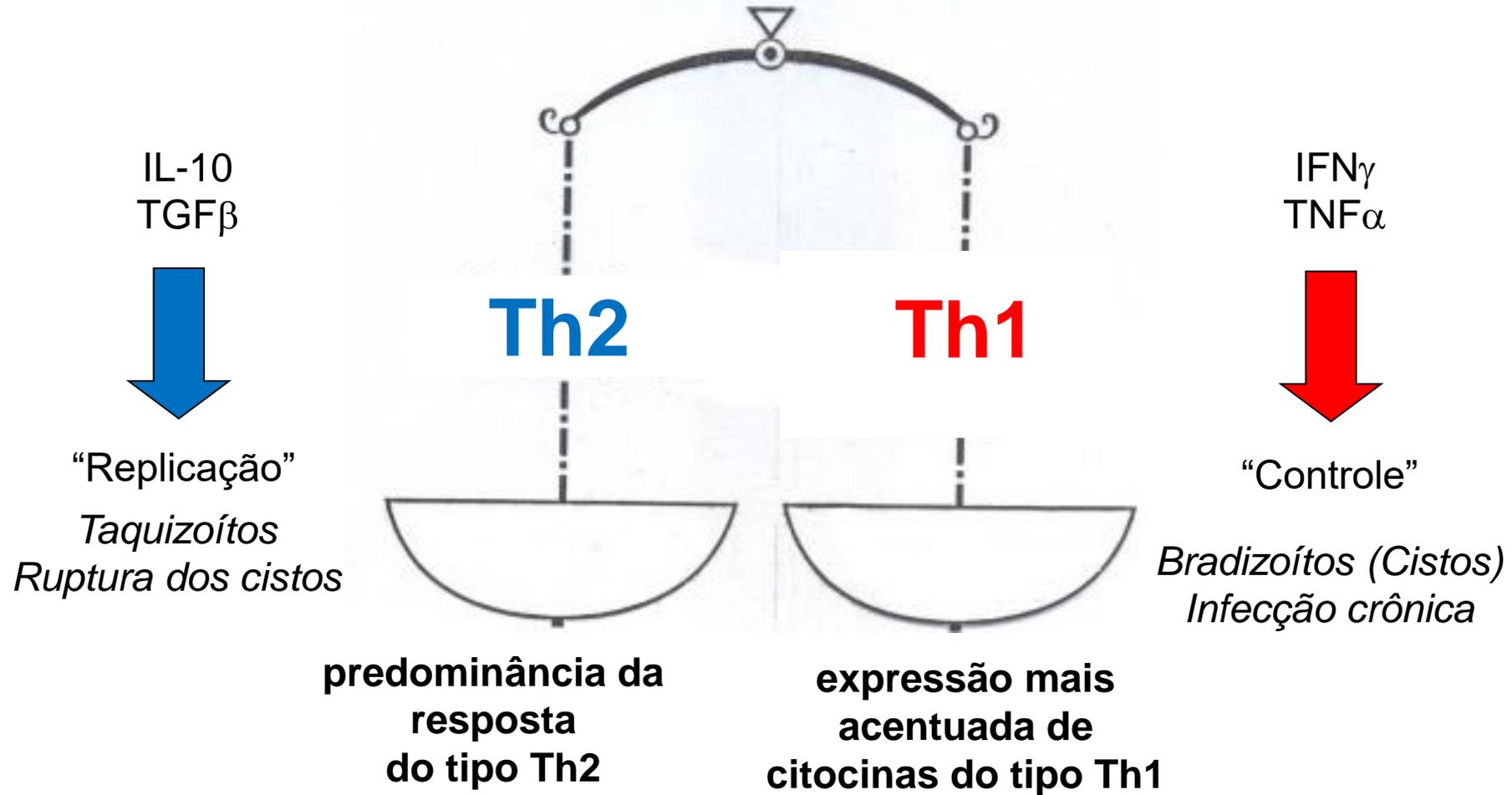
+ IFN γ

Mecanismo de patogênese



Melo, M.B.. et al. Trends Parasitol, 2011

Mecanismo de patogênese



Diagnóstico

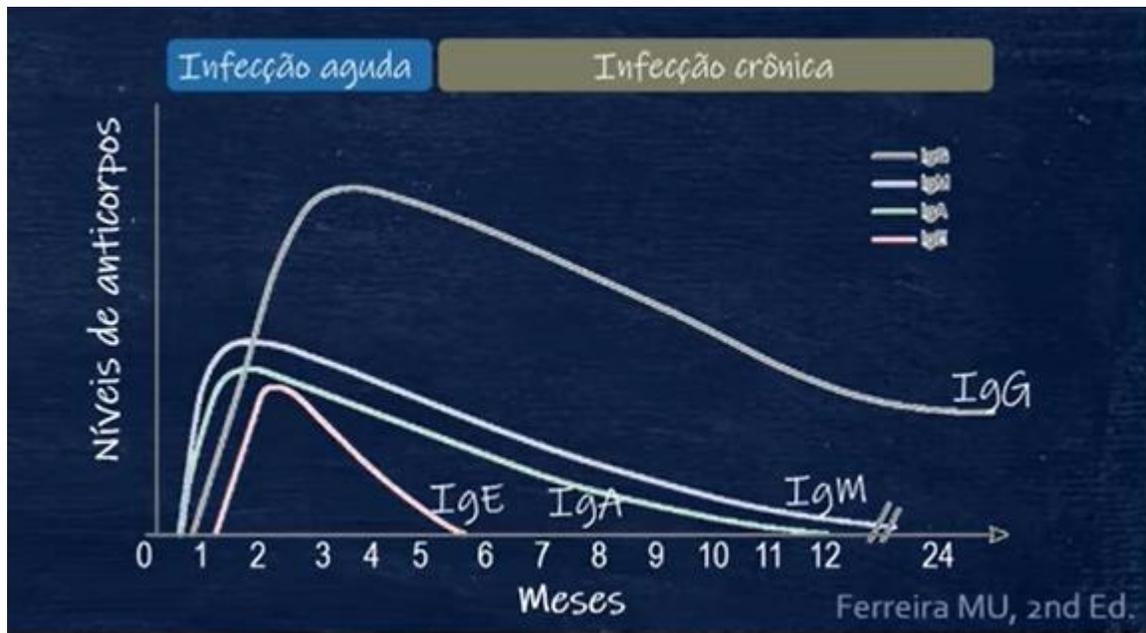
1) Pesquisa do agente (parasitológico)

- Exames coproparasitológicos: felideos. Encontro de oocistos nas fezes de gatos - técnicas de concentração de oocistos por flutuação Willis e centrifugo-flutuação em sacarose.
 - PCR - reação em cadeia da polimerase. Detecção de DNA ribossômico do parasito em amostras de tecido e líquido amniótico.
 - Encontro de cistos teciduais: pesquisa direta nos tecidos em microscópio (exame histopatológico, imuno-histoquímica).
 - Inoculação intraperitoneal em camundongo de biópsia de gânglio linfático, fígado ou baço.
 - Observação dos sinais clínicos e sintomas – não específicos.
-

Diagnóstico

2) Sorológico

Recomenda-se coletar mais de um amostra de soro com intervalo de 2 a 3 semanas



Fase aguda (perfil I): IgM, IgA, IgG e IgE
IgG de baixa avidéz (intensidade com que os anticorpos permanecem ligados ao antígeno de *T. gondii*).

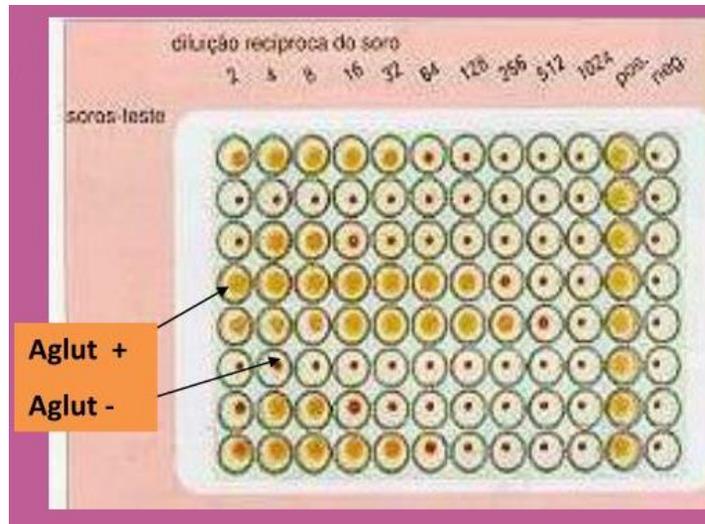
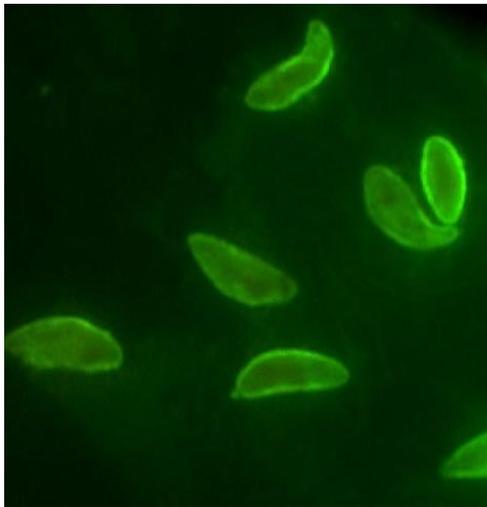
Fase de transição (perfil II): aumenta IgG, IgG de avidéz crescente, diminui IgM. IgA e IgE ausentes.

Fase crônica (perfil III): IgG de alta avidéz. Demais classes ausentes.

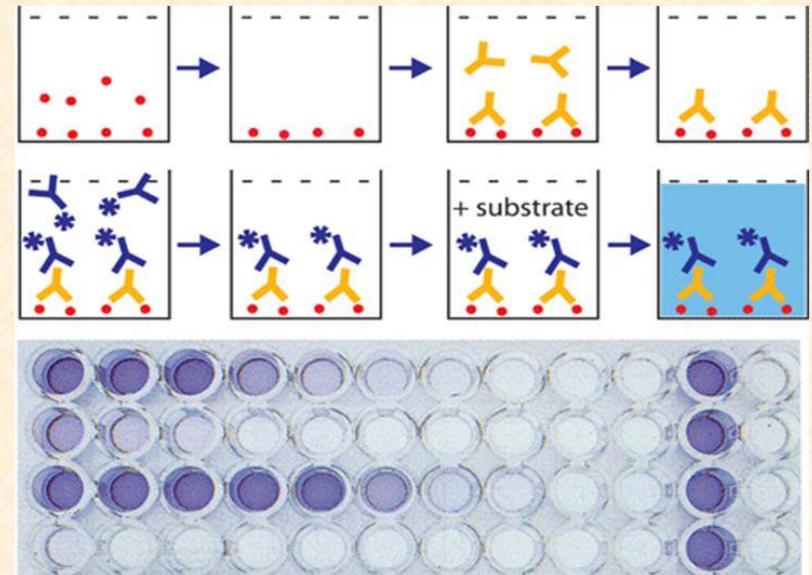
Diagnóstico

2) Sorológico

- Teste do corante de Sabin-Feldman (1948)
- Imunofluorescência
- Hemaglutinação
- ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay)



Teste ELISA – pesquisa de anticorpo



Diagnóstico

2) Sorológico

Na gestante

- Exame pré-natal
- IgG infecção crônica
- IgM trimestral se negativa

Toxoplasmose congênita

- Amniocentese: a partir da 14ª semana, pode ser colhido o líquido amniótico (isolamento e pesquisa de DNA do parasite);
- Ultrassonografia: rastreamento de espessamento anormal da placenta; dilatação de ventrículos laterais; necrose cerebral focal; calcificações intracranianas. É feito mensalmente até o final da gravidez.
- Cordocentese: entre 20-24 semanas. Pesquisa de anticorpos no sangue fetal (mais difícil por causa dos anticorpos da mãe);
- Altos títulos de anticorpos no recém-nascido com mãe com perfil I ou II é altamente sugestivo.

Pacientes imunocomprometidos

- Sorologia pouco confiável
 - Isolamento do parasita
 - Técnicas moleculares
-

Tratamento

Toxoplasmose é considerada incurável, devido a persistência dos cistos teciduais.

As drogas só agem contra os taquizoítos. Como as drogas disponíveis são tóxicas quando usadas por longos períodos, o tratamento só é recomendado nos seguintes casos:

- a) Casos agudos sintomáticos;
- b) Gestantes em fase aguda;
- c) Forma ocular ativa;
- d) Imunodeficientes com sintomas (encefalite)



Tratamento



Pirimetamina é
teratogênica

Casos agudos sintomáticos

Pirimetamina + sulfadiazina + ácido folínico

Gestantes em fase aguda

1º trimestre: espiramicina

Infecção fetal: sulfadiazina

3º trimestre: Pirimetamina + sulfadiazina + ácido folínico

Fase ocular ativa

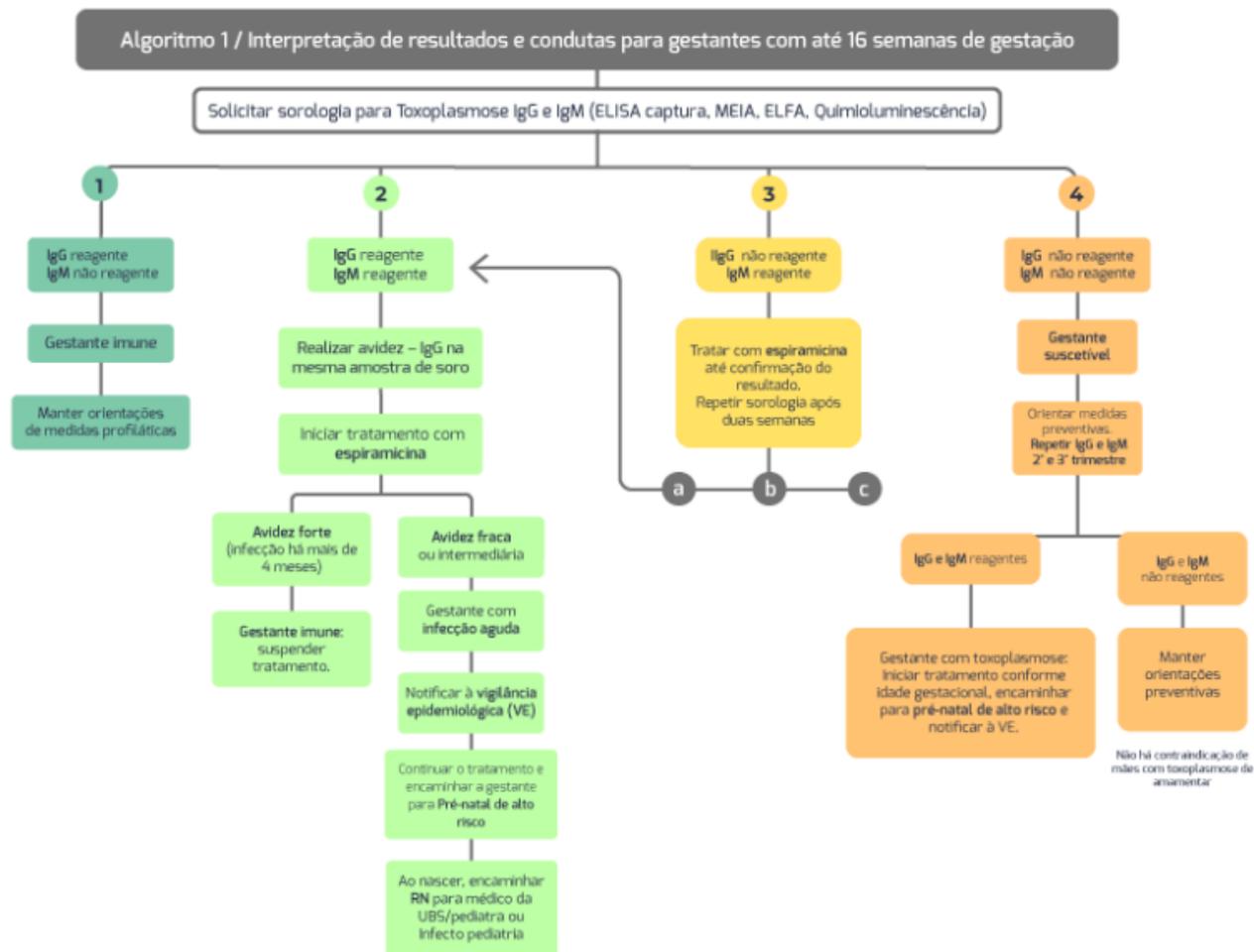
Prednizona + pirimetamina + sulfadiazina

Imunodeficientes com sintomas

Pirimetamina (ou clindamicina) + sulfadiazina + ácido folínico

**Vacina: não existe nenhuma licenciada para uso em humanos.
Somente para uso veterinário (Toxovax) em ovinos.**

Interpretação de resultados/Conduta gestantes - SUS



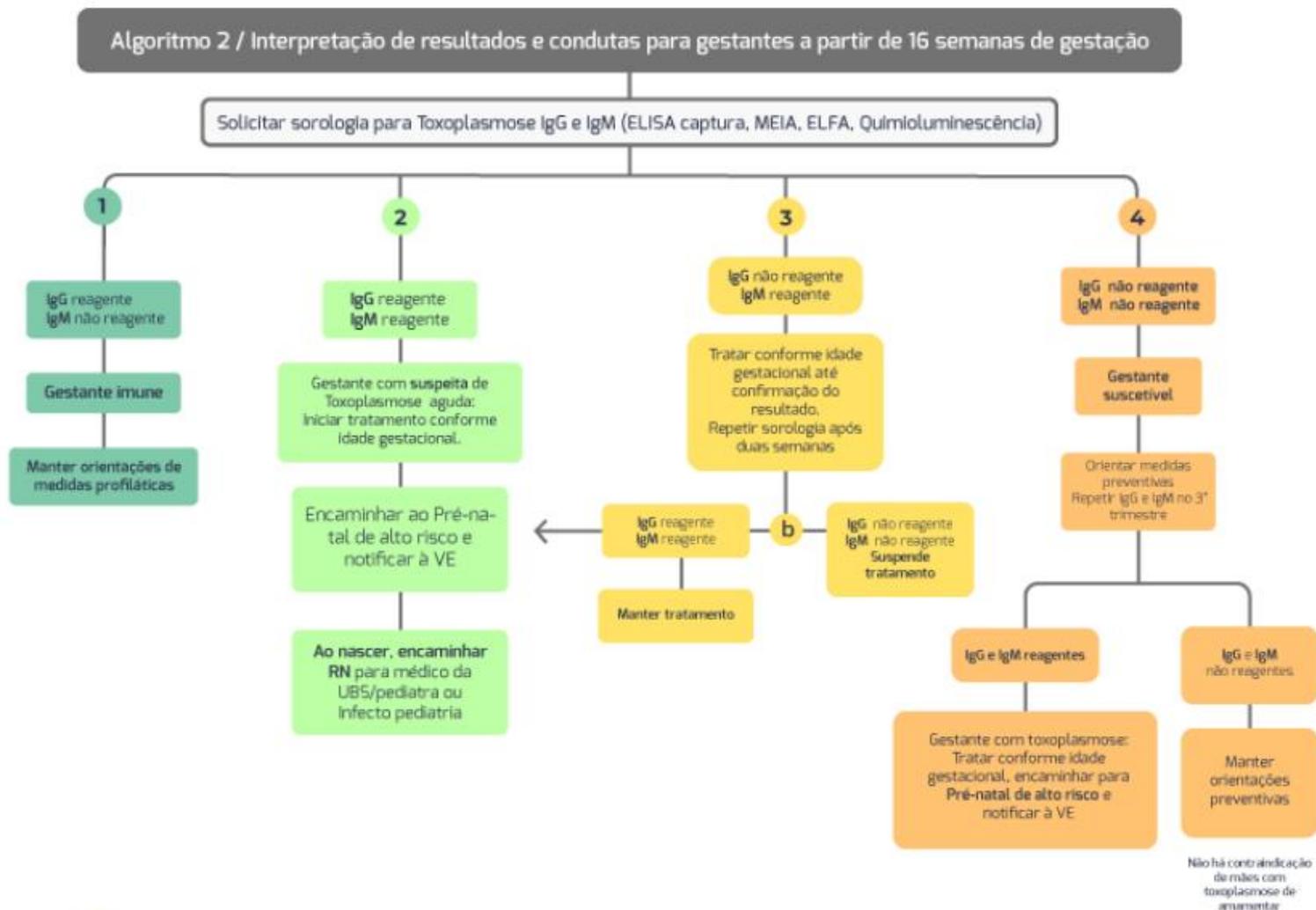
a Se a gestante apresentar sintomatologia sugestiva ou ultrassonografia fetal com alteração: repetir sorologia

b Não há necessidade de fazer avidéz-IgG, pois a soroconversão da IgG já confirma infecção recente. Dessa forma, manter o tratamento e notifica a VE.

c Se mantiver resultado de IgG não reigente indica que IgM era falso reigente: considerar gestante suscetível. Manter orientações preventivas.

DBS: Gestante com diagnóstico reigente entre 16 e 18 semanas de gestação iniciam o tratamento com espiramicina, diagnóstico após 18 semanas de gestação, utilizar esquema triplice. O medicamento de início de tratamento deve ser utilizado até o parto.

Interpretação de resultados/Conduta gestantes - SUS



Profilaxia



Evitar o consumo de carnes cruas ou mal cozidas



Usar luvas para mexer na terra



Grávidas no pré-natal devem fazer o exame para detecção da toxoplasmose.



Lavar bem as frutas e vegetais com água corrente



Evitar contato com gatos



Lavar as mãos antes de se alimentar

REFERÊNCIAS

ADRIANE SOUZA et al. TAXA DE MORTALIDADE POR TOXOPLASMOSE POR REGIÕES BRASILEIRAS: UM ESTUDO RETROSPECTIVO DO PERÍODO DE 2009 – 2018. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research. Vol.33,n.2,pp.24-29 , 2020

Sanchez, S.G. and S. Besteiro, *The pathogenicity and virulence of Toxoplasma gondii*. Virulence, 2021. **12**(1): p. 3095-3114.

Attias, M., et al., *The life-cycle of Toxoplasma gondii reviewed using animations*. Parasit Vectors, 2020. **13**(1): p. 588.

SOUZA, W., and BELFORT JR., R., comp. *Toxoplasmose & Toxoplasma gondii* [online]. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014, 214 p. ISBN: 978-85-7541-571-9. <https://doi.org/10.7476/9788575415719>.

Rezaei, F., et al., *A systematic review of Toxoplasma gondii antigens to find the best vaccine candidates for immunization*. Microbial Pathogenesis, 2019. **126**: p. 172-184.

Hunter CA, Sibley LD. Modulation of innate immunity by Toxoplasma gondii virulence effectors. Nature reviews. Microbiology. 2012 Nov;10(11):766-778. DOI: 10.1038/nrmicro2858

Melo, M.B., K.D. Jensen, and J.P. Saeij, *Toxoplasma gondii effectors are master regulators of the inflammatory response*. Trends Parasitol, 2011. **27**(11): p. 487-95.

LANNES-VIEIRA, J. *Resposta Imune na Infecção por Toxoplasma gondii: desafios e oportunidades*. In: SOUZA, W., and BELFORT JR., R., comp. *Toxoplasmose & Toxoplasma gondii* [online]. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014, pp. 83-98. ISBN: 978-85-7541-571-9. <https://doi.org/10.7476/9788575415719.0008>.
