

**UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
COORDENAÇÃO DO CURSO DE LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
CURSO SUPERIOR DE LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

LUAN VIANA SANTIN

***IFNG+874/T>A (rs2430561) E SUA RELAÇÃO COM A
TOXOPLASMOSE OCULAR: uma revisão sistemática e meta-análise***

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**SANTA HELENA
2018**

LUAN VIANA SANTIN

***IFNG+874/T>A (rs2430561) E SUA RELAÇÃO COM A
TOXOPLASMOSE OCULAR: uma revisão sistemática e meta-análise***

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação, apresentado ao Curso Superior de Licenciatura em Ciências Biológicas, da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR, como requisito parcial para obtenção do título de Biólogo.

Orientadora: Profa. Dra. Sara Tatiana Moreira

**SANTA HELENA
2018**

LUAN VIANA SANTIN

***IFNG+874/T>A (rs2430561) E SUA RELAÇÃO COM A
TOXOPLASMOSE OCULAR: uma revisão sistemática e meta-análise***

Este trabalho de conclusão de curso foi apresentado no dia 26 de Novembro de 2018, como requisito parcial para obtenção do título de Licenciado em Ciências Biológicas, outorgado pela Universidade Tecnológica Federal do Paraná. O aluno Luan Viana Santin foi arguido pela Banca Examinadora composta pelos professores abaixo assinados. Após deliberação, a Banca Examinadora considerou o trabalho aprovado.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Denise Lange
UTFPR

Prof. Dr. Vanessa Bueno
UTFPR

Prof. Dr. Sara Tatiana Moreira
Orientador - UTFPR

A Folha de Aprovação assinada encontra-se na Coordenação do Curso.

Dedico esta monografia a minha mãe, pelo exemplo de coragem e simplicidade em suas metas, e com muito carinho me ensinou o caminho da justiça, e a minha orientadora que foi uma das fontes para as minhas inspirações e a todos os meus colegas de curso que contribuíram para o meu crescimento e aprendizagem.

RESUMO

VIANA SANTIN, Luan. ***IFNG+874/T>A (rs2430561) e sua relação com a toxoplasmose ocular***: uma revisão sistemática e meta-análise. 2018. 33 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso Superior de Licenciatura em Ciências Biológicas), Coordenação do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas, Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Santa Helena, 2018.

A compreensão da variabilidade da resposta do hospedeiro à infecção da toxoplasmose continua a ser um grande desafio. Fatores, tanto genéticos do hospedeiro como ambientais, contribuem para essa variabilidade, conferindo resistência ou suscetibilidade as respostas imunes. Polimorfismos genéticos influenciam na ação de células com um papel importante na regulação da resposta imune e na defesa contra agentes infecciosos. Portanto, o objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar a associação entre variantes polimórficas de *IFNG+874/T>A (rs2430561)* e toxoplasmose ocular. Foi realizado o levantamento de estudos de associação publicados até 18 de outubro de 2018, utilizando-se a base de dados em saúde PubMed, do NCBI (Centro Nacional de Informação em Biotecnologia, do inglês National Center for Biotechnology Information). A busca foi realizada através da combinação das seguintes palavras chave: (ocular toxoplasmosis OU retinochoroiditis) E (polymorphism OU genetic polymorphism OU genetic variation OU genetic variant OU variant) E (IFNg OU interferon gamma OU IFN gamma) e (874 OU rs2430561), também sendo realizada busca manual. No total, quatro estudos foram incluídos nesta revisão, com tamanho amostral combinado de 568 indivíduos (141 casos e 427 controles). Nenhuma associação foi encontrada entre as variantes polimórficas estudadas e a toxoplasmose ocular (T vs A, valor X^2 foi de 21,17 com 3 graus de liberdade (df) e $P = 0,0001$, OR 0,67, IC 95% 0,30-1,51, o teste para efeito global, valor de Z, foi de 0,96, P valor = 0,34); (AA vs TA+TT, valor X^2 foi de 12,52 com df = 3 e $P = 0,0006$, OR 1,78, IC 95% 0,78-4,08, teste para efeito global, valor de Z, foi de 1,36, P valor = 0,17); (TT vs TA+AA, valor X^2 foi de 15,27 com df = 3 e $P = 0,002$, OR 0,68, IC 95% 0,14-3,32, teste para efeito global, valor de Z, foi de 0,48, P valor = 0,63); (TA vs TT+AA, valor X^2 foi de 6,28 com df=3 e $P = 0,10$, OR 0,81, IC 95% 0,45-1,46, teste para efeito global, valor de Z, foi de 0,69, P valor = 0,49). A combinação dos dados presentes na literatura existente até o presente momento não sugere que exista associação entre o polimorfismo de nucleotídeo único *IFNG+874/T>A (rs2430561)* e toxoplasmose ocular.

Palavras chave: Toxoplasmose ocular; Interferon gama +874; Polimorfismo de único nucleotídeo.

ABSTRACT

VIANA SANTIN, Luan. ***IFNG+874/T>A (rs2430561) and its relation to ocular toxoplasmosis***: a systematic review and meta-analysis. 2018. 33 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso Superior de Licenciatura em Ciências Biológicas), Coordenação do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas, Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Santa Helena, 2018

Understanding the variability of host response to toxoplasmosis infection remains a major challenge. Genetic factors, both host and environmental, contribute to this variability, conferring resistance or susceptibility to immune responses. Genetic polymorphisms influence the action of cells with an important role in regulating the immune response and in defense against infectious agents. Therefore, the objective of the present study was to perform a systematic review and meta-analysis to evaluate the association between polymorphic variants of *IFNG+874/T>A* (rs2430561) and ocular toxoplasmosis. The association studies were published until October 18, 2018, using the PubMed health database of NCBI (National Center for Biotechnology Information). The search was performed by combining the following keywords: (ocular toxoplasmosis OR retinochoroiditis) E (polymorphism OR genetic variation OR genetic variant OR variant) AND (IFNg OR interferon gamma OR IFN gamma) E (874 OR rs2430561), also being performed manual search. In total, four studies were included in this review, with a combined sample size of 568 individuals (141 cases and 427 controls). No association was found between the polymorphic variants studied and ocular toxoplasmosis (T vs. A, X^2 value was 21.17 with 3 degrees of freedom (df) and $P = 0.0001$, OR 0.67, 95% CI 0.30-1.51, the overall effect test, Z value, was 0.96, P value = 0.34); (AA vs. TA + TT, X^2 value was 12.52 with df = 3 and $P = 0.0006$, OR 1.78, 95% CI 0.78-4.08, test for overall effect, Z value, was 1.36, P value = 0.17); (TT vs. TA + AA, X^2 value was 15.27 with df = 3 and $P = 0.002$, OR 0.68, 95% CI 0.14-3.32, test for overall effect, Z value was 0.48, P value = 0.63); (TA vs. TT + AA, X^2 value was 6.28 with df = 3 and $P = 0.10$, OR 0.81, 95% CI 0.45-1.46, global effect test, Z value, was 0.69, P value = 0.49). The combination of data present in the literature to date does not suggest an association between the single nucleotide polymorphism *IFNG+874/T>A* (rs2430561) and ocular toxoplasmosis.

Keywords: Ocular Toxoplasmosis; Interferon gamma +874; Single nucleotide polymorphism.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Morfologia esquemática do Taquizoíto de <i>Toxoplasma gondii</i>	14
Figura 2 - Ciclo biológico <i>Toxoplasma gondii</i>	16
Figura 3 - Fluxograma dos procedimentos de escolha dos estudos.	21
Figura 4 - Gráfico <i>Florest Plot</i> da associação entre o IFNG+874/T>A (rs2430561) e toxoplasmose ocular na comparação genotípica T vs. A.	23
Figura 5 - Gráfico <i>Florest Plot</i> da associação entre o IFNG+874/T>A (rs2430561) e toxoplasmose ocular na comparação genotípica AA vs. TA+TT.	24
Figura 6 - Gráfico <i>Florest Plot</i> da associação entre o IFNG+874/T>A (rs2430561) e toxoplasmose ocular na comparação genotípica TT vs. TA+AA.	24
Figura 7 - Gráfico <i>Florest Plot</i> da associação entre o IFNG+874/T>A (rs2430561) e toxoplasmose ocular na comparação genotípica TA vs. TT+AA.	25

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	12
2.1	Objetivo geral.....	12
2.2	Objetivos específicos.....	12
3	REFERENCIAL TEÓRICO	12
3.1	Histórico da toxoplasmose.....	12
3.2	Etiologia da toxoplasmose.....	13
3.3	Epidemiologia e Transmissão do <i>Toxoplasma gondii</i>	15
3.4	Patogênese da toxoplasmose.....	16
3.5	Imunologia e imunogenética do hospedeiro frente a infecção pelo <i>Toxoplasma gondii</i>	17
4	MATERIAIS E MÉTODOS	19
4.1	Estratégia de busca na base de dados.....	19
4.2	Seleção dos estudos	20
4.3	Extração dos dados	20
4.4	Análise estatística.....	20
5	RESULTADOS	21
5.1	Levantamento bibliográfico e características dos estudos incluídos.....	21
5.2	Resultado da meta-análise	23
6	DISCUSSÃO	25
7	CONCLUSÃO	28
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	28

1 INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma zoonose ocasionada pelo *Toxoplasma gondii*, um parasita intracelular obrigatório, que possui extensa distribuição geográfica e alta prevalência sorológica (MAROBIN et al., 2004). Os felinos são hospedeiros definitivos do parasita e eliminam oocistos em suas fezes, contaminando o ambiente; no solo, os oocistos passam por um processo de esporulação e tornam-se infectantes (DUBEY, 2009a).

Tem sido dado grande foco ao estudo do *T. gondii* e da toxoplasmose em todo o mundo, principalmente devido ao fato de acometer indivíduos imunossuprimidos (portadores do *Vírus da Imunodeficiência Humana* (HIV) e transplantados) (NEVES, 2005).

Em humanos, a infecção toxoplásmica pode ocorrer de forma adquirida ou congênita. A forma congênita ocorre via transmissão placentária e apresenta consequências extremamente graves com quadros principalmente neurológicos e oculares ao feto. A forma adquirida geralmente é subclínica e assintomática ou com sintomas inespecíficos, como os de um resfriado comum, mas pode se tornar clinicamente evidente, principalmente em indivíduos imunossuprimidos. De 10% a 20% dos adultos infectados apresentam, na fase aguda da doença, as seguintes formas clínicas: linfoglandular, meningoencefalite, pneumonite, hepatite, miosite, erupção cutânea e toxoplasmose ocular. A toxoplasmose ocular, além de causar alterações oculares diversas, também pode resultar em retinocoroidite, que é a causa mais comum de uveíte, que por sua vez pode resultar em graves sequelas, como a perda completa da visão (RATHINAM SR, 2007).

Analisando a resposta imune contra *T. gondii* em humanos, diversos estudos têm indicado a ação de citocinas, dentre as quais destaca-se o papel do Interferon gama (IFN- γ) como o maior mediador da resistência frente à infecção (SUZUKI et al., 1988). Mutações em genes que codificam citocinas interferem na expressão dessas moléculas e podem ter uma ação importante na regulação da resposta inflamatória e resistência ou susceptibilidade a infecções. Polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) na região promotora de genes de citocinas já se demonstraram associados ao desenvolvimento da toxoplasmose ocular, sendo mais frequentemente estudado o *IFNG+874/T>A* (rs2430561) (ABU et al., 2016; DE ALBUQUERQUE et al., 2009;

NARANJO-GALVIS et al., 2018; NEVES et al., 2012). Entretanto, muitos resultados destes estudos de associação são conflitantes ou inconsistentes, principalmente devido aos tamanhos amostrais. A aplicação de um estudo metanalítico permitiria sumarizar e analisar os dados destes trabalhos, aumentando o tamanho amostral e fornecendo conclusões de forma mais ampla, às quais se pode atribuir um maior grau de confiabilidade.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar a associação entre variantes polimórficas de *IFNG+874/T>A* (rs2430561) e toxoplasmose ocular.

2.2 Objetivos específicos

- Efetuar um levantamento de artigos que abordam estudos de associação entre *IFNG+874/T>A* (rs2430561) e toxoplasmose ocular;
- Realizar uma revisão sistemática acerca dos artigos levantados;
- Avaliar a heterogeneidade dos efeitos de interesse (alelos e genótipos);
- Combinar os resultados provenientes dos diferentes estudos selecionados e obter estimativas meta-analíticas

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Histórico da toxoplasmose

Em 1908, o *T. gondii* foi descrito pela primeira vez, quase que concomitantemente, por Charles Nicole e Louis Manceaux, em células mononucleares do fígado e do baço de *Ctenodactylus gundi* (Rothmann, 1776), um roedor do Norte da África. Nesse mesmo ano, no Brasil, Alfonso Splendore isolou o mesmo parasita a partir de um coelho, cuja morte foi causada por paralisia (HALONEN; WEISS, 2009).

O primeiro caso associado à infecção por *T. gondii* em humanos foi apresentado por Janku, em Praga, em 1923, na retina de uma criança com infecção

congênita, que apresentava hidrocefalia e microftalmia, cuja necropsia, em cortes do globo ocular direito, evidenciou a presença de parasitas na retina (TENTER; HECKEROTH; WEISS, 2000).

Entre os anos de 1937 e 1939, reconheceu-se o *T. gondii* como agente causador de encefalomielite em humanos neonatos, e neste último ano foram determinados os sintomas clássicos da toxoplasmose congênita em humanos: retinocoroidite, hidrocefalia e encefalite seguida de calcificação cerebral (WOLF, 1939).

Nos anos de 1940, foi descrito, por Pinkerton e Weinman, o primeiro caso de toxoplasmose adquirida num jovem. Em 1948, foi implementado, pelas mãos de Sabin e Feldman, o teste sorológico mais específico para toxoplasmose humana, o “dyetest” (TENTER; HECKEROTH; WEISS, 2000)

No entanto, o modo de transmissão do parasita era desconhecido até então e somente no ano de 1970, Frenkel (EUA) e Hutchison (Escócia), descobriram que os felinos eram os hospedeiros definitivos do parasita, e que humanos e outros animais eram apenas hospedeiros intermediários (DUBEY, 2009a). No mesmo ano, a equipe de Frenkel, descreveu o ciclo de vida do *T. gondii*, bem como a fase sexual do ciclo no interior do intestino delgado do gato. Por fim, entre 1981 e 1982, foram descritos casos de toxoplasmose cerebral em pacientes infetados com o HIV (TENTER; HECKEROTH; WEISS, 2000).

3.2 Etiologia da toxoplasmose

O agente da toxoplasmose é o *Toxoplasma gondii*, protozoário pertencente ao filo Apicomplexa (NEVES, 2010).

A classificação taxonômica segundo Dubey (2010) é:

Filo: Apicomplexa Levine, 1970

Classe: Sporozoasida Leukart, 1879

Subclasse: Coccidiasina Leukart, 1879

Ordem: Eimeriorina Leger, 1911

Família: Toxoplasmatidae Biocca, 1956

Gênero: *Toxoplasma* Nicolle and Manceaux, 1909

Espécie: *Toxoplasma gondii* Current, 1990

Dentre as principais características morfológicas do *T. gondii*, destacam-se a presença de um complexo apical, composto por conóides, anel polar, microtúbulos,

roptrias e diferentes estruturas, como representados na Figura 1, que estão associadas tanto a motilidade como a entrada do parasita nas células hospedeiras (NEVES, 2016).

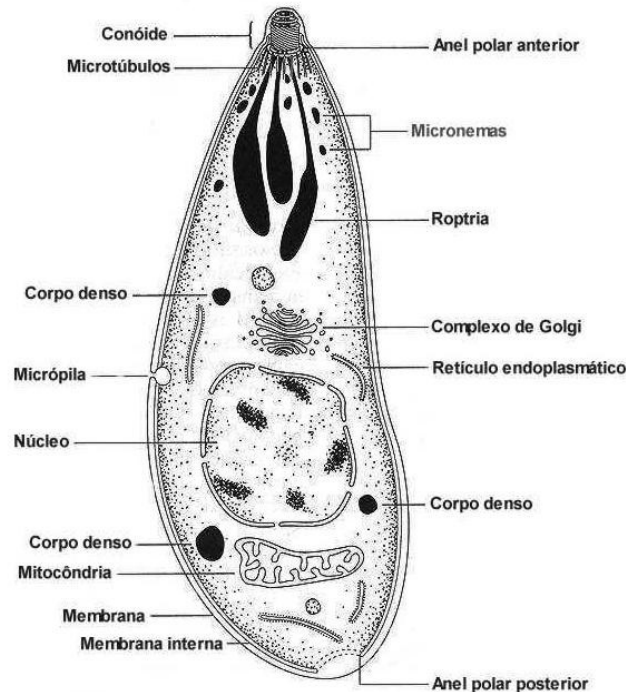


Figura 1 - Morfologia esquemática do Taquizoíto de *Toxoplasma gondii*.
Fonte: De Souza et al., 2010

O parasita exibe uma morfologia múltipla dependente do hábitat, além das formas infectantes que se apresentam de maneira diferenciada durante o ciclo biológico, sendo: taquizoítos, bradizoítos e esporozoítos (NEVES, 2010). Além disso, possui ciclo de vida heteróxico, sendo que todos os animais homeotérmicos ou endotérmicos (mamíferos e aves) podem participar do ciclo como hospedeiros intermediários e os felinos são seus hospedeiros definitivos (TENTER; HECKEROTH; WEISS, 2000).

O protozoário *T. gondii* é capaz de infectar e se replicar no interior das células nucleadas de animais homeotérmicos, como aves e mamíferos, incluído os primatas. Nos felinos, além das células nucleadas, também pode ser encontrado nos diversos fluidos orgânicos (saliva, leite, esperma, líquido peritoneal). Naqueles não imunes, podem ser encontradas as formas do ciclo sexuado nas células do epitélio intestinal, formas do ciclo assexuado em outros locais do hospedeiro e também formas de resistência no meio exterior junto às fezes desses animais (NEVES, 2010).

3.3 Epidemiologia e Transmissão do *Toxoplasma gondii*

Neves et al. (2016) afirmam que *T. gondii* é um protozoário de distribuição geográfica mundial, com alta prevalência sorológica. Nos Estados Unidos e na Europa, cerca de 1/3 da população adulta apresenta anticorpos contra o *T. gondii*, indicativo da alta exposição dessas populações ao parasita (CANTON et al., 2015). As diferentes taxas de infecção humana obtidas nos diversos países do mundo, devem-se a diferentes fatores como localização geográfica, condições ambientais, hábitos culturais dos povos, principalmente os relacionados à alimentação, o tipo de fauna e as condições hídricas e sanitárias, além disso, climas quentes e úmidos demonstram maior prevalência da infecção do que em climas frios e secos (DUBEY, 2009a; SAMUDIO et al., 2015).

Em contrapartida, há suspeitas que fatores relacionados à idade, sexo ou etnia não interfiram na susceptibilidade do hospedeiro humano a infecção, pois nenhum grupo populacional tem demonstrado resistência ao parasita. Entretanto, dados epidemiológicos demonstram que as taxas de soroconversão aumentam de acordo com o aumento da faixa etária. As altas taxas de prevalência também estão associadas à presença de gatos no domicílio (DUBEY, 2009b; DUBEY et al., 2006).

Foi relatado que o parasita infecta aproximadamente 13% a 50% da população mundial, onde a prevalência sorológica varia de 10% a 80% em diferentes países e até dentro de um mesmo país (PETERSEN; KIJLSTRA; STANFORD, 2012). No Brasil, cerca de 30% dos pacientes com doenças oculares são diagnosticadas com toxoplasmose ocular, com uma prevalência sorológica de 50% a 80% da população adulta, tendo maiores valores encontrados nos estados do norte e do sul (BAHIA-OLIVEIRA et al., 2003)

Estudos genéticos do parasita indicam que, para além das alterações estruturais, as diversas fases de desenvolvimento do *T. gondii* são antigênicas e bioquimicamente apropriadas aos seus referentes papéis na transmissão (BOOTHROYD, 2009). O ciclo biológico pode ser observado na Figura 2.

O ser humano adquire a infecção por três vias principais:

a) Ingestão de oocistos presentes em água, verduras mal lavadas, solo, ou disseminada por baratas, moscas e outros insetos.

b) Ingestão de cistos encontrados em carne crua ou malcozida, especialmente do porco e do carneiro.

c) Congênita ou transplacentária: o risco da transmissão uterina cresce de 14% no primeiro trimestre da gestação após a infecção materna primária, até 59% no último trimestre da gravidez (NEVES, 2016).

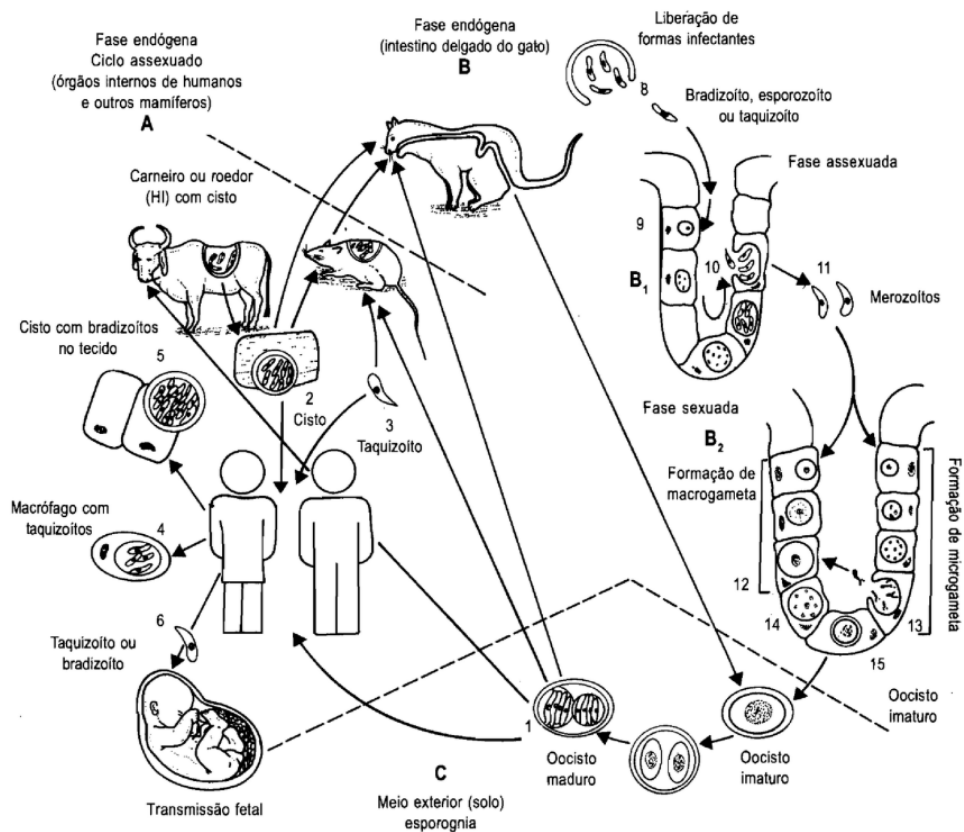


Figura 2 - Ciclo biológico *Toxoplasma gondii*.
Fonte: Neves, 2005

Formas de transmissão mais raramente observadas estão relacionadas com a ingestão de taquizoítos em leite cru de cabra, com toxoplasmose aguda, ingestão de carne malpassada e água contaminada. Outros casos mais raros, também ocorrem por acidentes laboratoriais e transplantes de órgãos, em especial medula óssea, coração, rins e fígado, ou por transfusões de sangue de indivíduos infectados na fase proliferativa (DUBEY et al., 2006).

3.4 Patogênese da toxoplasmose

A patogenia na espécie humana parece estar ligada a alguns fatores importantes, como cepa do parasita, resistência do hospedeiro e o modo pelo qual

ele se infecta, e pode ser dividida em quatro formas clínicas: a) adquirida em indivíduos imunocompetentes, onde usualmente se estabelece como síndrome, b) doença adquirida ou reativada em indivíduos imunossuprimidos, c) doença ocular e d) forma congênita (AMATO NETO, 1995).

Em humanos, o período de incubação varia de 10 a 23 dias após a ingestão de carne malcozida, e de 5 a 20 dias após ingestão de oocistos. Após a infecção, o parasita pode causar uma ampla destruição de células devido à sua própria ação ou pela reação de hipersensibilidade exibida pelo hospedeiro (FRENKEL; DUBEY; NL, 1970).

O quadro clínico resultante de transmissão transplacentária é frequentemente mais grave, enquanto a toxoplasmose adquirida após o nascimento pode apresentar uma evolução variável. Em indivíduos imunossuprimidos, principalmente os infectados pelo HIV ou com doenças linfoproliferativas ou que realizam quimioterapia ou que sofreram transplante de órgãos, os bradizoítos podem ser liberados dos cistos, transformando-se em taquizoítas e causando o reaparecimento da infecção toxoplásmica (LIESENFELD et al., 2001; MONTOYA, 2002).

A fisiopatologia da toxoplasmose ocular, especificamente, ainda não está totalmente esclarecida, principalmente devido à dificuldade na obtenção de amostras humanas do estágio agudo da doença, bem como devido à localização anatômica da infecção (DUKACZEWSKA; TEDESCO; LIESENFELD, 2015). Modelos experimentais animais têm sido utilizados, mas as informações obtidas ainda são escassas. Entretanto sabe-se, por exemplo, que a Proteína de Choque Térmico 108 (HSP108), expressa em diversos eventos estressantes ao organismo, incluindo infecções, está associada ao desenvolvimento do sistema nervoso, especialmente a retina, é intensamente afetada durante a infecção congênita pelo *T. gondii* (NASARÉ et al., 2015). Nos casos de toxoplasmose adquirida, monócitos infectados por *T. gondii* se disseminam por diversos órgãos alvo, incluindo o globo ocular, onde conseguem romper a barreira hemato-retiniana e causar danos (SONG et al., 2017).

3.5 Imunologia e imunogenética do hospedeiro frente a infecção pelo

Toxoplasma gondii

Na infecção oral pelo *T. gondii*, a principal barreira física a ser ultrapassada é a mucosa de toda a extensão do trato gastrointestinal, então alastra-se para os

tecidos mais profundos, ultrapassando inclusive barreiras biológicas internas, como cerebral, placentária e retiniana, no último caso, causando a toxoplasmose ocular. As barreiras físicas agem como resposta inata, assim como as células fagocíticas (TIZARD, 2009).

Nos diversos tecidos do corpo, o protozoário *T. gondii* infecta e se replica no interior das células nucleadas. Assim que o número de taquizoítos se torna excessivo, a célula infectada se rompe e esses organismos intracelulares são liberados para invadir outras células. Os taquizoítos não são destruídos ao adentrarem em monócitos ou macrófagos, uma vez que podem bloquear a fusão do fagolisossomo. Com isso, taquizoítos de *T. gondii* podem crescer dentro das células em um ambiente livre de anticorpos e enzimas lisossomais (TIZARD, 2009).

Os hospedeiros desencadeiam mecanismos inatos de defesa durante a fase aguda de infecção, que irão influenciar os mecanismos da resposta adaptativa. Geralmente, a resposta imune celular do hospedeiro prevalece como resposta adaptativa frente à infecção por *T. gondii*, onde IFN- γ e IL-12 se comportam como citocinas chaves nesse processo (NEVES, 2016). Durante a infecção toxoplásmica aguda, células natural killer (NK) e linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ são as principais fontes de IFN- γ , que por sua vez pode estimular outras células afim de ativar uma resposta imunológica completa contra a infecção (HWANG; KHAN, 2015).

As respostas imunes mediadas por células e anticorpos atuam juntas na eliminação do estágio de taquizoítos, porém taquizoítos de *T. gondii* podem se transformar em cistos contendo bradizoítos, os quais parecem não estimular a resposta inflamatória, sendo possível que este estágio de cisto não venha a ser reconhecido como estranho pelo sistema imunológico (TIZARD, 2009).

Nos pacientes portadores de toxoplasmose ocular, especificamente aqueles com retinocoroidite severa, é observada uma resposta imune celular predominantemente T auxiliar do tipo 1 (T *helper* 1 ou Th1), que é majoritariamente pró-inflamatória. Isso sugere que a própria resposta imunológica exacerbada (reação de hipersensibilidade) pode estar relacionada ao dano tecidual no globo ocular. A citocina INF- γ têm se apresentado importante, *in vitro*, tanto nos casos de resposta imunológica exacerbada quanto na resposta imunológica regulada, sugerindo que as respostas imunes celulares contra *T. gondii* no olho devem ser adequadamente adaptadas (GARWEG; CANDOLFI, 2009)

O *T. gondii* apresenta cepas de genótipos diferentes: tipo I, tipo II e tipo III. Estas linhagens compartilham 98% da identidade genética, mas diferem quanto a virulência e padrão epidemiológico (DE MELO FERREIRA et al., 2006). Segundo Schroder e Schumann (2005), além da linhagem do parasita, o genótipo do hospedeiro também influencia a morbidade da patologia. Genes que codificam diversos componentes do sistema imunológico podem exibir polimorfismo em suas regiões codificadoras e reguladoras que afetam o nível e tipo de expressão em resposta aos estímulos, definindo a resposta imune do hospedeiro (VALLOCHI et al., 2008).

Alguns estudos recentes evidenciaram a associação entre variantes polimórficas e a suscetibilidade ou proteção à toxoplasmose ocular. Polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) na região promotora de genes de citocinas já se demonstraram associados ao desenvolvimento da toxoplasmose ocular, sendo mais frequentemente estudado o *IFNG+874/T>A* (rs2430561) (ABU et al., 2016; DE ALBUQUERQUE et al., 2009; NARANJO-GALVIS et al., 2018; NEVES et al., 2012). Entretanto, muitos resultados destes estudos de associação são conflitantes ou inconsistentes, principalmente devido aos tamanhos amostrais.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Estratégia de busca na base de dados

Foi realizado o levantamento de estudos de associação entre *IFNG+874/T>A* (rs2430561) e toxoplasmose ocular, publicados até 18 de outubro de 2018, utilizando-se a base de dados em saúde PubMed, do NCBI (Centro Nacional de Informação em Biotecnologia, do inglês *National Center for Biotechnology Information*). A busca foi realizada através da combinação das seguintes palavras chave: (ocular toxoplasmosis OU retinochoroiditis) E (polymorphism OU genetic polymorphism OU genetic variation OU genetic variant OU variant) E (IFNg OU interferon gamma OU IFN gamma) E (874 OU rs2430561). Por fim, também foi realizada uma busca manual nas citações feitas nos artigos encontrados. O processo de busca resultou na formação da amostra primária do estudo.

4.2 Seleção dos estudos

A amostra primária do estudo foi então examinada seguindo alguns critérios. Os critérios de inclusão usados foram os seguintes: 1) Estudo caso controle; 2) Artigo completo ou *Short Communication*, originais e publicado em inglês; 3) Frequências das variantes polimórficas disponíveis; 4) Metodologia adequada de tipagem das variantes polimórficas; 5) Estudo conduzidos de acordo com a declaração de Helsinque e/ou aprovado por Comitê de Ética.

Foram excluídos artigos com as seguintes características: 1) Estudos de família; 2) Estudos que envolveram indivíduos geneticamente relacionados; 3) Estudos duplicados.

4.3 Extração dos dados

Os artigos selecionados foram verificados e extraídos por dois investigadores, de forma independente. Usando uma tabela padronizada, foram extraídas as seguintes informações: nome do primeiro autor, ano de publicação, país onde foi realizado o estudo, etnia amostral, número de casos e controles, média da idade dos indivíduos, metodologia de tipagem das variantes polimórficas, verificação do Equilíbrio de Hardy-Weinberg no grupo controle, frequências alélicas e genótípicas nos subgrupos amostrais. Os desacordos foram resolvidos por discussão entre os investigadores, até o consenso ser alcançado.

4.4 Análise estatística

A meta-análise foi realizada usando o Gerenciador de Revisão Software (RevMan) 5.3 (Copenhagen: The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, 2014). A associação entre variantes polimórficas de *IFNG+874/T>A* (rs2430561) e toxoplasmose ocular foi estimada por meio de *odds ratio* ou razão de chances (OR) e correspondentes intervalos de confiança (IC) de 95%, através da comparação das frequências das variantes polimórficas (alelos e genótipos) entre casos e controles.

Entretanto, antes de realizar a combinação estatística (meta-análise), é fundamental avaliar a heterogeneidade entre os artigos selecionados, o resultado indicará se os efeitos de interesse são idênticos ou não. A heterogeneidade entre os estudos foi testada pelo teste Q de Cochran e teste I^2 de Higgins e Thompson (HIGGINS et al., 2003). O teste I^2 permitiu verificar o grau de heterogeneidade,

sendo, I^2 próximo a zero não heterogeneidade; próximo a 25%, baixa heterogeneidade; próximo a 50%, heterogeneidade moderada; próximo a 75% alta heterogeneidade (HIGGINS et al., 2003). A heterogeneidade foi considerada significativa quando o valor de P foi menor que 0,05. Modelos de efeitos fixos são adotados quando o valor de P foi maior que 0,05; caso contrário, são usados modelos de efeitos aleatórios.

5 RESULTADOS

5.1 Levantamento bibliográfico e características dos estudos incluídos

Foi realizado o levantamento de estudos de associação entre *IFNG*+874/T>A (rs2430561) e toxoplasmose ocular, e um total de quatro estudos foram inicialmente encontrados, compondo a amostra primária. Depois de revisando por completo os artigos e aplicados os critérios de inclusão e exclusão, os mesmos quatro estudos foram selecionados para esta meta-análise. O fluxograma que descreve o procedimento de seleção dos estudos e o número de estudos obtido em cada etapa é apresentado na Figura 3.

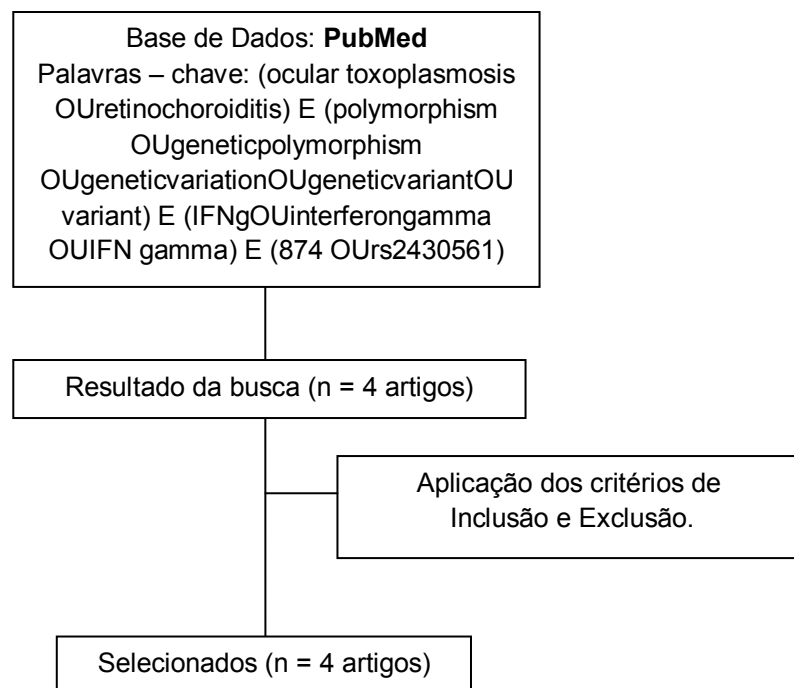


Figura 3 - Fluxograma dos procedimentos de escolha dos estudos.
Fonte: Autor, 2018

Como mostrado na Tabela 1, os participantes do estudo eram africanos, colombianos e brasileiros. O tamanho da amostra combinada foi de 568 indivíduos (141 casos e 427 controles). As frequências genóticas nos grupos controle estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg (EHW) em todos os estudos nos quais houve essa verificação. Apenas um dos estudos incluídos na meta-análise não verificou o EHW.

Tabela 1 - Características dos estudos envolvidos na meta-análise.

ESTUDO	ANO	PAÍS	ETNIA AMOSTRAL	IDADE	AMOSTRA (n)		METODOLOGIA DE TIPOAGEM	EHW
					Caso	Controle		
Abu	2016	África do Sul / USA	Sul – Africana	/	30	87	ARMS-PCR	Sim
Albuquerque	2009	Brasil	Brasileira	44 ± 20,9	43 ± 18,9	34	ARMS-PCR	Não verificado
Naranjo-Galvis	2018	Colômbia	Colombiana	37,37 ± 17,27	36,29 ± 13,81	47	PCR - Multiplex	Sim
Neves	2012	Brasil	Brasileira	37,4	/	30	ARMS-PCR	Sim
MÉDIA TOTAL				29,69 ± 25,2	52 ± 22,3	141		427

Fonte: Autor, 2018
 EHW - Equilíbrio de Hardy-Weinberg; ARMS - Amplification-Refractory Mutation System; PCR - Polymerase Chain Reaction

5.2 Resultado da meta-análise

Como mostrado na Figura 4, a heterogeneidade para a comparação alélica **T vs. A** foi realizada para todos os estudos. O valor X^2 foi de 21,17 com 3 graus de liberdade (df) e $P = 0,0001$, usando o modelo de efeito aleatório. O valor de I^2 , outro índice de heterogeneidade, foi de 86%, sugerindo uma heterogeneidade alta, fato que levou à escolha do modelo de efeito aleatório para sintetizar os dados. O OR global para a comparação alélica foi de 0,67 (IC 95% 0,30–1,51) e o teste para efeito global, valor de Z, foi de 0,96 (P valor = 0,34).

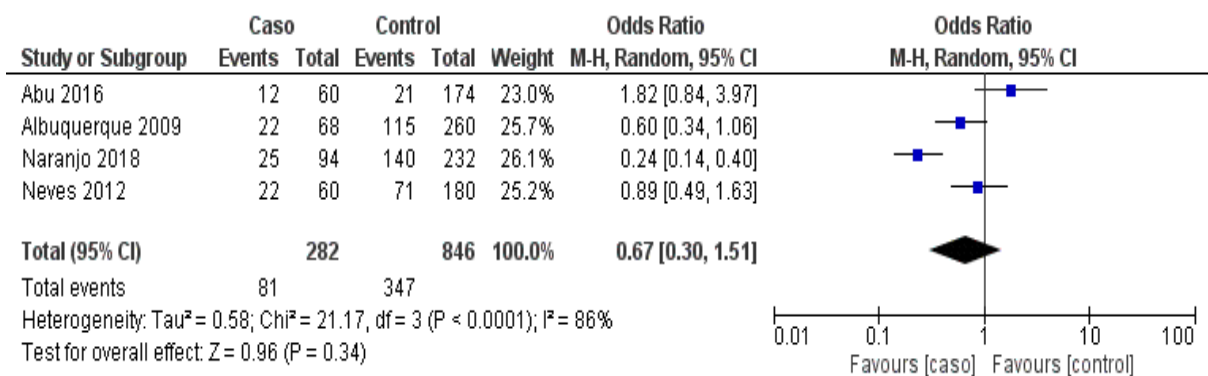


Figura 4 - Gráfico *Florest Plot* da associação entre o IFNG+874/T>A (rs2430561) e toxoplasmose ocular na comparação genotípica T vs. A.

Fonte: Autor, 2018.

OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; df: graus de liberdade.

A Figura 5 apresenta a heterogeneidade para a comparação genotípica **AA vs. TA+TT** para todos os estudos. O valor X^2 foi de 12,52 com $df=3$ e $P = 0,0006$, usando o modelo de efeito aleatório. O valor de I^2 foi de 76%, sugerindo uma heterogeneidade alta, fato que direcionou à escolha do modelo de efeito aleatório para sintetizar os dados. O OR global para a comparação genotípica AA vs. TA+TT foi de 1,78 (IC 95% 0,78–4,08) e o teste para efeito global, valor de Z, foi de 1,36 (P valor = 0,17).

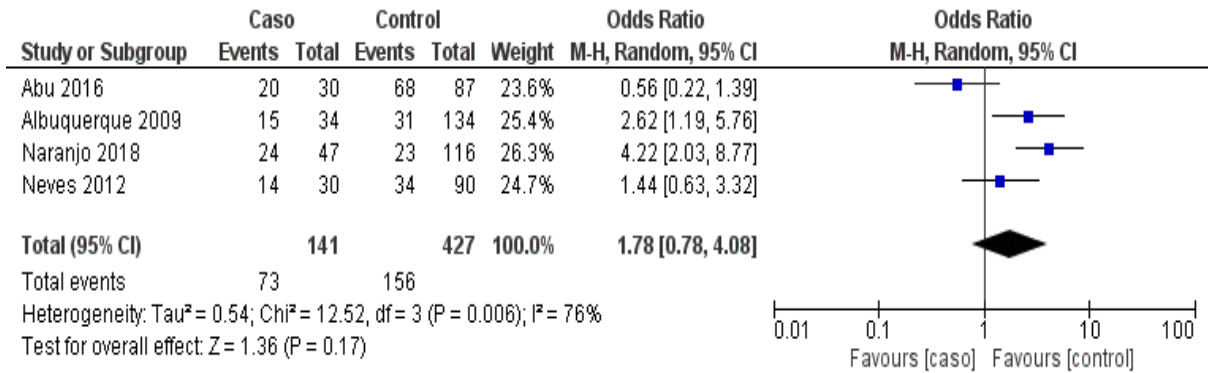


Figura 5 - Gráfico *Florest Plot* da associação entre o IFNG+874/T>A (rs2430561) e toxoplasmose ocular na comparação genotípica AA vs. TA+TT.

Fonte: Autor, 2018.

OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; df: graus de liberdade.

A heterogeneidade para a comparação genotípica **TT vs. TA+AA** para todos os estudos também foi analisada é apresentada na Figura 6. O valor χ^2 foi de 15,27 com $df=3$ e $P = 0,002$, usando o modelo de efeito aleatório. O valor de I^2 foi de 80%, sugerindo uma heterogeneidade alta, fato que levou à escolha do modelo de efeito aleatório para sintetizar os dados. O OR global para a comparação genotípica TT vs. TA+AA foi de 0,68 (IC 95% 0,14–3,32) e o teste para efeito global, valor de Z, foi de 0,48 (P valor = 0,63).

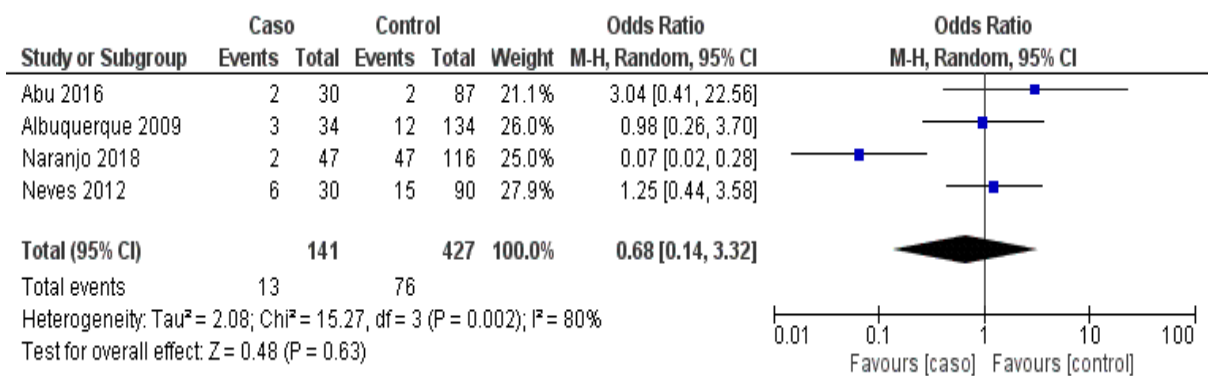


Figura 6 - Gráfico *Florest Plot* da associação entre o IFNG+874/T>A (rs2430561) e toxoplasmose ocular na comparação genotípica TT vs. TA+AA.

Fonte: Autor, 2018.

OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; df: graus de liberdade.

A heterogeneidade para a comparação genotípica **TA vs. TT+AA** é mostrada na Figura 7. O valor χ^2 foi de 6,28 com $df=3$ e $P = 0,10$, usando o modelo de efeito aleatório. O valor de I^2 foi de 52%, sugerindo uma heterogeneidade

moderada, o que levou a escolha do modelo de efeito aleatório para sintetizar os dados. O OR global para a comparação genotípica TA vs. TT+AA foi de 0,81 (IC 95% 0,45–1,46) e o teste para efeito global, valor de Z, foi de 0,69 (P valor = 0,49).

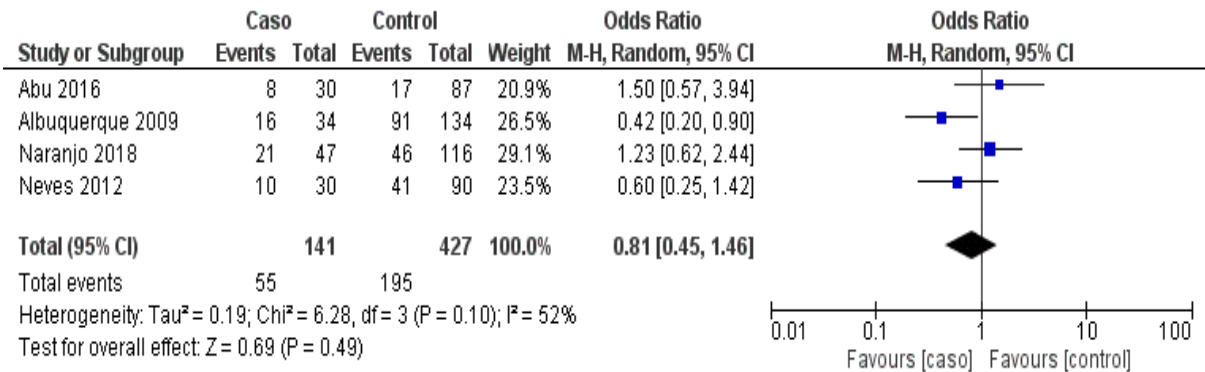


Figura 7 - Gráfico *Florest Plot* da associação entre o *IFNG*+874/T>A (rs2430561) e toxoplasmose ocular na comparação genotípica TA vs. TT+AA.

Fonte: Autor, 2018.

OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; df: graus de liberdade.

6 DISCUSSÃO

Neste estudo foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar a associação entre variantes polimórficas de *IFNG*+874/T>A (rs2430561) e toxoplasmose ocular. A aplicação de estudos metanalíticos permitiu aumentar o tamanho amostral e fornecer conclusões de forma mais ampla, às quais se pode atribuir um maior grau de confiabilidade.

O IFN- γ é uma citocina altamente conservada, com poucas variações alélicas em seu gene, que está localizado no cromossomo 12, em q14, ocupando uma região de 5961pb e sendo composto por quatro éxons e três íntrons. Vários SNPs são encontrados no gene *IFNG*, dentre os quais está o +874/T>A, sendo os genótipos T/T, T/A e A/A associados à alta, intermediária e baixa produção de IFN- γ , respectivamente. O alelo T está associado à alta secreção da citocina, enquanto o alelo A está associado à baixa secreção (PERREY et al., 1998).

Em 2009, de Albuquerque et al. demonstraram em uma população brasileira a correlação entre o polimorfismo *IFNG*+874/T>A e a toxoplasmose ocular. O genótipo AA apresentou frequência aumentada em indivíduos com alterações oculares, sugerindo a associação do referido alelo com suscetibilidade ao desenvolvimento da toxoplasmose ocular, sendo que os portadores deste genótipo

possuem 1,62 vezes maior chance de desenvolver a doença do que portadores dos outros genótipos (DE ALBUQUERQUE et al., 2009). É importante salientar que os autores não verificaram se as frequências genotípicas estavam em Equilíbrio de Hardy-Weinberg, o que compromete a confiabilidade dos resultados que obtiveram.

Os resultados obtidos por Naranjo-Galvis et al. (2018) são coerentes com aqueles observados por Albuquerque et al. (2009), indicando o alelo A significativamente associado ao desenvolvimento da toxoplasmose ocular em colombianos, (NARANJO-GALVIS et al., 2018), conferindo 4,2 vezes maior chance de desenvolvimento da doença ao seu portador. Neste caso foi verificado se as frequências genotípicas estavam em Equilíbrio de Hardy-Weinberg.

É importante salientar que o alelo A e o genótipo AA estão associados a baixa produção de IFN- γ , como já mencionado (PERREY et al., 1998). O IFN- γ é produzido e secretado principalmente por linfócitos T e células NK e é constitutivamente expresso em baixas quantidades. Diante de estímulos como traumas, infecções, câncer e manifestações auto-imunes, maiores quantidades são produzidas, pois se trata de uma citocina pró-inflamatória (BILLIAU; MATTHYS, 2009; MÜHL; PFEILSCHIFTER, 2003). Uma secreção elevada seria, portanto, essencial para combater a infecção por *Toxoplasma gondii*. Alterações no mecanismo de ação do IFN- γ diminuem a resistência contra infecções, principalmente quando estas são eliminadas por macrófagos ativados (BILLIAU; MATTHYS, 2009; MÜHL; PFEILSCHIFTER, 2003) o que explicaria a associação encontrada por Albuquerque et al. (2009) e Naranjo-Galvis et al. (2018).

Apesar da coerência observada nesses dois estudos citados anteriormente e da plausibilidade da explicação biológica apresentada, através das estimativas meta-analíticas obtidas no presente trabalho, não foram observadas associações estatisticamente significativas entre alelos ou genótipos e toxoplasmose ocular. Outros dois estudos, realizados em populações distintas, demonstraram resultados similares aos descritos no presente trabalho. Em 2016, Abu et al. verificaram as frequências alélicas e genotípicas para o polimorfismo *IFNG*+874/T>A e a toxoplasmose ocular em indivíduos sul-africanos. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre casos e controles, entretanto os resultados sugerem uma tendência do alelo T aumentar o risco para lesões oculares

1,8 vezes (ABU et al., 2016). Neves et al. (2012) também não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre as frequências alélicas e genotípicas dos grupos caso e controle em uma população brasileira. Todavia, apesar da associação não confirmada, o alelo A foi mais frequentemente observado no grupo de indivíduos doentes, conferindo 1,125 vezes mais chance de desenvolver a doença (NEVES et al., 2012).

Até o momento da redação deste trabalho, nenhuma meta-análise que avaliasse a associação entre variantes polimórficas de *IFNG+874/T>A* (rs2430561) e toxoplasmose ocular foi encontrada, o que dificulta a comparação das estimativas meta-analíticas com as obtidas por outros autores. Assim sendo, neste estudo, realizamos uma metanálise envolvendo o polimorfismo *IFNG+874/T>A* (rs2430561) e toxoplasmose ocular pela primeira vez.

É muito interessante dividir em subgrupos étnicos os estudos incluídos numa meta-análise, para diminuir potenciais fontes de heterogeneidade amostral. Entretanto, no presente trabalho foram incluídos apenas quatro estudos e, se fossem distribuídos em subgrupos étnicos, a realização da meta-análise ficaria praticamente impossibilitada. Também teria sido interessante subdividir a amostra combinada por gênero, entretanto, alguns dos trabalhos incluídos na meta-análise não apresentavam essa informação. Além disso, a amostra combinada, obtida na presente meta-análise, foi de 141 casos e 427 controles; esse número de indivíduos doentes ainda é pequeno para se obter resultados totalmente confiáveis.

É frequente, no meio científico, que editores e principalmente pesquisadores tenham resistência em publicar estudos que não apresentem associação entre o polimorfismo e a doença estudada. Isso faz com que estudos que apresentem associação sejam mais frequentemente publicados. Para identificar tal viés de publicação, são elaborados gráficos de dispersão em funil (SOUSA, [s.d.]). Os gráficos obtidos para cada análise realizada no presente trabalho não evidenciaram viés de publicação explícito, entretanto não apresentaram a distribuição dos *plots* na forma tradicional de funil, tendo em vista o número reduzido de estudos incluídos na análise. A inclusão de estudos com amostras muito pequenas apresentam maior chance de viés de publicação, pois a premissa dos gráficos baseia-se no tamanho amostral como o mais forte correlato do viés de publicação. Entretanto, no presente

trabalho não foi observada assimetria na distribuição dos plots, sugerindo ausência de viés de publicação.

Apesar das limitações deste trabalho, seus resultados poderão ser úteis futuramente, quando da realização de novas meta-análises envolvendo *IFNG*+874/T>A (rs2430561) e toxoplasmose ocular, a partir de também novos estudos caso controles somados aos existentes até o presente momento.

7 CONCLUSÃO

A combinação dos dados presentes na literatura existente até o presente momento não sugere que exista associação entre o polimorfismo de nucleotídeo único *IFNG*+874/T>A (rs2430561) e toxoplasmose ocular.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão sistemática e meta-análise demonstrou que não há diferenças estatisticamente significativas entre as frequências alélicas e genotípicas para o polimorfismo *IFNG*+874/T>A (rs2430561) entre indivíduos acometidos por toxoplasmose ocular e indivíduos saudáveis para essa enfermidade. A conclusão apresentada é preliminar e necessita ser validada por futuros estudos de larga escala em diferentes populações.

REFERÊNCIAS

- ABU, E. K. et al. Associations between Polymorphisms within Interferon Gamma and Tumor Necrosis Factor Genes and Toxoplasma Retinochoroiditis in Ghanaian Patients. **Ocular Immunology and Inflammation**, v. 25, n. 5, p. 678–684, 2016.
- AMATO NETO, C. ET AL. Concomitância de casos de toxoplasmose adquirida, forma linfoglandular, em habitação coletiva da cidade de São Paulo. **Rev. Inst. Med. Trop.**, v. 9, p. 73–78, 1995.
- BAHIA-OLIVEIRA, L. M. G. et al. Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in North Rio de Janeiro State, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 9, n. 1, p. 55–62, 2003.
- BILLIAU, A.; MATTHYS, P. Interferon- γ : A historical perspective. **Cytokine and Growth Factor Reviews**, v. 20, n. 2, p. 97–113, 2009.
- BOOTHROYD, J. C. Toxoplasma gondii: 25 years and 25 major advances for the field. **International Journal for Parasitology**, v. 39, n. 8, p. 935–946, 2009.
- CANTON, K. M. K. et al. O Conhecimento De Indivíduos Adultos Sobre Toxoplasmose Em Uma População Universitária. **Rev enferm UFPE on line**, v. 9, n. 10, p. 1445–52, 2015.
- DE ALBUQUERQUE, M. C. et al. The IFN- γ +874T/A gene polymorphism is associated with retinochoroiditis toxoplasmosis susceptibility. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 3, p. 451–455, 2009.
- DE MELO FERREIRA, A. et al. Genetic analysis of natural recombinant Brazilian Toxoplasma gondii strains by multilocus PCR-RFLP. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 6, n. 1, p. 22–31, 2006.
- DUBEY, J. P. et al. Prevalence of Toxoplasma gondii in cats from Colombia, South America and genetic characterization of T. gondii isolates. **Veterinary Parasitology**, v. 141, n. 1–2, p. 42–47, 2006.
- DUBEY, J. P. History of the discovery of the life cycle of Toxoplasma gondii. **International Journal for Parasitology**, v. 39, n. 8, p. 877–882, 2009a.
- DUBEY, J. P. Toxoplasmosis in pigs-The last 20 years. **Veterinary Parasitology**, v. 164, n. 2–4, p. 89–103, 2009b.
- DUKACZEWSKA, A.; TEDESCO, R.; LIESENFELD, O. Experimental models of ocular infection with *Toxoplasma gondii*. **European Journal of Microbiology and Immunology**, v. 5, n. 4, p. 293–305, 2015.
- FRENKEL, J.; DUBEY, J.; NL, M. Toxoplasma gondii in Cats: **Science**, v. 167, n. 3919, p. 893–896, 1970.
- GARWEG, J. G.; CANDOLFI, E. Immunopathology in ocular toxoplasmosis: Facts and clues. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 2, p. 211–220, 2009.
- HALONEN, S. K.; WEISS, L. M. **Toxoplasma gondii Presentations at the 10th international workshops on opportunistic protists: 100 years and**

counting Eukaryotic Cell, 2009.

HIGGINS, J. P. T. et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. p. 1, 2003.

HWANG, S. J.; KHAN, I. A. **CD8+ T cell immunity in an encephalitis model of Toxoplasma gondii infection** *Seminars in Immunopathology*, 2015.

LIESENFELD, O. et al. Confirmatory serologic testing for acute toxoplasmosis and rate of induced abortions among women reported to have positive Toxoplasma immunoglobulin M antibody titers. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 184, n. 2, p. 140–145, 2001.

MAROBIN, L. et al. Prevalência de anticorpos para Toxoplasma gondii em emas (Rhea americana) em diferentes criatórios do Estado do Rio Grande do Sul. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.**, v. 41, p. 5–9, 2004.

MONTOYA, J. G. Laboratory Diagnosis of Toxoplasma gondii Infection and Toxoplasmosis. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 185, n. s1, p. S73–S82, 2002.

MÜHL, H.; PFEILSCHIFTER, J. Anti-inflammatory properties of pro-inflammatory interferon- γ . **International Immunopharmacology**, v. 3, n. 9, p. 1247–1255, 2003.

NARANJO-GALVIS, C. A. et al. Genetic polymorphisms in cytokine genes in colombian patients with ocular toxoplasmosis. **Infection and Immunity**, v. 86, n. 4, 2018.

NASARÉ, A. M. et al. *Toxoplasma gondii* infection of chicken embryos causes retinal changes and modulates *HSP90B1* gene expression: A promising ocular toxoplasmosis model. **European Journal of Microbiology and Immunology**, v. 5, n. 4, p. 316–320, 2015.

NEVES, E. DE S. et al. Genetic polymorphism for IFN γ +874T/A in patients with acute toxoplasmosis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, n. 6, p. 757–760, 2012.

NEVES, P. D. **Parasitologia Humana**. 11. ed. sao paulo: Atheneu, 2005.

NEVES, P. D. **Parasitologia Humana**. [s.l.: s.n.].

NEVES, P. D. **Parasitologia Humana**. 13. ed. [s.l.] Atheneu, 2016.

PERREY, C. et al. Genotyping for polymorphisms in interferon- γ , interleukin-10, transforming growth factor+1 and tumour necrosis factor genes: a technical report. **Transplant Immunology**, v. 3274, n. 98, p. 1–3, 1998.

PETERSEN, E.; KIJLSTRA, A.; STANFORD, M. Epidemiology of ocular toxoplasmosis. **Ocular Immunology and Inflammation**, v. 20, n. 2, p. 68–75, 2012.

RATHINAM SR, N. P. Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis. **Indian J Ophthalmol.**, v. 55, n. 3, p. 173–83, 2007.

SAMUDIO, M. et al. Aspectos clínico-epidemiológicos de la toxoplasmosis en pacientes que consultan por problemas de visión. v. 32, n. 6, p. 658–663, 2015.

SONG, H. B. et al. Disruption of outer blood-retinal barrier by *Toxoplasma gondii*-infected monocytes is mediated by paracrinely activated FAK signaling. **PLoS ONE**, v. 12, n. 4, p. 1–14, 2017.

SOUSA, M. R. DE. Artigo de Revisão Revisão Sistemática e Meta-análise de Estudos de Diagnóstico e Prognóstico : um Tutorial. p. 241–251, [s.d.].

SUZUKI, Y. et al. Interferon- γ : The Major Mediator of Resistance Against *Toxoplasma gondii*. **Science**, v. 240, n. 11, p. 1–3, 1988.

TENTER, A. M.; HECKEROTH, A. R.; WEISS, L. M. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. **International Journal for Parasitology**, v. 30, n. 12–13, p. 1217–1258, 2000.

TIZARD, I. R. **Imunologia veterinária: uma introdução**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

VALLOCHI, A. A. L. et al. Molecular markers of susceptibility to ocular toxoplasmosis, host and guest behaving badly. **Clinical Ophthalmology**, v. 2, n. 4, p. 837–48, 2008.

WOLF, A. TOXOPLASMIC ENCEPHALOMYELITIS * III. A NEW CASE OF GRANULOMATOUS ENCEPHALOMYELITIS DUE TO A PROTOZOON ABWR. **Proceedings, SBCCI 2015 - 28th Symposium on Integrated Circuits and Systems Design: Chip in Bahia**, 1939.