

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

BÁRBARA REGINA VIEIRA

**Manifestações oculares e resultados visuais em sujeitos
com infecção aguda por *Toxoplasma gondii***

**RIBEIRÃO PRETO-SP
2024**

BÁRBARA REGINA VIEIRA

**Manifestações oculares e resultados visuais em sujeitos
com infecção aguda por *Toxoplasma gondii***

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Mestrado Profissional em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. João Marcello Fortes Furtado

Coorientadora: Profa. Dra. Justine Ruth Smith

RIBEIRÃO PRETO-SP

2024

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

Vieira, Bárbara Regina

Manifestações oculares e resultados visuais em sujeitos com infecção aguda por *Toxoplasma gondii*. / Bárbara Regina Vieira; orientador João Marcello Fortes Furtado; coorientadora Justine Ruth Smith - Ribeirão Preto, 2024.

64f.: 4il.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Mestrado Profissional em Medicina. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2024.

1. Toxoplasmose ocular. 2. Infecção aguda. 3. Uveíte.
4. *Toxoplasma gondii*.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Aluna: Bárbara Regina Vieira

Título: Manifestações oculares e resultados visuais em sujeitos com infecção aguda por *Toxoplasma gondii*.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Mestrado Profissional em Medicina.

Aprovado em: ____ / ____ / ____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Assinatura: _____

Dedicatória

À minha família amada.

Agradecimentos

Agradeço primeiro a Deus, pela família amada que me deu, pelo privilégio de exercer a profissão dos meus sonhos, e por colocar em meu caminho pessoas inspiradoras.

À minha família, Eric, Luciana, Marcos, Bruno, Cristiane e Eliana, pelo amor e apoio.

Ao Prof. Dr. João Marcello Fortes Furtado, meu orientador, pela orientação, por quase uma década de ensinamentos, correções, pelo exemplo de ética, dedicação e excelência em Oftalmologia. É uma honra ser sua aluna!

À Profa. Dra. Justine Ruth Smith, pela coorientação e pela contribuição com o projeto com sua enorme sabedoria.

Ao Dr. Denny Marcos Garcia, pela enorme contribuição com o projeto com a realização da análise estatística e pela imensa paciência em solucionar minhas dúvidas.

Ao Dr. Rafael De Angelis e à Dra. Renata Moreto, por serem inspiração diária e por tão gentilmente compartilharem todo seu conhecimento de forma tão leve e divertida.

À Prof. Dra. Maria de Lourdes Veronese Rodrigues, por ser fascinante e me ajudar a ficar encantada com a Oftalmologia e escolher esse caminho.

Às Dra Sigrid Arruda e Dra Milena Simões, por me ensinarem oftalmologia quando ainda era uma aluna de graduação e por me darem a oportunidade de participar de seus projetos e mais tarde ter o privilégio de continuá-los.

Aos meus colegas de residência, pelo companheirismo e pela ajuda no projeto.

Às amigas Lucélia, Alessandra, Cheila, Claudia e Patrícia, pela imensa ajuda com os exames e cuidados com os pacientes.

Aos pacientes do Ambulatório de Uveítes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, que participaram deste estudo e contribuíram com minha formação profissional.

A todos que, direta ou indiretamente, colaboraram para a realização deste estudo.

Ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, pela utilização das instalações e aparelhos do Ambulatório de Oftalmologia.

Apoio Financeiro

O presente estudo foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES).

O presente estudo foi realizado também com apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). (Proc. nº 400167/2016).

Epígrafe

Educar-se é impregnar de sentido cada momento da
vida, cada ato cotidiano.

Paulo Freire

Resumo

Vieira BR. **Manifestações oculares e resultados visuais em sujeitos com infecção aguda por *Toxoplasma gondii***. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2024.

Trata-se de uma série de casos prospectiva, na qual foram descritas as manifestações oculares e os resultados visuais em sujeitos com infecção aguda por *Toxoplasma gondii* (sorologia IgM e IgG positivas para *T. gondii*) com sinais clínicos sugestivos de uveíte por toxoplasmose. Foram incluídos no estudo indivíduos voluntários, acima de 18 anos, com o perfil citado acima, seguidos no Serviço de Uveítes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, entre abril de 2015 e julho de 2023. Foi aferida a acuidade visual de todos os participantes, que foram também examinados em lâmpada de fenda e por oftalmoscopia indireta, e as lesões encontradas foram descritas em número, tamanho, localização e lateralidade, assim como as demais variáveis como gênero, faixa etária, cor da pele autodeclarada, forma de apresentação, reativações, complicações e tratamento foram registradas. Foram recrutados 51 participantes (n=62 olhos). Quarenta e sete (92,2%) sujeitos apresentaram a forma primária da doença e quatro (7,8%) a forma ativa recorrente. Quarenta e um (80,4%) participantes manifestaram a forma típica da doença enquanto dez (19,6%) a forma atípica. A maioria dos olhos apresentou uma lesão retiniana (n=43; 69,4%), 15 apresentaram entre duas e quatro lesões (24,2%), um apresentou cinco lesões (1,6%). Em um olho observou-se uveíte anterior sem lesão retiniana (1,6%), e em dois olhos não foi possível avaliar fundoscopia por opacidade de meios (3,2%). As lesões maculares foram detectadas em 19 olhos (30,6%), periféricas em 21 (33,9%), 12 acometiam o polo posterior do olho sem acometer mácula (19,4%), e sete acometiam polo posterior e periferia ao mesmo tempo (11,3%). Ao final do período de seguimento, 18 olhos (29,0%) possuíam acuidade visual igual ou melhor do que 20/40, 21 (33,9%) acuidade visual entre 20/50 e 20/200 e 23 (37,1%) acuidade visual igual ou pior do que 20/200. Concluiu-se que a toxoplasmose ocular aguda, cuja lesão acometa a região macular (Odds ratio [OR] 33.50; p=0.0042) e a presença de complicações (OR 28.99; p=0.0014), são fatores de risco para pior desfecho visual (acuidade visual menor do que 20/200).

Palavras-chave: Toxoplasmose ocular. Infecção aguda. Uveíte. *Toxoplasma gondii*.

Abstract

Vieira BR. **Ocular manifestations and visual outcomes in subjects with acute *Toxoplasma gondii* infection.** Dissertation (Master's Degree) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2024.

This is a prospective case series, in which ocular manifestations and visual outcomes were described in subjects with acute *Toxoplasma gondii* infection (positive IgM and IgG serology for *T. gondii*) and clinical signs suggestive of uveitis caused by toxoplasmosis. Voluntary individuals, over 18 years old, with the profile mentioned above, followed in the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo Uveitis Sector between April 2015 and July 2023, were included. They had their visual acuity tested and were examined using a slit lamp, and by indirect ophthalmoscopy, and had the lesions described in number, size, location and laterality and other variables such as gender, age group, self-declared skin color, form of presentation, reactivations, complications and treatment were recorded. Fifty-one participants (n=62 eyes) were recruited. Forty-seven (92.2%) subjects presented the primary form of the disease and four (7.8%) individuals presented the recurrent active form. Forty-one (80.4%) participants had a typical presentation of the disease while ten (19.6%) had an atypical presentation. The majority of eyes had one retinal lesion (n=43; 69.4%), 15 had between 2 and 4 lesions (24.2%), one had 5 lesions (1.6%), one eye had anterior uveitis without retinal lesion (1.6%), and in two eyes it was not possible to evaluate funduscopy due to media opacity (3.2%). Macular lesions were present in 19 eyes (30.6%), peripheral in 21 (33.9%), 12 affected the posterior pole of the eye without affecting the macula (19.4%), and 7 affected the posterior pole and periphery at the same time (11.3%). At the end of the follow-up period, 18 eyes (29.0%) had visual acuity equal to or better than 20/40, 21 (33.9%) had visual acuity between 20/50 and 20/200 and 23 (37.1%) had visual acuity equal to or worse than 20/200. It was concluded that acute ocular toxoplasmosis whose lesion affects the macular region (OR 33.50; p-value 0.0042) and the presence of complications (Odds ratio [OR] 28.99; p-value 0.0014) are risk factors for worse visual outcome (visual acuity worse than 20/200).

Keywords: Ocular toxoplasmosis. Acute infection. Uveitis, *Toxoplasma gondii*.

Lista de Figuras

Figura 1 -	Lesão retiniana única, esbranquiçada, de bordas mal definidas, exsudativa, em olho direito, representando lesão ativa de toxoplasmose ocular.....	22
Figura 2 -	Lesão retiniana ativa exsudativa adjacente a lesões cicatrizadas, uma hiperpigmentada e uma hipopigmentada, em olho direito	23
Figura 3 -	Lesões retinianas esbranquiçadas, de bordas mal definidas, exsudativas, extensas em olhos direito e esquerdo do mesmo participante, representando lesões ativas de toxoplasmose ocular bilaterais	24
Figura 4 -	Lesão retiniana única, esbranquiçada, de bordas mal definidas, exsudativa em olho direito, representando lesão ativa de toxoplasmose ocular.....	31

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Características dos participantes (n=51).....	35
Tabela 2 -	Número, tamanho, e localização das lesões retinianas e achados de segmento posterior na apresentação (n=62 olhos).....	37
Tabela 3 -	Acuidade visual, inicial e final, dos olhos com sinais de toxoplasmose ocular (n=62 olhos).....	38
Tabela 4 -	Razão de chances dos fatores clínicos e demográficos em relação à pior acuidade visual final (59 olhos).....	39
Tabela 5 -	Complicações associadas à toxoplasmose ocular (n=62 olhos)	40
Tabela 6 -	Reativações, número de episódios e lateralidade (n=51 participantes).....	41
Tabela 7 -	Reativações, número de episódios (n=62 olhos)	41
Tabela 8 -	Sumário de dados dos estudos sobre toxoplasmose ocular que envolvem casos de infecção aguda	49

Lista de Siglas e Abreviaturas

AUC-	Área sob a curva
CID-11-	Código Internacional de Doenças
CP-	Clindamicina e Pirimetamina
DALYs-	<i>Disability-adjusted life years</i>
DD-	Diâmetro de disco
HCFMRP-USP-	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
HIV-	Vírus da Imunodeficiência Humana
IC95%-	Intervalo de confiança de 95%
IgG-	Imunoglobulina G
IgM-	Imunoglobulina M
Inf-	Limite inferior
OCT-	Tomografia de coerência óptica
OR-	<i>Odds ratio</i>
SP-	Sulfadiazina e Pirimetamina
ST-	Sulfametoxazol e Trimetoprima
SUN-	<i>Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group</i>
Sup-	Limite superior
<i>T. gondii-</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
VDRL-	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	20
2. OBJETIVOS	26
3. MATERIAL E MÉTODOS	28
3.1. Aspectos éticos.....	29
3.2. Desenho do estudo.....	29
3.3. População do estudo	29
3.3.1. Critérios de inclusão	30
3.4. Métodos de avaliação	30
3.5. Análise estatística	33
4. RESULTADOS.....	34
5. DISCUSSÃO	43
6. CONCLUSÕES	52
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
8. ANEXO.....	57
9. APÊNDICE.....	62

1- Introdução

A toxoplasmose é uma doença transmitida pelo parasita *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), um parasita intracelular, que pode apresentar-se nas formas congênita ou adquirida.¹ Na forma adquirida, a transmissão ocorre por meio da ingestão de água, frutas ou verduras contaminadas com os oocistos, ou de carne crua ou mal passada contendo cistos do parasita. Na forma congênita, a transmissão acontece quando a primoinfecção ocorre, normalmente, durante a gravidez.¹

A infecção sistêmica pelo parasita é, geralmente, assintomática e autolimitada.² Na forma aguda, ela pode cursar com febre, adenomegalia, mialgia, cefaleia, e raramente acomete os olhos.³ O acometimento ocular poder ocorrer em qualquer momento da infecção, no entanto, na maioria dos casos, as lesões oculares ocorrem tardiamente, anos após a infecção.³ A doença ocular é considerada a manifestação crônica mais comum da toxoplasmose, inclusive podendo ser recorrente.²

A toxoplasmose ocular é a causa mais comum de uveíte posterior no Brasil e umas das principais causas de cegueira infantil na América Latina.⁴ A soroprevalência de toxoplasmose é muito variável entre países, estima-se que afete 9% da população adulta dos Estados Unidos podendo passar de 90% em Erechim, no sul do Brasil.¹ Em estudo realizado em Cássia dos Coqueiros (São Paulo), De Angelis et al.⁵ observaram soroprevalência da doença de 63,7%, e 5,8% dos participantes do estudo apresentaram lesões sugestivas de toxoplasmose ocular. Nesse mesmo estudo, classe social baixa foi identificada como fator de risco para toxoplasmose ocular.

Os achados clássicos da toxoplasmose ocular são lesões unilaterais esbranquiçadas que representam retinocoroidite e, frequentemente, são acompanhadas de vitreíte ou vasculite.^{6,7} (Figura 1). Muitas vezes, essas lesões estão localizadas adjacentes a outras lesões pigmentadas já cicatrizadas^{6,7} (Figura 2).

Figura 1 - Lesão retiniana única, esbranquiçada, de bordas mal definidas, exsudativa, em olho direito, representando lesão ativa de toxoplasmose ocular



Fonte: Foto do arquivo do Setor de Uveítes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) da Universidade de São Paulo (USP) (2021).

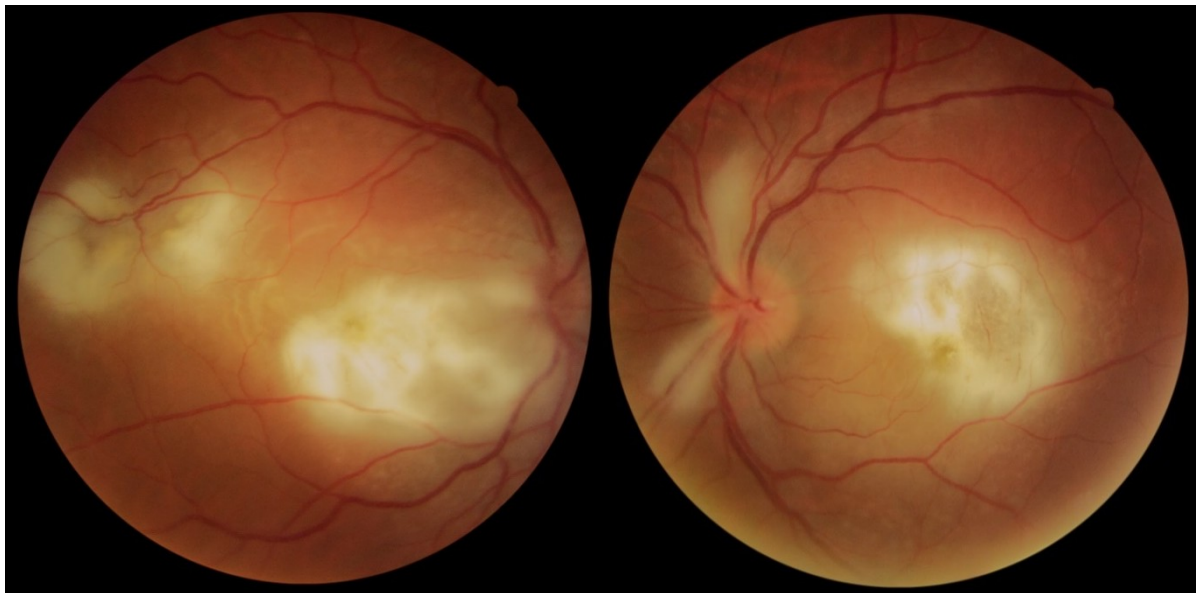
Figura 2 - Lesão retiniana ativa exsudativa adjacente a lesões cicatrizadas, uma hiperpigmentada e uma hipopigmentada, em olho direito



Fonte: Foto do arquivo do Setor de Uveítes do Hospital das Clínicas da FMRP USP (2023).

Os sintomas referidos podem ser baixa de acuidade visual, dor ocular e moscas volantes.⁶ Já as manifestações oculares da forma atípica da doença geralmente envolvem lesões múltiplas, extensas e bilaterais, descolamento seroso de retina, oclusões vasculares retinianas, entre outras^{6,7} (Figura 3).

Figura 3 - Lesões retinianas esbranquiçadas, de bordas mal definidas, exsudativas, extensas em olhos direito e esquerdo do mesmo participante, representando lesões ativas de toxoplasmose ocular bilaterais



Fonte: Foto do arquivo do Setor de Uveítes do Hospital das Clínicas da FMRP USP (2017).

A forma atípica da doença pode se apresentar até mesmo com uveíte ativa, sem lesão retiniana, por exemplo, com uveíte anterior, com reação de câmara anterior, sem lesões visíveis ao mapeamento retiniano.⁷

Apesar de as manifestações oculares associadas à infecção aguda serem infrequentes, Ajamil-Rodanes et al.⁸ relataram que as lesões afetam mais frequentemente a região macular ou central da visão, com maior potencial de evolução para cegueira (acuidade visual pior do que 20/400).

O presente estudo visou descrever os achados oculares de pacientes com evidência sorológica de infecção aguda pelo *T. gondii*, para melhor compreender a relação entre infecção aguda pelo parasita e a forma ocular da doença apresentada, e avaliar os resultados visuais e complicações associadas à infecção aguda por este parasita, além dos fatores de risco associados ao pior desfecho visual.

A identificação de um perfil de doença mais agressiva neste grupo poderia gerar recomendações de seguimento mais frequente e mudanças na conduta terapêutica.

Na fase aguda ou recente da infecção, observa-se um perfil sorológico que se caracteriza pela presença de Imunoglobulinas M (IgM) e G (IgG). A IgM mostra altos níveis nesta fase, e a IgG, níveis mais baixos, com baixa afinidade ou avides.¹⁰ Com a evolução da infecção, há uma transição no perfil sorológico, os níveis de IgG aumentam, a avides desses anticorpos aumenta, e os níveis de IgM caem. Por fim, é estabelecido o perfil de infecção latente ou crônica, no qual há níveis baixos de IgG, com alta avides, e ausência de anticorpos IgM.¹⁰

Essas transições ocorrem de maneira lenta, ao longo de semanas ou meses, e podem se prolongar mais ainda em pacientes imunocomprometidos, ou seja, é possível encontrar anticorpos IgM muitos meses após a infecção aguda. Em geral, quando são encontrados nesses casos, os níveis são significativamente mais baixos do que na fase aguda de infecção.¹⁰ Sendo assim, a detecção de anticorpos IgM não significa necessariamente infecção ativa, mas é a marca de um contato recente.¹⁰

A toxoplasmose ocular é uma doença com alta prevalência e a diminuição da acuidade visual resultante desses quadros influencia diretamente no aumento da morbidade e piora da qualidade de vida dos indivíduos afetados. Como descrito por Havelaar et al., nos Países Baixos, os anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs - *disability-adjusted life years*) para toxoplasmose congênita combinada com toxoplasmose adquirida pós-natal foi de impressionantes 2400 DALYs, número muito parecido com o da tuberculose naqueles países.¹

2. Objetivos

Foram objetivos deste estudo, descrever as manifestações oculares, os resultados visuais e fatores de risco associados com pior desfecho visual em sujeitos com infecção aguda por *T. gondii*.

3. Material e Métodos

3.1 Considerações éticas

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), Parecer nº 46015415.2.0000.5440 (Anexo).

3.2 Desenho do estudo

Trata-se de uma série de casos prospectiva. Os sujeitos foram seguidos e tratados conforme rotina do serviço. A presente pesquisa é derivada do estudo *Clinical manifestations and visual outcomes associated with ocular toxoplasmosis in a Brazilian population*, o qual constituiu a Dissertação de Mestrado de Arruda.⁹ Nele, a autora descreve as manifestações oculares e desfechos visuais encontrados em um grupo de 262 pacientes (344 olhos) com toxoplasmose ocular atendidos no Serviço de Uveítes do HCFMRP-USP, durante 34 meses (abril de 2015 a julho de 2017). Uma das conclusões foi que a forma atípica da doença ocular por toxoplasmose está relacionada a prejuízo visual grave. Neste estudo foram incluídos os indivíduos já catalogados por Arruda, que se encaixavam nos critérios de inclusão da presente amostra. Além disso, ainda foram recrutados participantes no período de julho de 2017 a julho de 2023.

3.3 População do estudo

Indivíduos atendidos no Serviço de Uveítes do Ambulatório de Oftalmologia do HCFMRP-USP, entre abril de 2015 e julho de 2023, com evidências sorológicas de infecção aguda por *T. gondii* (IgM e IgG positivas) e sinais clínicos sugestivos de uveíte por toxoplasmose foram convidados a participar do estudo e incluídos após aplicação e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice).

3.3.1 Critérios de inclusão

- Indivíduos acima de 18 anos de idade, voluntários;
- Evidência sorológica de infecção aguda por *T. gondii* (sorologia IgM e IgG positiva para *T. gondii*);
- Sinais clínicos sugestivos de uveíte por toxoplasmose.

3.4 Métodos de avaliação

Foi aferida a acuidade visual de todos os participantes, que também foram examinados em lâmpada de fenda para avaliar o segmento anterior, e por oftalmoscopia indireta, para mapeamento retiniano, em todas as visitas. Também foram realizadas retinografias coloridas para registro fotográfico das lesões, bem como tomografia de coerência óptica (OCT), e angiofluoresceinografia, quando indicadas. Além disso, foi registrado o tratamento proposto, as complicações e os episódios de reativações, quando ocorreram.

Em relação ao tratamento proposto, seguiu-se o protocolo do serviço, no qual a primeira opção é a prescrição de Sulfametoxazol 800 mg + Trimetoprima 160 mg, um comprimido de 12 em 12 horas, via oral, até a resolução do quadro, podendo ser associado a corticoide tópico ou via oral. Como segunda opção, pode ser prescrito Sulfadiazina 500 mg, dois comprimidos de seis em seis horas por 40 dias, associado à Pirimetamina 25 mg, um comprimido por dia por 40 dias, e Ácido Folínico 7,5 mg, um comprimido por dia por 40 dias.

Quanto às complicações, também foram realizados os tratamentos pertinentes. As lesões de retinocoroidite foram classificadas por quantidade, tamanho, localização e lateralidade, e um especialista em uveíte fez o diagnóstico clínico da doença; lesões ativas caracterizam-se pelo aspecto esbranquiçado, com bordas mal definidas, associadas ou não à vitreíte^{6,7} (Figura 4).

Figura 4 - Lesão retiniana única, esbranquiçada, de bordas mal definidas, exsudativa em olho direito, representando lesão ativa de toxoplasmose ocular



Fonte: Foto do arquivo do Setor de Uveítes do Hospital das Clínicas da FMRP USP (2018).

Em relação ao tamanho, as lesões foram classificadas em duas categorias: menor que um diâmetro de disco óptico (<1DD) ou maior que um diâmetro de disco óptico (>1DD), e quando havia mais de uma lesão, sempre era considerada a maior para classificação. Quanto à localização das lesões foram utilizadas as seguintes variáveis: periferia, macular, polo posterior (não-macular), polo posterior e periferia, e ausência de lesão.

As formas da toxoplasmose ocular foram classificadas em: forma primária, quando os participantes manifestaram o primeiro episódio de inflamação intraocular sem sinais de cicatriz retiniana prévia em qualquer olho, sugestiva de uveíte por toxoplasmose, e forma ativa recorrente, aqueles com lesão ativa quando incluídos no estudo, porém já com cicatriz retiniana, sem sinais de atividade, sugestiva de uveíte por toxoplasmose.

Quanto à apresentação clínica, foi considerada típica quando o participante apresentava lesões unilaterais esbranquiçadas, de até 10 diâmetros de disco óptico

(10 DD), ou inflamação intraocular com impossibilidade de avaliar fundo de olho por opacidade de meios; e foram considerados atípicos os quadros com uveíte ativa na ausência de lesão retiniana, lesões ativas múltiplas (uni ou bilateral) e lesões extensas (>10 DD).

A melhor acuidade visual, inicial e final, foi classificada em três categorias, seguindo a classificação utilizada pelo Grupo de Padronização de Nomenclatura em Uveíte (*Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group - SUN*): igual ou melhor do que 20/40, entre 20/50 e 20/200, e igual ou pior do que 20/200.¹¹

A 11ª revisão do Código Internacional de Doenças (CID-11) da Organização Mundial de Saúde, publicada em 2023, classifica a acuidade visual em cinco categorias, para definir a severidade da deficiência visual: igual ou melhor do que 20/40 (sem deficiência visual), entre 20/40 e 20/70 (deficiência visual leve), entre 20/70 e 20/200 (deficiência visual moderada), entre 20/200 e 20/400 (deficiência visual grave) e pior que 20/400 (cegueira legal).¹² Assim, fazendo um paralelo entre as duas classificações, SUN e CID-11, para melhor compreensão da gravidade do acometimento ocular e seqüela visual, na classificação do Grupo SUN, as deficiências visuais leve e moderada ficam unidas em um grupo, e a deficiência visual grave e cegueira legal em outro grupo.

Para os diagnósticos diferenciais, foram solicitados alguns exames de triagem infecciosa, como por exemplo, para sífilis e para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), para a maioria dos participantes.

As variáveis estudadas foram descritas detalhando-se: gênero, idade, cor da pele autodeclarada, olho acometido, número, tamanho, localização e lateralidade das lesões, forma de apresentação (típica ou atípica), número de episódios de reativações, complicações, tratamento utilizado e acuidade visual inicial e final.

3.5 Análise estatística

Os dados foram apresentados por frequência e percentual. A comparação da acuidade visual inicial e final foi realizada por meio do teste de McNemar-Bowker. A regressão nominal logística foi aplicada para investigar o *odds ratio* (OR) dos fatores clínicos e demográficos quanto à pior acuidade visual final. Todos os procedimentos foram realizados por meio do *Software* estatístico JMP SAS v. 17 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Adotou-se nível de significância de 5%.

4. Resultados

Dos 51 sujeitos recrutados, 28 eram mulheres (54,9%) e 23 homens (45,1%); 44 tinham entre 18 e 64 anos (86,3%) e sete, 65 anos ou mais (13,7%); 38 (74,5%) se autodeclararam de cor branca, 12 (23,5%) de cor parda e um de cor preta (2,0%). Quarenta e sete (92,2%) apresentaram a forma primária da doença, enquanto quatro (7,8%) a forma ativa recorrente. Quarenta e um (80,4%) indivíduos tinham a forma típica da doença enquanto que dez (19,6%) a forma atípica. Quarenta e quatro (86,3%) participantes apresentavam doença unilateral enquanto que sete (13,7%) doença bilateral (Tabela 1).

Tabela 1 - Características dos participantes (n=51)

Variáveis	N (%)
Gênero:	
Mulheres	28 (54,9)
Homens	23 (45,1)
Idade (anos):	
18-64	44 (86,3)
≥65	7 (13,7)
Cor da pele autodeclarada:	
Branca	38 (74,5)
Parda	12 (23,5)
Preta	1 (2,0)
Forma da toxoplasmose ocular:	
Primária	47 (92,2)
Ativa recorrente	4 (7,8)
Apresentação clínica:	
Típica	41 (80,4)
Atípica	10 (19,6)
Lateralidade:	
Unilateral	44 (86,3)
Bilateral	7 (13,7)
Tratamento:	
Sulfametoxazol e Trimetoprima	40 (78,4)
Sulfadiazina e Pirimetamina	7 (13,7)
Combinado (clindamicina ou CP ou SP+ST)	4 (7,8)

CP= Clindamicina e Pirimetamina; **SP=** Sulfadiazina e Pirimetamina;
ST= Sulfametoxazol e Trimetoprima.

Dos 62 olhos avaliados, 43 apresentaram apenas uma lesão retiniana (69,4%), 15, entre duas e quatro lesões (24,2%), um apresentou cinco lesões (1,6%), um olho apresentou uveíte anterior sem lesão retiniana (1,6%), e em dois olhos foi impossível avaliar por opacidade de meios (3,2%).

Em relação à localização das lesões (da maior, quando havia mais de uma), 19 eram maculares (30,6%), 21 periféricas (33,9%), 12 acometiam o polo posterior do olho sem acometer a mácula (19,4%) e sete acometiam polo posterior e periferia ao mesmo tempo (11,3%). Ou seja, 38 olhos (74,5%) apresentavam lesões em polo posterior. Quanto ao tamanho (da maior, quando havia mais de uma), 54 (87,1%) lesões eram >1DD, enquanto apenas cinco (8,1%) lesões eram <1DD (Tabela 2).

Tabela 2 - Número, tamanho, e localização das lesões retinianas e achados de segmento posterior na apresentação (n=62 olhos)

Variáveis	N (%)
Número de lesões:	
1	43 (69,4)
2-4	15 (24,2)
≥5	1 (1,6)
Impossível avaliar	2 (3,2)
Ausência de lesão	1 (1,6)
Localização das lesões retinianas:	
Macular	19 (30,6)
Periférica	21 (33,9)
Polo posterior (não-macular)	12 (19,4)
Polo posterior e periférica	7 (11,3)
Impossível avaliar (opacidade de meios)	2 (3,2)
Ausência de lesão	1 (1,6)
Tamanho da maior lesão:	
>1 DD	54 (87,1)
≤1 DD	5 (8,1)
Impossível avaliar (opacidade de meios)	2 (3,2)
Ausência de lesão	1 (1,6)
Achados de segmento posterior*	
Lesões ativas	53 (85,5)
Vitreíte	32 (51,6)
Vasculite	7 (11,3)
Cicatriz retiniana	6 (9,7)
Papilite	2 (3,2)
Outros**	7 (11,3)
Sem achados	1 (1,6)

*Mais de um achado de segmento posterior pode estar presente por olho.

**Outros: edema macular, buraco macular e hemorragia retiniana.

DD= Diâmetro de disco.

Dos 62 olhos com sinais de uveíte por toxoplasmose, na apresentação do quadro, 14 (22,6%) possuíam acuidade visual igual ou melhor do que 20/40, 18

(29,0%) acuidade visual entre 20/50 e 20/200 e 30 (48,4%) acuidade visual igual ou pior do que 20/200. Ao final do período de seguimento, 18 olhos (29,0%) possuíam acuidade visual igual ou melhor do que 20/40, 21 (33,9%) acuidade visual entre 20/50 e 20/200, e 23 (37,1%) acuidade visual igual ou pior do que 20/200. Não houve diferença entre a acuidade visual inicial comparada à final ($p=0,27$) (Tabela 3).

Tabela 3 - Acuidade visual, inicial e final, dos olhos com sinais de toxoplasmose ocular (n=62 olhos)

Acuidade visual em olhos com sinais de toxoplasmose ocular (n=62 olhos)	Inicial N (%)	Final N (%)
$\geq 20/40$	14 (22,6)	18 (29,0)
$\leq 20/50$	18 (29,0)	21 (33,9)
$\leq 20/200$	30 (48,4)	23 (37,1)

Uma das análises realizadas foi a comparação da acuidade visual final em relação a gênero, idade, tamanho da lesão, número de lesões, localização da lesão, forma de apresentação da doença, reativações e complicações. Em oito itens não foram encontradas diferenças estatísticas (gênero, idade, tamanho da lesão, número de lesões, forma de apresentação da doença, reativações e localizações da lesão que não fossem maculares), porém constatou-se que a presença de complicações e a localização macular estão relacionadas com pior prognóstico visual (acuidade visual final $<20/200$) (Tabela 4). O modelo de regressão logística foi significativo ($p<0,0001$), acurácia de 77,9% e área sob a curva (AUC) de 0.91.

Tabela 4 - Razão de chances dos fatores clínicos e demográficos em relação à pior acuidade visual final (59 olhos)

Variáveis	OR	OR (IC 95%)		Valor de p
		Inf	Sup	
Gênero [M/F]	1,34	0,23	7,54	0,74
Idade [$\geq 65/18-64$]	2,17	0,11	39,73	0,60
Tamanho da maior lesão [$>1/<1$]	1,70	0,05	52,82	0,76
Número de lesões (*)	1,08	0,24	4,70	0,92
Localização [macular/periférica]	33,50	3,02	370,88	0,0042
Localização [polo posterior (não-macular)/periférica]	0,74	0,06	9,49	0,82
Localização [polo posterior e periferia/periférica]	2,33	0,11	48,31	0,58
Forma [atípica/típica]	3,15	0,24	40,28	0,38
Reativação [sim/não]	2,49	0,31	20,01	0,39
Complicação [sim/não]	28,99	3,69	227,51	0,0014

*Por unidade de variação no regressor.

IC95% = intervalo de confiança de 95% - **Inf** = limite inferior; **Sup** = limite superior.

OR = *Odds Ratio* (pior/melhor).

Houve três valores faltantes em “tamanho de lesão” e dois em “localização” e “número de lesões”, uma vez que foi impossível avaliar a fundoscopia em dois participantes por opacidade de meios e um indivíduo não apresentava lesão retiniana; dessa forma, apenas 59 olhos foram analisados.

Na vigência da admissão no estudo, sete olhos (7,3%) já apresentavam complicações, e ao longo do seguimento, mais 14 olhos (22,6%) apresentaram complicações, sendo que em alguns casos houve mais de uma complicação por olho avaliado. Ao final do estudo, 20 sujeitos (39,2%) apresentaram complicações oculares, sendo que apenas um deles apresentou complicação em ambos os olhos.

As complicações encontradas nos 21 olhos (33,9%) foram: membrana epirretiniana (nove olhos, 14,5%), descolamento de retina regmatogênico ou seroso (cinco olhos, 8,0%), hipertensão intraocular (cinco olhos, 8,0%, sendo bilateral em um paciente), opacidade vítrea persistente (dois olhos, 3,2%), buraco macular (dois olhos, 3,2%), descolamento de retina tracional (dois olhos, 3,2%), membrana neovascular subretiniana (um olho, 1,6%), rotura retiniana sem descolamento (um olho, 1,6%), oclusão de ramo de veia central da retina (um olho, 1,6%), glaucoma

(um olho, 1,6%), catarata (um olho, 1,6%) e proliferação fibrovascular (um olho, 1,6%) (Tabela 5).

Tabela 5 - Complicações associadas à toxoplasmose ocular (n=62 olhos)

Complicações*	N (%)
Sem complicações	41 (66,2)
Membrana epirretiniana	9 (14,5)
Descolamento de retina seroso ou regmatogênico	5 (8,0)
Hipertensão intraocular	5 (8,0)
Opacidade vítrea persistente	2 (3,2)
Buraco macular	2 (3,2)
Descolamento de retina tracional	2 (3,2)
Membrana neovascular subretiniana	1 (1,6)
Rotura retiniana sem descolamento	1 (1,6)
Oclusão de ramo de veia central da retina	1 (1,6)
Glaucoma	1 (1,6)
Catarata	1 (1,6)
Proliferação fibrovascular	1 (1,6)

*Mais de uma complicação por olho pode estar presente.

Quatorze participantes (27,4%; 16 olhos) apresentaram pelo menos um episódio de reativação da doença ao longo do período de seguimento, sendo que dois deles (3,9%) apresentaram reativação em ambos os olhos concomitantemente. Dentre esses 14 indivíduos, um sujeito apresentou reativação no olho que apresentava cicatriz na vigência da admissão. Dois participantes apresentaram dois episódios de reativação cada (3,9%) e um indivíduo apresentou três episódios de reativação (1,9%). O sujeito que apresentou três episódios de reativações é portador do HIV, tinha má adesão ao tratamento com terapia antirretroviral (TARV), níveis baixos de linfócitos CD4 e má adesão ao tratamento da toxoplasmose ocular também (Tabelas 6 e 7).

Dos 15 olhos que tiveram reativação no mesmo olho que apresentava lesão ativa à inclusão no estudo, 12 apresentaram nova lesão ativa adjacente à lesão antiga já cicatrizada, e três reativação longe da lesão antiga.

Tabela 6 - Reativações, número de episódios e lateralidade (n=51 participantes)

Reativações	N (%)
Sem reativações	37 (72,6)
Com reativações	14 (27,4)
Número de episódios de reativação:	
1	11 (78,6)
2	2 (14,3)
3	1 (7,1)
Lateralidade da reativação:	
Unilateral	12 (77,8)
Bilateral	2 (22,2)

Tabela 7 - Reativações, número de episódios (n=62 olhos)

Reativações	N (%)
Sem reativações	46 (74,2)
Com reativações	16 (25,8)
Número de episódios de reativação:	
1	13 (81,2)
2	2 (12,5)
3	1 (6,3)

Em relação aos diagnósticos diferenciais, foram solicitados exames de triagem infecciosa para a maioria dos participantes. O teste para detecção de infecção por HIV foi realizado em todos os indivíduos (100%). Quarenta e seis (90,2%) sujeitos não apresentaram infecção pelo HIV e cinco (9,8%) coinfeção pelo

HIV. Dentre estes cinco indivíduos, três já tinham o diagnóstico e tratavam adequadamente há anos; um deles havia recebido o diagnóstico de HIV dois meses antes do diagnóstico de infecção aguda pelo *T. gondii* e o outro participante recebeu o diagnóstico de infecção por HIV e por *T. gondii* concomitantemente.

Quarenta e seis participantes (90,2%) realizaram investigação para infecção por sífilis, e dentre eles, dois tiveram VDRL (do inglês Venereal Disease Research Laboratory) reagente, porém havia história de tratamento prévio para sífilis, e o quadro clínico naquele momento era sugestivo de toxoplasmose ocular, portanto não foi aventada a hipótese de sífilis ocular e nem realizado tratamento. Apenas cinco sujeitos não realizaram investigação para infecção por sífilis. Três participantes referiram sintomas e sinais como febre, mialgia, cefaleia, artralgia, mal estar e linfadenomegalia, associados ao quadro ocular. Quanto aos exames complementares de imagem, 44 participantes (86,3%) realizaram retinografia colorida para registro das lesões; trinta e seis (70,6%) OCT e quatro (7,8%) angiofluoresceinografia.

5. Discussão

O acometimento ocular na infecção aguda pelo *T. gondii* é pouco frequente, ocorrendo em até 10% dos casos.¹³ Assim, o perfil do participante selecionado para o estudo é incomum quando comparado à maioria dos pacientes atendidos no Ambulatório de Uveítes do HCFMRP-USP, os quais apresentam evidência sorológica de infecção crônica pelo *T. gondii* (IgG positiva e IgM negativa). Para que o maior número possível de participantes fosse incluído no estudo, foram utilizados os da amostra do estudo de Arruda et al.² (que se encaixavam nos critérios de inclusão do presente estudo), cujos dados já haviam sido coletados no período de abril de 2015 a julho de 2017, e por meio de constantes buscas no Ambulatório de Uveítes, foram selecionados mais alguns indivíduos atendidos no período de julho de 2017 a julho de 2023, obtendo-se maior número amostral.

Há poucos estudos na literatura sobre este tema específico e muitos dos que foram encontrados não possuíam dados aprofundados dos participantes para que comparações pudessem ser realizadas. Alguns autores avaliaram, predominantemente, participantes com perfil sorológico de infecção crônica, mas realizaram breves análises dos indivíduos com perfil de infecção aguda, quando presentes tais sujeitos na amostra.

Na fase aguda ou recente da infecção pelo *T. gondii* são produzidos altos níveis de IgM e baixos níveis de IgG, e com o passar do tempo, os níveis de IgM caem e de IgG aumentam.¹⁰ Isso ocorre de maneira lenta, sendo possível encontrar anticorpos IgM muitos meses após a infecção aguda, especialmente em algumas situações, como em indivíduos imunocomprometidos.¹⁰

Ainda que possua tais limitações, a realização da sorologia para pesquisa dos anticorpos contra o *T. gondii* é importante para o diagnóstico da uveíte por toxoplasmose. No HCFMRP-USP é utilizado o método de ELISA para realização de sorologia para *T. gondii*.

Em relação à localização das lesões retinianas e acuidade visual final, Ajamil-Rodanes et al.⁸ encontraram, em 37 indivíduos, evidência sorológica de infecção aguda para toxoplasmose (IgM positiva para *T. gondii*). Dentre esses, observaram que 51% apresentavam lesões em polo posterior, e 32% lesões especificamente maculares, muito semelhante ao dado encontrado em nosso estudo. Bosch-Driessen et al,¹⁴ notaram que dentre os 19 olhos de participantes com infecção aguda

estudados, quatro (21%) apresentaram lesão especificamente macular, e nove olhos (47,4%) lesões em polo posterior, em comparação com 38 olhos (74,5%) no presente estudo. Constatou-se, neste estudo, que lesões retinianas extensas (foi considerado o corte >3 DD) eram mais comuns em sujeitos com infecção aguda pelo *T. gondii*, comparados àqueles com infecção crônica, e que o desfecho visual foi pior no grupo com infecção aguda, em relação aos indivíduos nos quais não foi possível identificar o momento da infecção, e seis dos 17 participantes (35%) evoluíram para cegueira legal ao final do seguimento.¹⁴ Kohler et al.¹⁵, descreveram quatro casos de infecção aguda por *T. gondii* após ingestão de carne de caça mal passada. Todos os indivíduos apresentaram sorologia IgM positiva. Pela descrição, todos os participantes apresentavam lesões centrais, 75% delas poupando mácula e 25% acometendo mácula, sendo que a acuidade visual final do indivíduo com lesão macular era de 20/400. A acuidade visual média inicial e final foi de 20/50, porém analisando individualmente, um dos sujeitos apresentou acuidade visual final igual a 20/400. Gómez-Marín et al.¹⁶ observaram que dos dez pacientes do grupo com a forma primária de toxoplasmose ocular, três olhos apresentavam lesão macular, inclusive acometendo ambos os olhos de um paciente, e com acuidade visual final pior 20/200 em todos. Um desses pacientes apresentava sorologia IgM positiva, porém não havia informação de qual paciente seria. Além disso, no estudo de Ajamil-Rodanes et al.⁸ foi realizada comparação no grupo com evidência sorológica de infecção crônica (IgG positiva e IgM negativa, 69 indivíduos), constatando-se que os indivíduos com infecção aguda eram significativamente mais velhos, mais propensos a apresentar lesões em mácula e a evoluir com descolamento de retina regmatogênico. Nesse estudo, foi aventada a hipótese de ocorrência de parasitemia nos pacientes com perfil sorológico de fase aguda da infecção (IgM positiva), e pelo fato de a mácula possuir um suprimento sanguíneo proporcionalmente maior em relação às outras regiões da retina, haveria maior chance da lesão retiniana ocorrer em região macular nos casos de infecção aguda pelo *T. gondii*.⁸ Tal hipótese é muito interessante e compatível com o alto número de lesões maculares encontradas nos olhos da presente amostra (30,6%), e até mesmo com o altíssimo número de lesões que acometiam o polo posterior (74,5%), ou seja, mais próximas à mácula do que as lesões periféricas (33,9%).

Quanto às recorrências, constatou-se que dezesseis olhos (25,8%) apresentaram pelo menos um episódio de reativação da doença ao longo dos 99 meses de realização do estudo, com média de 19,9 meses para a recorrência. Em comparação ao estudo de Ajamil-Rodanes et al.⁸, em que foi encontrada taxa de reativação de 16% no período de 88 meses de ocorrência do estudo, com média de recorrência de 4,34 anos (52,08 meses).

Em relação a complicações oculares, na presente amostra, vinte participantes (39,2%) apresentaram complicações oculares, considerado número expressivo. No estudo de Ajamil-Rodanes et al.⁸, a taxa de complicações oculares foi de 24%, porém não houve diferença estatística entre os grupos com infecção aguda e infecção crônica. Bosch-Driessen et al.¹⁴ detectaram taxa de complicação de 71%, sendo que as complicações ocorreram mais frequentemente no grupo com infecção aguda do que no grupo com infecção crônica (46%). No estudo de Kohler et al.¹⁵, 50% dos participantes apresentaram complicações como membrana epirretiniana, edema macular cistoide, tração vitreoretiniana e neovasos. Neste estudo observou-se que a presença de complicações oculares foi fator de risco para desfecho visual ruim (acuidade visual menor do que 20/200). Arruda et al.² avaliaram 262 pacientes (344 olhos), dos quais 242 (92,4%) apresentavam evidência sorológica de infecção crônica, e 20 (7,6%) evidência sorológica de infecção aguda, a presença de complicações também foi fator de risco importante para pior desfecho visual, o que, conseqüentemente, gera maior morbidade para o paciente.

Quanto à forma da toxoplasmose ocular, no presente estudo, 47 sujeitos (92,2%) manifestaram a forma primária e em quatro (7,8%) observou-se lesão ativa em um olho e uma cicatriz no olho contralateral (forma ativa recorrente). Um desses quatro indivíduos era portador de HIV e os outros três não possuíam nenhuma imunodeficiência conhecida. Acredita-se que esses sujeitos possam ter tido a infecção aguda pelo *T. gondii* poucos meses antes da admissão, tiveram acometimento ocular em um olho, porém o quadro foi autolimitado, oligo ou assintomático, resolvido sem intervenção. Logo em seguida houve acometimento do olho contralateral, porém com mais sintomas, que motivaram a procura do atendimento médico, constatando-se uma lesão ativa em um olho e uma cicatriz no olho contralateral, apesar da IgM ainda positiva. No estudo de Ajamil-Rodanes et

al.⁸, um participante (3%) com sorologia IgM positiva apresentou-se com lesão ativa em um olho; e no mesmo olho, porém em localização diferente, também apresentava uma cicatriz. O sujeito em questão era imunossuprimido. Bosch-Driessen et al.¹⁴ relataram que 14 (82%) participantes tinham a forma primária da doença ocular. Ongkosuwito et al.¹⁷ referiram que dentre os 42 indivíduos com a forma ativa recorrente, apenas um (2%) apresentava perfil sorológico de infecção recentemente adquirida, e dentre os 22 sujeitos com toxoplasmose ocular primária (lesão ativa, sem sinais de cicatriz) foi encontrado perfil sorológico compatível com infecção recentemente adquirida em onze deles (50%). Os autores concluíram que os participantes com a forma primária e com perfil sorológico de infecção recentemente adquirida eram mais velhos do que aqueles com perfil de infecção crônica. Gómez-Marín et al.¹⁶ avaliaram 28 sujeitos, divididos em três grupos: dez no grupo da forma primária (1), sete no grupo da forma ativa recorrente (2) e onze no grupo de infecção crônica sem uveíte ativa (3), encontrando perfil sorológico de infecção aguda (IgM positiva) em um indivíduo no grupo 1, e em um sujeito no grupo 2, mostrando que esse perfil sorológico pode ser detectado mesmo em reativações, assim como visto em quatro participantes da presente amostra.

Sabe-se que o nível de IgM contra o *T. gondii* começa a ser detectado uma semana após a infecção, tendo seu pico entre um mês e três meses, decrescendo a partir daí até se tornar indetectável por volta de seis a nove meses da infecção.⁸ Porém, o nível de IgM ainda pode ser detectado pelo método de ELISA por até 18 meses.⁸ Esse fato poderia explicar a presença de IgM positiva em um paciente com lesão ativa em um olho e lesão cicatrizada no olho contralateral. Além disso, a imunossupressão pode ter contribuído para um período mais prolongado de positividade da IgM contra o *T. gondii*. Também há a possibilidade de reinfeção por nova cepa de *T. gondii*, como relatado nos casos de transmissão vertical em gestantes previamente infectadas pelo *T. gondii*.¹

Em relação à apresentação clínica atípica da toxoplasmose, neste estudo, dez participantes (19,6%) tiveram apresentação atípica da doença ocular. No estudo de Arantes et al.¹⁸, 302 participantes com sorologia IgM positiva para toxoplasmose foram avaliados em Erechim, Rio Grande do Sul, constatando-se que 30 indivíduos (9,9%) apresentavam inflamação intraocular (reação de câmara anterior, inflamação

no vítreo e isquemia retiniana), sem lesão retiniana necrotizante clássica de toxoplasmose, na avaliação oftalmológica inicial. Uma das conclusões do estudo foi que inflamação intraocular isolada pode ser a manifestação inicial da infecção pelo *T. gondii*, com a lesão necrotizante de retina ocorrendo meses a anos depois. Riyaz-Bhikoo et al.¹⁹, avaliaram 16 sujeitos com infecção aguda por *T. gondii* e a forma primária do acometimento ocular, observando apresentação atípica da doença em vários casos, como por exemplo, vasculite bilateral sem lesão de retinocoroidite, encontrada em dois participantes, ou papilite isolada, também encontrada em dois indivíduos. Um dos sujeitos também apresentou uveíte anterior hipertensiva, sem lesão retiniana, na avaliação inicial; e somente três semanas após verificou-se o aparecimento de lesão retiniana (neste indivíduo foi detectada *T. gondii* em amostra de humor aquoso). A Tabela 8 mostra o resumo das comparações realizadas nesta discussão.

Tabela 8 - Sumário de dados dos estudos sobre toxoplasmose ocular que envolvem casos de infecção aguda

Autor	País	Ano de Publicação	nº de pacientes c/ infecção aguda	% Gênero feminino	Idade	% Localização das lesões					% Complicações	% Reativações	% Casos atípicos
						Macular	Polo posterior	Adjacente ao nervo	Central e periférica	Periférica			
Ajamil-Rodanes et al.	Reino Unido	2020	37	51	51,1	32	51	16		49	24	16	NR
Bosch-Driessen et al.	Holanda	2002	17	NR	50-70	21	47	0	16	53	71	47	NR
Kohler et al.	EUA	2023	4	0	56	25	100	0	0	0	50	0	NR
Ongkosuwito et al. A	Holanda	1999	11 de 22/1 de 42	54,5/47,6	44/32	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Gómez-Marín et al. B	Colômbia	2000	6 de 10/2 de 7	40/85,8	27,9/32,2	28,6/66,7	28,6/66,7	0/0	0/0	42,9/33,3	10/0	NR	NR
Arantes et al. C	Brasil	2015	127	NR	NR	50,5	NR	NR	NR	NR	NR	NR	9,9
Riyaz Bhikoo et al. D	Nova Zelândia	2019	16	50	53	NR	NR	NR	NR	67	NR	NR	31,25

NR= não reportada.

A- Onze pacientes apresentavam sorologia IgM positiva em um grupo de 22 sujeitos com a forma primária da toxoplasmose ocular; um paciente apresentava sorologia IgM positiva em um grupo de 42 indivíduos com a forma ativa recorrente da toxoplasmose ocular. A descrição do gênero e idade se referem aos grupos de 22 e 42 pacientes, sem especificar quais têm sorologia IgM positiva.

B- Seis pacientes apresentavam sorologia IgM positiva em um grupo de 10 indivíduos com a forma primária da toxoplasmose ocular; dois apresentavam sorologia IgM positiva em um grupo de sete pacientes com a forma ativa recorrente da toxoplasmose ocular. A descrição do gênero e idade se referem aos grupos de 10 e sete pacientes, sem especificar quais têm sorologia IgM positiva; as lesões estão descritas por olho, e há um paciente em cada grupo com acometimento bilateral (sete olhos no primeiro grupo e três olhos no segundo); em dois olhos há descrição de vitreíte, sem localização de lesão.

C- 9,9% dos participantes tinham inflamação intraocular sem lesão retiniana; 97 tinham a forma primária da doença, com lesão ativa, sem sinais de cicatriz, até três meses do resultado positivo para sorologia IgM; e dentre esses 97 indivíduos, 50,5% apresentaram lesões maculares. Gênero, idade, e reativação foram analisadas no grupo todo de 302 pacientes IgM+ e não apenas no grupo IgM+ com acometimento ocular (127 pacientes).

D- Foram reportados os tipos de complicações e suas porcentagens, mas não a porcentagem total de complicações. Foram descritos cinco casos atípicos, dois com papilite isolada, dois com vasculite bilateral sem lesão de retinocoroidite e um com uveíte anterior que somente mais tarde desenvolveu lesão retiniana.

Em relação a pontos positivos desta pesquisa, destaca-se o fato de se tratar de estudo prospectivo. A maioria dos estudos encontrados na literatura eram retrospectivos, porém no presente estudo houve a oportunidade de se elaborar um formulário de coleta de dados, o que contribuiu para o registro bem detalhado e bastante uniforme dos casos. Além disso, a coleta de dados sempre foi realizada por um pequeno grupo composto pelas mesmas pessoas, em um mesmo serviço, o que tornou a coleta coesa. A maioria dos autores realizou análise superficial dos casos com infecção aguda, em pequena amostra de participantes que se encaixavam nesse perfil, concentrando-se na análise do perfil mais comum, que seria o de infecção crônica (IgG positiva e IgM negativa). Este estudo, além do número significativo de amostras, fez uma análise aprofundada desse grupo. Também foi realizado grande número de exames complementares como retinografia colorida e OCT, o que permitiu a avaliação precisa de tamanho, localização, número de lesões, assim como de complicações, permitindo que tais dados fossem expostos em artigos, congressos e aulas, contribuindo para o ensino em Oftalmologia.

Como limitações, é possível citar que, por se tratar de um serviço terciário, inevitavelmente há drenagem de casos complexos, com possíveis complicações graves ou reativações muito frequentes, por exemplo, e isso gera um viés e não reflete o universo total de pessoas com infecção aguda por *T. gondii* e nem com infecção aguda por *T. gondii* e com acometimento ocular concomitantemente. Além disso, como em diversos estudos, houve perda de seguimento de alguns participantes, o que pode mascarar alguns dados como número de episódios de reativação, presença de complicações, acuidade visual final, entre outros. Por fim, como não houve um grupo controle de sujeitos com infecção crônica, que poderia gerar dados importantes, optou-se por fazer essa comparação com os estudos já presentes na literatura.

A infecção aguda pelo *T. gondii* é, geralmente, assintomática ou benigna, com sintomas autolimitados, e por esse motivo não requer tratamento em indivíduos imunocompetentes, na maioria das vezes.²⁰ Porém, quando há sintomas persistentes ou graves, o tratamento deve ser considerado.²⁰ Essa recomendação faz-se especialmente importante em locais como a América do Sul, onde já foi

relatada a presença de cepas muito virulentas, capazes de causar sintomas graves e até morte.²⁰

O acometimento ocular na infecção aguda pelo *T. gondii* é pouco frequente, ocorre em até 10% dos casos¹³, porém os quadros oculares apresentados frequentemente são atípicos, com lesões maculares, aumentando a chance de um desfecho visual ruim. Arantes et al.¹⁸, demonstraram que o uso de medicação contra o *T. gondii* foi associado com menor taxa de envolvimento ocular na infecção aguda, no primeiro exame oftalmológico, ainda que não tenha sido possível comprovar se o uso dessas medicações também diminuiria a ocorrência de lesões mais tardias. Sendo assim, ainda que raro, pela possível gravidade do acometimento ocular, sugere-se o tratamento sistêmico da infecção aguda, para se tentar diminuir a chance ou extensão do acometimento ocular.

6. Conclusões

Após análise dos resultados, concluiu-se que:

- A presença de lesão acometendo a região macular e de complicações oculares relacionadas à toxoplasmose são fatores de risco para pior prognóstico ou desfecho visual.

7. Referências Bibliográficas¹

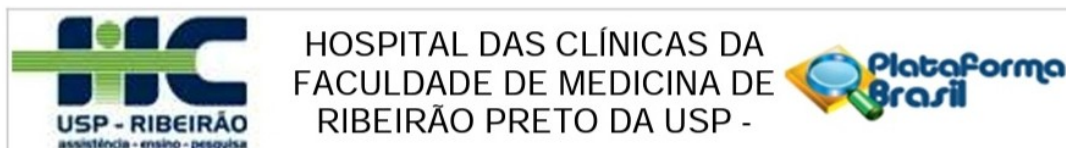
¹Elaboradas de acordo com as Diretrizes para Apresentação de Dissertações e Teses da USP: Documento Eletrônico e Impresso - Parte IV (Vancouver) 3ª ed. São Paulo: SIBi/USP, 2016.

1. Furtado JM, et al. Ocular toxoplasmosis I: parasitology, epidemiology and public health. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013;41(1):82-94.
2. Arruda S, et al. Clinical manifestations and visual outcomes associated with ocular toxoplasmosis in a Brazilian population. *Sci Rep*. 2021;11(1):3137.
3. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet*. 2004;363(9425):1965-76.
4. Furtado JM, et al. Causes of blindness and visual impairment in Latin America. *Surv Ophthalmol*. 2011;57(2):149-77.
5. De Angelis RE, et al. Frequency and visual outcomes of ocular toxoplasmosis in an adult Brazilian population. *Sci Rep*. 2021;11(1):3420.
6. Butler NJ, et al. Ocular toxoplasmosis II: clinical features, pathology and management. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013;41(1):95-108.
7. Smith JR, Cunningham ET Jr. Atypical presentations of ocular toxoplasmosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002;13(6):387-92.
8. Ajamil-Rodanes S, et al. Ocular toxoplasmosis: phenotype differences between toxoplasma IgM positive and IgM negative patients in a large cohort. *Br J Ophthalmol*. 2021;105(2):210-215.
9. Arruda SLB. Manifestações clínicas e complicações associadas à toxoplasmose ocular. 75f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP. Ribeirão Preto - SP. 2018.
10. Ferreira AW, Moraes SL. Diagnóstico laboratorial das principais doenças infecciosas e autoimunes: correlações clínico-laboratoriais. 3ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. 496p.
11. Jabs DA, et al. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509-16.
12. Organização Mundial de Saúde. ICD-11 Reference Guide. Genebra: OMS, 2023.
13. Muccioli C, Silveira C, Belfort Jr R. Toxoplasmose ocular. In: Souza W, Belfort Jr R. (eds). *Toxoplasmose & Toxoplasma gondii* [online]. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014. p.181-96.
14. Bosch-Driessen LE, et al. Ocular toxoplasmosis: clinical features and prognosis of 154 patients. *Ophthalmology*. 2002;109(5):869-78.
15. Kohler JM, et al. Primary ocular toxoplasmosis secondary to venison consumption. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2022;29:101776.

16. Gómez-Marín JE, et al. Frequency of specific anti-*Toxoplasma gondii* IgM, IgA and IgE in colombian patients with acute and chronic ocular toxoplasmosis. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2000;95(1):89-94.
17. Ongkosuwito JV, et al. Serologic evaluation of patients with primary and recurrent ocular toxoplasmosis for evidence of recent infection. Am J Ophthalmol. 1999;128(4):407-12.
18. Arantes TE, et al. Ocular Involvement following postnatally acquired *Toxoplasma gondii* infection in southern Brazil: A 28-year experience. Am J Ophthalmol. 2015;159(6):1002-1012.e2.
19. Bhikoo R, et al. Primary ocular toxoplasmosis presenting to uveitis services in a non-endemic setting. Korean J Ophthalmol. 2019;33(6):514-9.
20. Dunay IR, et al. Treatment of toxoplasmosis: Historical perspective, animal models, and current clinical practice. Clin Microbiol Rev. 2018;31(4):e00057-17.

8. Anexo

COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Manifestações clínicas e complicações associadas a toxoplasmose ocular

Pesquisador: Joao Marcello Fortes Furtado

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 46015415.2.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.153.720

Data da Relatoria: 06/07/2015

Apresentação do Projeto:

O projeto em questão trata-se de um estudo prospectivo, com um número estimado de 200 sujeitos no total. Pacientes adultos de ambos os sexos atendidos no ambulatório do setor de Uveítes no HCFMRP-USP durante os anos de 2015 e 2016 com diagnóstico de toxoplasmose ocular (aguda, reativada ou cicatrizada), serão selecionados e convidados a participar do estudo. Os pacientes serão submetidos a exame oftalmológico que incluirá: medida da acuidade visual, biomicroscopia e oftalmoscopia indireta. Definição de toxoplasmose ocular O diagnóstico de toxoplasmose ocular será feito com base na visualização de lesões retinianas típicas descritas na literatura,⁵ na ausência de outras possíveis causas, aliada à presença de sorologia positiva anti-toxoplasma (IgG e/ou IgM). (Anexo 1). Será definida como toxoplasmose ocular primária quando for verificada na fundoscopia lesão retiniana focal branca ativa sem cicatrizes retinianas em qualquer olho. O quadro será classificado como recorrente quando houver a presença de cicatrizes retinianas em qualquer olho com lesão retiniana focal branca ativa (=ativa) ou sem lesão retiniana focal branca ativa (=inativa). em relação a localização das lesões, a doença será classificada como central (quando as lesões estiverem entre as arcadas vasculares temporais) e periféricas (fora das arcadas vasculares temporais).¹⁹ As variáveis analisadas serão: acuidade visual, classificação anatômica da uveíte (anterior, intermediária, posterior e panuveíte), tamanho e localização das lesões retinianas, presença ou não

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

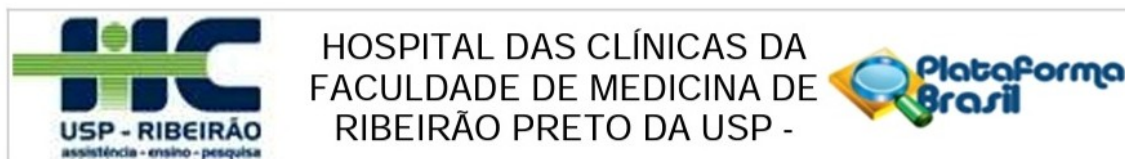
UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 1.153.720

de sinais de atividade da doença, sorologia anti-toxoplasma (IgG e IgM), forma (adquirida ou congênita), tratamento instituído e complicações clínicas.

Objetivo da Pesquisa:

Analisar as manifestações clínicas da toxoplasmose ocular em relação a número de lesões, recorrência, lateralidade, acuidade visual e complicações clínicas; Comparar as variáveis mencionadas no item acima, de acordo com sexo, etnia, forma de contágio e diferentes padrões de sorologias encontradas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

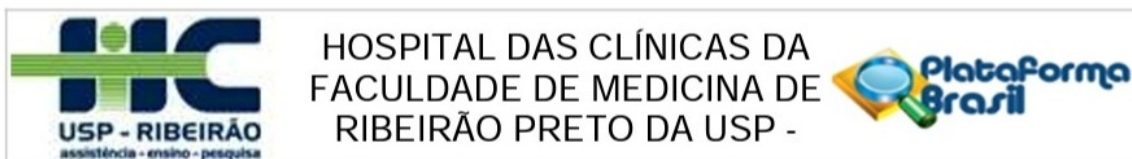
Riscos: Quanto aos riscos, não haverá nenhum dano potencial direto à saúde dos sujeitos pela simples inclusão à pesquisa, pois o estudo trata-se de uma observação dos achados clínicos em pacientes seguidos no Ambulatório de Uveítes do HCFMRP-USP. Os exames clínicos serão feitos de acordo com a necessidade individual de cada paciente e os tratamentos instituídos serão realizados de acordo com o tratamento proposto por conceituados artigos científicos na área. Deve-se considerar potenciais riscos envolvendo a violação da privacidade dos sujeitos de pesquisa. Para evitá-los serão feitos todos os esforços para manter a confidencialidade (sigilo) das informações e o anonimato dos participantes. As publicações deste estudo não usarão nomes ou qualquer outro dado que possa identificar os participantes.

Benefícios: O presente estudo não terá benefício direto a nenhum dos sujeitos de pesquisa avaliados. No entanto os resultados servirão para a melhor compreensão sobre a doença, especialmente em relação a aspectos como prognóstico desta condição clínica, e resposta ao tratamento. Tais medidas poderão beneficiar outros indivíduos no futuro.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Casuística O estudo se baseará na inclusão de pacientes do HCFMRP-USP com o diagnóstico de toxoplasmose ocular, e a verificação dos dados laboratoriais da sorologia anti-toxoplasma, presente no Sistema Athos (Servidor HCFMRP-USP). 4.2. **Desenho do Estudo** Estudo coorte prospectivo. 4.3. **Local de realização do estudo** O estudo em questão será realizado no ambulatório do setor de Uveítes no HCFMRP-USP. 4.4. **Participantes e critérios de inclusão** Todos os pacientes de ambos os sexos atendidos no durante os anos de 2015 e 2016 com diagnóstico de toxoplasmose ocular (aguda, reativada ou cicatrizada), serão selecionados e convidados a participar do estudo. Para o

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 1.153.720

presente estudo, o diagnóstico de toxoplasmose ocular será feito com base na visualização de lesões retinianas típicas descritas na literatura,⁵ na ausência de outras possíveis causas, aliada à presença de sorologia positiva anti-toxoplasma (IgG e/ou IgM). (Anexo 1).

4.5. Variáveis estudadas As variáveis estudadas são: sexo, idade, etnia, forma de aquisição da toxoplasmose, tratamento realizado, lateralidade (olho direito, esquerdo ou ambos), medida da acuidade visual, sorologia IgG e IgM, número, tamanho e localização das lesões retinianas causadas pelo *T. gondii*. O quadro será definido como toxoplasmose ocular primária quando for verificada na fundoscopia lesão retiniana focal branca ativa sem cicatrizes retinianas em qualquer olho. O quadro será classificado como recorrente quando houver a presença de cicatrizes retinianas em qualquer olho com lesão retiniana focal branca ativa (=ativa) ou sem lesão retiniana focal branca ativa (=inativa). em relação à localização das lesões, a doença será classificada como central (quando as lesões estiverem entre as arcadas vasculares temporais) e periféricas (fora das arcadas vasculares temporais).¹⁹

4.6. Fonte de dados e meios de medir as variáveis Os dados serão obtidos a partir da anamnese e exame físico dos participantes do estudo (lâmpada de fenda e biomicroscopia), e serão anotados em um formulário de coleta de dados (Anexo 1). O número de lesões será verificado na fundoscopia, e o tamanho das mesmas será estimado em diâmetro de discos ópticos. As complicações encontradas serão anotadas a partir da visualização direta no exame oftalmológico.

4.7. Potenciais vieses Um potencial viés é possivelmente não incluirmos todos os elegíveis para o estudo. Para minimizar este risco, os pesquisadores estarão em todos os ambulatórios do setor de uveítes do HCFMRP-USP recrutando sujeitos elegíveis. Além disso, tem-se a consciência que a frequência de possíveis complicações encontrada não pode ser extrapolada para todas as pessoas com toxoplasmose ocular residentes dos municípios atendidos, pois possivelmente parte delas são assintomáticas e por isso não chegam a procurar atendimento oftalmológico. Esta informação será adicionada no momento da discussão dos achados.

4.8. Estimativa do tamanho da amostra Para o estudo em questão estimamos como 200 o número total de sujeitos, baseado na estimativa que mensalmente aproximadamente 15 pacientes com o diagnóstico de toxoplasmose ocular são atendidos no ambulatório do setor de Uveítes no HCFMRP-USP.

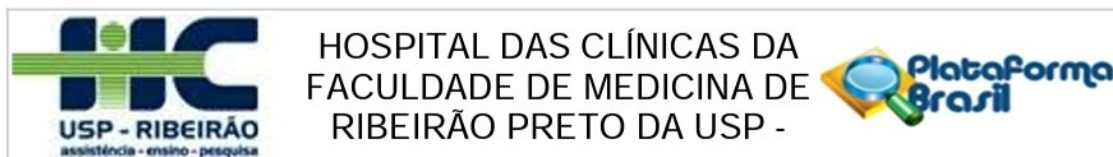
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não há.

Recomendações:

Não se aplica.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 1.153.720

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012 e suas complementares, o projeto de pesquisa versão 2 de 06/07/2015, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 2 de 06/07/2015, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

RIBEIRAO PRETO, 20 de Julho de 2015

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

9. Apêndice

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de Pesquisa: Manifestações clínicas e complicações associadas a toxoplasmose ocular

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado(a) senhor(a):

O(A) Senhor(a) está convidado a participar do Projeto: **Manifestações clínicas e complicações associadas a toxoplasmose ocular**, como sujeito de pesquisa. Esta pesquisa será realizada sob a responsabilidade do Prof. Dr. João Marcello Fortes Furtado, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Queremos realizar o projeto para melhor entender manifestações oculares de uma doença que se chama Toxoplasmose. Esta infecção pode circular entre as pessoas sem que elas sintam qualquer sintoma ou sinal da doença. Mas parte delas pode desenvolver lesões oculares, com a presença ou não de sintomas.

Você pode concordar ou não em participar, ou desistir de participar em qualquer fase da pesquisa, sem que isso afete em nada o seu relacionamento 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.

O senhor(a) está sendo convidado pois seu exame de sangue apresenta resultado positivo para a Toxoplasmose, além de apresentar alterações no fundo de olho compatíveis com Toxoplasmose ocular. Caso deseje participar, os detalhes do exame clínico e algumas informações sobre você serão incluídas em um banco de dados, para que possamos estudar melhor as complicações que esta doença pode causar no seu olho e em outras pessoas com quadro semelhante. Suas consultas continuarão a serem feitas no mesmo ambulatório do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Caso o senhor(a) concorde em participar, será convidado para ser submetido a um exame semelhante ao que já é feito em todas as suas avaliações rotineiras, consistindo de: medida da acuidade visual, exame da parte anterior do olho e também de fundo de olho. 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.

Sua inclusão no estudo não trará benefício extra para você, mas espera-se que ao final do estudo os pesquisadores envolvidos e a comunidade científica tenha um melhor entendimento das lesões que a Toxoplasmose pode causar em pessoas acometidas.

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

O (A) senhor(a) não receberá pagamentos ou auxílios por participar desta pesquisa mas, caso haja qualquer dúvida ou desconforto relacionado a sua inclusão no estudo, você 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.

Rubrica do Pesquisador

Rubrica do participante

Projeto de Pesquisa: Manifestações clínicas e complicações associadas a toxoplasmose ocular

Você receberá uma via do presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, 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
----------------------	----------------------------	------

ou

Nome do Responsável	Assinatura do Responsável	Data
---------------------	---------------------------	------

Pesquisador responsável:
Prof. Dr. João Marcello Fortes Furtado
Professor Doutor 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 3602-2523; 16 3602-2499 e email furtadojm@fmrp.usp.br

Rubrica do Pesquisador

Rubrica do participante