

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

**RAFAEL ESTEVÃO DE ANGELIS**

**Frequência de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* e de lesões oculares causadas pelo parasita, e fatores de risco associados à toxoplasmose ocular em Cássia dos Coqueiros, São Paulo**

RIBEIRÃO PRETO

2020

**RAFAEL ESTEVÃO DE ANGELIS**

**Frequência de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* e de lesões oculares causadas pelo parasita, e fatores de risco associados à toxoplasmose ocular em Cássia dos Coqueiros, São Paulo**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

**Área de Concentração:** Mecanismos Fisiopatológicos dos Sistemas Visual e Áudio-Vestibular.

**Orientador: Prof. Dr. João Marcello Fórtes Furtado**

**RIBEIRÃO PRETO**

**2020**

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

## FICHA CATALOGRÁFICA

De Angelis, Rafael Estevão

Frequência de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* e de lesões oculares causadas pelo parasita, e fatores de risco associados à toxoplasmose ocular em Cássia dos Coqueiros, São Paulo. / Rafael Estevão De Angelis; Orientador, João Marcello Fórtes Furtado. Ribeirão Preto. - 2020.

71p.: 8il.; 30 cm

Tese (Doutorado) - Programa de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Área de Concentração: Mecanismos Fisiopatológicos dos Sistemas Visual e Áudio-Vestibular. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

1. Toxoplasmose ocular. 2. *Toxoplasma gondii*. 3. Retinocoroidite. 4. Uveíte posterior. 5. Epidemiologia. 6. Acuidade visual.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Aluno:** De Angelis, Rafael Estevão

**Título:** Frequência de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* e de lesões oculares causadas pelo parasita, e fatores de risco associados à toxoplasmose ocular em Cássia dos Coqueiros, São Paulo.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

**Área de Concentração:** Mecanismos Fisiopatológicos dos Sistemas Visual e Áudio-Vestibular.

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

## **Dedicatória**

Aos meus pais, Clarival De Angelis e Olinda Garbuio De Angelis, pela imensa e incansável dedicação, desde as fraldas até o momento atual, abrindo mão de si mesmos para eu alcançar meus objetivos. Prometo ter a mesma postura com seus netos!

À minha amada esposa, Andréa Stutz Soares De Angelis, presente de Deus na minha vida, pelo companheirismo e amor em cada momento da nossa vida de casados.

Ao Prof. Dr. Teruo Aihara, por quem sou extremamente grato pela disposição e dedicação no ensino da arte de ser retinólogo.

“Ao Rei eterno, imortal, invisível, Deus único, honra e glória pelos séculos dos séculos. Amém!” (1 Tm 1:17).

## **Agradecimentos**

Ao Prof. Dr. João Marcello Fórtes Furtado, pela oportunidade que me concedeu integrar este projeto, pela participação ativa nas viagens e nos exames realizados em Cássia dos Coqueiros-SP, pela ajuda na análise das lesões oftalmológicas encontradas, e pela prontidão durante a orientação da tese.

À Prof. Dra. Maria de Lourdes Veronese Rodrigues, pela idealização, participação ativa e excelente coordenação do projeto.

Ao Prof. Dr. Afonso Dinis Costa Passos, pela disponibilização dos dados do projeto "Banco de Soros Humanos de Cássia dos Coqueiros-SP" (Processo HCRP 3915/2010), e disponibilidade em sanar as dúvidas que surgiam.

Ao Prof. Dr. Jayter Silva de Paula, pela participação ativa nas viagens e nos exames realizados em Cássia dos Coqueiros-SP, pela ajuda na análise das lesões oftalmológicas encontradas e nos cálculos estatísticos.

Ao Prof. Dr. Rodrigo Jorge, pela ajuda na análise das lesões oftalmológicas encontradas.

Ao Prof. Dr. Valdes Roberto Bollela e equipe de seu laboratório, pela realização dos exames de sorologias dos participantes.

Aos colegas de profissão Dra. Luciana Vicente, Dra. Milena Simões Freitas e Silva e Dr. Daniel Cardoso de Almeida e Araujo, e aos atuais colegas de profissão, na época alunos, Dra. Bárbara Regina Vieira, Dr. Moisés Lucena e Dra. Thais David Moralles, pela essencial ajuda no atendimento e exame físico dos participantes do estudo, no Centro Médico Social e Comunitário "Pedreira de Freitas", em Cássia dos Coqueiros-SP.

À Maria Cecília Onofre, pela atenção, prontidão e paciência na orientação das burocracias da pós-graduação, e pela imprescindível ajuda na formatação da tese.

Aos demais membros da secretaria do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, pela excelência em tudo o que fazem.

Aos participantes do estudo, que se voluntariaram e foram até o Centro Médico Social e Comunitário "Pedreira de Freitas", em Cássia dos Coqueiros - SP, para coleta de sangue e exame oftalmológico.

Aos agentes de saúde e equipe administrativa do Centro Médico Social e Comunitário "Pedreira de Freitas", em Cássia dos Coqueiros-SP, pelo apoio prestado, essencial para a realização do projeto.

## ***Apoio Financeiro***

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (**CAPES**).

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (**FAPESP**) (Proc. 2014/23171-8).



***Resumo***

---

---

DE ANGELIS, R. E. **Frequência de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* e de lesões oculares causadas pelo parasita, e fatores de risco associados à toxoplasmose ocular em Cássia dos Coqueiros, São Paulo.** 2020. 71f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2020.

**Objetivos:** Determinar a frequência e os fatores de risco para a sorologia positiva para toxoplasmose e da presença de lesões oculares atribuíveis ao parasita, e suas características, na cidade de Cássia dos Coqueiros-SP. **Casuística e Métodos:** Todos os habitantes maiores de 18 anos foram convidados para a coleta de amostra de sangue e realização de sorologia para toxoplasmose. Posteriormente, estes participantes foram convidados a responderem um questionário sobre fatores de risco para a doença e, em outro momento, submeterem-se ao exame oftalmológico. As lesões presumidas de toxoplasmose ocular encontradas foram registradas em vídeo e analisadas por três oftalmologistas mascarados. Foram consideradas como lesões de toxoplasmose ocular aquelas em que houve concordância entre os avaliadores e a sorologia do participante era positiva. Os achados sorológicos e oftalmológicos foram relacionados às respostas obtidas no questionário. **Resultados:** Foram colhidas amostras de sangue de 1150 participantes, 984 foram avaliadas e 624 (63,4%) apresentaram anticorpos anti-*Toxoplasma gondii*. Submeteram-se ao exame oftalmológico 721 participantes, 490 (68,0%) com presença de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii*. Após a avaliação das lesões registradas em vídeo ( $Kappa = 0,37$ ;  $p < 0,001$ ), foram encontrados 48 olhos (3,3%), de 42 participantes (5,8%), com lesões de toxoplasmose. Lesões inconclusivas, ou cujo participante apresentava sorologia negativa, foram excluídas. Na maioria dos olhos acometidos a lesão era única (58,3%) e periférica (77,1%), sendo unilateral em 85,7% dos participantes. Lesões maiores que 1 DD relacionaram-se com a idade mais avançada ( $p = 0,047$ ). Nenhum participante apresentou lesão ativa. O consumo de carne crua ou mal passada (*Odds ratio* - OR: 2,61; Índice de confiança - IC: 1,40 - 4,84;  $p = 0,002$ ), presença de felinos no domicílio (OR: 1,36; IC: 1,03 - 1,81;  $p = 0,03$ ), menor escolaridade (menos de quatro anos de estudo: OR: 4,40; IC: 2,44 - 7,96;  $p < 0,01$ ), pertencer ao estrato social agrupado baixo (OR: 1,44; IC: 1,09 - 1,88), e a idade avançada (OR: 3,89; IC: 2,27 - 6,66;  $p < 0,01$ ) relacionaram-se com sorologia positiva para anticorpos anti-*Toxoplasma gondii*. A presença de lesão ocular relacionou-se com o estrato social agrupado baixo (OR: 2,89; IC: 1,2 a 6,97;  $p = 0,018$ ). Não houve diferença entre a acuidade visual dos participantes com ou sem lesão ocular (olho direito  $p = 0,66$  e olho esquerdo  $p = 0,87$ ). **Conclusões:** A frequência de sorologia positiva para anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* na cidade de Cássia dos Coqueiros-SP é alta em relação a outras regiões do mundo, mas está dentro da variação encontrada no Brasil. O mesmo ocorre com as lesões de toxoplasmose ocular. Observou-se que o estrato social agrupado baixo é um possível fator de risco comum entre a contaminação pelo parasita e a manifestação da doença ocular. A localidade majoritariamente periférica justifica a ausência de relação com a diminuição da acuidade visual nos olhos afetados.

**Palavras-chave:** Toxoplasmose ocular. *Toxoplasma gondii*. Retinocoroidite. Uveíte posterior. Epidemiologia. Acuidade visual.

***Abstract***

---

DE ANGELIS, R. E. **Frequency of anti-Toxoplasma gondii antibodies and ocular lesions caused by the parasite, and risk factors associated with ocular toxoplasmosis in Cássia dos Coqueiros, São Paulo.** 2020. 71f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2020.

**Purpose:** To determine the frequency and risk factors of positive serology for toxoplasmosis, and the presence of eye lesions attributable to the parasite, and the characteristics of this lesions, in the city of Cássia dos Coqueiros - SP. **Casuistic and Methods:** All inhabitants over 18 were invited to collect a blood sample and perform serology for toxoplasmosis. Subsequently, we invited these participants to answer a questionnaire about risk factors for the disease and, later, to undergo an eye examination. The presumed lesions of ocular toxoplasmosis found were recorded on video and analyzed by three masked ophthalmologists. Ocular toxoplasmosis lesions were those in which there was an agreement between the evaluators, and the participant's serology was positive. The serological and ophthalmological findings were related to the answers obtained in the questionnaire. **Results:** Blood samples were collected from 1150 participants. We evaluated 984, and 624 (63.4%) presented anti-*Toxoplasma gondii* antibodies. We evaluated an ophthalmological examination in 721 participants, 490 (68.0%), with anti-*Toxoplasma gondii* antibodies. After assessing the lesions recorded on video (Kappa = 0.37;  $p < 0.001$ ), 48 eyes (3.3%), from 42 participants (5.8%), were found with toxoplasmosis lesions. Inconclusive lesions, or whose participant had negative serology, were excluded. In most of the affected eyes, the lesion was unique (58.3%) and peripheral (77.1%), being unilateral in 85.7% of the participants. Lesions larger than 1 DD were related to older age ( $p = 0.047$ ). No participant had an active lesion. Nobody presented active infection lesion. The consumption of raw or undercooked meat (OR: 2.61; CI: 1.40 - 4.84;  $p = 0.002$ ), presence of felines in the household (OR: 1,36; IC: 1,03 - 1,81;  $p = 0,03$ ), lower education level (less than four years of study: OR: 4.40; CI: 2, 44 - 7.96;  $p < 0.01$ ), belong to the low clustered social stratum (OR: 1,44; IC: 1,09 - 1,88), and advanced age (OR: 3,89; IC: 2,27 - 6,66;  $p < 0,01$ ) were related to the presence of positive serology for anti-*Toxoplasma gondii* antibodies. The presence of ocular lesion was associated with lower social stratum (OR: 2.89; CI: 1.2 to 6.97;  $p = 0.018$ ). There was no difference between the visual acuity of the participants with or without ocular lesions (right eye  $p = 0.66$  and left eye  $p = 0.87$ ). **Conclusions:** The frequency of positive serology for anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in the city of Cássia dos Coqueiros - SP is high compared to other regions of the world, but it is within the range found in Brazil. The same occurs with the ocular lesions of toxoplasmosis. Belonging to the low clustered social stratum was found to be a possible common risk factor between contamination by the parasite and the manifestation of eye disease. The most peripheral location justifies the lack of relationship with the decrease in visual acuity in the affected eyes.

**Keywords:** Ocular toxoplasmosis, *Toxoplasma gondii*, retinochoroiditis, posterior uveitis, epidemiology.

## ***Lista de Figuras***

---

---

<b>Figura 1 -</b>	Lesão exsudativa (seta preta) próxima a uma cicatriz pigmentada (seta branca).....	23
<b>Figura 2 -</b>	Observa-se a opacificação do vítreo (asterisco) devido a uma lesão exsudativa (seta preta) satélite à lesão cicatricial (seta branca).....	24
<b>Figura 3 -</b>	Localização de Cássia dos Coqueiros-SP .....	29
<b>Figura 4 -</b>	Lesões cicatrizadas consideradas como presumidas de toxoplasmose ocular. <b>(A)</b> e <b>(B)</b> Lesões cicatrizadas, com área de atrofia retinocoroidiana (seta branca) e halo periférico hiperpigmentado e bem demarcado (seta preta). <b>(A)</b> Olho direito, lesão em média periferia temporal. <b>(B)</b> Olho direito, lesão em periferia nasal.....	35
<b>Figura 5 -</b>	Área central da retina, correspondendo a um círculo de 2,5 diâmetros de disco de raio, com o centro na fóvea.....	36
<b>Figura 6 -</b>	Resultados sorológicos.....	40
<b>Figura 7 -</b>	Resultado da avaliação dos vídeos pelos examinadores mascarados .....	43
<b>Figura 8 -</b>	Relação entre a população elegível para o projeto “Banco de Soros Humanos de Cássia dos Coqueiros-SP”, número de participantes, sorologias e lesões oculares encontradas.....	44

## ***Lista de Tabelas***

---

<b>Tabela 1</b> -	Características da população que teve amostra de sangue periférico colhida e respondeu o questionário sobre fatores de risco para toxoplasmose. ....	39
<b>Tabela 2</b> -	Relação entre as variáveis do estudo e a presença de sorologia positiva para toxoplasmose. (*) estatisticamente relevante.....	41
<b>Tabela 3</b> -	Características demográficas e socioeconômicas da população submetida ao exame oftalmológico (n=721 participantes) .....	42
<b>Tabela 4</b> -	Localização da lesão em relação aos participantes com lesão de toxoplasmose ocular (n=42 participantes).....	46
<b>Tabela 5</b> -	Características das lesões encontradas por olho (n= 48 olhos) .....	47
<b>Tabela 6</b> -	Relação entre as variáveis do estudo e a presença de toxoplasmose ocular. Ref.: Grupo utilizado como referência; Estrato social “E” composto por apenas dois participantes, um com lesão ocular e outro sem lesão; (*) estatisticamente relevante. ....	48
<b>Tabela 7</b> -	Relação da acuidade visual apresentada entre participantes com e sem lesão de toxoplasmose ocular. ....	49



## ***Lista de Símbolos e Abreviaturas***

---

<b>AV-</b>	Acuidade visual
<b>CMIA-</b>	Imunoensaio Quimioluminescente de Micropartículas (do inglês <i>chemiluminescent microparticle immunoassay</i> )
<b>DD-</b>	Diâmetros do disco
<b>FMRP-USP-</b>	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
<b>HCFMRP-USP-</b>	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
<b>IBGE-</b>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
<b>IC-</b>	Índice de confiança
<b>OD-</b>	Olho direito
<b>OE-</b>	Olho esquerdo
<b>OR-</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>PCR-</b>	Reação em Cadeia da Polimerase (do inglês <i>polymerase chain reaction</i> )
<b>RLU-</b>	Unidade relativa de luz
<b>SUN-</b>	<i>Standardization of Uveitis Nomenclature</i>
<b><i>T. gondii-</i></b>	<i>Toxoplasma gondii</i>
<b>TCLE-</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>19</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>26</b>
<b>3. CASUÍSTICA E MÉTODOS .....</b>	<b>28</b>
3.1. Caracterização da amostra.....	29
3.2. Diagnóstico sorológico .....	31
3.3. CMI para toxoplasmose (IgG e IgM).....	31
3.4. Variáveis a serem pesquisadas na população de estudo .....	33
3.5. Exame oftalmológico .....	33
3.6. Análise estatística.....	37
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>38</b>
4.1. Características demográficas .....	39
4.2. Sorologias .....	40
4.3. Achados oftalmológicos.....	42
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>50</b>
<b>6. CONCLUSÕES .....</b>	<b>57</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>59</b>
<b>8. ANEXO.....</b>	<b>65</b>
<b>9. APÊNDICES .....</b>	<b>67</b>

## ***1- Introdução***

---

*Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), um parasita intracelular obrigatório, acomete aproximadamente um terço da população mundial (MONTROYA; LIESENFELD, 2004), e apresenta ampla distribuição geográfica (HILL; DUBEY, 2002). A prevalência da infecção pelo *T. gondii* varia amplamente em cada região (HILL; DUBEY, 2002) devido a fatores geográficos, climáticos (menor em regiões quentes e áridas, assim como em países frios e grandes altitudes) (MONTROYA; LIESENFELD, 2004), socioeconômicos (BAHIA-OLIVEIRA et al., 2003; DE AMORIM GARCIA et al., 2004), hábitos alimentares, idade (HOLLAND, 2003) e, provavelmente, variações genéticas nas cepas do parasita (DUBEY et al., 2012; MONTROYA; LIESENFELD, 2004). No Brasil, país de dimensões continentais e de grande diversidade social, econômica, cultural e climática, a prevalência varia de 33,8% a 83,8% (DUBEY et al., 2012).

O ciclo evolutivo do *T. gondii* inclui as fases sexuada e assexuada. A fase sexuada ocorre, exclusivamente, no intestino dos felídeos (DUBEY, 1998). Os hospedeiros intermediários são praticamente todos os animais homeotérmicos, mamíferos não felídeos e aves (CARRUTHERS, 2002; FURTADO et al., 2013). Ao longo de seu ciclo, o parasita se apresenta de três formas: oocisto, taquizoíta e bradizoíta (MONTROYA; LIESENFELD, 2004). Oocistos são liberados no meio ambiente através das fezes dos felídeos, uma a duas semanas após serem infectados (DUBEY et al., 2012), e podem sobreviver em solo úmido por meses ou até anos (HILL; DUBEY, 2002). Taquizoíta é a forma responsável pela disseminação sistêmica e que caracteriza a infecção ativa nos hospedeiros. Bradizoítas se apresentam na forma de cistos, são encontrados nos tecidos infectados e caracterizam a infecção crônica, frequentemente denominada como fase inativa do parasita (MONTROYA; LIESENFELD, 2004). A transmissão do parasita ocorre, principalmente, por via oral, através da ingestão de carne crua ou mal cozida contendo cistos do parasita ou de água (MONTROYA; LIESENFELD, 2004), frutas e verduras contaminadas com oocistos (HOLLAND, 1999). Também pode ser transmitido de maneira vertical ou, mais raramente, através de transplante de órgãos (CARRUTHERS, 2002; HILL; DUBEY, 2002). A presença de felídeos no domicílio, pela possibilidade de espalharem oocistos pelo local (BAHIA-OLIVEIRA et al., 2003), o contato com o solo contaminado, como trabalhadores rurais e hábito de cuidar de

jardins ou hortas (JONES et al., 2006), e o baixo nível social (BAHIA-OLIVEIRA et al., 2003; DE AMORIM GARCIA et al., 2004) são fatores relevantes para a infecção.

A resposta imune celular específica do hospedeiro estimula a diferenciação do parasita para a forma de bradizoíta, que se mantém encistado nos tecidos, principalmente no cérebro e nos músculos (BOHNE; HOLPERT; GROSS, 1999; DUBEY, 1998). Os cistos persistem por toda a vida do hospedeiro (MONTROYA; LIESENFELD, 2004). Devido a condições que alteram a resposta imune do hospedeiro, bradizoítas podem ser liberados dos cistos e retomarem a forma de taquizoíta, gerando sintomas clínicos (CARRUTHERS, 2002; MONTROYA; LIESENFELD, 2004).

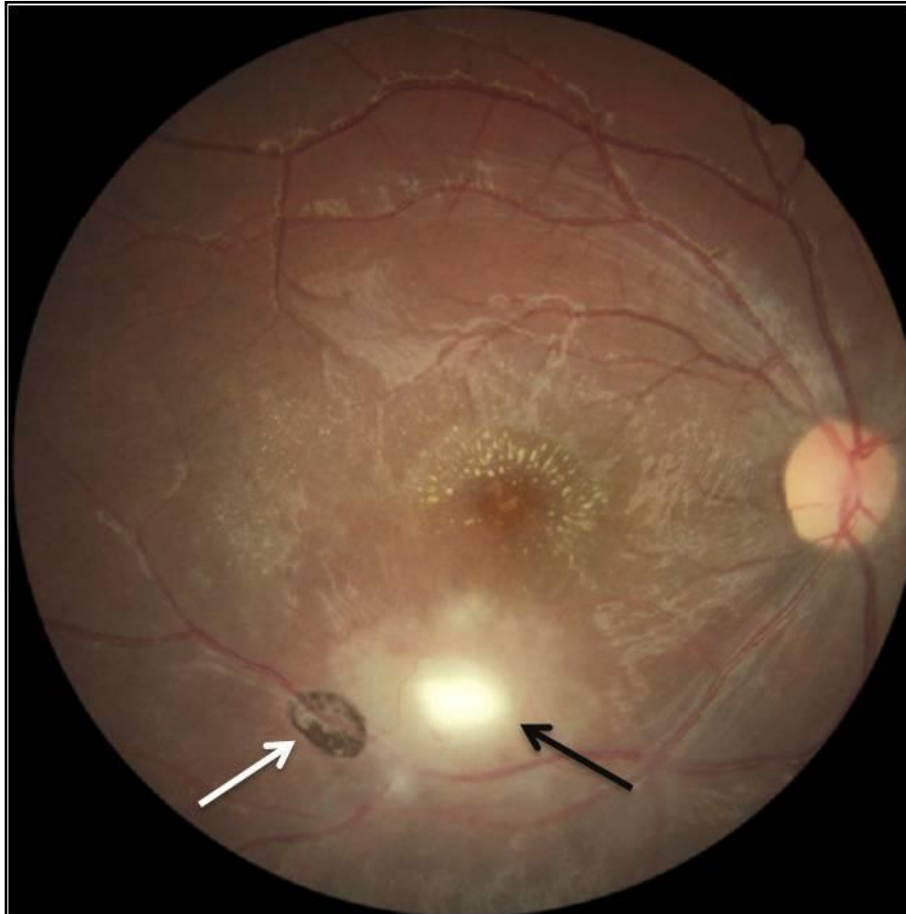
Dos anticorpos envolvidos na resposta imune humoral à infecção pelo *T. gondii*, os utilizados para a detecção da infecção são IgM e IgG (VILLARD et al., 2016). Os anticorpos da subclasse IgM são os primeiros a serem produzidos, geralmente uma semana após a infecção, e seus níveis aumentam até atingirem seu pico por volta do primeiro ao terceiro mês pós-infecção para, lentamente, diminuírem, podendo ser detectados por dois anos ou mais (VILLARD et al., 2016). Os anticorpos da subclasse IgG surgem a partir da segunda semana de infecção, aumentam gradativamente atingindo o máximo em torno do terceiro mês; mantêm-se em um platô por seis meses e iniciam sua redução até atingirem níveis mais baixos que persistem por toda a vida (VILLARD et al., 2016). A toxoplasmose congênita pode ocorrer quando a mulher se infecta pelo *T. gondii* durante a gestação (HILL; DUBEY, 2002; MONTROYA; LIESENFELD, 2004). A contaminação fetal ocorre após o parasita infectar a placenta (HILL; DUBEY, 2002), e sua ocorrência varia essencialmente com a idade gestacional em que houve o contágio e se a mãe recebeu ou não tratamento (MONTROYA; LIESENFELD, 2004). À medida que a gestação evolui, a transmissão transplacentária ocorre com maior facilidade, porém, o risco de aborto e complicações clínicas para o feto diminuem (MONTROYA; LIESENFELD, 2004). O espectro da toxoplasmose congênita varia de manifestações graves como aborto (PAPPAS; ROUSSOS; FALAGAS, 2009), hidrocefalia, calcificações intracerebrais e retinocoroidite, a manifestações leves como uma discreta diminuição da acuidade visual (AV) (HILL; DUBEY, 2002). Apesar de a maioria dos recém-nascidos serem assintomáticos (CARVALHEIRO et al., 2005), até

85,0% podem apresentar retinocoroidite entre as duas primeiras décadas de vida (CARVALHEIRO et al., 2005; HOLLAND, 1999) e 55,0%, alterações neurológicas (CARVALHEIRO et al., 2005).

Estudos em animais revelam que a diferença na virulência das cepas do parasita *T. gondii* pode estar relacionada com a manifestação clínica da doença (SUZUKI, 2002). Estima-se que no Brasil, as lesões oculares e intracranianas sejam significativamente mais graves que na Europa. Especula-se que tal diferença se deva à variação genética do parasita (DUBEY et al., 2012).

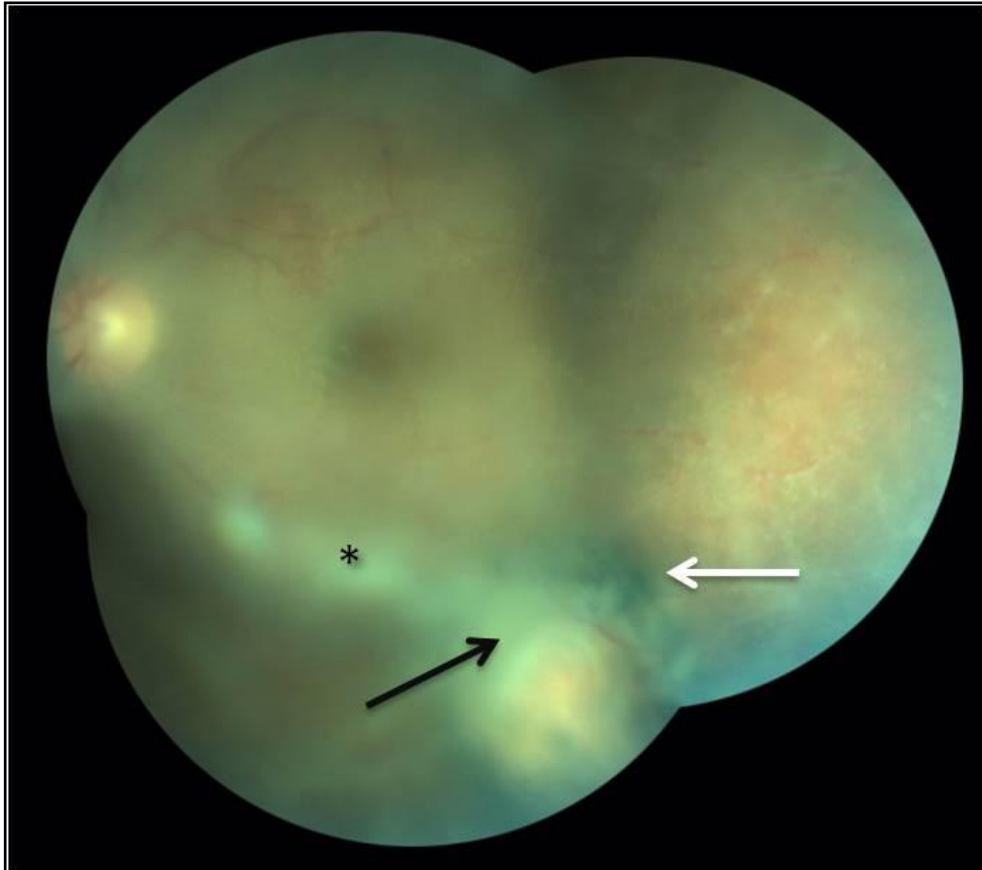
A frequência da toxoplasmose ocular é incerta, mas vários estudos, em diferentes regiões do globo, a encontraram como a etiologia mais frequente das uveítes posteriores (FURTADO et al., 2013; WAKEFIELD; CHANG; HONS, 2005). No Brasil, estudo realizado na cidade de São Paulo-SP, demonstrou a toxoplasmose como principal causa de uveíte posterior (24,0%) (GONZALES FERNANDEZ et al., 2017). Em adultos, a toxoplasmose ocular ativa frequentemente está relacionada à presença de moscas volantes, podendo estar associada à baixa de visão. Nesses casos, o achado mais comum é retinite necrotizante ou retinocoroidite (quando a coroide subjacente é acometida) de aspecto exsudativo e esbranquiçada, próxima a uma cicatriz retiniana geralmente pigmentada (BUTLER et al., 2013) (Figura 1). Estruturas adjacentes à retina acometida, como o vítreo e a coroide, podem ser afetadas dependendo do tamanho da lesão e da espessura da retina envolvida (Figura 2). Grandes lesões com comprometimento da espessura total da retina provocam uma vitreíte mais intensa, originando o clássico sinal de farol de neblina (BUTLER et al., 2013). Em pacientes imunocompetentes espera-se a resolução da lesão entre um a dois meses, com ou sem tratamento (BUTLER et al., 2013). Por outro lado, naqueles com imunodeficiência adquirida, a regressão espontânea é rara (BUTLER et al., 2013). Após a resolução forma-se uma cicatriz retiniana atrófica com limites bem definidos, geralmente, menor que a área da lesão ativa, pigmentada ou não (BUTLER et al., 2013).

**Figura 1** - Lesão exsudativa (seta preta) próxima a uma cicatriz pigmentada (seta branca)





**Figura 2** - Observa-se a opacificação do vítreo (asterisco) devido a uma lesão exsudativa (seta preta) satélite à lesão cicatricial (seta branca)



A redução da AV na toxoplasmose ocular pode resultar de opacificação vítrea persistente (ARRUDA, 2018), lesões na fóvea, feixe papilo-macular e nervo óptico (MAENZ et al., 2014), descolamento regmatogênico de retina, oclusão venosa, hemorragia retiniana, tração macular e membrana epirretiniana, entre outros (ALEIXO et al., 2016; ARRUDA, 2018).

O diagnóstico da toxoplasmose ocular é realizado com base na característica da lesão retiniana associada a exames sorológicos de titulação de anticorpos anti-*T. gondii* IgM e/ou IgG (DELAIR et al., 2008; VASCONCELOS-SANTOS; DODDS; ORÉFICE, 2011). O estudo de amostras do humor aquoso e humor vítreo através da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR - do inglês *polymerase chain reaction*) possui alta especificidade e sensibilidade, sendo útil para confirmação diagnóstica (OZGONUL; GIRAY, 2017) em casos atípicos (BUTLER et al., 2013).

Apesar da importância da doença, (MONTROYA; LIESENFELD, 2004), existem poucos estudos epidemiológicos que demonstram a frequência da toxoplasmose ocular (ALEIXO et al., 2009; BUSTILLO et al., 2015). Nos poucos estudos sobre sua frequência nas diferentes regiões brasileiras encontrou-se significativa variação entre elas: Natal-RN (1,15%) (DE AMORIM GARCIA et al., 2004), Jaguapitã-PR (3,0%) (GARCIA; NAVARRO; OGAWA, 1999), Barra Mansa-RJ (5,8%) (ALEIXO et al., 2009), Melquíades-MG (12,9%) (PORTELA et al., 2004), Erechim-RS (17,7%) (GLASNER; SILVEIRA, 1992). Nos estudos internacionais foram encontrados na região central de Gana (3,0%) (ABU et al., 2015), Armênia, Colômbia (6,0%) (DE-LA-TORRE et al., 2007), San Francisco de Atyrá, Paraguai (9,1%) (HERNÁNDEZ et al., 2016). Bustilo et al. (2015) demonstraram incidência de 26,2 por 100000 pessoas-ano e prevalência de 33,9 por 100000 pessoas-ano na província de Sancti Spiritus, Cuba (26,2 por 100000 pessoas-ano). Há a ressalva de que as metodologias utilizadas nos estudos diferem entre si, principalmente quanto à determinação da população a ser estudada, prejudicando a sua comparação. Entretanto, fica evidente a variação em relação às diferentes regiões estudadas.

No presente estudo, realizado no município de Cássia dos Coqueiros-SP, avaliou-se a frequência de infecção pelo *T. gondii* e as características de lesões oculares atribuíveis a este parasita. A amostra foi caracterizada em relação a variáveis epidemiológicas, socioeconômicas, comportamentais e demográficas. O objetivo foi determinar os possíveis fatores de risco para toxoplasmose e sua manifestação ocular em indivíduos adultos residentes nesse município.

## ***2. Objetivos***

---

Foram objetivos deste estudo:

1. Avaliar a frequência de anticorpos anti-*T. gondii* e de toxoplasmose ocular entre adultos moradores da cidade de Cássia dos Coqueiros-SP.
2. Caracterizar as lesões oftalmológicas causadas pelo parasita quanto à lateralidade e localização no olho, e a AV do olho afetado.
3. Verificar fatores de risco para a presença de anticorpos anti-*T. gondii* e de toxoplasmose ocular, analisando as variáveis epidemiológicas, socioeconômicas, comportamentais e demográficas da amostra estudada.

### ***3. Casuística e Métodos***

---

### 3.1 Caracterização da amostra

O município de Cássia dos Coqueiros localiza-se no estado de São Paulo, a latitude de 21°16'58" sul e longitude 47°10'11" oeste, a distância de 351 Km da cidade de São Paulo-SP, 82 Km da cidade de Ribeirão Preto-SP, 464 Km de Belo Horizonte-MG e 634 Km de Rio de Janeiro-RJ (Figura 3). A população total de Cássia dos Coqueiros, no início da primeira etapa do estudo, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010) (entre junho de 2010 e maio de 2013), era de 2.634 habitantes, sendo 2.126 com idade a partir de 18 anos.

**Figura 3** - Localização de Cássia dos Coqueiros-SP



Fonte: Google Maps

Foram considerados como elegíveis para a população de estudo todas as pessoas com idade a partir de 18 anos, residentes no município de Cássia dos Coqueiros-SP. Os participantes foram convidados para a coleta de sangue e o armazenamento de amostras de soro no "Banco de Soros Humanos de Cássia dos

Coqueiros-SP” (Processo HCRP 3915/2010). O convite foi realizado pelos agentes de saúde do município por meio de visitas domiciliares. Aqueles que aceitaram o convite e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e compareceram à unidade de saúde (Centro Médico Social e Comunitário "Pedreira de Freitas", em Cássia dos Coqueiros-SP) para a coleta do sangue, foram incluídos no estudo. Foram colhidos 30 ml de sangue periférico, através de punção venosa da região cubital de cada participante, no ano de 2010. Entre os anos de 2011 e 2013, todos os participantes responderam a um questionário com os fatores de risco para diversas infecções, incluindo a toxoplasmose (Apêndice A). Os questionários foram aplicados por um doutorando do Departamento de Medicina Social da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), e por agentes de saúde do município. No ano de 2015, por meio de novo contato realizado pelos agentes de saúde do município, foi solicitada aos participantes a autorização, por meio de assinatura do TCLE (Apêndice B), para a realização de testes sorológicos para o diagnóstico da toxoplasmose e posterior exame oftalmológico.

Após a realização e análise dos testes sorológicos para toxoplasmose, todos os participantes foram convidados pelos agentes de saúde do município, por meio de contato telefônico e visitas domiciliares, para a realização do exame oftalmológico. Aqueles que aceitaram o convite e compareceram à unidade de saúde, antes de serem examinados, foram novamente orientados de como o exame seria realizado, e o TCLE novamente apresentado e assinado. Os que não compareceram à unidade de saúde no dia combinado foram outras vezes contatados por telefone ou visitados pelo agente de saúde, por mais três vezes, para agendamento de nova data.

Foram excluídos do estudo os participantes que não concordaram com a realização do teste sorológico e do exame oftalmológico, ou que não compareceram após quatro convites. Para todos aqueles que compareceram à unidade de saúde foi entregue o resultado do exame sorológico e explicado o significado de seu resultado e os fatores de risco para a infecção pelo *T. gondii*.

### 3.2 Diagnóstico sorológico

As amostras foram inicialmente centrifugadas e o soro devidamente armazenado em tubos de “Eppendorf”, a -20°C. Os exames para o diagnóstico sorológico da toxoplasmose foram realizados no Laboratório de Sorologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP). As amostras de soro foram submetidas à técnica de imunoenensaio quimioluminescente de micropartículas (CMIA do inglês *chemiluminescent microparticle immunoassay*) para detecção de anticorpos contra o *T.gondii* das subclasses IgG e IgM. Reações demonstrando fluorescência em diluições do soro iguais ou maiores que o limite estabelecido para o ponto de cortes foram consideradas positivas.

### 3.3 CMIA para toxoplasmose (IgG e IgM)

A metodologia utilizada para detecção de imunoglobulinas são testes quantitativos automatizados e que permitem a medida quantitativa de IgG e de IgM antitoxoplásmicas no soro ou no plasma humano pela técnica CMIA (ARCHITECT Toxo IgG<sup>TM</sup> and ARCHITECT Toxo IgM<sup>TM</sup>).

Amostras diluídas de soro são associadas a antígenos recombinantes do *T. gondii* revestidos de micropartículas paramagnéticas. Anticorpos anti-*T. gondii* presentes no soro irão ligar-se aos antígenos recombinantes revestidos. Os componentes não ligados à amostra são eliminados por lavagem. Após a lavagem, são adicionados anticorpos anti-IgG e anti-IgM humanos. A reação quimioluminescente resultante é medida por meio de “unidade relativa de luz” (RLU). A quantidade de RLUs medida é diretamente proporcional à quantidade do anticorpo anti-*T. gondii* pesquisado. Esta técnica apresenta especificidade de 99,6% e sensibilidade de 99,7% para IgG (SICKINGER et al., 2008), e de 99,6% e 96,16% para IgM (MAHINC et al., 2017); valor preditivo positivo e negativo, respectivamente, para IgG de 99,4% (MAHINC et al., 2017) e 97,7%, e para IgM 100% e 99,2% (MURAT et al., 2013).



O princípio de detecção associa o método imunoenzimático *sandwich* em duas etapas com detecção final em fluorescência. Após a etapa de diluição do soro, as imunoglobulinas são capturadas pelo anticorpo policlonal presente na parede do cone. Os anticorpos presentes na amostra positiva devem fixar-se aos antígenos presentes no interior do cone. Os componentes não ligados à amostra são eliminados por lavagens. Durante a etapa final da revelação o substrato 4-metil-umbeliferil fosfato é aspirado e dispensado pelo cone. A enzima do conjugado catalisa a reação de hidrólise desse substrato num produto denominado 4-metil-umbiliferona, cuja fluorescência emitida é medida em um comprimento de onda de 450 nanômetros. O valor do sinal de fluorescência é proporcional à concentração do anticorpo presente na amostra. Terminado o teste, os resultados são analisados automaticamente pelo equipamento VIDAS em relação à curva de calibração, memorizados e impressos.

As etapas do teste devem ser realizadas com os reagentes em temperatura ambiente e incluem:

- a) Utilizar barrete “TXG” e um cone “TXG” para cada amostra e um controle. Este teste é identificado pelo código “TXG” no aparelho. O calibrador identificado, obrigatoriamente, por “S1” deve ser utilizado em duplicata e o controle positivo será identificado por “C1” e o controle negativo por “C2”.
- b) Homogeneizar em vortex o calibrador, os controles e as amostras. Para este teste o volume deve ser de 100ul para amostras e controles.
- c) Inserir os cones “TXG” e as barretes “TXG” no aparelho e verificar as etiquetas coloridas com o código do teste nos cones e nas barretes de reagentes que coincidem.
- d) Iniciar a análise como descrito. Todas as etapas são automatizadas.
- e) Tapar os tubos e colocá-los novamente a 2-8°C após a pipetagem.
- f) Os resultados são obtidos em 40 minutos.
- g) Interpretação dos resultados: As amostras com valores menores que 4,0 são consideradas negativas, as com valores maiores ou iguais a 8,0 são consideradas positivas e aquelas com valores entre 4,0 e menores que 8,0 são consideradas indeterminadas.

### 3.4 Variáveis pesquisadas na população de estudo

Foram consideradas para análise de eventuais fatores de risco para lesão ocular por toxoplasmose as seguintes variáveis epidemiológicas: sexo, cor da pele autorrelatada, idade, ocupação, grau de escolaridade, estrato social, naturalidade, tempo de residência no município de Cássia dos Coqueiros-SP, presença de felídeos no domicílio, frequência de contato com o solo e de ingestão de carne mal cozida (Apêndice B). O estrato social foi dividido em classes sociais em A1, A2, B1, B2, C1, C2, D e E, de acordo com a Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP, 2012), sendo A1 a mais elevada, e E a mais baixa. Para facilitar a análise dos dados, tais estratos foram agrupados em “estrato social agrupado classes A2+B1+B2” (estrato social agrupado alto), e “estrato social agrupado classes C1+C2+D+E” (estrato social agrupado baixo). Não havia nenhum participante da classe social A1 na amostra populacional do estudo.

### 3.5 Exame oftalmológico

O exame oftalmológico foi realizado entre os anos de 2016 e 2017, em oito expedições à Cássia dos Coqueiros-SP, durante finais de semana, e consistiu de aferição da AV e mapeamento da retina de ambos os olhos. Iniciou-se o exame pela aferição da AV central apresentada (caso o participante estivesse utilizando algum tipo de correção de erro refracional, óculos ou lentes de contato, por exemplo, a AV era realizada na presença desta). O exame foi realizado por alunos de graduação do curso de medicina da FMRP-USP, devidamente treinados para a realização do mesmo, sob a supervisão dos autores do estudo. A AV de cada olho foi aferida separadamente e o olho contralateral foi ocluído com um oclisor de papel opaco. Utilizou-se a tabela ETDRS - Visão Subnormal Xenonio (São Paulo - Brasil), colocada a quatro metros de distância do participante. Considerou-se o valor de AV respectivo à linha na qual o participante enxergou o mínimo de três, dos cinco optotipos apresentados. Caso o mesmo não enxergasse pelo menos três, dos cinco optotipos da linha mais superior da tabela (maiores optotipos) a quatro metros, a distância era diminuída para dois metros e um metro, sucessivamente. Se, mesmo a

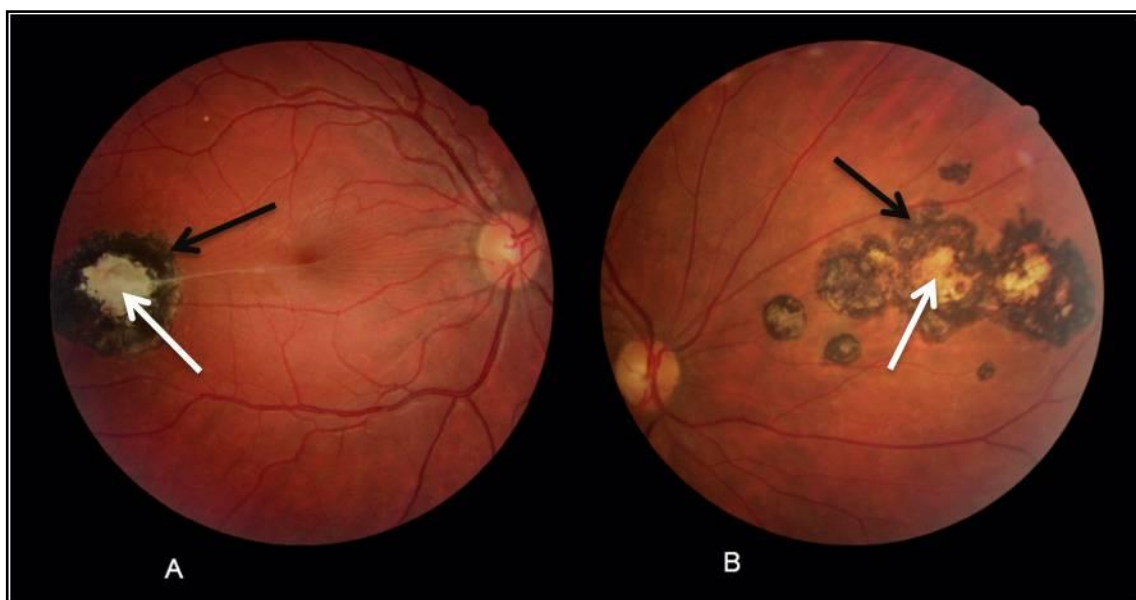
---

um metro de distância da tabela, o participante não enxergasse pelo menos três dos cinco optotipos, a aferição era realizada apresentando dedos da mão para serem contados, sempre apresentados um dedo, três ou cinco dedos, a distância de um metro ou frente à face do participante. Caso ainda o participante não enxergasse os dedos frente à sua face, o examinador era orientado a movimentar a mão com uma frequência constante para aferir se o participante enxergava o movimento. Se o movimento de mãos não fosse enxergado, uma fonte de luz era colocada em frente ao participante para aferir se a luz era percebida ou não. Os valores de AV encontrados foram divididos em três grupos ( $AV \geq 20/40$ ;  $20/50$  a  $20/150$ ;  $\leq 20/200$ ), conforme orientação do “*Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group*” (JABS et al., 2005).

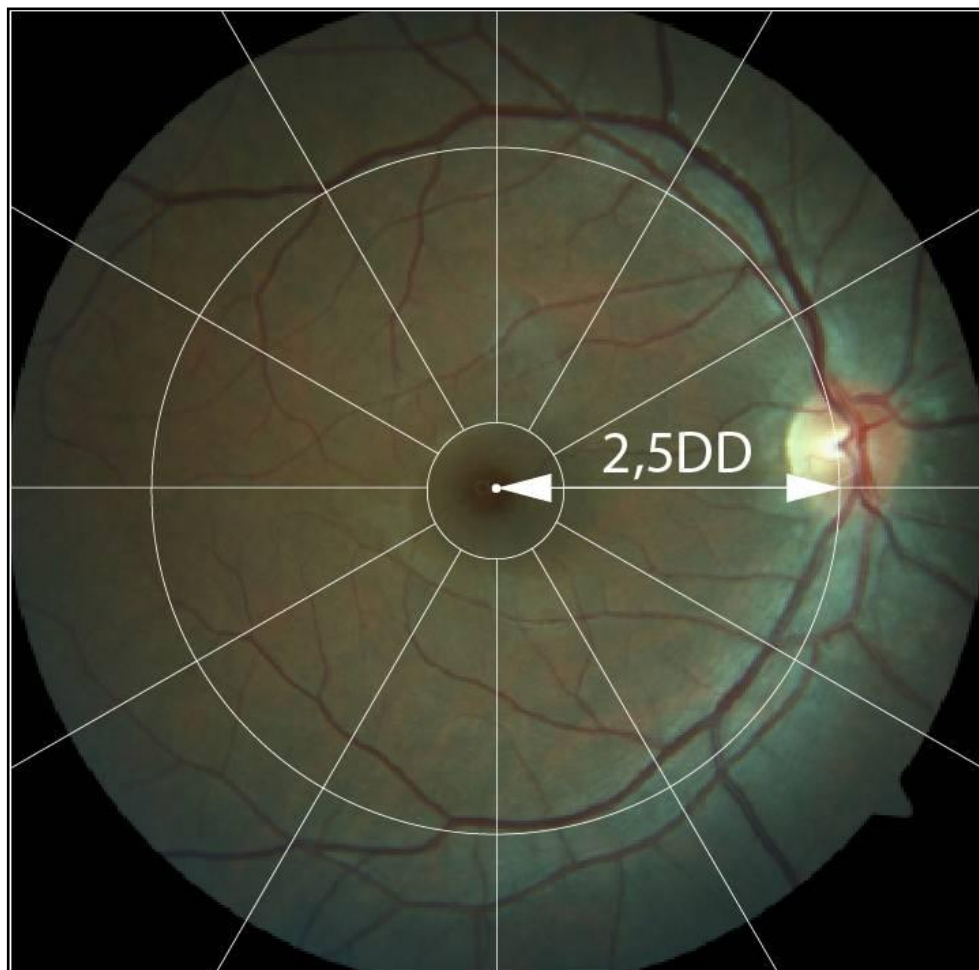
Após a aferição da AV, passou-se ao exame de mapeamento da retina sob midríase medicamentosa, obtida com o uso de Tropicamida 1,0% tópica (Mydriacyl®, Alcon, Brasil), uma gota em cada olho. Para o mapeamento de retina utilizou-se o oftalmoscópio binocular indireto Heine Omega 100® (Herschong, Alemanha) e a lente auxiliar Volk® (Mentor, Ohio - Estados Unidos da América) de 20 dioptrias. O exame foi realizado por oftalmologistas especializados em doenças que acometem o segmento posterior do olho, e que não sabiam do resultado do exame sorológico para a presença de anticorpo anti-*T. gondii*, de cada participante. Durante o exame foram avaliados o polo posterior, média e extrema periferias em 360 graus. Foram investigadas lesões oculares presumidas de toxoplasmose ocular, ativas ou cicatriciais. Lesões em atividade foram caracterizadas como de apresentação brancacenta com acometimento da retina e coroide, com ou sem vitreíte (Figuras 1 e 2). Lesões cicatrizadas foram caracterizadas como área central de atrofia retinocoroidiana com halo periférico hiperpigmentado bem demarcado, lesão hiperpigmentada central demarcada com halo hipopigmentado, e lesões compatíveis com atrofia (hipopigmentadas) ou hiperplasia (hiperpigmentadas) do epitélio pigmentar da retina (HOLLAND, 2004) (Figura 4). Todos os participantes que apresentaram lesões presumidas de toxoplasmose ocular, ativas ou cicatriciais, tiveram seu exame registrado com vídeo através do oftalmoscópio binocular indireto Keeler® Vantage Plus LED (Malven, Pensilvânia - Estados Unidos) acoplado a um computador. Para análise das lesões, foram determinadas duas áreas da retina:

área central, correspondendo a um círculo de 2,5 diâmetros de disco (DD) de raio, com centro na fóvea (NICHOLSON et al., 2015), aproximadamente a área entre as arcadas temporais (Figura 5), e periferias, todas as demais áreas da retina.

**Figura 4** - Lesões cicatrizadas consideradas como presumidas de toxoplasmose ocular. **(A)** e **(B)** Lesões cicatrizadas, com área de atrofia retinocoroidiana (seta branca) e halo periférico hiperpigmentado e bem demarcado (seta preta). **(A)** Olho direito, lesão em média periferia temporal. **(B)** Olho direito, lesão em periferia nasal



**Figura 5** - Área central da retina, correspondendo a um círculo de 2,5 diâmetros de disco de raio, com o centro na fóvea



Os vídeos foram analisados por dois oftalmologistas especialistas em doenças do segmento posterior. As possíveis opções para classificação das imagens foram: “lesão sugestiva de toxoplasmose ocular”; “lesão não sugestiva de toxoplasmose ocular”; “impossível definir”. Imagens desfocadas ou duvidosas foram incluídas na terceira opção. Os vídeos em que houve discordância entre os examinadores foram avaliados por um terceiro oftalmologista, também especialista em doenças do segmento posterior. Nesses vídeos, foi considerada a concordância entre dois dos três oftalmologistas. Naqueles em que não houve concordância entre pelo menos dois, optou-se por privilegiar a opinião do terceiro. Por exemplo, examinador 1 classificou como “impossível definir”, examinador 2 classificou como

“lesão sugestiva de toxoplasmose ocular”, e o examinador 3 como “lesão não sugestiva de toxoplasmose ocular”, a lesão foi considerada como “lesão não sugestiva de toxoplasmose ocular”. Os vídeos considerados como “impossível de definir” por pelo menos dois examinadores foram excluídos. As lesões consideradas como de toxoplasmose ocular foram aquelas cuja classificação foi de “lesão sugestiva de toxoplasmose ocular” e o participante apresentou sorologia positiva para toxoplasmose.

Os participantes que não apresentavam anticorpos anti-*T. gondii*, e evidenciaram lesões classificadas como “lesão sugestiva de toxoplasmose ocular” foram convidados a repetir o exame de sorologia para toxoplasmose. Todos os achados do exame físico foram registrados em um formulário específico confeccionado exclusivamente para o estudo (Apêndice C).

O presente estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do HCRMRP-USP - Processo nº. 13880/2014 (Anexo).

### **3.6 Análise estatística**

O teste do “chi quadrado” foi utilizado para avaliar a relação entre as variáveis nominais. Entre as quantitativas, a diferença das médias foi calculada pelo “teste de T” e teste de “Wilcoxon rank-sum (Mann Whitney)”, conforme mais adequado. Para estimar a chance, utilizou-se o valor do *Odds Ratio* (OR), obtido por meio de regressão logística binária. A concordância entre os examinadores, em relação à lesão oftalmológica ser presumida ou não de toxoplasmose, foi avaliada comparando as opiniões dos examinadores em pares, por meio de cálculo do Kappa. Os eventos foram considerados significativos quando apresentaram  $p < 0,05$ . Os cálculos foram realizados utilizando-se o programa Stata/MP 14.0 (Lakeway, Texas - Estados Unidos).

## ***4. Resultados***

---

#### 4.1 Características demográficas

Foram colhidas amostras de sangue periférico de 1150 participantes, sendo que 990 deles (47,0% da população do município com idade a partir de 18 anos, de acordo com o Censo do IBGE (2010)), responderam o questionário de fatores de risco para toxoplasmose. A média de idade dos participantes foi de 46,7 anos (variação de 18 a 97 anos, desvio padrão de 16,5). A maioria dos participantes era do sexo feminino (60,2%), moradores da zona urbana (69,1%), com nível de escolaridade abaixo de quatro anos de estudo (27,1%) e pertencentes aos estratos sociais C1 e C2 (58,3%). As características desta população estão descritas na Tabela 1.

**Tabela 1** - Características da população que teve amostra de sangue periférico colhida e respondeu o questionário sobre fatores de risco para toxoplasmose

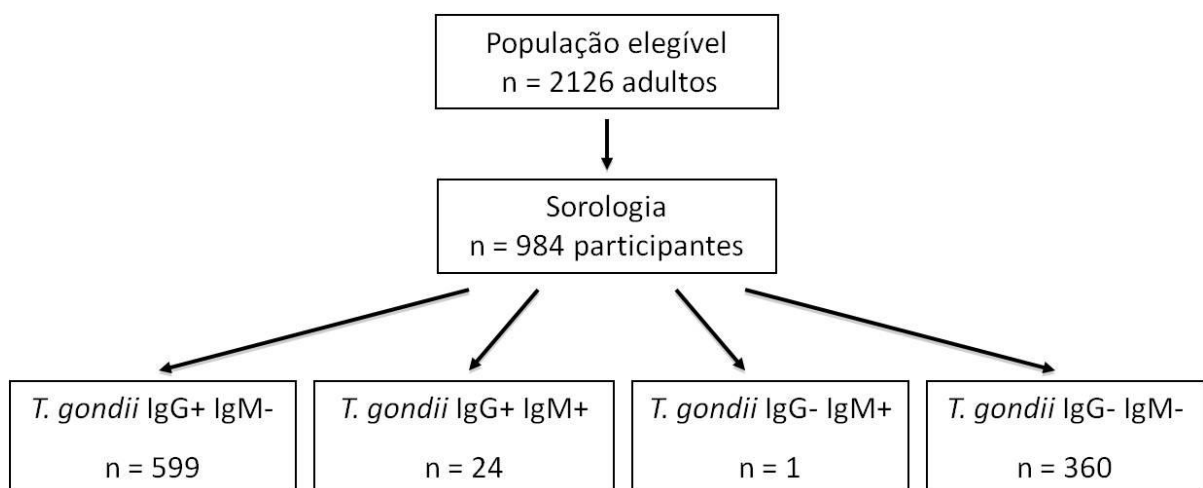
Variáveis	Nº participantes (%)
Sexo	
Feminino	596 (60,2)
Masculino	394 (39,8)
Idade (anos)	
18-24	100 (10,1)
25-34	173 (17,5)
35-44	185 (18,6)
45-54	215 (21,7)
55-64	164 (16,6)
>64	153 (15,5)
Área de residência	
Rural	306 (30,9)
Urbano	684 (69,1)
Escolaridade (anos de estudo)	
< 4	268 (27,1)
5 - 7	253 (25,6)
8 - 10	112 (11,3)
11 - 15	260 (26,2)
> 15	97 (9,8)
Estrato social	
A1	0
A2	12 (1,2)
B1 ou B2	315 (31,8)
C1 ou C2	577 (58,3)
D	83 (8,4)
E	2 (0,2)



## 4.2 Sorologias

Foram encontrados anticorpos anti-*T. gondii* IgG em amostras de 623 participantes (63,3%), e de IgM em 25 (2,5%). Vinte amostras apresentaram resultado indeterminado, dessas, 14, referentes àqueles que aceitaram o convite para o exame oftalmológico, foram reavaliadas. Seis mostraram resultado positivo para IgG e negativo para IgM, e nas outras oito amostras observou-se resultado negativo para IgG e IgM. Em somente uma amostra foram encontrados IgM positivo e IgG negativo. Excluindo os seis resultados inconclusivos, foram incluídos 984 participantes na análise. Os resultados sorológicos encontram-se na Figura 6.

**Figura 6** - Resultados sorológicos



A chance de contaminação pelo parasita demonstrou estar associada com o avanço da idade (faixa etária entre 25 e 34 anos: OR: 2,15; Índice de confiança - IC: 1,30 - 3,54;  $p < 0,01$ ; faixa etária acima de 65 anos: OR: 3,89; IC: 2,27 - 6,66;  $p < 0,01$ ). A diferença entre a média da idade, em anos, dos participantes com sorologia positiva ( $48,28 \pm 16,12$ ) e a dos com sorologia negativa ( $43,82 \pm 16,97$  anos) foi estatisticamente relevante ( $p < 0,01$ ). Observou-se também maior chance de contaminação pelo parasita em participantes que referiram hábito de consumo de carnes cruas ou mal passadas (OR: 1,66; IC: 1,08 - 2,55;  $p = 0,02$ ), possuir felídeos em domicílio (OR: 1,36; IC: 1,03 - 1,81;  $p = 0,03$ ), pertencerem ao estrato social

agrupado baixo (OR: 1,44; IC: 1,09 - 1,88  $p < 0,01$ ) e entre o grau de escolaridade (em anos), com maior chance naqueles com menor escolaridade (menos de quatro anos de estudo: OR: 5,12; IC: 3,10 - 8,43;  $p < 0,01$ ; entre 11 e 15 anos de estudo: OR: 2,18; IC: 1,34 - 3,54;  $p < 0,01$ ) (Tabela 2).

**Tabela 2** - Relação entre as variáveis do estudo e a presença de sorologia positiva para toxoplasmose. (\*) estatisticamente relevante

Variável	OR	IC	Valor p
Estrato social			
A2	Ref.		
B1	1,23	0,35 - 4,37	0,74
B2	1,11	0,33 - 3,74	0,87
C1	1,73	0,52 - 5,78	0,37
C2	1,44	0,43 - 4,90	0,55
D	1,73	0,48 - 6,17	0,40
E	1,67	0,11 - 24,26	0,71
Estrato social agrupado			
Classes A2+B1+B2	Ref.		
Classes C1+C2+D+E (*)	<b>1,44</b>	<b>1,09 - 1,88</b>	<b>&lt; 0,01</b>
Sexo			
Feminino	1,19	0,91 - 1,55	0,19
Masculino	Ref.		
Idade (anos)(*)			
18 - 24	Ref.		
25 - 34	<b>2,15</b>	<b>1,30 - 3,54</b>	<b>&lt; 0,01</b>
35 - 44	<b>3,15</b>	<b>1,90 - 5,22</b>	<b>&lt; 0,01</b>
45 - 54	<b>2,42</b>	<b>1,49 - 3,94</b>	<b>&lt; 0,01</b>
55 - 64	<b>2,90</b>	<b>1,74 - 4,86</b>	<b>&lt; 0,01</b>
> 64	<b>3,89</b>	<b>2,27 - 6,66</b>	<b>&lt; 0,01</b>
Área			
Rural	1,02	0,77 - 1,35	0,91
Urbano	Ref.		
Escolaridade (anos de estudo)(*)			
< 4	<b>5,12</b>	<b>3,10 - 8,43</b>	<b>&lt; 0,01</b>
5 - 7	<b>3,38</b>	<b>2,07 - 5,52</b>	<b>&lt; 0,01</b>
8 - 10	<b>2,59</b>	<b>1,47 - 4,55</b>	<b>&lt; 0,01</b>
11 - 15	<b>2,18</b>	<b>1,34 - 3,54</b>	<b>&lt; 0,01</b>
> 15	Ref.		
Ingestão de carne crua			
Sim (*)	<b>1,66</b>	<b>1,08 - 2,55</b>	<b>0,02</b>
Não	Ref.		
Ingestão de verduras cruas			
Sim	Ref.		
Não	1,01	0,53 - 1,89	0,98
Presença de felídeos em casa			
Sim (*)	<b>1,36</b>	<b>1,03 - 1,81</b>	<b>0,03</b>
Não	Ref.		
Contato com solo			
Sim	Ref.		
Não	1,04	0,79 - 1,34	0,79

OR= Odds Ratio; IC= Intervalo de confiança; Valor p, significativo quando  $p < 0,05$ ; Ref.= Referência.

### 4.3 Achados oftalmológicos

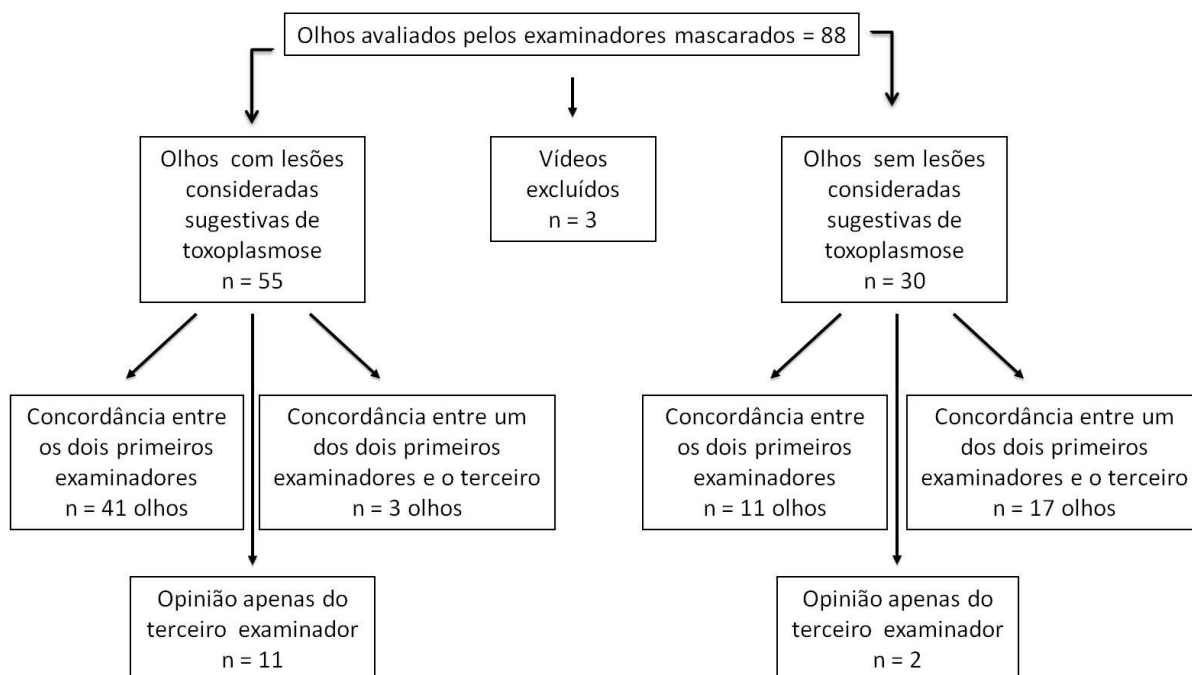
O número de participantes que aceitaram o convite e compareceram ao exame oftalmológico foi de 721 (73,0%), sendo 271 do sexo masculino (37,6%) e 450 (62,4%) feminino. A média de idade dos participantes examinados foi de 53,18 anos (variação de 22 a 92 anos, desvio padrão de 15,82). A maioria dos participantes referiu habitar na zona urbana (70,3%), possuíam nível de escolaridade entre cinco e sete anos de estudo, (29,1%), pertenciam aos estratos sociais C1 e C2 (59,6%), e se autodeclaravam brancos (59,6%) (Tabela 3).

**Tabela 3** - Características demográficas e socioeconômicas da população submetida ao exame oftalmológico (n=721 participantes)

Variáveis	Nº participantes (%)
Sexo	
Feminino	450 (62,4)
Masculino	271 (37,6)
Idade (anos)	
18-24	15 (2,0)
25-34	89 (12,3)
35-44	116 (16,1)
45-54	167 (23,2)
55-64	159 (22,1)
>64	175 (24,3)
Área de residência	
Rural	214 (29,7)
Urbano	507 (70,3)
Escolaridade (anos de estudo)	
< 4	201 (27,9)
5 - 7	210 (29,1)
8 - 10	74 (10,3)
11 - 15	170 (23,6)
> 15	66 (9,1)
Estrato social	
A1	0
A2	8 (1,1)
B1 ou B2	219 (30,4)
C1 ou C2	430 (59,6)
D	62 (8,6)
E	2 (0,3)
Cor da pele autodeclarada	
Amarela	1 (0,1)
Branca	446 (61,9)
Parda	248 (34,4)
Preta	20 (2,8)
Outros	6 (0,8)

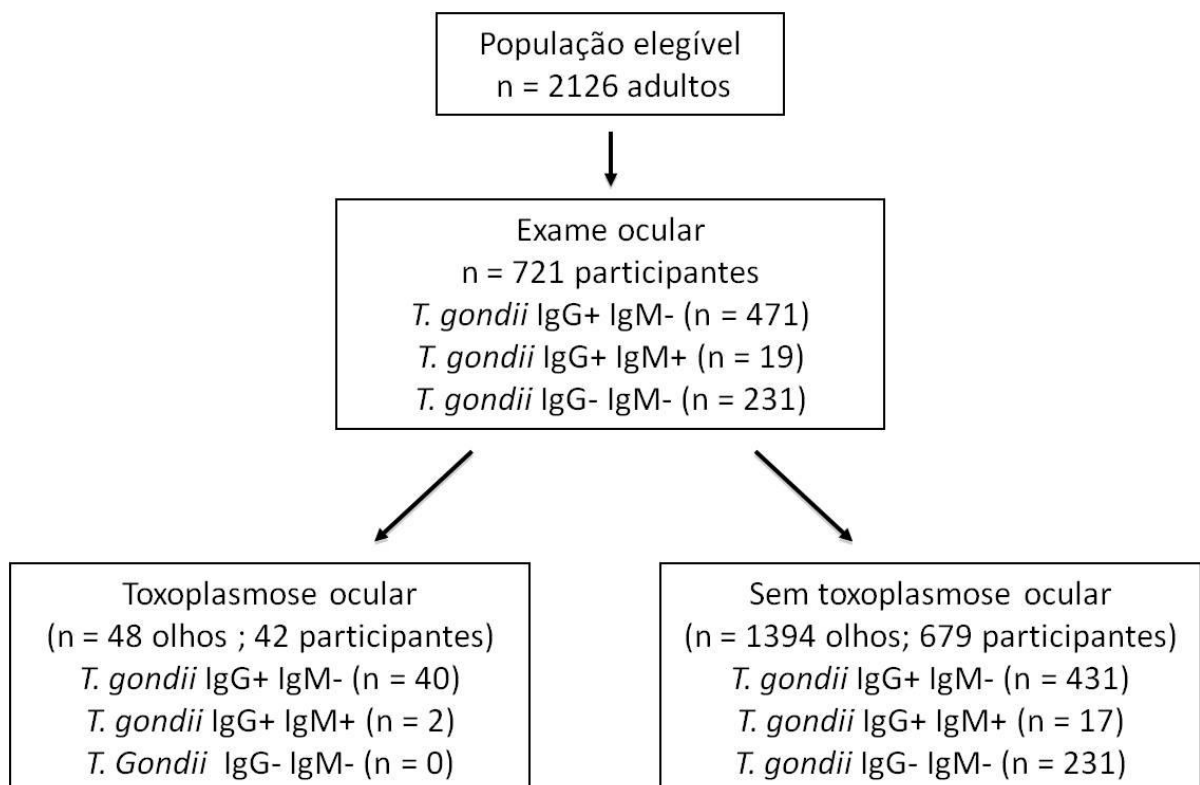
O número de registros de olhos com lesões passíveis de serem sugestivas de toxoplasmose ocular, analisado pelos examinadores mascarados, foi de 88 (82 participantes). Lesões presentes em 55 olhos (49 participantes) (3,8% dos olhos examinados, 6,8% dos participantes) foram identificadas como sugestivas de toxoplasmose ocular, sendo lesões de 41 olhos por concordância entre o primeiro e o segundo examinador, e 14 a partir da opinião do terceiro, sendo três com concordância entre um dos dois primeiros examinadores e o terceiro, e 11 privilegiando a opinião do terceiro. Três vídeos foram excluídos devido à impossibilidade de definição. Dos 30 olhos com lesões classificadas como “lesão não sugestiva de toxoplasmose ocular”, em 11 houve concordância entre o primeiro e o segundo examinador, em 17 entre o terceiro e um dos dois primeiros examinadores, e dois privilegiando a opinião do terceiro (Figura 7). A porcentagem de concordância entre o primeiro e segundo examinador foi de 58,23%, com Kappa = 0,37;  $p < 0,01$ ). Nenhum participante apresentou lesão sugestiva de toxoplasmose ocular em atividade, na ocasião do exame oftalmológico.

**Figura 7** - Resultado da avaliação dos vídeos pelos examinadores mascarados



Após a avaliação das sorologias, observou-se que sete participantes apresentavam lesões unilaterais consideradas como sugestivas de toxoplasmose ocular e possuíam sorologia anti-*T. gondii* IgM e IgG negativa, então foram convidados a repetir o exame de sorologia anti-*T. gondii*. Entretanto, apenas quatro foram encontrados e concordaram com a nova coleta de sangue periférico. O resultado sorológico desses quatro participantes foi negativo. Assim, os sete participantes foram considerados como não possuindo lesões de toxoplasmose ocular. Quarenta e dois participantes (5,8%) apresentaram lesão sugestiva e sorologia positiva para toxoplasmose, sendo seis com lesão bilateral (48 olhos; 3,3%). Apenas dois desses participantes apresentaram sorologia anti-*T. gondii* IgM e IgG positiva, os demais demonstraram positividade apenas para anticorpos do tipo IgG (Figura 8).

**Figura 8** - Relação entre a população elegível para o projeto “Banco de Soros Humanos de Cássia dos Coqueiros-SP”, número de participantes, sorologias e lesões oculares encontradas



Dos 42 participantes que apresentavam toxoplasmose ocular (lesões consideradas sugestivas de toxoplasmose ocular pelos examinadores mascarados, e sorologia positiva), seis apresentavam lesões em ambos os olhos, 19 apenas em olho direito (OD) e 17 apenas em olho esquerdo (OE), sendo 48 olhos acometidos. Dos 36 participantes com lesão unilateral, dois apresentaram lesões apenas centrais, 30 apenas periféricas, e quatro centrais e periféricas. Dentre os seis participantes com lesão bilateral, um apresentava lesões em área central e periférica de ambos os olhos; dois apenas periféricas em ambos os olhos, um central e periférica em um olho e apenas periférica no outro, e dois centrais em um olho e periféricas no outro (Tabela 4). Em relação aos olhos acometidos, 28 olhos (27 participantes) apresentavam lesão única, e 20 olhos (15 participantes), mais de uma lesão, consideradas como múltiplas lesões. Quatro olhos apresentavam lesão apenas na área central da retina, 37 apenas lesões periféricas, e sete com lesões em área central e periférica (Tabela 5). Dentre os participantes com acometimento da área central da retina (23,8%), 66,7% daqueles com lesão bilateral, e 16,7% dos com lesão unilateral, apresentavam esta característica. Não foram encontradas lesões ativas de toxoplasmose ocular e não houve diferença significativa entre a presença de lesão e a lateralidade ( $p=0,87$ ).

**Tabela 4** - Localização da lesão em relação aos participantes com lesão de toxoplasmose ocular (n=42 participantes)

<b>Localização</b>	<b>N° participantes (%)</b>
Somente olho direito	19 (45,2)
Somente olho esquerdo	17 (40,5)
Bilateral	6 (14,3)
Total	42
Apenas área central	
Unilateral	2 (4,8)
Bilateral	0
Total	2
Apenas área periférica	
Unilateral	30 (71,4)
Bilateral	2 (4,8)
Total	32
Área central e periférica	
Unilateral	4 (12,0)
Bilateral	1 (2,4)
Total	5
Área central em um olho e periférica no outro olho	2 (4,8)
Total	2
Área central e periférica em um olho e apenas periférica no outro	1 (2,4)
Total	1
Menor ou igual a 1 DD	22 (52,4)
Maior que 1 DD	20 (47,6)
Total	42

**DD=** Diâmetro de disco.

**Tabela 5** - Características das lesões encontradas por olho (n= 48 olhos)

<b>Lesão única</b>	<b>OD</b>	<b>OE</b>	<b>Porcentagem</b>
Apenas área central	1	1	4,2
Apenas área periférica	15	11	54,1
Total:	16	12	58,3
<b>Múltiplas lesões</b>	<b>OD</b>	<b>OE</b>	<b>Porcentagem</b>
Apenas área central	0	2	4,2
Apenas área periférica	5	6	22,9
Área central e periférica	4	3	14,6
<b>Total:</b>	<b>9</b>	<b>11</b>	<b>41,7</b>

**OD=** Olho direito; **OE=** Olho esquerdo.

Em relação ao tamanho da maior lesão encontrada em cada olho, 22 participantes (52,4%) apresentavam lesões iguais ou menores que 1 DD (variando de 0,1 a 1 DD) e em 20 (47,6%) foi identificada lesão maior que 1 DD (variando de 1,5 a 8 DD). Em olhos com múltiplas lesões, considerou-se o tamanho da maior lesão. Nos casos de bilateralidade, levou-se em conta a maior lesão, independente do olho (Tabela 4). O tamanho da lesão demonstrou relação com a idade mais avançada ( $p=0,047$ ; mediana da idade de participantes com lesões maiores que 1 diâmetro de disco: 55 anos; mediana da idade daqueles com lesões menores ou iguais a 1 diâmetro de disco: 38,5 anos).

Observou-se que os participantes pertencentes ao estrato social agrupado baixo possuem maior chance de desenvolverem lesão ocular por toxoplasmose, em relação aos pertencentes ao estrato social agrupado alto (OR: 2,89; IC: 1,2 a 6,97;  $p=0,018$ ) (Tabela 6). Não houve alteração significativa da AV em ambos os olhos (OD,  $p = 0,66$ ; OE,  $p = 0,87$ ) entre aqueles com lesão de toxoplasmose ocular (mediana da AV OD =20/30; OE =20/30) e os demais participantes (mediana da AV OD = 20/30; OE = 20/30) (Tabela 7).



**Tabela 6** - Relação entre as variáveis do estudo e a presença de toxoplasmose ocular. Ref.: Grupo utilizado como referência; Estrato social "E" composto por apenas dois participantes, um com lesão ocular e outro sem lesão; (\*) estatisticamente relevante

Variável	OR	IC	Valor p
Estrato social			
A2	Ref.		
B1	0,02	0,0005 - 0,53	0,02
B2	0,03	0,002 - 0,59	0,02
C1	0,09	0,005 - 1,43	0,09
C2	0,05	0,003 - 0,96	0,04
D	0,09	0,005 - 1,62	0,10
E	1		
Estrato social agrupado			
Classes A2+B1+B2	Ref.		
Classes C1+C2+D+E (*)	<b>2,89</b>	<b>1,20 - 6,97</b>	<b>0,018</b>
Sexo			
Feminino	1,37	0,70 - 2,70	0,36
Masculino	Ref.		
Idade (anos)			
18 - 24	Ref.		
25 - 34	1,60	0,19 - 13,42	0,68
35 - 44	1,04	0,12 - 8,92	0,97
45 - 54	0,06	0,07 - 5,34	0,66
55 - 64	0,84	0,10 - 7,12	0,87
> 64	0,67	0,08 - 5,75	0,71
Área			
Rural	Ref.		
Urbano	1,06	0,53 - 2,11	0,87
Escolaridade (anos de estudo)			
<4	3,76	0,48 - 29,70	0,21
5 - 7	5,36	0,70 - 41,22	0,10
8 - 10	3,71	0,40 - 34,10	0,25
11 - 15	4,06	0,51 - 32,38	0,19
>15	Ref.		
Ingestão de carne crua			
Sim	1,38	0,56 - 3,40	0,48
Não	Ref.		
Ingestão de verduras cruas			
Sim	1,02	0,24 - 4,41	0,98
Não	Ref.		
Presença de felídeos em casa			
Sim	Ref.		
Não	1,33	0,69 - 2,55	0,39
Contato com solo			
Sim	1,34	0,70 - 2,56	0,38
Não	Ref.		

OR= Odds Ratio; IC= Intervalo de confiança; Valor p, significativo quando  $p < 0,05$ ; Ref.= Referência.

**Tabela 7** - Relação da acuidade visual apresentada entre participantes com e sem lesão de toxoplasmose ocular

	<b>AV ≥ 20/40</b>	<b>20/50 a 20/150</b>	<b>≤ 20/200</b>
Olhos com lesão (n=48; 3,3%)	<b>34</b>	<b>12</b>	<b>2</b>
Participantes com lesão ocular (AV do olho de melhor visão; n=42; 5,8%)	<b>38</b>	<b>4</b>	<b>0</b>
Participantes com lesão ocular (AV do olho de pior visão; n=42; 5,8%)	<b>24</b>	<b>16</b>	<b>2</b>
Olhos sem lesão (n=1388; 96,2%)	<b>1029</b>	<b>323</b>	<b>36</b>
Participantes sem lesão ocular (AV do olho de melhor visão; n=676; 93,8%)	<b>556</b>	<b>115</b>	<b>5</b>
Participantes sem lesão ocular (AV do olho de pior visão; n=676; 93,5%)	<b>446</b>	<b>201</b>	<b>29</b>

Obs.: Três participantes (seis olhos), todos sem lesões de toxoplasmose ocular, não conseguiram informar a acuidade visual (AV).

## ***5. Discussão***

---

---

A frequência de sorologia positiva para toxoplasmose encontrada na presente amostra foi de 63,4%, e a de lesões retinianas de toxoplasmose ocular, de 5,8%, com 3,3% dos olhos avaliados acometidos. Dentre os participantes com sorologia positiva para o *T. gondii*, a frequência de lesões oculares foi de 6,7%. De acordo com estes achados, estimou-se que aproximadamente 123, dos 2126 adultos habitantes de Cássia dos Coqueiros-SP, na época em que o estudo foi realizado, apresentariam lesão ocular por toxoplasmose, e aproximadamente 1346 sorologia positiva para o *T. gondii*. Idade avançada, baixo grau de escolaridade, pertencer ao extrato social agrupado baixo, hábito de ingerir carne crua ou mal cozida e possuir felídeos em casa, foram identificados como possíveis fatores de risco para a contaminação pelo *T. gondii*. A maioria das lesões oculares encontradas era periférica, sem preferência de lateralidade, e o tamanho da lesão apresentou relação com a idade do participante, maiores lesões em participantes mais velhos. Participantes pertencentes ao estrato social agrupado baixo apresentaram maior associação com a presença destas lesões. Não houve diferença significativa na AV entre os participantes com e sem lesões retinianas.

A frequência da sorologia positiva para toxoplasmose varia conforme fatores geográficos e socioeconômicos (BAHIA-OLIVEIRA et al., 2003; DE AMORIM GARCIA et al., 2004; MONTOYA; LIESENFELD, 2004). Na China varia de 12,7 a 25,4% (ZHOU et al., 2011), na Índia de 9,4 a 48,2% (DHUMNE et al., 2007) , na Nigéria de 22 a 37% (OHIOLEI; ISAAC, 2016) , na Alemanha de 39 a 77% (PLEYER et al., 2019) nos Estados Unidos e no Reino Unido é estimada em 16,0 a 40,0% (HILL; DUBEY, 2002). No Brasil, país de dimensões continentais, a prevalência de sorologia positiva para toxoplasmose é de 33,8% a 83,8% (DUBEY et al., 2012). A frequência encontrada na presente amostra foi de 63,4%, valor considerado alto em comparação com outras localidades do globo, mas dentro da variação encontrada no país.

A presença de anticorpos anti-*T. gondii* foi influenciada pelo hábito de ingerir carne crua ou mal cozida, uma das formas mais frequentes de contaminação por cistos do parasita (HOLLAND, 2004). Outros fatores relevantes foram idade avançada, provavelmente pelo maior tempo de exposição a fatores de risco e diminuição da imunidade celular (ABU et al., 2015; HOLLAND, 2009) , e possuir

felídeos no domicílio, hospedeiros definitivos do parasita e responsáveis por espalharem oocistos pelo ambiente, facilitando a ingestão destes, através de alimentos contaminados (DUBEY, 1998; MONTOYA; LIESENFELD, 2004). Indivíduos com menor grau de escolaridade também apresentaram maior chance de serem infectados com o parasita, possivelmente por maior exposição aos fatores de risco para a contaminação com o parasita (SILVA et al., 2014). Maior exposição também ocorre naqueles pertencentes ao estrato social agrupado baixo, devido ao menor acesso a condições sanitárias, como água filtrada, por exemplo (BAHIA-OLIVEIRA et al., 2003; VASCONCELOS-SANTOS, 2012). A análise dos resultados das sorologias do estudo em questão foi publicada recentemente (PASSOS et al., 2018).

Há poucos estudos que descrevem a frequência de lesões retinianas de toxoplasmose ocular no Brasil e no mundo (ALEIXO et al., 2009; BUSTILLO et al., 2015). Tais estudos apresentam diferenças metodológicas entre si, o que causa vieses quando comparados seus resultados.

Devido a grande extensão territorial e diferenças culturais das diversas regiões do Brasil influenciarem na frequência de sorologia positiva para o *T. gondii*, o mesmo pode ser esperado para a manifestação de toxoplasmose ocular. Em estudo realizado na região rural de Erechim-RS, Glasner e Silveira (1992) encontraram prevalência de 17,7% de lesões oculares por toxoplasmose. Outro estudo, também em área rural, que demonstrou alta prevalência de lesões oculares de toxoplasmose, 12,8%, foi realizado em Melquíades-MG (PORTELA et al., 2004). A frequência de lesões retinianas de toxoplasmose ocular encontrada na amostra populacional de Cássia dos Coqueiros foi de 5,8%, mesmo valor observado por Aleixo et al (2009), na cidade de Barra Mansa-RJ, com amostragem também por conveniência, mas em sua maioria, habitantes da zona rural. Valores menores que os de Cássia dos Coqueiros-SP foram encontrados em população rural na cidade Jaguarapitã-PR (3,0%) (GARCIA; NAVARRO; OGAWA, 1999), e em estudantes com idade entre 5 e 21 anos, na cidade de Natal-RN (1,15%) (DE AMORIM GARCIA et al., 2004). Em estudos internacionais, também se encontra grande variação nos achados sobre a frequência de lesões oculares de toxoplasmose. De La Torre et al, (2007) encontraram frequência de 6,0% em uma população de alunos, professores e

funcionários de uma universidade, na cidade de Armênia, Colômbia. Outro estudo realizado em três comunidades, duas rurais e uma urbana, escolhidas aleatoriamente, na região central de Gana, Abu et al. (2016) reportaram prevalência de 3,0% de lesões oculares por toxoplasmose em indivíduos com sorologia positiva para toxoplasmose. Outro estudo, realizado em San Francisco de Atyrá, Paraguai, único com população apenas urbana, a prevalência foi de 9,1% (HERNÁNDEZ et al., 2016). Na região central de Cuba, Bustilo et al. (2015) demonstraram incidência de 26,2 por 100.000 pessoas-ano e prevalência de 33,9 por 100.000 pessoas/ano. A cidade de Cássia dos Coqueiros-SP exibe uma particularidade quanto à separação em zona rural e urbana. Encontram-se dentro da cidade, chácaras com plantações e criação de animais, como um “foco” de zona rural dentro da zona urbana. Apesar de a presente amostra possuir prevalência de participantes que declararam viverem em zona urbana (70,3%), alguns moram ou trabalham nessas chácaras dentro da cidade, outros moram na cidade e passam a maior parte de tempo trabalhando em zona rural e vice-versa. Por esta razão não foi considerada esta separação entre os espaços geográficos da cidade.

Houve discreta predominância de lesão ocular no OD (45,2%), em relação ao OE (40,5%), mas sem diferença significativa entre a lateralidade dessas lesões. As lesões na área central da retina predominaram em participantes com lesão bilateral e múltiplas lesões. A região central da retina foi acometida em 10 participantes (23,8%), sendo seis com lesão unilateral e quatro com lesão bilateral ((um com acometimento central em ambos os olhos, e três em apenas um olho). Aleixo et al. (2009) encontraram lesão na área central da retina em 39,0% dos participantes, enquanto que Hernandez et al. (2016) não observaram nenhum participante com lesão central. A maioria dos olhos examinados apresentava lesão única, unilateral e periférica (54,1%), valor semelhante ao de Aleixo et al. (2009). Ao se considerar apenas a lateralidade da lesão, foram encontrados 85,7% dos participantes com lesão unilateral, enquanto que Abu et al. (2016) relataram 80,0% de lesões unilaterais, e Gracia, Navarro e Ogawa (1999), 67,0%. O tamanho da lesão ocular demonstrou associação com a idade avançada, característica também encontrada por Dodds et al. (2008). Tal relação pode ser justificada pelo aumento progressivo da lesão devido a múltiplas reativações em um indivíduo com doença de longa data

---

(DODDS et al., 2008), considerando que a maioria das lesões reativadas são adjacentes a uma cicatrizada (BUTLER et al., 2013; DODDS et al., 2008), e pela diminuição da resposta imunológica com o avançar da idade, o que reduz a capacidade do organismo de limitar a ação do parasita (DODDS et al., 2008), levando à maior duração da fase ativa da doença e, conseqüentemente, a lesões cicatriciais maiores (HOLLAND, 2004).

Os critérios diagnósticos utilizados foram os mesmos da prática clínica, que também são aceitos cientificamente (DELAIR et al., 2008; VASCONCELOS-SANTOS; DODDS; ORÉFICE, 2011), presença de lesão sugestiva de toxoplasmose ocular, somada à sorologia positiva anti - *T. gondii*. A análise da lesão, por ser um critério subjetivo, pode gerar confusão ao se afirmar ser característica da doença. Por este motivo, optou-se pela concordância entre o pareamento de dois examinadores (examinadores 1 e 2) e um terceiro, para desempate. A porcentagem de concordância de 58,2% e kappa = 0,37, entre os dois primeiros examinadores, foi maior que a encontrada por Jabs et al. (2017) (kappa = 0,23), ao compararem, em pares, as opiniões de nove comitês de especialistas dispersos geograficamente, em relação ao diagnóstico de lesão por toxoplasmose. É possível que outros estudos que não tiveram o mesmo rigor na classificação das lesões, e também não avaliaram a sorologia para toxoplasmose, apresentem resultados superestimados.

Pertencer ao estrato social agrupado baixo foi identificado como possível fator de risco comum entre a presença de sorologia positiva para *T. gondii* e lesão de toxoplasmose ocular. De Amorin Garcia et al. (2004) obtiveram resultado semelhante na cidade de Natal-RN, enquanto que Abu et al. (2015, 2016) apontaram a idade como fator de risco comum, na região central de Gana. A idade avançada não demonstrou associação com a presença de lesões oculares, diferente de outros estudos que reportaram esta variável como fator de risco para toxoplasmose ocular (ABU et al., 2016; ARANTES et al., 2015; PORTELA et al., 2004). Um dos principais fatores para diminuição da AV conseqüente à toxoplasmose ocular é o acometimento da região central da retina (lesão ativa ou cicatrizada justapapilar ou na região macular, principalmente fóvea e eixo papilo-macular) (MAENZ et al., 2014) (ALEIXO et al., 2016) e membrana epirretiniana em região macular, secundária ao processo infeccioso (ALEIXO et al., 2016; ARRUDA, 2018). A ausência de relação

entre a deficiência visual e a presença de lesão retiniana de toxoplasmose ocular encontrada no presente estudo pode se justificar pelo fato de a maioria das lesões encontrarem-se periféricas. Apesar disso, foram encontrados participantes com visão menor ou igual a 20/50 no olho acometido (14 olhos, 29,2%), e lesões na região central da retina em 14 olhos (29,2%) de 13 participantes com lesão ocular (31,0%). Bosch-Driessen et al. (2002), em um estudo retrospectivo realizado em um serviço de oftalmologia na Holanda, observaram que 24,0% dos participantes com lesão de toxoplasmose ocular apresentaram visão menor ou igual a 20/200 em pelo menos um dos olhos. Outro levantamento realizado por Diaz et al. (2016), na região central de Cuba, também em serviço oftalmológico, demonstrou que 44% dos participantes com lesão de toxoplasmose ocular apresentaram AV entre 20/40 e 20/100, e 41,6%, menor que 20/200. No Brasil, Aleixo et. al. (2016), em um serviço no estado do Rio de Janeiro, reportaram que 53% dos participantes acompanhados por toxoplasmose ocular apresentaram diminuição da acuidade visual devido a sequelas da doença, sendo que 17,4% desses apresentaram AV final de 20/200 ou menos no olho acometido. Tais valores são maiores que os deste estudo, mas há a ressalva de que foram realizados em ambulatórios de uveítes e o presente estudo avaliou uma população por conveniência.

As variáveis relacionadas à presença de lesão de toxoplasmose ocular devem ser consideradas como possíveis fatores de risco, e não propriamente como fatores de risco, pois a amostra populacional não foi selecionada de forma sistemática e aleatória, e sim por conveniência.

O intervalo de tempo entre o dia da coleta da amostra de sangue (ano de 2010) e a avaliação oftalmológica (anos de 2016 e 2017) poderia ter influenciado no resultado final do estudo, caso algum participante tivesse se contaminado com o parasita no intervalo entre a coleta e o exame oftalmológico. Esta possibilidade foi eliminada, pois foram excluídos da análise os participantes cuja nova sorologia manteve-se negativa, e aqueles cuja sorologia foi negativa e não compareceram para uma nova coleta de amostra de sangue. Não foi possível datar a época de aparecimento da lesão ocular, portanto não foi possível afirmar que todos os participantes considerados portadores de lesão ocular as apresentassem na época da coleta da amostra de sangue. Apesar da lesão ocular não ser patognomônica da



doença em questão, estas foram avaliadas por três oftalmologistas especializados em doenças do segmento posterior e consideradas como sugestivas. Foram consideradas como lesões de toxoplasmose apenas aquelas cuja sorologia do participante foi positiva para anticorpos anti-*T. gondii*. Além disso, é a uma das etiologias mais frequentes de uveíte posterior (FURTADO et al., 2013; WAKEFIELD; CHANG; HONS, 2005), e o estudo foi realizado em uma região com alta taxa de sorologia positiva para o *T. gondii* (63,4%). Por esse motivo, possíveis diagnósticos diferenciais da toxoplasmose ocular, como sífilis e tuberculose, não foram especificamente excluídos por meio de exames laboratoriais (ANG et al., 2018; DUTTA MAJUMDER et al., 2017).

O *T. gondii* é um dos parasitas com grande disseminação mundial (MONTROYA; LIESENFELD, 2004) e uma das principais causas de uveíte posterior nas diversas regiões do mundo (FURTADO et al., 2013; WAKEFIELD; CHANG; HONS, 2005). A contaminação pelo parasita está relacionada principalmente à ingestão de alimentos contaminados com cistos do parasita (MONTROYA; LIESENFELD, 2004). Conhecer as características da população local, e os fatores que a expõem ao risco de contaminação, é de suma importância para o manejo de políticas públicas com o objetivo de prevenir a infecção e suas possíveis sequelas.

Apesar de sua importância epidemiológica, há poucos estudos sobre a epidemiologia da toxoplasmose ocular (ALEIXO et al., 2009; BUSTILLO et al., 2015). No presente estudo, foram avaliados os fatores de risco para a contaminação pelo parasita e para a manifestação da doença ocular relacionada a ele, na cidade de Cássia dos Coqueiros-SP. Foi encontrada alta frequência de sorologia positiva para o *T.gondii* (63,4%) e também para a manifestação da doença ocular causada pelo parasita (6,7% dos participantes com sorologia positiva). Embora estatisticamente não se tenha observado diferença entre a AV dos participantes com e sem lesão de toxoplasmose ocular, 29,2% dos olhos acometidos apresentaram deficiência visual atribuível à infecção pelo *T. gondii*. Outros estudos ainda serão necessários para elucidar os fatores que levam à manifestação ocular da doença, conhecer melhor sua distribuição no território brasileiro e no mundo, e tornar possível a implantação de políticas públicas que visem à profilaxia da contaminação e manifestação da doença ocular, pelo parasita.

## **6. Conclusões**

---

Após a análise dos resultados, concluiu-se que:

- A frequência de anticorpos anti-*T. gondii* e de toxoplasmose ocular encontrada entre adultos moradores da cidade de Cássia dos Coqueiros-SP foi de 63,4% e de 5,8%, respectivamente, sendo a frequência de lesões oculares em indivíduos com sorologia positiva de 6,7%.
- As lesões oculares causadas pelo *T. gondii* apresentavam-se, em sua maioria, periféricas e unilaterais. O tamanho da lesão ocular encontrada foi maior em indivíduos com idade mais avançada. Não houve variação significativa entre a acuidade visual dos participantes, com ou sem lesão de toxoplasmose ocular, apesar de 29,2% dos olhos acometidos apresentarem visão menor ou igual a 20/50.
- Pertencer ao estrato social agrupado baixo foi considerado como possível fator de risco comum entre a contaminação pelo parasita e a manifestação da doença ocular. O consumo de carne crua ou mal passada, a presença de felinos no domicílio e o menor grau de escolaridade foram outras variáveis encontradas como possíveis fatores de risco para sorologia positiva para anticorpos anti-*T. gondii*. Nenhuma outra variável estudada apresentou relação com a presença de lesão ocular causada pelo parasita.

## ***7. Referências Bibliográficas<sup>1</sup>***

---

<sup>1</sup>Elaboradas de acordo com as Diretrizes para Apresentação de Dissertações e Teses da USP: Documento Eletrônico e Impresso - Parte I (ABNT) 3ª ed. São Paulo: SIBi/USP, 2016.

- ABU, E. K. et al. Infection risk factors associated with seropositivity for *Toxoplasma gondii* in a population-based study in the Central Region, Ghana. **Epidemiol Infect.** v. 143, n. 9, p. 1904-12, 2015.
- ABU, E. K. et al. Epidemiology of ocular toxoplasmosis in three community surveys in the Central Region of Ghana, West Africa. **Ophthalmic Epidemiol.** v. 23, n. 1, p. 14-9, 2016.
- ALEIXO, A. L. Q. C. et al. Frequency of lesions suggestive of ocular toxoplasmosis among a rural population in the State of Rio de Janeiro. **Rev Soc Bras Med Trop [online]**. v. 42, n. 2, p. 165-9, 2009.
- ALEIXO, A. L. et al. Toxoplasmic retinochoroiditis: clinical characteristics and visual outcome in a prospective study. **PLoS Negl Trop Dis.** v. 10, n. 5, p. e0004685, 2016.
- ANG, M. et al. Diagnosis of ocular tuberculosis. **Ocul Immunol Inflamm.** v. 26, n. 2, p. 208-16, 2018.
- ARANTES, T. E. F. et al. Ocular involvement following postnatally acquired toxoplasma gondii infection in southern Brazil: A 28-year experience. **Am J Ophthalmol.** v. 159, n. 6, p. 1002- 1012.e2, 2015.
- ARRUDA, S. L. B. **Manifestações clínicas e complicações associadas à toxoplasmose ocular.** 2018. 75f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2018.
- ABEP (Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa). **Critério Padrão de Classificação Econômica Brasil.** Abep. p. 1-3, 2012. Disponível em: <http://www.abep.org/Servicos/Download.aspx?id=03>. Acesso em: 16 fev. 2018.
- BAHIA-OLIVEIRA, L. M. G. et al. Highly endemic , waterborne toxoplasmosis in North Rio de Janeiro State, Brazil. **Emerg Infect Dis.** v. 9, n. 1, p. 55-62, 2003.
- BOHNE, W.; HOLPERT, M.; GROSS, U. Stage differentiation of the protozoan parasite *Toxoplasma gondii*. **Immunobiology.** v. 201, n. 2, p. 248-54, 1999.
- BOSCH-DRIESSEN, L. E. et al. Ocular toxoplasmosis: clinical features and prognosis of 154 patients. **Ophthalmology.** v. 109, n. 5, p. 869-78, 2002.
- BUSTILLO, J. L. et al. Cuban ocular toxoplasmosis epidemiology study (COTES ): incidence and prevalence of ocular toxoplasmosis in Central Cuba. **Br J Ophthalmol.** v. 99, n. 3, p. 382-6, 2015.
- BUTLER, N. J. et al. Review ocular toxoplasmosis II : clinical features , pathology and management. **Clin Exp Ophthalmol.** v. 41, n. 1 p. 95-108, 2013.
- CARRUTHERS, V. B. Host cell invasion by the opportunistic pathogen *Toxoplasma gondii*. **Acta Trop.** v. 81, n. 2, p. 111-22, 2002.

CARVALHEIRO, C. G. et al. Incidence of congenital toxoplasmosis estimated by neonatal screening: relevance of diagnostic confirmation in asymptomatic newborn infants. **Epidemiol Infect.** v. 133, n. 3, p. 485-91, 2005.

DE-LA-TORRE, A. et al. Screening by ophthalmoscopy for toxoplasma retinochoroiditis in Colombia. **Am J Ophthalmol.** v. 143, n. 2, p. 354-6, 2007.

DE AMORIM GARCIA, C. A. et al. Socioeconomic conditions as determining factors in the prevalence of systemic and ocular toxoplasmosis in Northeastern Brazil. **Ophthalmic Epidemiol.** v. 11, n. 4, p. 301-17, 2004.

DELAIR, E. et al. Respective roles of acquired and congenital infections in presumed ocular toxoplasmosis. **Am J Ophthalmol.** v. 146, n. 6, p. 851-5, 2008.

DIAZ, J. D. et al. Cuban ocular toxoplasmosis epidemiology study (COTES): Clinical features in 279 patients from Central Cuba. **J Clin Res Ophthalmol.** v. 3, n. 1, p. 027-33, 2016.

DODDS, E. M. et al. Intraocular inflammation associated with ocular toxoplasmosis: relationships at Initial Examination. **Am J Ophthalmol.** v. 146, n. 6, p. 856-65, 2008.

DUBEY, J. P. Advances in the life cycle of *Toxoplasma gondii*. **Int J Parasitol.** v. 28, n. 7, p. 1019-24, 1998.

DUBEY, J. P. et al. Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology. **Parasitology.** v. 139, n. 11, p. 1375-424. 2012.

DHUMNE, M. et al. National seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in India. **J Parasitol.** v. 93, n. 6, p. 1520-1, 2007.

FURTADO, J. M. et al. Toxoplasmosis: a global threat. **J Glob Infect Dis.** v. 3, n. 3, p. 281-4, 2011.

FURTADO, J. M. et al. Ocular toxoplasmosis I: parasitology, epidemiology and public health. **Clin Exp Ophthalmol.** v. 41, n. 1, p. 82-94, 2013.

GARCIA, J. L.; NAVARRO, I. T.; OGAWA, L. Soroprevalência, epidemiologia e avaliação ocular da toxoplasmose humana na zona rural de Jaguapitã (Paraná), Brasil. **Rev Panam Salud Públ.** v. 6, n. 3, p. 157-63, 1999.

GLASNER, P. D.; SILVEIRA, C. An unusually high prevalence of ocular toxoplasmosis in Southern Brazil. **Am J Ophthalmol.** v. 14, n. 2, p. 136-44, 1992.

GONZALEZ FERNANDEZ, D. et al. Uveitis in São Paulo, Brazil: 1053 new patients in 15 months. **Ocul Immunol Inflamm.** v. 25, n. 3, p. 382-387, 2017.

HERNÁNDEZ, A. C. G. et al. Prevalence of Toxoplasma retinochoroidal scars in a Paraguayan population. **Mem Inst Investig Cienc Salud**. v. 14, n. 1, p. 78-85, 2016.

HILL, D.; DUBEY, J. P. Toxoplasma gondii: Transmission, diagnosis, and prevention. **Clin Microbiol Infect**. v. 8, n. 10, p. 634-40, 2002.

HOLLAND, G. N. Reconsidering the Pathogenesis of Ocular Toxoplasmosis. **Am J Ophthalmol**. v. 128, n. 4, p. 502-5, 1999.

HOLLAND, G. N. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. **Am J Ophthalmol**. v. 136, n. 6, p. 973-88, 2003.

HOLLAND, G. N. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. **Am J Ophthalmol**. v. 137, n. 1, p. 1-17, 2004.

HOLLAND, G. N. Ocular toxoplasmosis: the influence of patient age. **Mem Inst Oswaldo Cruz [online]**. v. 104, n. 2, p. 351-7, 2009.

IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). **Censo demográfico 2010: Resultados do universo - características da população e dos domicílios**. Disponível em: Cidades IBGE "<http://cod.ibge.gov.br/cicu>". Acesso em: 02 de maio de 2017.

JABS, D. A. et al. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. **Am J Ophthalmol**. v. 140, n. 3, p. 509-16, 2005.

JABS, D. A. et al. Interobserver Agreement Among Uveitis Experts on Uveitic Diagnoses: The Standardization of Uveitis Nomenclature Experience. **Am J Ophthalmol**. v. 186, p. 19-24, 2017.

JONES, J. L. et al. Recently acquired Toxoplasma gondii infection, Brazil. **Emerg Infect Dis**. v. 12, n. 4, p. 582-7, 2006.

MAENZ, M. et al. Progress in retinal and eye research ocular toxoplasmosis past , present and new aspects of an old disease. **Prog Retin Eye Res**. v. 39, p. 77-106, 2014.

MAHINC, C. et al. Evaluation of a new immunochromatography technology test (LDBio Diagnostics) to detect toxoplasma IgG and IgM: comparison with the routine architect technique. **J Clin Microbiol**. v. 55, n. 12, p. 3395-404, 2017.

DUTTA MAJUMDER P et al. Ocular syphilis: an update. **Ocul Immunol Inflamm**. v. 27, n. 1, p. 117-25, 2019.

MONTOYA, J. G.; LIESENFELD, O. Toxoplasmosis. **Lancet**. v. 363, n. 9425, p. 1965-76, 2004.

MURAT, JB. et al. Comparison of the Vidas system and two recent fully automated assays for diagnosis and follow-up of toxoplasmosis in pregnant. **Clin Vaccine Immunol.** v. 20, n. 8, p. 1203-12, 2013.

NICHOLSON, L. et al. Validation of concentric rings method as a topographic measure of retinal nonperfusion in ultra-widefield fluorescein angiography. **Am J Ophthalmol.** v. 160, n. 6, p. 1217-25.e2, 2015.

OHIOLÉI, J. A.; ISAAC, C. Toxoplasmosis in Nigeria: the story so far (1950-2016): a review. **Folia Parasitol.** v. 63, p. 1, 2016.

OZGONUL, C.; GIRAY, C. Recent developments in the diagnosis and treatment of ocular toxoplasmosis. **Ophthalmic Res.** v. 57, n. 1, p. 1-12, 2017.

PAPPAS, G.; ROUSSOS, N.; FALAGAS, M. E. Toxoplasmosis snapshots: Global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. **Int J Parasitol.** v. 39, n. 12, p. 1385-94, 2009.

PASSOS, A. D. C. et al. Prevalence and risk factors of toxoplasmosis among adults in a small Brazilian city. **Rev Soc Bras Med Trop.** v. 51, n. 6, p. 781-7, 2018.

PLEYER, U. et al. Toxoplasmosis in Germany: Epidemiology, Diagnosis, Risk factors, and Treatment. **Deutsches Ärzteblatt Int.** v. 116, n. 25, p. 435-44, 2019.

PORTELA, R. W. et al. A multihousehold study reveals a positive correlation between age, severity of ocular toxoplasmosis, and levels of glycoinositolphospholipid-specific immunoglobulin A. **J Infect Dis.** v. 190, n. 1, p. 175-83, 2004.

SICKINGER, E. et al. Performance characteristics of the new ARCHITECT Toxo IgG and Toxo IgG Avidity assays. **Diagn Microbiol Infect Dis.** v. 62, n. 3, p. 235-44, 2008.

SILVA, M. G. et al. Epidemiological factors associated with seropositivity for toxoplasmosis in pregnant women from Gurupi, State of Tocantins, Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop.** v. 47, n. 4, p. 469-75, 2014.

SUZUKI, Y. Host resistance in the brain against *Toxoplasma gondii*. **J Infect Dis.** v. 185, Suppl 1, p. S58-65, 2002.

VASCONCELOS-SANTOS, D. V.; DODDS, E. M.; ORÉFICE, F. Review for disease of the year: differential diagnosis of ocular toxoplasmosis. **Ocul Immunol Inflamm.** v. 19, n. 3, p. 171-9, 2011.

VASCONCELOS-SANTOS, D. V. Ocular manifestations of systemic disease: toxoplasmosis. **Curr Opin Ophthalmol.** v. 23, n. 6, p. 543-50, 2012.



VILLARD, O. et al. Serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection. Recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis. **Diagn Microbiol Infect Dis.** v. 84, n. 1, p. 22-33, 2016.

WAKEFIELD, D.; CHANG, J. H.; HONS, MBBS. Epidemiology of uveitis. **Int Ophthalmol Clin.** v. 45, n. 2, p. 1-13, 2005.

ZHOU, P. et al. *Toxoplasma gondii* infection in humans in China. **Parasit Vectors.** v. 4, p. 165, 2011.

## ***8. Anexo***

---

## ANEXO - COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA  
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



Ribeirão Preto, 27 de novembro de 2014.

Ofício nº 4346/2014  
CEP/MGV

### **PROCESSO HCRP nº 13880/2014**

**Prezada Pesquisadora,**

O trabalho intitulado **“OCORRÊNCIA DE LESÕES RETINOCOROIDIANAS ATRIBUÍVEIS À TOXOPLASMOSE EM PACIENTES COM SOROLOGIA POSITIVA PARA T. GONDII EM UM MUNICÍPIO DO ESTADO DE SÃO PAULO” – Versão 2 de 19/11/2014**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 399ª Reunião Ordinária realizada em 24/11/2014, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Versão 2 de 19/11/2014.

*Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 466/2012 CNS/MS.*

*Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa. De acordo com Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS, datada de 21/03/2011, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última do referido Termo; o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última página do referido Termo.*

Atenciosamente.

**DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA**

Coordenadora do Comitê de Ética em  
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssima Senhora

**PROFª DRª MARIA DE LOURDES VERONESE RODRIGUES**

Depto. de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço

## ***8. Apêndices***

---

---

## APÊNDICE A - QUESTIONÁRIO PARA FATORES DE RISCO PARA CONTAMINAÇÃO PELO *TOXOPLASMA GONDII*

Nome:		No de ordem:
Gênero:	Cor da pele autodeclarada:	Data de nascimento:
Ocupação:	Grau de Escolaridade:	Estrato Social:
Naturalidade:		
Tempo de residência no município de Cássia dos Coqueiros:		
Presença de felinos no domicílio: sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/>		
Contato com o solo: nunca <input type="checkbox"/> poucas vezes <input type="checkbox"/> muitas vezes <input type="checkbox"/> frequentemente <input type="checkbox"/> diariamente <input type="checkbox"/>		
Ingestão de carne mal cozida: nunca <input type="checkbox"/> poucas vezes <input type="checkbox"/> muitas vezes <input type="checkbox"/> frequentemente <input type="checkbox"/> diariamente <input type="checkbox"/>		
Antecedente de toxoplasmose: sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> ignorado <input type="checkbox"/>		

---

## APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado(a) senhor(a):

O(A) Senhor(a) está convidado a participar do Projeto: OCORRÊNCIA DE LESÕES RETINOCOROIDIANAS ATRIBUÍVEIS À TOXOPLASMOSE EM PACIENTES COM SOROLOGIA POSITIVA PARA *T. GONDII* EM UM MUNICÍPIO DO ESTADO DE SÃO PAULO, como sujeito de pesquisa. Esta pesquisa será realizada sob a responsabilidade dos Profs. Drs. Maria de Lourdes Veronese Rodrigues, Valdes Bollela, Jayter Silva de Paula, Afonso Dinis Costa Passos e João Marcello Fortes Furtado, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Queremos realizar o projeto porque várias infecções podem circular entre as pessoas sem que elas sintam qualquer sintoma ou sinal da doença. Mas algumas delas podem se tornar crônicas, e apresentar complicações. Por isso, é importante verificar a sua presença, para realizar o tratamento mais cedo e para prevenir a transmissão da doença.

Por esta razão, se o(a) senhor(a) concordar, realizaremos testes com a amostra de seu sangue, já colhida, que você autorizou armazenar no "Banco de amostras de sangue dos habitantes de Cássia dos Coqueiros". Você pode concordar ou não com o uso do seu material, ou desistir de participar, em qualquer fase da pesquisa, sem que isso afete em nada o seu relacionamento com o Centro Médico Social Pedreira de Freitas ou com o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), continuando você com os mesmos direitos de assistência médica sempre que precisar. Se tiver dúvidas durante a pesquisa, serão fornecidos esclarecimentos.

No caso do exame de seu sangue apresentar resultado positivo para a Toxoplasmose, você será convidado a medir a acuidade visual e a fazer um exame da parte anterior e, também de fundo de olho. Este exame será agendado com duas semanas de antecedência, pela equipe de Saúde do Centro Médico Social e Comunitário "Pedreira de Freitas", em Cássia dos Coqueiros, local onde será realizado. Para isso é necessário dilatar as suas pupilas, com um colírio. Você pode sentir dificuldade visual para perto por algumas horas, mas este desconforto é passageiro e não trará prejuízos para a sua saúde. Para minimizar esse desconforto evite iluminação excessiva e a realização de atividades para perto, por seis horas.

Os principais benefícios esperados são a identificação dos fatores de risco para transmissão da toxoplasmose, na cidade onde vive, e a possibilidade de saber se você tem lesões oculares que desconhece ou que exijam tratamento.

Em nenhum momento a sua identidade e os eventuais resultados dos exames não serão divulgados de maneira a permitir a sua identificação.

O (A) senhor(a) não receberá pagamentos ou auxílios por participar desta pesquisa mas, se for necessário será atendido no HCFMRP, pelos pesquisadores e membros da equipe (cujos contatos estão abaixo relacionados). Se ocorrer dano decorrente da participação da pesquisa você terá direito à indenização conforme as leis vigentes no país.

---

Você receberá uma via do presente TCLE, assinado e rubricado, em todas as páginas, pelo(a) senhor(a) e pelo pesquisador responsável. Caso tenha dúvidas éticas sobre a pesquisa e queira entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa utilize uma das seguintes formas de contato:

E-mail: cep@hcrp.usp.br  
Endereço: Hospital das Clínicas  
Bairro: CEP: 14048-900  
Telefone: (16)3602-2228  
CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
MONTE ALEGRE  
UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO

---

Nome do Pesquisador	Assinatura do Pesquisador	Data
---------------------	---------------------------	------

---

Nome do Participante	Assinatura do Participante	Data
----------------------	----------------------------	------

Pesquisadores responsáveis:

Profs. Drs. Maria de Lourdes Veronese Rodrigues, Valdes Bollela, Jayter Silva de Paula, Afonso Dinis Costa Passos e João Marcello Fortes Furtado.

Professores da Universidade de São Paulo

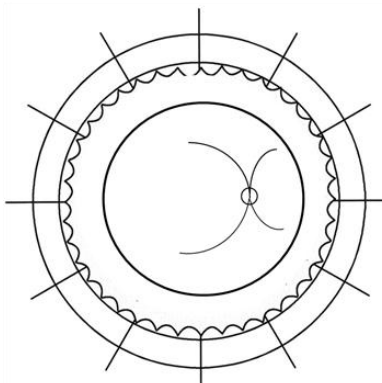
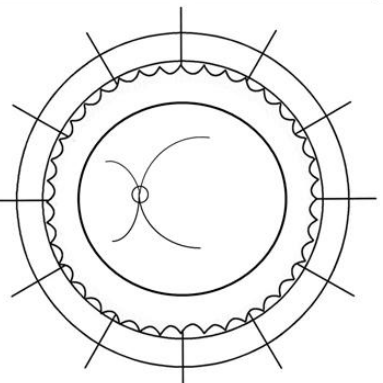
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Avenida Bandeirantes, 3900

CEP 14049-900

Se você tiver qualquer dúvida, sinta-se à vontade para nos contatar nos telefones: 16 3602-2426; 16 3602-2499 e email [mdlvrodr@fmrp.usp.br](mailto:mdlvrodr@fmrp.usp.br)

## APÊNDICE C - FORMULÁRIO DO EXAME OFTALMOLÓGICO

Nome:		No de ordem:	
Acuidade visual OD: S/C C/C		Acuidade visual OE: S/C C/C	
 <p>OD</p>		 <p>OS</p>	
<input type="checkbox"/> Sem Alterações 1- Cicatriz sem atividade (DD) 2- Lesão Exsudativa (DD) 3 - Outros (especificar):		<input type="checkbox"/> Sem Alterações 1 - Cicatriz sem atividade (DD) 2 - Lesão Exsudativa (DD) 3 - Outros (especificar):	
Examinador (Iniciais):		Data:	
Condução:			