ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DE TECIDOS HEPÁTICOS DE CAMUNDONGOS COM TOXOPLASMOSE CRÔNICA TRATADOS COM NEBIVOLOL

Vinícius de Lima Gomes (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Vinicius França Scanavaca, Natalia Castelhano de Oliveira, Giovanna de Carvalho, Tania Cristina Alexandrino Becker; Bruna Muller Cardoso (Coorientadora), Priscilla de Laet Sant'Ana (Orientadora). E-mail: plsantana@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá (UEM), Departamento de Ciências Básicas da Saúde, Maringá, PR

Área e subárea do conhecimento: Medicina / Anatomia patológica e patologia clínica

Palavras-chave: Toxoplasmose crônica; cepa ME-49; reposicionamento de fármacos.

RESUMO

A toxoplasmose, causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii* o qual é capaz de gerar alterações teciduais quando se cronifica no hospedeiro. O presente avaliou os efeitos hepáticos da toxoplasmose crônica e do tratamento com nebivolol (2mg/kg/dia) em camundongos machos Swiss infectados com cepa ME-49 de *T. gondii*. Dois grupos controle sem infecção foram incluídos, com e sem tratamento com nebivolol. Os tecidos hepáticos foram processados, incluídos em parafina, submetidos à coloração por hematoxilina e eosina e analisados em microscopia óptica, onde 20 campos foram avaliados aleatoriamente quanto a presença de alterações como infiltrado inflamatório, hiperemia, necrose, edema, com atribuição de escores semiquantitativos de 0 a 4 (ausente, leve, moderado, crítico, intenso). As principais alterações foram infiltrado inflamatório e hiperemia. Não foram observadas regiões de necrose e degeneração celular. Apesar da infecção em fase crônica, ainda foi possível observar presença de focos inflamatórios no fígado dos animais infectados, ao contrário dos animais não infectados. A média de focos inflamatórios nos animais infectados e não tratados foi de 0,5 ± 0,43 (média ± DP) contra 0,40 ± 0,28 no grupo infectado e tratado com nebivolol, sem diferença estatisticamente significante (p=0,647, teste de Mann–Whitney U). A toxoplasmose crônica pode estar relacionada a inflamação persistente no tecido hepático, mesmo que discreta. O tratamento com nebivolol não influenciou no padrão histopatológico observado nos animais.

INTRODUÇÃO

O *Toxoplasma gondii* é um parasita intracelular obrigatório que já infectou cerca de um terço da população mundial. A infecção se dá pela ingestão de alimentos e água contaminados com oocistos, liberados no ambiente pelas fezes de felídeos; pelo

consumo de carne mal passada contendo cistos teciduais, ou pelo contato com solo e areia contaminados com fezes de gatos doentes (MONTOYA; LIESENFELD, 2004). A infecção perdura por toda a vida do hospedeiro, onde os cistos permanecem latentes, principalmente no cérebro e músculos, com a condição do sistema imunológico ser capaz de conter a reativação dos taquizoítos (KONSTANTINOVIC et al., 2019). A forma assintomática tende a estar presente em indivíduos que cursam com a toxoplasmose latente ao passo que a forma sintomática da protozoose fica restrita à fase aguda e a grupos imunossuprimidos e recém nascidos infectados de forma congênita (ROBERT-GANGNEUX; DARDÉ, 2012). O tratamento se baseia na administração associada de pirimetamina e sulfadiazina, sendo o padrão-ouro no manejo da doença na fase aguda. No entanto, falhas terapêuticas e eventos adversos como mielotoxicidade, além da ineficiência contra os cistos teciduais da fase crônica da doença apontam para necessidade de novas estratégias terapêuticas. Nesse contexto, o reposicionamento de fármacos tem sido uma estratégia bastante utilizada. Estudos têm evidenciado a capacidade anti-inflamatória do nebivolol, um beta-bloqueador com elevada seletividade pelos receptores β1-adrenérgicos, para além da sua capacidade vasodilatadora, anti-hipertensiva (ABUELEZZ, 2018). Ademais, estudos prévios demonstraram atividade anti-*T. gondii in vitro e in vivo* do nebivolol (DA SILVA BELLINI RAMOS et al., 2024). Assim, o objetivo deste estudo foi analisar os efeitos da infecção crônica e do tratamento com nebivolol na histopatologia do fígado de animais infectados com a cepa ME-49 de *T. gondii*, em modelo experimental de toxoplasmose crônica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram avaliados fragmentos de tecido hepático provenientes de camundongos submetidos a um modelo experimental de toxoplasmose crônica e armazenados no laboratório de Patologia da UEM. Os tecidos foram coletados de camundongos Swiss machos, divididos em grupos conforme o tratamento e infecção: G1 - controle negativo (não infectado e não tratado); G2 - controle positivo (Infectado com a cepa ME49 de *T. gondii* e não tratado); G3 - infectado e tratado com nebivolol (2mg/kg/dia); G4 - Não infectado e tratado com nebivolol. Os órgãos foram submetidos a processamento histológico e 4 cortes semisseriados de 4 µm foram posicionados em lâminas, corados com hematoxilina e eosina e analisados em microscópio óptico observando-se 20 campos de forma aleatória. Foram avaliadas as alterações histopatológicas como infiltrado inflamatório, hiperemia, edema, necrose. A leitura semiquantitativa se deu pela atribuição de escores de 0 a 4, conforme a intensidade observada em cada campo microscópico analisado: 0 - ausente; 1 (leve) - apenas uma alteração observada por campo; 2 (moderado) - duas alterações por campo; 3 (crítico) - três alterações por campo e 4 (intenso) - presença de quatro ou mais alterações por campo microscópico. Todo o protocolo de experimentação animal seguiu as normas do CONCEA e foi aprovado no CEUA/UEM (protocolo nº 1978211024/2024).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram observadas duas principais alterações nos tecidos hepáticos dos animais: hiperemia e focos inflamatórios (Tabela 1). Não foram observadas lesões celulares como degeneração e necrose em nenhum dos grupos. Tal achado é compatível com a cronicidade da infecção, onde pela ação da resposta imunológica e o tropismo da cepa ME-49 por tecidos como cérebro e músculos, há uma redução dos efeitos danosos da proliferação sistêmica dos taquizoítos. Entretanto, apesar dos animais estarem com mais de 70 dias de infecção, ainda foi possível observar presença de focos inflamatórios no fígado dos animais infectados, ao contrário dos animais não infectados (Tabela 1). Nos animais infectados e tratados com nebivolol não foi observada redução significativa dos focos inflamatórios (p=0,647, teste de Mann-Whitney bilateral, U = 56,0). Este achado indica que a toxoplasmose crônica ainda pode estar relacionada com presença de processo inflamatório hepático nos animais, mesmo que discreto (Figura 1). Ademais, o nebivolol não influenciou este padrão histológico, embora estudos anteriores terem evidenciado ação anti-inflamatória da droga (ABUELEZZ, 2018).

Tabela 1. Quantificação de achados histopatológicos em tecido hepático de camundongos com toxoplasmose crônica.

Grupos	Não infectado (média ± DP)	Infectado (média ± DP)	Infectado + Nebivolol (média ± DP)	Não infectado + Nebivolol (média ± DP)
Hiperemia	1,14 ± 1,02	0,87 ± 0,93	1,21 ± 1,09	1,72 ± 1,17
Foco inflamatório	-	0,50 ± 0,43	0,40 ± 0,28	-

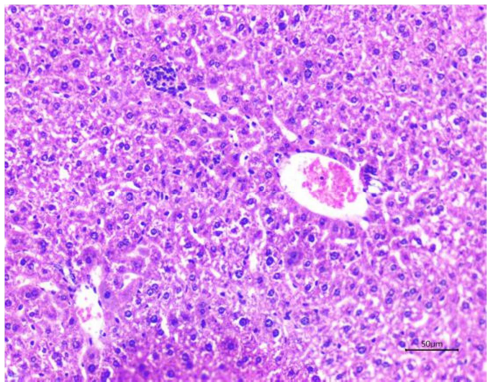
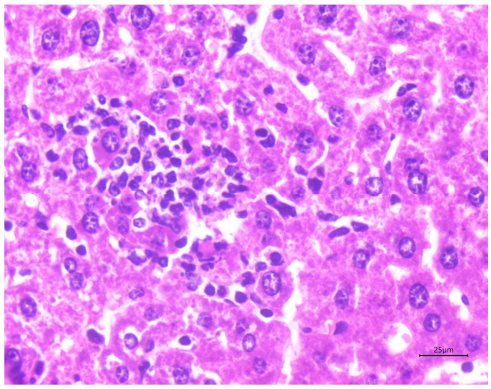
A  B 

Figura 1 – Achados histopatológicos em tecido hepático de animais infectados cronicamente com a cepa ME-49 de *Toxoplasma gondii*. A) Grupo 2 (infectado e não tratado) – foco inflamatório e hiperemia de vaso (20X); B) Grupo 3 (infectado e tratado com nebivolol) - foco inflamatório (40x).

CONCLUSÕES

Estes resultados mostraram que, diferentemente dos grupos de animais não infectados, os animais infectados cronicamente com a cepa ME-49 de *T. gondii* apresentaram padrão inflamatório hepático discreto. Tal resultado indica que a toxoplasmose crônica pode estar relacionada a inflamação persistente no tecido hepático, mesmo que discreta. O tratamento com nebivolol não influenciou no padrão histopatológico observado nos animais. Mais estudos são necessários para avaliar o padrão inflamatório hepático na toxoplasmose crônica e a redução da carga parasitária neste e em outros tecidos sob o tratamento com nebivolol.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento à Fundação Araucária pelo financiamento do PIBIC-AF-IS e à Universidade Estadual de Maringá.

REFERÊNCIAS

MONTOYA, J. G.; LIESENFELD, O**.** Toxoplasmosis**. The Lancet**, v. 363, n. 9425, p. 1965-1976, 2004. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16412-X. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15194258/. Acesso em: 12 ago. 2026

ROBERT-GANGNEUX, F.; DARDÉ, M. L**.** Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. **Clinical Microbiology Reviews,** v. 25, n. 2, p. 264-296, 2012. DOI: 10.1128/CMR.05013-11

KONSTANTINOVIC, N.; GUEGAN, H.; STÄJNER, T.; BELAZ, Sorya; ROBERT-GANGNEUX, Florence. Treatment of toxoplasmosis: Current options and future perspectives. **Food and Waterborne Parasitology**, v. 15, e00036, 2019. DOI: 10.1016/j.fawpar.2019.e00036. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7033996/. Acesso em: 21 jul. 2026.

ABUELEZZ, S. A. Nebivolol attenuates oxidative stress and inflammation in a guinea pig model of ovalbumin-induced asthma: a possible mechanism for its favorable respiratory effects. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 96, n. 3, p. 258-265, 2018. DOI: 10.1139/cjpp-2017-0230. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29319332/. Acessado em: 12 Ago. 2026

DA SILVA BELLINI RAMOS, A. B. et al. Assessment of nebivolol efficacy in experimental models of toxoplasmosis: insights into parasite burden reduction and neuronal protection. **Parasitology Research**, v. 123, n. 8, p. 303, 29 ago. 2026