

Toxoplasmose e suas repercussões oftalmológicas – uma revisão

Toxoplasmosis and its ophthalmological repercussions – a review

Ricardo Tavares Borges¹, Douglas Fernando Corrêa², Paulo D’Arcadia de Brito Neto³, Letícia Braga Rocha⁴, Fellipe Marques da Silva Araujo⁵, Benedito Antônio de Sousa⁶

Resumo

A toxoplasmose é uma zoonose mundial causada por protozoário. Apresenta três rotas fundamentais como via de infecção e seu quadro clínico é variável. A principal queixa clínica dos pacientes com toxoplasmose ocular é a diminuição da acuidade visual. O diagnóstico se baseia na associação de manifestações clínicas, avaliação oftalmológica e exames complementares. O tratamento nem sempre é indicado nos casos em que o hospedeiro é imunocompetente. Nesse sentido, por meio de uma revisão da literatura, o presente trabalho tem por objetivo destacar repercussões oftalmológicas da toxoplasmose, abordando, para isso, aspectos correlacionados à epidemiologia, à fisiopatologia, à clínica oftalmológica, ao diagnóstico, ao tratamento e às complicações.

Palavras chaves: *Toxoplasma gondii*; Toxoplasmose ocular; Oftalmologia

Abstract

Toxoplasmosis is a worldwide zoonosis caused by protozoa. It has three key routes as route of infection and its clinical presentation is variable. The main clinical complaints of patients with ocular toxoplasmosis is the decrease in visual acuity. The diagnosis is based on the combination of clinical, ophthalmologic evaluation and complementary exams. The treatment is not always appropriate in cases where the host is immunocompetent. In this sense, through a literature review, this paper aims to highlight ophthalmologic effects of toxoplasmosis, addressing to it, aspects related to epidemiology, pathophysiology, eye clinic, diagnosis, treatment and complications.

Keywords: *Toxoplasma gondii*; Ocular toxoplasmosis; Ophthalmology

1. Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília
2. Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília
3. Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília
4. Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília
5. Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília
6. MD, Especialista em Oftalmologia, Mestre, Docente Universidade Católica

E-mail do primeiro autor: ricardotb302@gmail.com

Toxoplasmose ocular

Introdução

O *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), agente causal da toxoplasmose, foi descrito pela primeira vez por Nicolle e Manceau, em 1909, ao encontrarem um roedor (*Ctenodactylus gondii*) infectado - e quase simultaneamente por Splendore, no Brasil, a partir de coelhos mantidos em laboratório. Os anos seguiram com várias outras descrições, com isolamentos oriundos de tecidos de diversos animais, criando-se então novas espécies dentro do gênero *Toxoplasma*. Posteriormente, no entanto, verificou-se que todas essas espécies se constituíam apenas do mesmo parasita, o *T. gondii*.¹

Em um apanhado histórico, Coura (2013)¹ coloca que casos de doença humana passaram a ser relatados em 1923, ano em que observaram-se lesões oculares em um paciente humano. O autor destaca também que: em 1927 as primeiras descrições anatomopatológicas da doença foram elaboradas; em 1937, foram analisados casos de crianças em que se pressupunha transmissão congênita; em 1948, desenvolveu-se o teste sorológico do corante possibilitando a associação das várias apresentações clínicas da doença à etiologia por *T. gondii*; e, em 1956, foram detalhadas informações sobre a forma congênita.

De modo geral, verifica-se hoje que o *T. gondii* tem ampla distribuição geográfica, sendo a toxoplasmose uma zoonose

cosmopolita com importantes repercussões na saúde pública, sobretudo quando envolve o contexto de doença congênita ou de patologia em imunocomprometidos.^{1,2}

Epidemiologia

O *T. gondii* é um protozoário cosmopolita. Cerca de um terço da população mundial está infectada por esse parasito. A toxoplasmose ocular (TO) adquirida pós-natal ocorre em torno de 2 para cada 100 indivíduos soropositivos para toxoplasmose, e os estudos indicam que 1 em cada 400 pessoas no mundo terão uveíte posterior causada pelo *T. gondii*.³

O risco de adquirir uma infecção varia geograficamente, sendo maior em regiões quentes e/ou úmidas e menor em clima seco e frio, e depende em grande parte do contato com gatos e outros felinos infectados, do consumo de carne crua ou mal cozida e da má higiene dos alimentos.⁴

Uma coorte prospectiva, que comparou crianças com toxoplasmose congênita no Brasil e na Europa, revelou que as crianças brasileiras possuem lesões oculares maiores, mais numerosas e com maior probabilidade de atingir o pólo posterior da retina do que as crianças europeias. Isso se deve ao fato dos estudos indicarem que no Brasil as cepas de *T. gondii* são diferentes das da Europa, e a sua patogenicidade ser responsável pela maior

Toxoplasmose ocular

gravidade da toxoplasmose congênita no Brasil.⁵

Em uma população rural do Rio de Janeiro, foram analisadas 1300 amostras de soro humano, das quais 66% tinham soro prevalência para toxoplasmose.⁶ As lesões retinianas sugestivas de TO foram de 3,8% na população em geral e de 5,8% entre os soropositivos para toxoplasmose. A maior frequência de lesões de coriorretinite nas faixas etárias de 21-30 anos e maiores de 60 anos poderia ser explicada pelo maior número de pessoas entre essa faixa etária e pela maior chance de adquirir a doença nos pacientes idosos. Quanto à etnia, observaram uma frequência maior de lesões coriorretinianas nos negros (9 negros - 10,7% entre os 84 negros soro reagentes, em detrimento dos 24 brancos - 4,8% entre os 495 soro reagentes), o que pode ser explicado por uma possível susceptibilidade genética dos negros ao *T. gondii* e sua patogenicidade ocular, além da questão do nível sociocultural e econômico deste grupo populacional. Além disso, a prevalência de lesões oculares por *T. gondii* foi considerada alta, porém menor do que os resultados obtidos em outros estudos.⁶ Citam-se estudos feitos em Belo Horizonte com prevalência de 13,9%, em Venda Nova do Imigrante – ES com 11,2%, e em Erechim - RS, onde foi registrado a maior prevalência de coriorretinite toxoplasmática no país com 17,7%.⁶

As características do meio influenciam na prevalência da toxoplasmose, sendo maior em regiões quentes e/ou úmidas, e mais baixa em regiões de climas secos e frios.^{4,7} Também tem diferença nas taxas de positividade com relação à altitude, sendo que as mais altas taxas são nas regiões de maior elevação sobre o nível do mar. Em uma análise de 80 pacientes, 67 deles (84%) apresentaram sorologia positiva para *T. gondii*, dos quais 6 (8,9%) apresentaram alterações compatíveis com TO como foco ativo (4/6) e cicatrizes coriorretinianas (2/6).⁷ Essa frequência é similar as já encontradas no Brasil, que varia entre 3,8% e 30% em pacientes com problemas de visão.⁷ No Brasil, cerca de 30% dos pacientes com enfermidade ocular tem TO. Em estudantes da cidade de Natal (RN), a prevalência encontrada foi de 1,2%.⁷ Já em Erechim (RS) foi de 17,7%.^{6,7} Outros trabalhos feitos no Brasil demonstram diferenças na prevalência de TO dependendo da área geográfica, condições ambientais e faixa etária estudada. Em um estudo feito em um Serviço de Baixa Visão do Brasil, a etiologia mais frequente em pacientes entre 20-39 anos de idade foi TO (21,1%) e a prevalência global foi de 10%.⁷ Contudo, em Alabama, nos EUA, a prevalência de lesões coriorretinianas sugestivas de toxoplasmose foi de 0,6%. Isso reforça a teoria de que o clima quente e úmido predispõe a maiores taxas de TO.⁷

Toxoplasmose ocular

Não há provas de que a toxoplasmose tenha preferência por sexo, por mais que alguns trabalhos encontrem maior prevalência em homens do que em mulheres. Muitos autores afirmam que a TO é mais frequente em homens devido a suas ocupações: camponeses, trabalhadores rurais, veterinários, trabalhadores da avicultura, cozinheiros, os quais estão mais expostos.⁷

Fisiopatogênese

A toxoplasmose é uma zoonose causada pelo agente *T. gondii*, um protozoário coccídeo intracelular da família *Sarcocystidae* da classe *Sporozoa* (filo Apicomplexa e ordem *Eucoccidia*). O *T. gondii* tem um ciclo biológico complexo. Os gatos e outros felídeos são hospedeiros definitivos; o homem, as aves e outros mamíferos não-felinos são hospedeiros intermediários. Os gatos são infectados por meio de ingestão de presas que contêm cistos em tecidos do seu corpo ou por meio de ingestão de materiais contaminados com oocistos.² No intestino do felino, onde ocorre reprodução sexuada dos protozoários, há a liberação de oocistos nas fezes, os quais são depositados no meio ambiente. Quando eliminados ao meio ambiente, esses oocistos encontram-se na forma de esporoblastos que não são infectantes, mas sofrem esporulação em até 3 dias pela exposição ao oxigênio e à temperatura de 27-30°C, tornando-se

infectantes e viáveis por até um ano ou mais. A reprodução nos tecidos dos felídeos ou dos hospedeiros intermediários (extraintestinal) é assexuada. Nos tecidos há o desenvolvimento de cistos.⁸

A doença pode ser transmitida de três formas distintas: ingestão de oocistos de materiais contaminados com fezes de gatos infectados, como solo e areia; ingestão de carnes cruas ou mal cozidas que contenham cistos do protozoário, como carne de porco ou bovina; e por meio de transmissão transplacentária. Também é admitido que pode haver o contágio por meio de transfusões sanguíneas e transplantes de órgãos infectados.^{2,7} O período de incubação do protozoário é variável, pois depende da forma de transmissão. Se a infecção ocorrer por ingestão de oocistos contidos nas fezes de gatos, o período varia de 5 a 20 dias. Caso a forma de contágio for ingestão de cistos em carnes cruas ou mal cozidas, esse tempo é em torno de 10 a 23 dias. Deve-se ressaltar que não há transmissão direta entre pessoas, com exceção à forma vertical.² Quando os hospedeiros ingerem oocistos, há liberação de esporozoítos; enquanto na ingestão de cistos, há formação de bradizoítos que se multiplicam lentamente.⁸

O *T. gondii* se dissemina através da corrente sanguínea por todo o hospedeiro após a infecção primária de células epiteliais do intestino, onde se formam os taquizoítos

Toxoplasmose ocular

que são as formas de proliferação rápida, móveis e que originam cistos nos tecidos. Guiado pelas células dendríticas e macrófagos, este parasito infecta o tecido ocular, uma vez que sozinho não é capaz de infectar esse órgão-alvo. Além disso, tem a capacidade de atravessar barreiras vasculares, como, por exemplo, a barreira hematoencefálica e formar cistos. Devido à manipulação da sinalização intracelular por parte do parasito, o qual secreta moduladores imunológicos (proteínas ROP e GRA) no citoplasma da célula hospedeira, esta permanece passiva, com poucas alterações do citoesqueleto ou da fosforilação protéica durante a invasão e infecção intracelular.³ Ao mesmo tempo o *T. gondii* provoca a produção de mediadores pró-inflamatórios (IFN- γ e IL-12) e uma forte supressão da resposta imunológica Th1. Essa resposta imune equilibrada permite a monitorização imunológica do parasito e, simultaneamente, previne uma patologia imunológica. Ademais, as principais células contribuintes para esse equilíbrio imunopatológico no olho são as Th17, as quais produzem IL-17 por intermédio da IL-23 que são secretadas a partir de células dendríticas. A IL-17 tem propriedades ambíguas, atua na destruição tecidual (induz uma resposta pró-inflamatória e doenças autoimunes); entretanto possui atividade antipatogênica, por propriedades neuroprotetoras (inibe o cálcio intracelular,

mantém a homeostase e previne a apoptose em uveítes ativas).³ Portanto, fatores específicos dos parasitas, bem como dos hospedeiros, são importantes na determinação de uma infecção resultar em manifestação ocular.³ Uma vez nas células oculares, os taquizoítos se transformam em bradizoítos, formando, assim, cistos teciduais por ação da resposta imunológica gerada pelo hospedeiro à infecção. Esses cistos teciduais podem, no entanto, romper-se em alguns casos e liberar os taquizoítos.^{8,9} A menos que a resposta imune não seja efetiva, a forma de taquizoíto permanece. Esta forma tem alta taxa de replicação e gera lesão tecidual.^{10,11} Quando há lesão no tecido ocular, as estruturas mais afetadas são a retina e a coróide, nas quais podem ser observadas áreas de necrose.¹²

Mesmo contando com diversos estudos publicados em relação à TO, os fatores responsáveis pelo desenvolvimento dessa enfermidade ainda são pouco conhecidos. Via de regra, os estudos têm sido baseados em casos sintomáticos, todavia, sabe-se que, em sua maioria, a infecção é assintomática.¹³

Clínica oftalmológica

O sintoma mais frequente da TO é a diminuição da acuidade visual, que é causada pela retinite, edema retiniano e vitreíte intensa. Outros sinais e sintomas decorrentes do processo inflamatório são: dor ocular,

Toxoplasmose ocular

hiperemia conjuntival e ciliar e a fotofobia.¹⁴ O sinal clássico da doença é a retinite ou coriorretinite necrosante focal. A retinite geralmente está associada com vitreíte e na maioria das vezes com uveíte anterior.^{12,15,16} Esta pode ser uma inflamação granulomatosa ou não-granulomatosa e está frequentemente associada com o aumento da pressão intraocular.^{12,15} Nas crianças com toxoplasmose congênita, a catarata pode surgir como complicação da coriorretinite e pode vir acompanhada com severa iridociclite. Além disso, um agravo temido é que a catarata pode levar à ambliopia.¹⁵

Diagnóstico

A infecção adquirida é mais comum que a congênita. Os pacientes geralmente não apresentam sintomas, ou apresentam sintomas leves parecidos com os de uma virose comum: mal-estar, febre baixa e linfonodos aumentados (principalmente retroauriculares). Alguns pacientes apresentam uma forma mais grave de infecção e lesão na retina, a qual pode ou não causar baixa de visão. A maioria dos pacientes não apresenta lesão intraocular quando contrai toxoplasmose. Alguns têm a lesão e depois de curada nunca mais terão a infecção e um número menor de pacientes apresenta recidivas. Os estudos ainda não conseguiram explicar por que alguns pacientes não apresentam lesões e outros sim.¹⁷

Na toxoplasmose congênita, deve-se atentar para manifestações de coriorretinite, cegueira, convulsões, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, microcefalia, hidrocefalia, abaulamento de fontanela, meningoencefalite, estrabismo, hepatoesplenomegalia, erupção cutânea, petéquias, icterícia e pneumonia.¹⁷

O diagnóstico da infecção pelo *T. gondii* é obtido, frequentemente, através dos resultados sorológicos. Investiga-se a detecção de anticorpos contra o protozoário das classes IgG, IgM, IgA e IgE. No caso dos pacientes imunocomprometidos, o diagnóstico é realizado, na maioria das vezes, pela detecção do ácido desoxirribonucléico (DNA) do parasito por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR), isolamento do parasito e histologia. Desse modo, a fase aguda da infecção é caracterizada pela existência de anticorpos anti *T.gondii* IgM e/ou IgA. O diagnóstico de toxoplasmose aguda sistêmica se dá mediante a verificação de anticorpos anti *T.gondii* IgM no soro. Na fase crônica, encontram-se anticorpos IgG em baixos níveis e ausência de IgM. O diagnóstico laboratorial também pode ser utilizado no caso da TO.¹⁸

No diagnóstico da infecção ocular, a produção local de anticorpos tem sido usada com sucesso no diagnóstico. O coeficiente de Goldman-Witmer demonstra a produção intraocular de anticorpos anti *T.gondii*. A

Toxoplasmose ocular

detecção do DNA do parasita por intermédio da técnica PCR no humor aquoso e corpo vítreo tem demonstrado bons resultados para o diagnóstico de TO. Todavia, o mais importante para o diagnóstico da TO é o exame de fundo de olho com midríase e cicloplegia, o qual mostra a típica lesão do toxoplasma. Nestes casos, não são necessários exames de sangue para confirmar o diagnóstico, apesar da sorologia negativa excluir a toxoplasmose.¹⁸

A TO pode causar lesões na parte anterior do olho, chamada uveíte anterior. Essa forma é leve e geralmente não deixa grandes sequelas se tratada corretamente. A forma mais grave da TO são as lesões da retina e da coróide. Essa forma é chamada de coriorretinite ou uveíte posterior. Em caso de lesão ativa, o fundo de olho apresentará lesão esbranquiçada associada à lesão cicatrizada com mais pigmento escuro. No exame do fundo de olho com lesão cicatricial de toxoplasmose pode ser detectado uma lesão em forma de roda de carroça.¹⁸

Entre a manifestação da doença ocular e a doença sistêmica há um tempo de latência. O tempo de latência pode variar de dias a anos após a infecção sistêmica. É importante ressaltar que cerca de 30% das crianças que nascem com toxoplasmose congênita vão apresentar lesão ocular até os 12 anos de idade e por este motivo devem ser

acompanhadas e examinadas periodicamente.¹⁸

O sucesso do diagnóstico da TO, assim como qualquer outro tipo de uveíte, baseia-se no binômio: anamnese e biomicroscopia. Entretanto, deve-se acrescentar o rastreamento completo da retina pela oftalmoscopia binocular indireta.¹⁸

Tratamento

No indivíduo imunocompetente, a retinite resolve-se espontaneamente por um período de 1 a 2 meses. Devido à história natural benigna e à elevada toxicidade dos medicamentos antiparasitários, o tratamento é analisado caso a caso.¹² O tratamento clássico consiste no uso de pirimetamina, sulfadiazina e ácido fólico, o qual é uma forma reduzida de ácido fólico que não pode ser metabolizado pelo *T. gondii*.^{12,15} A pirimetamina pode causar efeitos secundários gastrointestinais e dermatológicos, mas os eventos adversos mais preocupantes são hematológicos, incluindo leucopenia e trombocitopenia. A sulfadiazina acarreta riscos de reações de hipersensibilidade, incluindo, mais comumente, as erupções cutâneas.¹² O uso de corticosteróides está indicado quando há intensa reação inflamatória, visto que seu uso sem os medicamentos específicos para toxoplasmose pode causar destruição da retina e infecção descontrolada.¹⁵ Uma alternativa

Toxoplasmose ocular

do tratamento clássico é o trimetoprim-sulfametoxazol combinado ou não com prednisona ou com injeção de clindamicina intravítrea devido ao baixo custo, à ampla disponibilidade e tolerabilidade.^{12,15}

Complicações

As complicações da TO são muito frequentes e incluem catarata, edema macular, glaucoma secundário, iridociclite crônica, ceratopatia em faixa, atrofia óptica secundária ao comprometimento do nervo óptico, vasculite retiniana, oclusões vasculares, periflebite, esclerite e descolamento de retina.^{14,15}

Conclusão

O *T. gondii* é um protozoário ubíquo. A infecção adquirida é mais comum do que a congênita e a prevalência da TO é maior em adultos jovens e idosos. No Brasil, os indivíduos acometidos pela TO são mais sintomáticos e com lesões oculares mais graves do que os dos países europeus, o que se presume ser devido às cepas mais virulentas na América do Sul. Diante do fato de que a TO pode causar uveíte anterior (forma mais branda) e uveíte posterior (forma mais grave), é fundamental estabelecer o diagnóstico precoce e realizar o tratamento adequado com o intuito de evitar complicações e, por conseguinte, sequelas irreversíveis da doença. Não podendo deixar

de levar em consideração que as doenças que atingem os olhos são de grande impacto na qualidade de vida das pessoas, pois a diminuição da acuidade visual é causa importante de incapacidade em qualquer faixa etária da população.

Referências:

1. Coura JR. Dinâmica das Doenças Infecciosas de Parasitárias. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
2. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças Infecciosas e Parasitárias: Guia de Bolso. 8ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
3. Pleyer U, Schluter D, Manz M. Ocular Toxoplasmosis: Recent Aspects of Pathophysiology and Clinical Implications. *Ophthalmic Res.* 2014; 52(3):116-23.
4. Oliva AR, Oliva MR, Galan ON. Infección por *Toxoplasma gondii* en un adolescente. *MEDISAN.* 2016; 20(1):73-76.
5. Gómez-Marin JE. Congenital toxoplasmosis in South American Children. *Scientia Medica.* 2010; 20(1):103-07.
6. Aleixo ALQC, Benchimol EI, Neves ES, Silva CSP, Coura LC, Amendoeira MRR. Frequência de lesões sugestivas de toxoplasmose ocular em uma população

Toxoplasmose ocular

- rural do Estado do Rio de Janeiro. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2009; 42(2):165-69.
7. Samudio M, Acosta ME, Castillo V, Guillén Y, Licitra G, Aria L, et al. Clinical and epidemiological aspects of toxoplasmosis in patients with vision problems. *Rev. chil. infectol.* 2015; 32(6):658-63.
8. Mitsuka-Breganó R, Lopes-Mori FMR, Navarro IT. Toxoplasmose adquirida na gestação e congênita: vigilância em saúde, diagnóstico, tratamento e condutas. Londrina: EDUEL, 2010.
9. Saffra NA, Seidman CJ, Weiss LM. Ocular Toxoplasmosis: Controversies in Primary and Secondary Prevention. *J Neuroinfect Dis.* 2013; 4:235689.
10. Jones LA, Alexander J, Roberts CW. Ocular toxoplasmosis: in the storm of the eye. *Parasite Immunol.* 2006; 28(12):635-42.
11. Dukaczewska A, Tedesco R, Liesenfeld O. Experimental models of ocular infection with *Toxoplasma gondii*. *Eur J Microbiol Immunol.* 2015; 5(4):293-305.
12. Butler NJ, Furtado JM, Winthrop KL, Smith JR. Ocular Toxoplasmosis II: Clinical Features, Pathology and Management. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2013; 41(1):95-108.
13. Commodaro AG, Chiasson M, Sundar N, Rizzo LV, Belfort RJr, Grigg ME. Elevated *Toxoplasma gondii* Infection Rates for Retinas from Eye Banks, Southern Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* 2015; 21(4):691-93.
14. Valladares BTN, Torres ML, Rodríguez FA, Martínez YM, Acosta AH. Comportamiento clínico de la toxoplasmosis ocular en Pinar del Río. *Rev Ciencias Médicas.* 2013; 17(3):38-48.
15. Young-Hoon P, Nam H. Clinical Features and Treatment of Ocular Toxoplasmosis. *Korean J Parasitol.* 2013; 51(4):393-99.
16. Andújar BR, Peña MSR, Nodarse JF, Rivero LR, Fernández FAN, Puebla LEJ. Aplicación de herramientas serológicas y moleculares para el diagnóstico de coriorretinitis por *Toxoplasma gondii*. *Rev Cubana Med Trop.* 2013; 65(1):13-25.
17. de Melo Inagaki AD, Carvalheiro CG, Cipolotti R, Gurgel RQ, Rocha DA, Pinheiro KS, et al. Birth prevalence and characteristics of congenital toxoplasmosis in Sergipe, North-east Brazil. *Tropical Medicine & International Health.* 2012; 17:1349-55.
18. Oréface F, Filho RC, Barboza AL, Oréface JL, Calucci D. Toxoplasmose ocular adquirida: toxoplasmose ocular pós-natal. *Rev. bras.oftalmol.* 2010; 69(3):180-83.