

## TOXOPLASMOSE OCULAR

R. BELFORT JR.\*  
P. M. IMAMURA \*  
P. P. O. BONOMO \*

### 1. INTRODUÇÃO

A infecção ocular pelo *Toxoplasma gondii*, sem dúvida uma das causas mais freqüentes de uveítes no Brasil e maior parte do mundo (1) (2), constitui para nós importante causa de cegueira. A uveíte por toxoplasmose, mesmo com diagnóstico correto e melhores recursos terapêuticos existentes representa muitas vezes um difícil problema para o oftalmologista (3).

O *Toxoplasma gondii* é um parasita intra-celular, com características semelhantes ao plasmódio causador da malária, que vive dentro de vacúolos citoplasmáticos e reproduz-se por endodiogenia (tipo especial de fissão binária) ou por esquizogonia. Esses vacúolos aumentam progressivamente de tamanho pela multiplicação dos organismos até que as células infectadas se rompem, liberando os merozoítas que vão invadir novas células. A consequência deste ciclo é a necrose que caracteriza a doença ocular. Depois de certo número de "passagens" celulares os organismos encistam-se; cada cisto contendo milhares de parasitas e sua parede constituindo-se de material do toxoplasma e do hospedeiro. Talvez seja essa a razão pela qual os cistos atraem pouca ou nenhuma reação inflamatória. O *Toxoplasma gondii* apresenta tres formas diferentes de vida: proliferativa, cística e em oocisto. O oocisto, forma epidemiológica muito importante, até agora só foi encontrado em fezes de gato e representa o produto da união sexual de gametocitos masculino e feminino nas células epiteliais da mucosa intestinal deste animal. Daí o gato ser até agora o único hospedeiro definitivo da toxoplasmose. Mas a epidemiologia da toxoplasmose é ainda muito mal conhecida. Acredita-se que a ingestão de carne mal cozida ou crua é a maneira pela qual o homem usualmente se infecta.

### 2. FORMAS DA TOXOPLASMOSE OCULAR

Provavelmente o que causa confusão no diagnóstico da toxoplasmose ocular é a existência de tres modelos patogenéticos diferentes: toxoplas-

---

\* Da Disciplina de Oftalmologia do Departamento de Cirurgia da Escola Paulista de Medicina, São Paulo.

mose congênita (forma clássica), toxoplasmose congênita de aparecimento tardio (formas recorrentes da juventude) e toxoplasmose adquirida (4).

Na forma congênita clássica a criança nasce prematura e com a tríade de Sabin expressa por microencefalia, calcificações cerebrais, convulsões e corioretinite macular típica com aspecto de rosetas. Deve ser diferenciada de infecções congênitas por citomegalovirus, tuberculose, sífilis e herpes simples.

Atualmente, julga-se como provada a hipótese de que uma mulher só pode transmitir toxoplasmose ao feto se contrair a toxoplasmose durante a gravidez, estando sempre afastada a possibilidade de toxoplasmose congênita nas gravidezes sucessivas. Desmont e Couvreur (5, 6, 7), analisando epidemiologicamente e laboratorialmente a toxoplasmose na gravidez concluíram recentemente que quando a gestante adquire toxoplasmose, há 40% de risco dela transmitir a doença ao feto. Quanto mais precoce na gravidez for a infecção menores as probabilidades da criança nascer com a doença mas, no caso de ser infectada, maiores serão os defeitos congênitos.

As formas congênitas de aparecimento tardio abrangeriam a quase totalidade das uveítes por toxoplasmose. Desmont estima que na França nascem 20 crianças com toxoplasmose congênita em cada 10.000 nascimentos vivos. Destas 20, apenas 2 a 4 crianças têm a forma clássica de toxoplasmose congênita. As restantes nascem aparentemente normais porém apresentam focos de necrose retiniana mínimos, sub-clínicos e de diagnóstico, inicialmente, só possível com sorologia. Em determinada fase da vida, ao redor da 2.a ou 3.a década, muito raramente após os 50 anos (8, 9), devido às alterações do estado imunológico do paciente, surgem os focos de cório-retinite necrotizante. Daí se encontrar, geralmente, uma baixa concentração sérica de anticorpos anti-toxoplasmose. Em alguns pacientes as lesões cicatrizarão em poucas semanas e em outros crescerão, tendendo à formação de grandes e elevados granulomas retinianos. Os fatores que talvez condicionem estes diferentes quadros clínicos, bem como as possíveis causas das recidivas serão abordados mais adiante.

A terceira forma de toxoplasmose ocular seria a apresentada pelos pacientes que recentemente adquiriram a toxoplasmose e apresentam quadro inflamatório ocular secundário à entrada recente do *Toxoplasma gondii* no globo ocular. Podemos encontrar qualquer das duas formas clínicas: formas estritamente oculares e formas oculares associadas à infecção sistêmica de toxoplasmose. Na opinião de Perkins (4), as complicações oculares em toxoplasmose adquirida são raras e estão mais frequentemente associadas à toxoplasmose do sistema nervoso central; uveíte como único sinal de toxoplasmose adquirida é muitíssimo raro e praticamente todos os casos de corio-retinite por toxoplasmose sem alterações clínicas sistêmicas são congênitos.

### 3. CLÍNICA DA TOXOPLASMOSE OCULAR

O *Toxoplasma gondii* causa na espécie humana sempre uma uveíte posterior e a sua lesão característica é uma retinocoroidite necrotizante, de aspecto branco amarelado exsudativo nos estados agudo e sub-agudo e que dura de 2 a 8 semanas. O número e o tamanho das lesões são muito variáveis; há sempre edema de retina circunjacente e a visão do fundo perde a nitidez. A cório-retinite por toxoplasmose dá caracteristicamente um importante comprometimento vítreo. Conforme a inflamação se aquieita forma-se a placa atrófica com hiperpigmentação secundária. Frequentemente as lesões novas exsudativas são satélites de placas atróficas antigas que podem ter sua idade avaliada pelas diferentes hiperpigmentações. Exsudatos esbranquiçados peri-vasculares podem surgir nos vasos próximos às lesões. Eles expressam a vasculite causada pelo encontro dos anticorpos circulantes com o antígeno toxoplásmico liberado no local da lesão (10). Em boa percentagem dos casos o outro olho também apresenta lesões cicatriciais antigas (3).

O edema de mácula é freqüente, principalmente nas lesões situadas na retina superior. Como as estruturas nervosas das camadas mais internas da retina estão entrelaçadas e condensadas, aí não existe espaço extra-celular adequado. Os exsudatos, então, tendem a migrar para a região macular, aonde o acúmulo no espaço extra-celular é mais viável (11), (12). O fluido aí acumulado por período prolongado de tempo, vai coalescendo e dá origem à formação de cistos e vacúolos (edema cístico de mácula). Estes por sua vez, tardiamente, podem romper-se e dar origem aos "buracos de mácula".

As causas mais comuns de baixa de visão na toxoplasmose ocular decorrem de: a) comprometimento direto da mácula ou feixe papilo-macular; b) descolamento seroso macular, quando as lesões são paramaculares; c) envolvimento do nervo óptico e d) opacidades extensas e/ou condensadas em frente ao ponto de visão central.

O nervo óptico pode ser acometido diretamente na toxoplasmose congênita (13), e diferentes autores acreditam que o toxoplasma entra no olho pelo nervo óptico (14). Esse achado está de acordo com a hipótese de que quase todos os casos de toxoplasmose ocular são congênitos de aparecimento tardio.

A úvea anterior geralmente se inflama secundariamente à coriorretinite toxoplásmica. Vermelhidão ocular, células e "flare" de câmara anterior, precipitados ceráticos grandes, fibrina e restos celulares aderidos à córnea, sinéquias posteriores, nódulos, neovascularização da íris, hipertensão ocular transitória ou permanente e catarata de início sub-capsular posterior são alguns dos comemorativos às vezes encontrados. Deve-se lembrar que, até hoje, não há na literatura mundial, trabalho provando a localização do *Toxoplasma gondii* no segmento anterior do olho humano.

#### 4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial clínico da toxoplasmose ocular compreende as outras cório-retinites necrotizantes. Tuberculose e sífilis deverão ser sempre afastadas para ser fazer o diagnóstico clínico de toxoplasmose ocular. *Histoplasma capsulatum* e *Toxocara canis* merecem ser lembrados apesar de talvez serem muito raros no Brasil e apresentarem diferentes aspectos clínicos. Em grupos especiais tais como pacientes em tratamento com esteróides ou outros imunossuppressores, ou após transfusões de sangue as infecções oculares por *Candida* ou citomegalovírus também devem ser afastadas (3).

#### 5. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico de certeza de toxoplasmose ocular é muito difícil pois exige, além da identificação do organismo em cortes histológicos, a transmissão da infecção a animais de laboratório. As paracenteses em uveítes por toxoplasmose são sempre estéreis e punções de câmara vítrea, com aspiração de líquido inflamatório são geralmente negativas, além de perigosas pela piora da inflamação que provocam. Devem ser lembrados aqui os estudos comparativos de anticorpos séricos e de humor aquoso. Este exame poderia ter valor em casos especiais, desde que dosadas também as concentrações totais de proteínas. A interpretação clínica dos resultados porém é muito difícil. Além disso, principalmente em olhos hipotônicos com circulação de aquoso prejudicada, os anticorpos eventualmente presentes na câmara anterior refletem muito pouco o que acontece no polo posterior do olho (3).

Uma das perguntas constantemente formuladas no estudo da toxoplasmose ocular é: Qual o título mínimo a partir do qual pode-se suspeitar de uveíte por toxoplasmose? A resposta é simples: qualquer título. A confirmação sorológica de que o paciente, em sua vida pregressa intra ou extra-uterina, sofreu infecção pelo *Toxoplasma gondii* é necessária e suficiente para o diagnóstico de toxoplasmose ocular, desde que associada ao quadro ocular e afastadas as etiologias tuberculosa e sífilítica (15) (16).

Os exames laboratoriais mais empregados para o diagnóstico de toxoplasmose ocular são as reações de Sabin-Feldman e de imunofluorescência para toxoplasmose. Estes dois exames dão resultados iguais com variação de uma diluição e quando positivos para qualquer título, confirmam a possibilidade de toxoplasmose ocular. Todos os outros tipos de exames laboratoriais, incluindo dosagem de IgM e pesquisa de anticorpos no humor aquoso, salvo em situações muito especiais e raras, nunca trazem informação adicional sobre a possibilidade de estarmos ou não lidando com toxoplasmose ocular.

## 6. PATOGÊNESE

As duas questões principais a serem respondidas no estudo da patogênese da toxoplasmose ocular são a causa da necrose retiniana e o porque das recidivas. O *Toxoplasma gondii* costuma destruir a célula hospedeira pela multiplicação intra-celular e conseqüente aumento de volume e ruptura mecânica da célula. Outra causa comprovada de necrose é a hipersensibilidade que a retina adjacente à lesão inicial adquire ao toxoplasma.

Usualmente o parasita vive dentro de vacúolos citoplasmáticos que não se fundem com os lisossomos celulares e desta maneira resistem à destruição. Somente no citoplasma de macrófagos ativados por linfócitos sensibilizados é que o lisossomo se funde com a vesícula e o *Toxoplasma* é destruído (17).

Provavelmente o sistema imunocelular T é a peça chave na luta que o olho trava contra o toxoplasma, estando relacionado com a destruição das células parasitadas, com a maior ou menor destruição retiniana causada pela inflamação e, talvez, com o controle de rompimento dos cistos. A deficiência do sistema T poderia levar à cronificação das lesões inflamatórias bem como aos surtos recidivantes mais freqüentes. Mas não se sabe até que ponto essas células específicas podem destruir apenas as células comprometidas, sem levar à destruição de tecido normal (18).

O papel dos anticorpos circulantes é provavelmente secundário e relacionado apenas ao controle da disseminação hematogênica. Os anticorpos tissulares não têm ação contra o organismo intra-celular mas podem apressar o encistamento do organismo fazendo desaparecer mais precocemente as reações inflamatórias (19).

Frenkel (20), um dos maiores especialistas mundiais em toxoplasmose, formulou teoria da relação entre retinocoroidite toxoplásmica recidivante e hipersensibilidade de retina e úvea. A lesão inicial resulta da invasão de células retinianas por organismos em multiplicação. Após esse período de multiplicação de tempo variável, ao qual provavelmente a produção local de anticorpos está relacionada (19), os organismos se encistam e a inflamação desaparece para voltar cada vez que um dos cistos se romper. Ainda não se sabe se há fatores causadores do rompimento dos cistos ou trata-se de fenômenos espontâneo (21) e se a simples presença de antígenos toxoplásmicos na área de ruptura basta para desencadear a reação de hipersensibilidade ou é necessária a multiplicação dos parasitas na retina (21, 22).

Não há ainda uma resposta definitiva explicando porque alguns pacientes apresentam pequenas áreas de necrose e outros desenvolvem grandes lesões retinianas com aspecto de abscessos. Uma possibilidade é que pacientes com esse tipo de lesão sejam indivíduos cujo sistema imunitário não esteja apto ao combate de parasitose intra-celular. O mau prognósti-

co que a toxoplasmose ocular tem em pacientes que recebem imunossuppressores e a piora progressiva e dramática que alguns pacientes apresentam após receberem injeções locais de corticosteróides reforçam essa teoria (3). Além disso, existem com certeza várias cepas de *Toxoplasma gondii* com diferentes virulências e, portanto, diferentes quadro clínicos.

## 7. TERAPIA DA TOXOPLASMOSE OCULAR

A medicação clássica consiste de pirimetamina e sulfá que agem sinérgicamente interferindo no metabolismo do toxoplasma e diminuindo sua multiplicação. Kaufman (23) demonstrou experimentalmente as vantagens de se iniciar o tratamento com uma dose maior de saturação do organismo. Um dos esquemas propostos é o de 4 comprimidos de Daraprim nos primeiros 4 dias e 1 comprimido ao dia por 4 a 6 semanas, associados a 2 comprimidos diários de Madribon por igual período. Exames de leucócitos e plaquetas devem ser feitos semanalmente e se houver depressão de células sanguíneas ácido fólico será injetado no paciente. Qualquer que seja o resultado do tratamento, Daraprim e Madribon deverão ser suspensos após 4 a 6 semanas. Em situações de contra-indicação à pirimetamina ou em casos de fracasso da medicação clássica pode-se administrar Rovamicina ou Espiramicina, em doses de 2 gramas diárias, associada à Sulfadiazina em dose de 4 gramas por dia durante 4 a 6 semanas. Lesões granulomatosas necrotizantes grandes e crônicas geralmente não mostram resposta a esse tratamento, demorando de 6 a 18 meses para cicatrizar. Provavelmente, nesses casos a ausência de vascularização da lesão impede que os quimioterápicos penetrem em concentrações eficientes.

Se a lesão se encontra na periferia do fundo e não há alterações de polo posterior nem comprometimento vítreo importante, não há indicação de tratamento. Uma das justificativas para não tratar é a possibilidade de que os esteróides possam levar à depressão do sistema imunológico causando cronificação da inflamação e mesmo a livre multiplicação do parasita em tecido retiniano. Para contornar esse inconveniente há atualmente uma tendência contrária ao uso peri-ocular de corticoides em casos de toxoplasmose ocular. ..

Uma nova droga está atualmente sendo avaliada com bons resultados em toxoplasmose ocular. Trata-se da Clyndamycin, antibiótico derivado da lincomicina e ainda não fabricado no Brasil (24, 25, 26, 27).

A eficiência relativa, porém, de todos os toxoplasmicidas conhecidos, faz com que novas drogas estejam sendo investigadas (28, 29).

Recentemente iniciamos, no Centro de Uveítes da Escola Paulista de Medicina um projeto de avaliação da eficácia da Clyndamycin quando comparada à associação pirimetamina-sulfá. A Clyndamycin apresenta a vantagem de ser solúvel, podendo então, em princípio, ser injetada periocularmente.

Um dos problemas porém, relacionados com a avaliação dos meios terapêuticos na toxoplasmose ocular é que, como no herpes ocular, estamos lidando com inflamações crônicas recidivantes e com altas porcentagens de "curas espontâneas" temporárias, sendo pois necessários grandes grupos de controle e longos períodos de observação clínica, antes de qualquer conclusão.

Outro problema, relacionado com a eficiência de novos quimioterápicos e sua aplicação em toxoplasmose ocular é que a presença e multiplicação do organismo representa provavelmente apenas uma parcela na patogenia da lesão ocular, sendo a hipersensibilidade outra causa importante dessa destruição tissular.

Dai o grande número de trabalhos atuais (30, 31) tentando tratá-la imunologicamente, aumentando as defesas T celulares ou mesmo tentando-se dissociar os efeitos nocivos da inflamação (destruição retiniana, edema, necrose) de seus efeitos protetores (defesas celulares, destruição intracelular do parasita).

Sabe-se, por exemplo, que linfócitos T específicos sensibilizados e macrófagos ativados têm importante papel na destruição do toxoplasma intracelular (32, 33).

Para minimizar os efeitos destrutivos da inflamação no olho, empregamos como anti-inflamatórios somente esteróides por via oral, em dose única matinal ao redor de 60-80 mg de predisona por dia na 1.ª semana e progressivamente vamos diminuindo as doses, de acordo com o quadro clínico e as condições do paciente.

Há mais de 1 ano, deixamos de empregar injeções de corticóides perioculares. A nosso ver, em alguns casos, o esteróide de depósito pode levar à cronificação da lesão e piora grande do prognóstico visual.

O tratamento local da toxoplasmose ocular inclui midriáticos e esteróides para combater os fenômenos inflamatórios anteriores de hipersensibilidade e evitar complicações irianas. A frequência e a potência dos agentes a serem usados depende portanto da reatividade da câmara anterior sendo dispensável em grande número dos casos o uso de qualquer medicação local.

Drogas anti-inflamatórias não esteróides foram deixadas de lado positivamente pois, apesar de muito prescritas aqui no Brasil, não apresentam, de acordo com a literatura e experiência mundial, nenhum efeito benéfico no tratamento da toxoplasmose ocular.

## BIBLIOGRAFIA

1. JACOBS, L.; NAGUIN, H.; HOOVER, R.; WOODS, A. C. — A comparison of the toxoplasma skin tests, the Sabin Feldman dye tests and the complement fixation tests for toxoplasmosis in various forms of uveitis. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 99:1, 1956.
2. WOODS, A. C. — Modern concepts of the etiology of uveitis. *Amer. J. Ophthalmol.* 50:1170, 1960.
3. O'CONNOR, G. R. — Ocular Toxoplasmosis. *Japan. J. Ophthalmol.* 19:1, 1975.
4. PERKINS, E. S. — Ocular Toxoplasmosis. *Brit. J. Ophthalmol.* 57:1, 1973.
5. DESMONTS, G.; COUVREUR, J. — Toxoplasmosis in pregnancy and its transmission to the fetus. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 50:146, 1974.
6. DESMONTS, G.; COUVREUR, J. — Congenital toxoplasmosis: a prospective study of 378 pregnancies. *N. Engl. J. Med.* 290:1110, 1974.
7. DESMONTS, G.; COUVREUR, J. — L'isolement du parasite dans la toxoplasmose congenitale: Interêt pratique et theoretique. *Arch. Fr. Pediatr.* 31:157, 1974.
8. PERKINS, E. S. — «Uveitis and Toxoplasmosis» Churchill, London, 1961.
9. HOGAN, M. J.; KIMURA, S. J.; O'CONNOR, G. R. — Ocular Toxoplasmosis. *Arch. Ophthalmol.* 72:592, 1964.
10. O'CONNOR, G. R. — The influence of hypersensitivity on the pathogenesis of ocular toxoplasmosis. *Trans. Amer. Ophthalmol. Soc.*, 68:501, 1970.
11. GASS, J. D. M. — Stereoscopic Atlas of Macular Diseases. 1st ed., St. Louis. The C. V. Mosby Co., 1970.
12. BALLANTYNE, A. J. & MICHAELSON, I. C. — Textbook of the fundus of the eye, 2nd ed., Edinburgh and London, E. and S. Livingstone. 1970.
13. MANSCHOT, W.; DAAMEN, C. B. F. — Connatal ocular toxoplasmosis. *Arch. Ophthalmol.* 74:48, 1965.
14. BERENGO, A.; FREZZOTTI, R. — Active neuro-ophthalmic toxoplasmosis. A clinical study on nineteen patients. *Advances Ophthalmol.* 12:265, 1962.
15. O'CONNOR, G. R. — Manifestations and management of ocular toxoplasmosis. *Bull. of N. Y. Acad. of Med.* 50:192, 1974.
16. ZSCHEILE, F. P. — Recurrent toxoplasmic retinitis with weakly positive methylene blue dye test. *Arch. Ophthalmol.* 71:645, 1964.
17. JONES, T. C. — Macrophages and intracellular parasitisms. *J. Reticuloendothel. Soc.* 15:439, 1974.
18. LARSH, J. E.; WEATHERLY N. F. — Cell-mediated immunity in certain parasitic infections. *Current Topics in Microbiology and Immunology.* 67:113, 1974.
19. SHIMADA, K.; O'CONNOR, G. R.; YONEDA, C. — Cyst formation by *Toxoplasma gondii* (RH strain) in vitro. *Arch. Ophthalmol.* 92:496, 1974.
20. FRENKEL, J. K. — Pathogenesis of toxoplasmosis and of infections with organisms resembling *Toxoplasma*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 64:215, 1956.
21. REMINGTON, J. S. — Comunicação Pessoal a G. R. O'Connor — *Japanese J. Ophthalmol.* 19:1, 1975.
22. FRENKEL, J. K. — Pathogenesis of toxoplasmosis with a consideration of cyst rupture in *Besnoitia* infection. *Survey Ophthalmol.* 6:799, 1961.
23. KAUFMAN, H. E. — The penetration of Daraprim (pyrimethamine) into the monkey eye. *Amer. J. Ophthalmol.* 52:402, 1961.
24. McMASTER, P. R. B.; POWERS, K. G.; FINERTY, J. F.; LUNDE, M. N. — The effect of two chlorinated lincomycin analogues against acute toxoplasmosis in mice. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 22:14, 1973.
25. NOZIK, R. A.; O'CONNOR, G. R. — Experimental toxoplasmic retinochoroiditis. *Arch. Ophthalmol.* 79:485, 1968.
26. TABBARA, K. F.; NOZIK, R. A.; O'CONNOR, G. R. — Clindamycin effects on experimental ocular toxoplasmosis in the rabbit. *Arch. Ophthalmol.* 92:244, 1974.

27. TABBARA, K. F.; O'CONNOR, G. R. — Ocular tissue absorption of clindamycin phosphate. *Arch. Ophthalmol.*, 93:1180, 1975.
28. BELFORT, R. Jr., O'CONNOR, G. R. — The effect of Amphotericin Methyl Ester on acute toxoplasmosis in mice. Twenty-eighth Annual Report. F. I. Proctor Foundation. June, 1975.
29. BELFORT, R. Jr., O'CONNOR, G. R. — The effect of Levamisole on acute toxoplasmosis in mice and guinea pigs. Twenty-eighth Annual Report. F. I. Proctor Foundation. June 1975.
30. TABBARA, K. F.; O'CONNOR, G. R.; NOZIK, R. A. — Effect of immunization with attenuated *Mycobacterium bovis* on experimental toxoplasmic retinochoroiditis. *Am. J. Ophthalmol.* 79:641, 1975.
31. O'CONNOR, G. R. — The Uvea. 1974 Annual Review. *Arch. Ophthalmol.* 93:675, 1975.
32. FRENKEL, J. K. — Adoptive immunity to intracellular infection. *J. Immunol.* 98, 1309, 1967.
33. REMINGTON, J. S.; KRAHENBUHL, J. L.; MENDENHALL, J. W. — A role for activated macrophages in resistance to infection with *Toxoplasma*. *Infect. Immun.*, 6:829, 1972.