

AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE CITOCINAS SÉRICAS EM PACIENTES COM TOXOPLASMOSE OCULAR: UMA ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE LESÕES ATIVAS E CRÔNICAS

Livia Komai Gaspar (PIBIC/FA/UEM), Kayo Thiago Ribeiro Perroni, Fernanda Ferreira Evangelista, Priscilla de Laet Sant'Ana (Coorientador), Ana Lúcia Falavigna Guilherme (Orientador). E-mail: plsantana@uem.br. E-mail: alfalavignauem@gmail.com.

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Ciências Básicas da Saúde, Maringá, PR

Área e subárea do conhecimento: Parasitologia / Protozoologia Parasitária Humana

Palavras-chave: Coriorretinite; Fatores imunológicos; *Toxoplasma gondii*.

RESUMO

A toxoplasmose ocular (TO) é uma patologia que pode se manifestar em indivíduos adultos, causando comprometimento ocular, sendo responsável pela maioria dos casos de uveíte. Este estudo objetiva a dosagem de citocinas séricas de pacientes com toxoplasmose, com e sem lesões oculares, analisando os níveis de citocinas em relação à infecção e às lesões oculares. Amostras de soro de 60 pacientes com TO, atendidos no Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), foram testadas no Laboratório de Patologia da Universidade Estadual de Maringá (UEM). Os soros foram divididos em: G1 com lesões oculares ativas + sorologia positiva para *T. gondii*, G2 com cicatrizes oculares + sorologia positiva para *T. gondii*, G3: sem lesões oculares ou cicatrizes + sorologia positiva para *T. gondii*; G4: sem lesões ou cicatrizes e soronegativo. As concentrações séricas das citocinas IL-17, IL-10 e IFN- γ foram avaliadas, em duplicata, pelo método de ELISA. A dosagem de IL-10 apresentou valores significativamente elevados ($p < 0,05$) no G1 em relação aos outros grupos, e a concentração sérica de IFN- γ foi significativamente menor ($p < 0,05$) em G1 e G2 em relação ao G3 e G4. Em relação à IL-17, as dosagens não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. Pacientes com lesões ativas apresentaram uma resposta anti-inflamatória mais pronunciada sobre a resposta pró-inflamatória, demonstrada pelos níveis séricos elevados de IL-10 e níveis menores de IFN- γ . Quanto à IL-17, os dados não foram conclusivos evidenciando a complexidade envolvida na imunopatogênese da TO.

INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma zoonose mundialmente difundida causada pelo protozoário intracelular *Toxoplasma gondii*. Em indivíduos adultos, ela pode se manifestar na

forma de toxoplasmose ocular (TO), a qual é a causa mais frequente de uveítes, caracterizada por uma retinite necrosante e coroidite secundária (Carneiro et al. 2016; Raouf-Rahmati et al. 2021). Em regiões onde predominam cepas mais virulentas de *T. gondii* é observada uma maior frequência e gravidade das manifestações oculares, como já demonstrado em países da América do Sul (Oréfice et al. 2012). Todavia, as citocinas desempenham um importante papel na regulação da resposta imune contra *T. gondii*. Na TO, o processo inflamatório intra-ocular envolve a infiltração de células imunes, que são ativados por citocinas pró-inflamatórias secretadas pelos linfócitos Th1. Todavia, o olho humano possui um privilégio imunológico sustentado pela barreira sanguínea-aquosa da retina, essencial à preservação da visão e proteção aos danos inflamatórios nos tecidos oculares (Cordeiro et al. 2010). Diante do exposto, este trabalho teve como o intuito a dosagem dos níveis de citocinas inflamatórias em soro de pacientes com toxoplasmose, com e sem lesões oculares, estabelecendo relação entre as citocinas, a infecção e as lesões oculares.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo ocorreu em parceria com a Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP, a qual cedeu amostras de soro de pacientes com toxoplasmose ocular. A sorologia anti-*T.gondii* foi confirmada através do Ensaio de Imunofluorescência Enzimática automatizado (*BioMerieux*, França). O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FAMERP sob o parecer no CAAE nº 96386518.2.0000.5415. Soros de 60 pacientes foram enviados ao Laboratório de Patologia (UEM) e divididos em quatro grupos de 15 pacientes, sendo: G1 com lesões oculares ativas + sorologia positiva para *T. gondii*, G2 com cicatrizes oculares + sorologia positiva para *T. gondii*, G3: sem lesões oculares ou cicatrizes + sorologia positiva para *T. gondii*; G4: sem lesões ou cicatrizes e soronegativo. Pacientes com distúrbios sanguíneos e que estiverem utilizando anticoagulantes orais foram excluídos, bem como pacientes que apresentavam outras doenças infecciosas. As concentrações séricas das citocinas Interleucina 17 (IL-17), Interleucina 10 (IL-10) e Interferon Gama (IFN- γ) foram avaliadas pelo método de ELISA (*Invitrogen®*, Carlsbad, EUA), em duplicata, seguindo as recomendações do fabricante. Média e desvio padrão (DP) das dosagens séricas foram comparadas entre os grupos usando o software *GraphPad Prism 8.0* (*Graph-Pad Software Inc.*, Califórnia, EUA). Foi aplicado o teste de ANOVA de uma via seguido de pós-teste de *Bonferroni*, assumindo um nível de significância de 5%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As médias e DP dos níveis sorológicos das citocinas IL17, IL10 e IFN- γ estão descritos na Tabela 1. Os níveis séricos de IL-10 ($F_{(3,53)}=4,624$; $p<0,05$) e IFN- γ ($F_{(3,53)}=5$; $p<0,05$), apresentaram diferença significativa entre os grupos. Todavia, não houve diferença significativa nos níveis de IL-17 ($F_{(3,53)}=0,766$; $p<0,05$) entre os quatro grupos analisados (Tabela 1).

Na análise pós-teste de *Bonferroni*, a dosagem de IL-10 apresentou-se com valores significativamente elevados ($p < 0,05$) no G1 (com lesões ativas de TO) em relação aos outros grupos (Figura 1). Tais resultados estão de acordo com outros estudos que demonstraram maior expressão de IL-10 em pacientes com TO ativa em relação a grupos controle ou com lesões cicatrizadas, na forma de síntese aumentada por leucócitos do sangue periférico (Carneiro et al. 2016) e maior expressão decorrente de polimorfismos gênicos (Mantilla-Muriel et al. 2020). Ademais, expressão aumentada de IL-10 também foi observada no humor aquoso de pacientes com lesão ativa em relação a controles (Rudzinski et al. 2018; Raouf-Rahmati et al. 2021). Tais achados foram associados a maiores níveis de infiltração celular no olho, maior tempo de remissão e manifestações mais graves, sugerindo que a supressão induzida pela IL-10 pode gerar um estado permissivo para *T. gondii*, principalmente em cepas mais virulentas prejudicando a eliminação do parasito e favorecendo a persistência da infecção.

Tabela 1. Médias e desvio padrão dos níveis séricos das citocinas IL-17, IL-10 e IFN- γ em pacientes com toxoplasmose, com e sem lesões oculares, comparada com indivíduos com sorologia negativa para toxoplasmose.

	G1 - lesões ativas / (+) Média (DP)	G2 - lesões cicatriz. / (+) Média (DP)	G3 - sem lesões / (+) Média (DP)	G4 - sem lesões / (-) Média (DP)	Valor de P
IL-10 (pg/mL)	111,22 (171,96)	10,14 (4,76)	9,50 (3,85)	17,30 (12,62)	0,0058*
FN- γ (pg/mL)	56,92 (43,69)	36,29 (22,12)	83,93 (46,34)	102,97 (60,46)	0,5174
IL-17 (pg/mL)	21,12 (16,61)	15,42 (9,15)	23,00 (17,60)	21,54 (11,90)	0,0014*

Legenda: (+): sorologia positiva anti-*T. gondii*; (-): sorologia negativa anti-*T. gondii*; IL-10: Interleucina 10; IL-17: Interleucina 17; IFN- γ : Interferon Gama; DP: Desvio Padrão; *Estatisticamente significativa ($P < 0,05$).

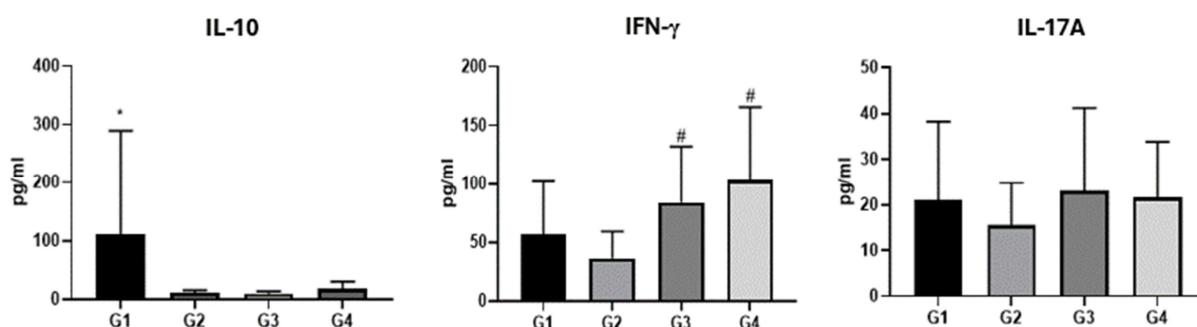


Figura 1. Comparação entre os níveis séricos das citocinas IL-17, IL-10 e IFN- γ entre os grupos estudados. G1 - lesões oculares ativas + sorologia positiva para *T. gondii*, G2 - cicatrizes oculares + sorologia positiva para *T. gondii*, G3 - sem lesões oculares ou cicatrizes + sorologia positiva para *T. gondii*; G4: sem lesões ou cicatrizes e soronegativo. * $p < 0,05$ em relação aos grupos G2, G3 e G4; # $p < 0,05$ em relação ao G2. ANOVA de uma via seguido do pós-teste de *Bonferroni*.

A concentração sérica de IFN- γ foi significativamente menor ($p < 0,05$) em G1 (lesões ativas) e menor (sem significância estatística) em G2 (lesões cicatrizadas) em relação ao G3 (sorologia positiva sem lesão ocular) e G4, grupo controle (soronegativo) (Figura 1). O IFN- γ é uma citocina essencial para a ativação de

macrófagos e a destruição do parasito, sua produção é mediada por uma resposta imune do tipo Th1. Menores níveis séricos de IFN- γ foram observados em pacientes com lesão ocular ativa ou cicatriciais, corroborando com nossos resultados (Rudzinski et al. 2018). A diminuição do IFN- γ no soro de pacientes com lesões ativas e cicatriciais sugere a presença de um mecanismo de tolerância, para controle da exacerbação da resposta inflamatória. Estes mesmos autores observaram elevados níveis desta citocina no humor aquoso dos pacientes com lesão ativa, o que pode explicar a resposta inflamatória localizada mais acentuada e com maior infiltração celular.

CONCLUSÕES

Pacientes com TO e lesões ativas apresentaram uma resposta anti-inflamatória mais pronunciada sobre a resposta pró-inflamatória, demonstrada pelos níveis séricos elevados de IL-10, em contraste com níveis menores de IFN- γ . Com relação à IL-17, os dados não foram conclusivos, evidenciando a complexidade envolvida na imunopatogênese da TO.

AGRADECIMENTOS

À Fundação Araucária, à Universidade Estadual de Maringá (PIBIC). À Prof^a Dr^a Priscilla de Laet Santana, Prof^a Dr^a Ana Lúcia Falavigna Guilherme e Prof^a Dr^a Fernanda Ferreira Evangelista, pelos ensinamentos, paciência e compreensão durante a execução do projeto.

REFERÊNCIAS

CARNEIRO et al. Cytokine signatures associated with early onset, active lesions and late cicatricial events of retinochoroidal commitment in infants with congenital toxoplasmosis. **Journal of Infectious Diseases**, v. 213, p. 1962–70, 2016. Acesso em: 21 ago. 2025.

CORDEIRO et al. Imunologia da retinocoroidite toxoplásmica. Immunology of the toxoplasmic retinochoroiditis. **Arq. Bras. Oftalmol.** v. 73, n.6, 2010. Acesso em: 21 ago. 2025.

MANTILLA-MURIEL, L.E., et al. Serotyping, host genes and cytokines response in human ocular toxoplasmosis. **Microbial Pathogenesis**, v. 148, p. 104465–5, 2020. Acesso em: 25 ago. 2025.

ORÉFICE, F., et al. Toxoplasmose ocular adquirida: Toxoplasmose ocular pós-natal. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 69, p. 184-207, 2012. Acesso em: 21 ago. 2025.

RAOUF-RAHMATI, A., et al. Local and systemic gene expression levels of IL-10, IL-17 and TGF- β in active ocular toxoplasmosis in humans. **Cytokine** v. 146, p. 155643, 2021. Acesso em: 25 ago. 2025.

RUDZINSKI, M., et al. Immune mediators against *Toxoplasma gondii* during reactivation of toxoplasmic retinochoroiditis. *Ocular Immunology and Inflammation* 27(6):949–57, 2018. Acesso em: 21 ago. 2025.