

## TERAPÊUTICA DA TOXOPLASMOSE OCULAR \*

Carlos Augusto Moreira \*\*

Inicialmente desejamos agradecer ao Prof. Luiz Assunção Osório e sua magnífica equipe este honroso convite. Não poderíamos deixar de aceitá-lo, mesmo sabendo que estaríamos falando perante membros de escolas que pesquisam há vários anos sobre este assunto, com trabalhos publicados e inclusive com idéias novas, as quais desejamos que se desenvolvam e nos tirem deste beco apertado, onde muitas de nossas próprias armas de defesa ferem nossos amigos: "o olho" e "o organismo".

Acredito que aqui falando, trago o enfoque do médico oftalmologista comum, desprovido de grande equipe, mas que deseja, com os recursos de que dispõe, tratar da melhor forma possível os seus pacientes.

A toxoplasmose, moléstia muito difundida em todo o mundo, tem diagnóstico presuntivo e terapêutica freqüentemente decepcionante, quando não lesiva ao próprio organismo, fazendo com que se torne o centro da atenção de inúmeros pesquisadores.

Causada por parasito intra-celular obrigatório, fica no abrigo da imunidade humoral, tendo a imunidade celular a maior tarefa. O atual estudo da imunologia abre novas sendas. A porta está aberta para a explicação da patogenia das lesões e sua consequência mais prática e imediata: novas vias para uma terapêutica mais eficiente.

O diagnóstico da toxoplasmose ocular baseia-se no aspecto sugestivo das lesões, teste laboratorial positivo para toxoplasmose e ausência de elementos clínicos e laboratoriais de tuberculose e sífilis, entidades que podem causar lesões focais necróticas de corio-retinite (O'Connor). Segundo o Prof. Hilton Rocha, não vai além de 10% o diagnóstico de uveíte toxoplásmica. O quadro clínico da toxoplasmose congênita do recém-nato é mais característico e nos traz mais certeza da etiologia.

No ataque inicial, o antígeno toxoplásmico e a imunidade celular, representada pelos linfócitos T, levam o principal papel. Nas formas crônicas recidivantes, já o antígeno específico desempenha papel menos importante e vários fatores locais (alteração vascular) e sistêmicos modificam o tipo de reação imunitária. Aqui cabe também lembrar que recidivas se processam no curso de depressão da imunidade celular e é possível que um estímulo desta imunidade possa ser elemento terapêutico de importância (Hilton Rocha, O'Connor). Ma-

crófagos ativados por linfocinas tem condições de fagocitar toxoplasmas e englobá-los nos lisossomas para sua lise.

Os anticorpos associados ao complemento envolvem o toxoplasma extracelular (em trânsito de uma célula para outra) facilitando a fagocitose pelos macrófagos e a higienização do meio, mas em contrapartida podem disputar o antígeno com os linfócitos T, envolvendo-o e impedindo que estes últimos os reconheçam. A libertação de enzimas citolíticas neste processo imunológico, pode causar destruição tecidual, aumentando a lesão.

O reconhecimento do gato como hospedeiro definitivo do toxoplasma e do oocisto como forma infectante resistente, permitiu que se compusesse com maior clareza o quadro epidemiológico da enfermidade.

Como a toxoplasmose ocular está relacionada muito mais freqüentemente à infecção fetal, pois, rara é a reïno-coroidite na gestante tem importância. Devemos evidendo, a forma crônica recidivante do adulto também considerada como de origem congênita, é lógico que se pense na profilaxia da enfermidade na gestante. Também é sabido que mulheres só transmitem infecção ao feto, caso tenham contraído a doença durante a gestação. Concluimos destes fatos que a profilaxia da toxoplasmose na gestante tem importância. Devemos evitar que mulheres grávidas tenham contato com gatos e locais onde, freqüentemente, esses animais depositam seus excrementos (caixas de areia, solos arenosos, etc), combater moscas e baratas que podem servir de vetores do oocisto, e não permitir a alimentação com carnes mal assadas. Devemos vigiar o início de qualquer enfermidade suspeita de toxoplasmose sistêmica e caso se comprove o aparecimento de títulos elevados de toxoplasmose, deve-se recorrer, o mais precocemente possível (na primeira semana) ao tratamento com espiramicina na dose de 2 à 3 gramas diárias durante período de 4 semanas, repetindo-se a medicação após descanso de 15 dias.

Vários trabalhos tem demonstrado a eficiência deste método que deve ser precoce, pois esta medicação não consegue resultados quando o feto já foi infectado, porque não atravessa com facilidade a barreira placentária (Lambote, Martin). O desenvolvimento de vacinas, poderiam trazer bons resultados, entretanto nada existe na prática.

\* Trabalho apresentado no Simpósio Sobre Terapêutica Ocular do Centro de Estudo Prof. Ivo Correa Meyer, Porto Alegre, novembro de 1977.

\*\* Professor Titular da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná.

Os agentes antimicrobianos têm-se mostrado eficientes na toxoplasmose experimental e nas formas sistêmicas agudas, entretanto os resultados são freqüentemente decepcionantes na toxoplasmose ocular.

A associação de PIRIMETAMINA-SULFAS tem sido a preferida pela maioria dos autores. Estes medicamentos tem ação sinérgica e seis vezes mais potente em conjunto que quando utilizados isoladamente. Kaufman e Choi recomendam a administração de daraprim oral na dose inicial de 100 à 150 mg seguida de 25 à 50 mg diariamente por 4 à 6 semanas, em conjunto com trisulfa ou sulfadiazina na dose inicial de 2 g quatro vezes ao dia, seguida de 1 g quatro vezes ao dia durante o mesmo período. No lugar das sulfas indicadas pode-se recorrer ao madribon na dose de dois comprimidos ao dia (Belfort).

Na criança a dose de PIRIMETAMINA recomendada é de 1 mg/kg/dia e sulfadiazina 100 mg/kg/dia.

Sendo a pirimetamina um agente antifólico, tem efeito depressor sobre a medula óssea podendo levá-la à aplasia e inclusive à morte. Há necessidade portanto, de controle permanente desta medicação através da contagem de leucócitos e plaquetas, semanalmente, não permitindo que estes atinjam números inferiores à 4.000 leucócitos e 150.000 plaquetas, quando a medicação deverá ser suspensa. O ácido fólico (leucovorin) injetado na dose de 10 mg em dias alternados é elemento adjuvante para evitar efeitos indesejáveis. Esta medicação deverá ser suspensa após 4 à 6 semanas, qualquer que tenha sido o resultado (Belfort). Gostaríamos de lembrar a possibilidade do efeito teratogênico do daraprim.

A pirimetamina pode ocasionar vômitos e impossibilidade de continuar a medicação, quando poderá ser substituída por outro agente antimicrobiano.

A associação de TRIMETHOPRIM-SULFAMETHOXAZOL (Bactrim) tem sido utilizada com sucesso variável. Seah demonstrou experimentalmente a ineficiência do trimethoprim utilizado isoladamente contra a toxoplasmose, contudo parece que potencializa o efeito da sulfamethoxazol. De toda a forma, os resultados terapêuticos são inferiores ao da associação pirimetamina-sulfa.

A escola francesa tem demonstrado a eficiência da ESPIRAMICINA no tratamento da toxoplasmose (Chodos, Thibault, Lambote, etc.). A dose indicada é de 2 à 3 gramas por dia administrada em quatro vezes e durante um período de 4 a 6 semanas. Não apresenta os efeitos colaterais do daraprim, entretanto é possível que tenha menor ação nas formas crônicas recidivantes. É o medicamento de eleição no tratamento da gestante.

A CLYNDAMICYN, antibiótico solúvel introduzido por McMaster, tem demonstra-

do muito bom resultado na toxoplasmose experimental. Injeção retro-bulbar seguida de administração intra-muscular tem conseguido curar toxoplasmose ocular em animais de laboratório (O'Connor).

Outros antibióticos (aureomicina, tetraciclina) tem sido utilizados com resultados medíocres.

Os CORTICOSTERÓIDES são os únicos agentes anti-inflamatórios utilizáveis na toxoplasmose ocular. Anti-inflamatórios não esteróides não tem ação na toxoplasmose e deverão ser evitados, pois só fazem aumentar a intolerância gástrica e trazer efeitos colaterais indesejáveis.

As alterações inflamatórias peri-lesionais e de exsudação poderão ser reduzidas pela administração de corticóides. Deverão ser utilizados sempre em associação com agentes anti-microbianos e nunca isolados. Tem-se comprovado o efeito nocivo quando usado isoladamente (Saari) e inclusive o aparecimento de toxoplasmose no curso de terapia de longa duração com corticóides (Nicholson).

O'Connor desaconselha o uso de corticóide de depósito injetado periorcularmente. Belfort também acredita na cronificação do processo e piora do prognóstico.

As doses recomendadas de corticóide oral são de 80 à 120 mg de prednisona (O'Connor) inicialmente, diminuindo conforme a evolução clínica da lesão. Belfort recomenda doses iniciais de 60 a 80 mg de prednisona com redução progressiva e seguindo também a orientação clínica. Bonnet recomenda, nos casos peri-maculares ou maculares iniciar com a via intra-venosa.

Acreditamos que aqui cabe uma consideração: as doses recomendadas são imunossupressoras e portanto não muito diferentes das doses liberadas pelos produtos de depósito injetados peri-ocularmente. Pedimos venia aos referidos autores, mas acreditamos que naqueles casos com intensa exsudação no vítreo, em que a visão está reduzida a vultos ou somente percepção luminosa e que vem evoluindo mal com a medicação indicada acima, o uso de decadronal (1 cc) periorcularmente, tem-nos trazido satisfação e para esclarecimento maior deste problema passaremos a relatar o seguinte caso clínico:

M. L. M. 20 anos, feminino, branca — paraplégica por lesão traumática da coluna há vários anos.

Em 01-09-75 consultou por visão turva no OE há dez dias. Sem antecedentes oculares. Foi constatada pequena lesão de corio-retinite em atividade no setor nasal superior. Vitreo ligeiramente turvo. Úvea anterior de aspecto normal. Imunofluorescência indireta para toxoplasmose positiva a 1/256. Mantoux e radiografia de torax normais. VDRL negativo. Foi submetida à tratamento com daraprim (inicial de 100 mg e seguido de 25 mg diários) madribon (2 com-

primidos diários) e corticosteróide (meti-corten 60mg inicial e depois regressão). Te-ve alta com lesão cicatrizada e visão re-cuperada em 6 semanas.

Em 19-09-77 — recidiva do processo com intensa turvação visual (visão de vultos). Já vinha sendo tratada há 20 dias, desde o início dos sintomas com bactrim e meti-corten. Apresentava intensa exsudação no vitreo e discreta reação inflamatória da úvea anterior. Receitamos espiramicina 2 g por dia, meticorten 40 mg, atropina e ma-xitrol. Como não houvesse melhora após uma semana, resolvemos fazer 1cc de deca-dronal periocular continuando com espira-micina. Houve intensa melhora com o vi-treo clareando bastante e a acuidade visual de OE passando a 0,4, continuamos o tra-tamento anterior e após mais duas sema-nas a lesão nasal superior estava quase completamente cicatrizada.

Como já vimos anteriormente, a depres-são da imunidade pode levar a recidiva da toxoplasmose e é justo se pensar que sua ativação pode constituir-se em elemento te-rapêutico promissor. As pesquisas se fazem especialmente com estimuladores inespecíficos da imunidade: FATOR DE TRANSFE-RÊNCIA, (FT) LEVAMISOL e BCG INTRA-VENOSO. O'Connor utilizando BCG (Baci-lo de Calmette Guerin) atenuado, intrave-noso, conseguiu imunização de coelhos con-tra a inoculação de toxoplasmas na supra-coroide. A utilização do BCG retro-bulbar foi menos efetiva. O BCG estimula a imu-nidade celular inespecífica em geral e ati-va os macrófagos em particular. Diminue a formação de anticorpos (Tabbara, K.T, O'Connor, G.R. e Nozik, R.A.). Hilton Ro-cha tem obtido resultados animadores com F.T. O levamisol tem sido aconselhado co-mo estimulante não específico da imuni-dade na dose de 2 mg/kg/dia durante 3 dias, suspender por 11 dias e repetir a dose. Já se relataram casos de agranulocitose em terapêutica pelo levamisol (Leca, A.P. e Alli e Lupo, et col.). A verificação labora-torial da imunidade celular é realizada por testes cutâneos, determinação quantitativa de linfócitos T e B e estimulação inespecí-fica em cultura de linfócitos (outros métodos são menos usados). Acreditamos que este novo caminho terapêutico é promissor, en-tretanto, necessitamos de dados mais segu-ros para sua utilização efetiva.

As baixas temperaturas (-70°C) podem matar o toxoplasma e isto tem sido tenta-do através da CRIOTERAPIA transescleral. Os resultados com este método não tem da-do resultados úteis e as lesões devido a con-gelação podem ser mais amplas que as re-sultantes pela própria enfermidade.

Foi tentatada a FOTOCOAGULAÇÃO e vários autores que a experimentaram, con-fessam-se decepcionados com o método. Pode ser utilizada especialmente para de-

limitar lesões que se aproximem perigosa-mente da mácula. Como o vitreo pode se apresentar turvo, sua utilização torna-se então impossível.

Quando há reação inflamatória da úvea anterior, deveremos utilizar atropina e co-lirio com corticóide, variando sua frequên-cia com a intensidade desse processo. Cabe lembrar que não se encontra toxoplasma na úvea anterior.

Relacionando-se os vários aspectos clí-nicos da toxoplasmose ocular com os agen-tes terapêuticos disponíveis na atualidade teremos em resumo o seguinte:

1—) **LESÃO RECENTE, PEQUENA E PERIFÉRICA:** — deveremos utilizar um agente anti-microbiano, daraprin-sulfa ou espiramicina nas dosagens prescritas, fa-zendo-se a contagem de leucócitos e pla-quetas semanalmente. O ácido folínico (leucovorin) na dose de 10 mg em dias al-ternados poderá ajudar a evitar depressão da medula óssea.

É importante notar que essas lesões po-derão evoluir bem, sem medicação e alguns preferem adotar atitude espectante com vi-gilância constante sobre sua evolução ou dar um placebo.

2—) **LESÃO CRÔNICA, GRANDE E ELEVADA** seguidamente com intensa exsu-dação no vitreo reagem mal a medicação e podem levar muitos meses para curar ou mesmo evoluir para um olho cego, doloroso e que requer enucleação. É possível que fa-tores dependentes da própria lesão (avas-cularidade e tamanho) impeçam que os me-dicamentos cheguem ao toxoplasma, ou que haja deficiente reação imunitária, ou ain-da que a cepa do microrganismo seja de grande virulência.

3—) **LESÕES COM RISCO VISUAL IM-PORTANTE:** — localizadas na região ma-cular, no feixe papilo-macular, no nervo óptico ou que tenham grande exsudação no vitreo com risco de retração e descolamen-to da retina, deverão ser tratadas com agentes antimicrobianos associados a cor-ticoterapia. Insistimos que nunca deverão ser utilizados corticóides isoladamente.

4—) **GESTANTES** que nunca tiveram contacto com toxoplasmose (testes labora-toriais negativos) deverão ser vigiadas no sentido de profilaxia da doença e caso ven-ham contrai-la durante a gravidez, tratá-las com espiramicina o mais precocemente possível.

O julgamento da eficiência de nossos métodos terapêuticos é muito difícil e de-pende da observação de grande número de pacientes, pois a toxoplasmose ocular é doença de evolução caprichosa e muitos ele-mentos inter-correntes são ainda desconhe-cidos. O diagnóstico é freqüentemente in-certo aumentando a aflição do ofalmolo-gista no atendimento destes doentes.

## CONCLUSÕES

- 1—) A terapêutica da toxoplasmose ocular tem sido decepcionante com muita frequência.
- 2—) É menos efetiva que na toxoplasmose experimental e na forma aguda sistêmica.
- 3—) O controle da medicação, evitando-se os efeitos colaterais deve ser atentamente realizado.
- 4—) Corticóides deverão ser utilizados sempre em associação com agentes antimicrobianos.
- 5—) Corticóides em associação com antimicrobianos deverão ser utilizados quando houver risco visual devido aos fenômenos inflamatórios.
- 6—) O estudo imunitário do paciente e a correção de eventuais desvios tem-se demonstrado promissores no controle da infecção.
- 7—) A profilaxia da toxoplasmose na gestante deve ser encarada com maior atenção.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALFORD, C. A.; STAGNO, S. & REYNOLDS, D. W. — Congenital toxoplasmosis: clinical, laboratory, and therapeutic considerations, with special reference to subclinical disease. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 50:160-181, 1974.
2. BELFORT Jr., R.; IMAMURA, P. I. & BONOMO, P. P. — Toxoplasmose ocular. *Arq. Bras. Oftal.* 38:196-203, 1975.
3. BONET, M. — Maculopathies inflammatoires — in «La macule». 296-299. Masson, Paris, 1976.
4. CHODOS, J. B. & HABEGGER CHODOS, H. S. — Tratamento da toxoplasmose ocular com rovamicina. Traduzido do *Arch. Ophthalmol.* 65:401-411, 1961.
5. DESMONTS, G. & COUVREUR, J. — Congenital toxoplasmosis. *The New England J. of Med.* 290:1110-1116, 1974.
6. FRENKEL, J. K. — Breaking the transmission chain of toxoplasma: A program for the prevention of human toxoplasmosis. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 50:229-235, 1974.
7. KOUBA, K.; NEVARILOVA, A.; SIXTOVA, E.; TICHY, V. & LASOVSKA, J. — Notes on the treatment of toxoplasmosis. *Acta Univ. Carol. Med.* 20:67-68, 1974.
8. KOUBA, K.; NEVARILOVA, A.; LASOVSKA, J.; JOSIFKO, M. & HUBNER, J. — Problems of hematopoesis in the treatment of toxoplasmosis. *Acta Univ. Carol. Med.* 20:105-119, 1974.
9. LAMBOTTE, R. — Toxoplasmose congenitale. Evaluation du bénéfice thérapeutique prenatal. *J. Gyn. Obst. Biol. Repr.* 5:265-269, 1976.
10. LECA, A. P.; LE PORRIER, M.; PRIER, A. & CAMUS, J. P. — Agranulocytose au cours d'une polyarthrite rhumatoïde traitée par le levamisole. *Nou. Presse Med.* 5:1212, 1976.
11. LUPO, M. & PEZZA, F. — Les effets secondaires du levamisole. *Nou. Presse Med.* 6:198, 1977.
12. MARTIN, Cl. — Traitement de la toxoplasmose. *Nou. Presse Med.* 2:2202, 1973.
13. MCMMASTER, P. R. B.; POWERS, K. G.; FINERTY, J. F. & LUNDE, M. — The effect of two chlorinated Lincomycin analogues against acute toxoplasmosis in mice. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 24:14, 1973.
14. MEYER, A. — Le meilleur traitement de la toxoplasmose. *Nou. Presse Med.* 2:1383, 1974.
15. NICHOLSON, D. H. — Ocular toxoplasmosis in an adult receiving long-term corticosteroid therapy. *Arch. Ophthalmol.* 94:248-256, 1976.
16. NORRBY R.; EILARD, T.; SVEDEHEN, A. & LYCKÉ, E. — Treatment of toxoplasmosis with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Scan. J. Infect. Dis.* 7:72-75, 1976.
17. O'CONNOR, G. R. — Manifestations and management of ocular toxoplasmosis. *Bull. N.Y. Acad. Med.* 50:193-209, 1974.
18. PERKINS, E. S. — Ocular toxoplasmosis. *Brit. J. Ophthalmol.* 57:1-15, 1973.
19. REMINGTON, J. S. — Trimethoprim-sulfamethoxazole in murine toxoplasmosis. *Antimicrob. Agents and Chemoth.* 9:22-23, 1976.
20. ROCHA, H. — Toxoplasmose ocular. *Rev. Bras. Oftal.* 36:285-297, 1977.
21. SAARI, M.; VUORRE, I.; NEIMINEN, H. & RAISANEN, S. — Acquired Toxoplasmic chorioretinitis. *Arch. Ophthalmol.* 94:1485-1488, 1976.
22. SEAH S. K. K. — Chemotherapy in experimental toxoplasmosis: Comparison of the efficacy of trimethoprim-sulfur and pyrimethamine-sulfur combinations. *J. Trop. Med. Hyg.* 7:150-153, 1975.
23. TABBARA, K. P.; O'CONNOR, G. R. & NOZIK, R. A. — Effect of immunization with attenuated *Mycobacterium Bovis* on experimental toxoplasmosis retinochoroiditis. *Am. J. Ophth.* 79:641-647, 1975.
24. THIBAUT, Ph. — Epidémiologie et thérapeutique de la toxoplasmose. *Nou. Presse Med.* 2:1598-1599, 1973.
25. THIBAUT, Ph. — Traitement de la toxoplasmose. *Nou. Presse Med.* 2:2601, 1973.
26. VERONESI, R. — Toxoplasmose e gravidez. Tratamento da gestante previne lesões no feto. *Ars Curandi*, outubro, 19-23, 1968.