

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE BIOCIÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA E PARASITOLOGIA

**ESTUDO DA FREQUÊNCIA E PERFIL EPIDÊMICO-SOROLÓGICO DA
TOXOPLASMOSE OCULAR EM PACIENTES ATENDIDOS NO
AMBULATÓRIO DE OFTALMOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
ONOFRE LOPES NO MUNICÍPIO DE NATAL, RIO GRANDE DO NORTE.**

NORMA HELENA DUARTE MENDES

NATAL – RN

2011

NORMA HELENA DUARTE MENDES

ESTUDO DA FREQUÊNCIA E PERFIL EPIDÊMICO-SOROLÓGICO DA TOXOPLASMOSE OCULAR EM PACIENTES ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE OFTALMOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ONOFRE LOPES NO MUNICÍPIO DE NATAL, RIO GRANDE DO NORTE.

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do título de mestre, pelo Curso de Pós-graduação em Ciências Biológicas, do Centro de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

Orientador:

Prof.º: Dr. Valter Ferreira de Andrade Neto

NATAL – RN

2011

MENDES, NORMA HELENA DUARTE

Estudo da frequência e perfil epidêmico-sorológico da toxoplasmose ocular em pacientes atendidos no ambulatório de oftalmologia do Hospital Universitário Onofre Lopes no município de Natal, Rio Grande do Norte.

Natal – RN, 2011, n° pgs 66.

Dissertação de mestrado em Ciências Biológicas – Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN – Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas, 2011.

1. *Toxoplasma gondii*; 2. Toxoplasmose Ocular; 3. Epidemiologia.

I - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Laboratório de Biologia da Malária e Toxoplasmose.

À Deus, por dar sentido a vida.

A minha mãe, Evanda Maria, sendo a pessoa a acreditar que eu poderia aprender algo na vida, me incentivou nos estudos mostrando que eu era capaz mesmo nos momentos difíceis, sendo uma eterna lição de força, renovação, perseverança e coragem!!!

“O correr da vida embrulha tudo, a vida é Assim: esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa, sossega e depois desinquieta. O que ela que da gente é Coragem !!”

GUIMARÃES ROSA

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Valter Ferreira de Andrade Neto, pelos direcionamentos, segurança, credibilidade, amizade, tempo, paciência e orientação; cujos ensinamentos ficaram além desse trabalho. Muito Obrigada !!!!

Ao CNPq, pelo apoio financeiro.

A Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), pela oportunidade de realização desta pesquisa.

A MSc. Ywilliane Meurer pelo auxílio na pesquisa, nos testes estatístico e por contribuir de forma singular nesse processo de aprendizagem.

A todas as colegas do laboratório de malária e toxoplasmose (LABMAT): Andrea, Aline, Samira, Valéria, Milena, Lis, Magaly, Raquel, Cláudio Bruno, Cecília, Bruno e Gracielle que tornaram os dias mais fáceis, pela amizade e ensinamentos, e toda a colaboração na pesquisa.

A Professora Dra. Lúcia Maria de Almeida, por me descobrir, despertar e ensinar o interesse no mundo científico.

Ao complexo Hospitalar Universitário Onofre Lopes (HUOL).

Ao Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME), pela colaboração e eficiência na busca ativa, dos prontuários oftalmológicos, no Hospital Universitário Onofre Lopes.

Aos meus pais (Evanda Maria e Francisco Mendes), por tornar tudo isso possível.

Aos meus irmãos, Marcio Willians e Lorena Patrícia, pelo amor incondicional e por que sempre me apóiam em tudo que faço.

As minhas amigas, Deusa Maria e Maria José (técnicas de enfermagem), que me acolheram tão bem e com tanto carinho no Ambulatório de Oftalmologia, sempre ajudando nas coletas de sangue, com os materiais de apoio e repassando os prontuários.

As enfermeiras do ambulatório de oftalmologia, Elka e Ozenilda, pelo incentivo e apoio.

As minhas amigas Amanda “Kely”, Lúcia “Kely”, Gabriela “Gabei”, Izabela, Gisilene, Jakceline, Gislaine e Islaine, pelo companheirismo e auxílio com os pacientes contribuindo de forma direta nas pesquisas dentro da clínica oftalmológica do HUOL.

A Ivonete (técnica do laboratório do HUOL), pela ajuda e ensinamentos com o material coletado.

Willian (SAME) e Katiane (SAME), por sempre atenderem aos meus pedidos de prontuários com tanta paciência.

Aos “*meninos do SAME*”: Bento, Anderson, Berg, Bruno, que pacientemente procuravam e traziam a mim “tantas” listas de prontuários.

A minha amiga Louise da Matta, secretária da Pós- Graduação de Ciências Biológicas, muito obrigada por tudo!

A Juliana, estagiária de apoio técnico, pela paciência e apoio.

A todos os residentes do ambulatório de oftalmologia, que sempre me auxiliaram e examinaram os pacientes pesquisados, contribuíram de forma singular no sucesso desta pesquisa: Dr. João Francisco, Dra. Juliana, Dra. Érika, Dr. Heleno, Dra. Mariana, Dra. Aline, Dr. Diego, Dr. Arthur, Dr. Pedro Paulo, Dr. João Paulo, Dra. Priscila, Dra. Marcell.

A central de ligações do HUOL, pelas tantas ligações a mim concedidas.

A Lidiane (Lid), por sempre repassar todas as ligações, tão necessárias à pesquisa, com tanta paciência e dedicação..MUITO OBRIGADA!!!

A professora MSc. Zenilde Rodrigues, pelo apoio e amizade.

A Monique Ferreira, minha amiga sempre !!

A Emanuel Carlos, pela amizade, incentivo, apoio e por estar sempre presente.

A Joel Varela, por acreditar e incentivar este trabalho. Um grande encontro que tive na vida.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao Professor Carlos Alexandre de Amorim Garcia, pela colaboração em todos os estágios da pesquisa, contribuindo de forma significativa e sempre com tanta gentileza, abrindo as portas do ambulatório de oftalmologia do Hospital Universitário Onofre Lopes e da Prontoclínica de Olhos. Muito Obrigada !!!!

A professora Cecília Maria de Carvalho Xavier Holanda, pelos ensinamentos, dedicação, credibilidade e contribuição com os testes sorológicos, carinho, amizade...
”Amigos a gente não faz, reconhece-se...” (Vinicius de Moraes).

Dra. Rute, chefe do laboratório de análise clínicas do HUOL, por nos receber e deixar a nossa disposição o laboratório.

Aos pacientes, pela disponibilidade em ajudar na melhor compreensão da toxoplasmose ocular, participando deste trabalho.

RESUMO

A toxoplasmose, provocada pelo parasito intracelular *Toxoplasma gondii*, é uma das parasitoses mais prevalentes em todo o mundo. Nos humanos, a transmissão ocorre por meio das três formas evolutivas do parasito: oocistos, cistos tissulares e taquizoítos. Os felídeos, silvestres ou domésticos, são os hospedeiros definitivos. A forma ocular da toxoplasmose pode ser de origem congênita com manifestações clínicas precoces ou tardias, ou ainda ser adquirida após o nascimento. O *T. gondii* é considerado o principal responsável pela maioria dos casos de uveítes infecciosas. Este estudo avaliou a toxoplasmose ocular, relacionando-a com fatores associados ao modo de vida dos pacientes e descrever um perfil epidêmico-sorológico e clínico dos indivíduos acometidos. Foi realizado um estudo seccional, com uma população de 159 pacientes. Para avaliação dos dados observados foi utilizada a análise univariada com cálculo de Odds Ratio, tendo como índice de confiança de 95% e o valor de $p < 0,05$. Foi observada uma prevalência de 4% de toxoplasmose ocular na população de pacientes atendidos na clínica oftalmológica. Dos pacientes examinados diretamente por ensaio imunoenzimático (MEIA-AxSYM®- *Microparticle Enzyme Immune Assay*), considerando apenas as uveítes, foi verificada uma frequência de anti- *T. gondii* de 73%, a maioria dos pacientes apresentaram titulação entre 40-99 UI IgG/mL. Quanto à localização da lesão ocular foi observada a bilateralidade em 57% dos pacientes avaliados pela técnica de oftalmoscopia. Quando comparados com os resultados da busca ativa de prontuários se observou uma similaridade na frequência de prevalência para toxoplasmose ocular (74%), e 55 % quanto a localização bilateral da lesão. Quanto ao tipo de lesão observada, a mais frequente foi a lesão do tipo I, com disposição intraocular na mácula. O inquérito epidemiológico revelou que os fatores de riscos: o contato direto com gatos, o consumo de carne crua ou mal cozida e o contato direto com o solo foram significativamente associados com as maiores chances de adquirir toxoplasmose ocular. A caracterização da amostra em relação à faixa etária foi significativa para pacientes entre 31-40 anos [χ^2 , Teste do qui-quadrado ($p = 0,04$)], porém características populacionais tais como escolaridade, distrito sanitário, renda mensal não tiveram significância segundo esse teste estatístico. Os resultados confirmam que a toxoplasmose ocular está amplamente distribuída na cidade do Natal, com significativa prevalência de lesões oculares provocadas pelo *T.gondii*. É recomendável um maior controle por parte das autoridades sanitárias, visando minimizar o risco de infecção toxoplásmica em toda população.

Palavra chave: *Toxoplasma gondii*, toxoplasmose ocular, epidemiologia.

ABSTRACT

Toxoplasmosis, provoked by the intracellular parasite *Toxoplasma gondii*, is one of the most prevalent parasitoses in the world. In humans, transmission occurs by three evolutionary forms of the parasite: oocysts, tissue cysts and tachyzoites. Wild and domestic felines are definitive hosts. The ocular form of toxoplasmosis can be of congenital origin with early or late clinical manifestations, or acquired after birth. *T. gondii* is considered the main culprit for most cases of infectious uveitis. This study aimed at assessing ocular toxoplasmosis, relating it to factors associated to the patient's lifestyle and describing the epidemic-serological and clinical profile of affected individuals. A cross-sectional study was conducted with a population of 159 patients. Univariate analysis (odds ratio) was used to evaluate the data, with a confidence interval of 95% and p-value < 0.05. A prevalence of 4% of ocular toxoplasmosis was observed in the population of patients treated at an ophthalmological clinic. Of patients directly examined by immunoenzymatic assay (MEIA-AxSYM®- Microparticle Enzyme Immune Assay), considering only uveitis, a frequency of anti-*T. gondii* of 73%, most of whom exhibited titulation between 40-99 UI IgG/mL. With respect to location of ocular lesions, bilaterality was observed in 57% of patients assessed by the ophthalmoscopy technique. When compared with the results of an active search of medical records, a similarity in ocular toxoplasmosis (74%) and bilateral lesion location (55%) was observed. Type I lesion was the most frequent type observed, with intraocular disposition in the macula. An epidemiological survey revealed that direct contact with cats; consuming raw or poorly cooked meat and direct contact with the soil were significantly associated with greater likelihood of acquiring ocular toxoplasmosis. Sample characterization in relation to age range was significant for patients between 31 and 40 years [χ^2 , chi-square test (p = 0.04)], but population traits such as schooling, sanitary district, and monthly income were not significant. Results confirm that ocular toxoplasmosis is widely distributed in the metropolitan area of Natal, Brazil, with significant prevalence of ocular lesions provoked by *T.gondii*. It is suggested that sanitary authorities exert greater control in order to minimize the risk of toxoplasmic infection, mainly in pregnant women.

Keywords: *Toxoplasma gondii*, ocular toxoplasmosis, epidemiology.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1: Ciclo de vida do <i>T. gondii</i>	17
Figura 2 Distribuição da frequência da toxoplasmose ocular de acordo com o resultado sorológico anti- <i>T. gondii</i>	30
Figura 3 Distribuição da titulação de IgG anti- <i>T. gondii</i> de alta avidéz de acordo com MEIA-AxSYM®.....	31
Figura 4: Distribuição dos indivíduos com toxoplasmose ocular por gênero	31
Figura 5: Distribuição da amostra no diferentes distritos sanitários do Natal e outros municípios	32
Figura 6: Distribuição por faixa etária	33
Figura 7: Distribuição dos indivíduos com toxoplasmose ocular por renda mensal	33
Figura 8: Distribuição de indivíduos com toxoplasmose ocular por escolaridade	34
Figura 9: Distribuição da toxoplasmose ocular de acordo com a lateralização	37
Figura 10: Retinografias de lesões do tipo I, do tipo II, do tipo I e II, do tipo II e III	39
Figura 11: Distribuição da prevalência na amostra busca ativa em prontuários	40
Figura 12: Localização da lesão ocular nos pacientes da busca ativa	41
Figura 13: Distribuição da toxoplasmose ocular de acordo com a lateralização (prontuário 2005/2006).....	41
Tabela 1: Fatores não-associados ao risco da infecção toxoplásmica, Município de Natal (RN), Brasil, 2011.....	35
Tabela 2: Fatores associados ao risco da infecção toxoplásmica, Município de Natal (RN), Brasil, 2011.....	36
Tabela 3: Classificação das lesões de toxoplasmose ocular, de acordo com o tipo de lesão (Oréface, 2005), HUOL Natal/RN, 2011.....	36
Tabela 4: Classificação das lesões de toxoplasmose ocular, de acordo com a disposição intraocular, HUOL Natal/RN, 2011.....	38

SUMÁRIO

RESUMO

1. INTRODUÇÃO.....	12
1.1 O Parasito : <i>Toxoplasma gondii</i>	13
1.2 Ciclo evolutivo e transmissibilidade.....	15
1.3 Toxoplasmose.....	17
1.4 Toxoplasmose ocular.....	19
1.5 Diagnóstico da toxoplasmose ocular	22
2. OBJETIVOS.....	23
2.1 Objetivo geral	23
2.2 Objetivos específicos.....	23
3. METODOLOGIA.....	24
3.1 Local de estudo	24
3.2 População de estudo	24
3.3 Teste sorológico.....	25
3.4 Exame clínico oftalmológico.....	27
3.5 Busca ativa em prontuários médicos	28
3.6 Análise estatística	28
4. RESULTADOS	29
4.1 Determinação de frequência da infecção por <i>T. gondii</i> em pacientes uveíticos atendidos no Ambulatório de Oftalmologia, no Programa da Retina, do HUOL	29
4.2 Característica populacional da amostra estudada	31
4.3 Caracterização da lesão	35
4.4 Características epidemiológicas da amostra avaliada para anticorpos anti- <i>T. gondii</i>	38
4.5 Resultado da busca ativa em prontuários médicos oftalmológicos no HUOL.....	40
5. DISCUSSÃO	42
6. CONCLUSÃO.....	49
7. PERSPECTIVA.....	50
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
9. ANEXOS	60
9.1 Anexo I.....	61
9.2 Anexo II.....	63
9.3 Anexo III	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AO	Ambos os Olhos
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay</i>
HIV	Vírus da Imunodeficiência Adquirida
HUOL	Hospital Universitário Onofre Lopes
IC	Intervalo de Confiança
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
MEIA	<i>Microparticle Enzime Immunoassay</i>
MUP	Metilumbeliferil fosfato
OD	Olho Direito
OE	Olho Esquerdo
OR	<i>Odds Ratio</i>
RCST	Retinocoroidite Cicatrizada Sugestiva de Toxoplasmose
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatístico
SUS	Sistema Único da Saúde
TTA	Teste de Avidéz dos Anticorpos
UI/mL	Unidades Internacionais por mililitro
VKH	Vogt-Koyanagi-Harada
µL	Microlitro
µM	Micromolar

1. INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma das protozoonoses mais prevalentes em todo o mundo. A infecção é causada por um parasito intracelular, o protozoário *Toxoplasma gondii* (JONES et al, 2006b). Esse parasito apresenta uma ampla distribuição geográfica, sendo encontrado em todos os continentes, nos mais variados climas, o que o caracteriza como agente etiológico cosmopolita (DRESSEN, 1990).

Estima-se que esse protozoário afete aproximadamente 13% a 60% da população mundial (JONES et al, 2001a). No Brasil, os índices estão entre os mais altos descritos, os inquéritos sorológicos registrados demonstraram taxas de prevalência que variam de 37% a 91% (Ministério da Saúde, 2006); sendo esta variação associada aos hábitos sócio-culturais, fatores geográficos e climáticos de acordo com a região. O *T. gondii* é um dos parasitos mais estudados devido a sua importância médica e veterinária. No que se refere à saúde pública, sua importância está relacionada ao risco que representa aos indivíduos imunocomprometidos, à gestante, seu conceito e ao seu potencial de provocar lesões oculares recentes ou tardias (BAHIA, 1991).

Nos humanos, a transmissão ocorre por meio das três formas evolutivas do parasito: cistos teciduais, oocisto e taquizoítos (ORÉFICE, 2005). Sabe-se que a principal forma de contrair a toxoplasmose é através do consumo de cistos teciduais em carnes cruas ou mal cozidas, pela ingestão de água e alimentos eventualmente contaminados pelos oocistos (GARCIA et al, 2004). Outros veículos comuns de disseminação do *T. gondii*, também já foram sugeridos, como por exemplo: moscas, formigas, baratas, minhocas, ovos de galinha (cru ou mal cozido), leite não pasteurizado, saliva contaminada, inalação de taquizoítos por lambedura ou perdidotos, deposição de taquizoítos na mucosa vaginal junto com esperma, acidentes laboratoriais e através de transplante de órgãos (ORÉFICE e BAHIA-OLIVEIRA, 2005).

A toxoplasmose, em pacientes imunocompetentes, ocorre de forma assintomática ou com manifestações sutis de febre e linfadenopatias que regredem espontaneamente após algumas semanas. No entanto, quando a infecção ocorre em indivíduos imunodeprimidos pode provocar sérios problemas neurológicos e oculares. A toxoplasmose congênita é uma forma importante da doença e ocorre quando as mulheres transmitem transplacentariamente o *T. gondii*. Essa transmissão acontece quando a gestante não imune adquire a primoinfecção durante a gravidez ou quando soro-convertem durante

a gestação (FRENKEL, 1990). No período gestacional, o feto pode ser acometido com lesões oftalmológicas e neurológicas graves com seqüelas definitivas, embora o acometimento ocular também possa ser adquirido durante o seu crescimento.

Com relação ao envolvimento ocular, sabe-se que a **retinocoroidite cicatrizada sugestiva de toxoplasmose (RCST)** é a causa mais comum de uveíte posterior em várias partes do mundo, incluindo as Américas do Sul e do Norte e regiões da Europa (GARCIA et al, 1999; HOLLAND, 2003). A forma ocular da toxoplasmose pode ser de origem congênita com manifestações clínicas precoces ou tardias, ou ainda ser adquirida após o nascimento (DRESSEN, 1990), sendo que o envolvimento ocular é mais comum e mais grave nos pacientes com sistema imune deficiente ou comprometido (HOVAKIMYAN e CUNNINGHAM, 2002).

A susceptibilidade ao desenvolvimento da lesão ocular grave pode estar relacionada à virulência do parasito, quantidade de inoculo infectante, alterações no meio ambiente influenciando na relação parasito-hospedeiro, e ao sistema imunológico do hospedeiro (HOLLAND et al, 2008). Devido à gravidade e irreversibilidade das lesões causadas pelo *T. gondii*, o conhecimento sobre os fatores epidemiológicos e econômicos dessa infecção é de fundamental importância para que seja possível aplicar a intervenção adequada, principalmente nos casos em que o quadro clínico e os resultados sorológicos não são conclusivos ou chegam tardiamente.

1.1 O parasito: *Toxoplasma gondii*

O *T. gondii* é um protozoário, parasito intracelular obrigatório, e potencialmente capaz de infectar e replicar dentro de qualquer célula nucleada de animais homeotérmicos como aves e mamíferos, incluindo os primatas (SOGORB et al, 1970; DUBEY, 2007).

Esse parasito, pertencente ao Filo Apicomplexa (DUBEY, 1977), Subclasse Coccidia (LEUKART, 1879), tem como principal característica a presença de um complexo apical, formado por conóides, anel polar, microtúbulos, roptrias e outras estruturas que estão associadas tanto à motilidade quanto à entrada do parasito nas células hospedeiras (KAWAZOE, 1995). O *T. gondii* foi descrito, em 1908, inicialmente em tecidos de *Ctenodactylus gondii*, um roedor norte africano, por Nicolle e Manceaux (1908), e também no mesmo ano por Alfonso Splendore, no Brasil, o qual apresentou um relatório sobre a presença do parasito nos tecidos de coelhos (revisado em GARCIA et al, 2004).

O parasito apresenta três linhagens clonais, designadas como tipo I, II e III, com epidemiologia e virulência diferenciadas. Genótipos do tipo I têm sido encontrados em pacientes com doenças congênitas; os do tipo II têm sido isolados de pacientes humanos imunocomprometidos com reativação da infecção crônica e as cepas do tipo III, em sua maioria, têm sido isoladas de animais (SIBLEY e BOOTHROYD, 1992; HOWE e SIBLEY, 1995).

Em 1970, Frenkel, nos Estados Unidos, e Hutchison (1971), na Escócia descobriram que os felinos eram os hospedeiros definitivos do *T. gondii*, trazendo com isso, novos enfoques para estudos epidemiológicos.

Uma vez que os felinos, silvestres ou domésticos, são os hospedeiros definitivos, neles ocorre à multiplicação enteroepitelial do parasito que culmina na produção e eliminação de oocistos nas fezes, as quais contaminam o meio ambiente. Os humanos e outros animais homeotérmicos são considerados hospedeiros acidentais ou intermediários (DUBEY, 1977).

O *T. gondii* é também um parasito eurixênico, ou seja, tem baixa especificidade quanto ao seu hospedeiro, além de possuir capacidade de infectar qualquer célula nucleada, sendo a multiplicação do parasito um fator primário na infecção, desenvolvendo-se em quase todos os tecidos orgânicos. Contudo, apresenta certo tropismo pelas células da musculatura estriada, da retina e do sistema nervoso central (SILVEIRA, 1987).

No organismo humano e de outros hospedeiros intermediários, o parasito apresenta apenas duas formas evolutivas durante seu ciclo: os taquizoítos e os bradizoítos. Os taquizoítos (do grego *tachys* que significa rapidez) são encontrados durante a fase recente da infecção, apresentando uma multiplicação rápida por endodiogenia. São formas móveis que por vezes são encontradas livres, migrando pelo organismo. Além disso, esta forma infectante é transmitida congenitamente (via transplacentária), por transfusões, transplantes e acidentes laboratoriais (AJZEMBERG, 2002). No início da infecção, os taquizoítos se multiplicam nos vacúolos das células do hospedeiro, que terminam por romper-se, infectando as células adjacentes; estas, por conseguinte, rompem-se provocando resposta inflamatória e necrose tissular (DUTTON e HAY, 1983).

Os bradizoítos são os parasitos encistados em tecidos, conhecidos como cistozoítos ou bradicistos, apresentam uma multiplicação lenta, caracterizando a infecção tardia (MONTROYA, 2004). Sob determinadas condições pode haver um rompimento do cisto tecidual, estimulando os bradizoítos a reiniciar sua forma proliferativa (taquizoítos),

liberando-os na circulação, promovendo assim uma reinfecção. Todavia essa capacidade notável de interconvenção do *T. gondii*, alarga as fontes de infecção para o homem dando a este protozoário notável importância à saúde humana (LYONS et al, 2002).

Os oocistos, forma infectante relacionada com felinos, são oriundos do ciclo coccidiano (gametogônico). Estão presentes nas células intestinais dos felinos, de onde são eliminados nas fezes desses animais, o que pode contaminar o solo, água e plantas, repercutindo nas infecções para o homem e outros animais (DUBEY et al, 1970).

1.2 Ciclo Evolutivo e Transmissibilidade

O ciclo heteroxênico ocorre em duas fases: a fase sexuada e a assexuada. Todas as formas evolutivas são infectantes tanto para hospedeiros definitivos quanto para os intermediários. A fase sexuada ocorre exclusivamente nas células do epitélio intestinal dos felinos. Após a ingestão de cistos presentes nos tecidos de suas presas, através da via hemato-placentária, na qual a fêmea infectada transmite taquizoítos ao feto ou também pela contaminação com oocistos livres presentes no meio ambiente (AFONSO et al, 2006).

Quando a contaminação é oriunda da ingestão de cistos teciduais (bradizoítos), ocorre nesse processo à destruição da parede do cisto por enzimas digestivas, depois disto os bradizoítos são liberados no estômago ou no intestino, onde então penetram nas células intestinais e iniciam uma reprodução assexuada, originando os merozoítos, cujo conjunto, dentro do vacúolo parasitóforo citoplasmático, é denominado esquizonte ou meronte (TENTER, 2000).

As células se rompem e há a liberação dos merozoítos, que invadem outras células e transformam-se em gametócitos. Após a maturação, os microgametas masculinos fecundam os macrogametas femininos, formando o zigoto, que evolui para formar os oocistos. A eliminação de oocistos nesse caso ocorre entre três a seis dias, enquanto que no caso de contaminação por oocistos, a sua eliminação ocorre entre 20 e 24 dias após a infestação. Os oocistos eliminados são muito resistentes, podendo permanecer no meio ambiente até um ano após a sua eliminação (DUBEY, 2007).

A fase assexuada pode ocorrer nos tecidos de quaisquer hospedeiros intermediários (ou acidentais), inclusive o homem. Dentro do vacúolo parasitóforo, multiplicam-se e são liberados vários taquizoítos, que vão penetrar em outras células. Os taquizoítos livres são

transportados pela linfa, sangue ou dentro dos leucócitos, caracterizando a fase aguda da doença (MONTROYA, 2004).

A infecção pelo *T. gondii* pode se disseminar pelos mais variados mecanismos de transmissão como: ingestão de oocistos através de água, frutas ou vegetais contaminados, contato direto com solo, areia, latas de lixo ou em qualquer local onde os felinos defecam; disseminação de oocistos através de vetores tais como moscas, baratas e minhocas; pela ingestão de carne crua e mal cozida de animais contaminados com cistos teciduais, especialmente caprinos e ovinos, nos quais o índice de toxoplasmose é consideravelmente elevado (BLADER e BOOTHROYD, 2001). A única forma de transmissão comprovada de toxoplasmose entre seres humanos até o momento é a que ocorre pela passagem de taquizoítos pela placenta, ocorrendo nessa situação as infecções que podem ser extremamente graves para o feto, resultando geralmente em aborto, morte intra-uterina ou em lesões neurológicas e oftalmológicas que deixam graves seqüelas (AJZENBERG, 2002). O ciclo evolutivo pode ser observado na Figura 1.

Dada as suas características biológicas e seu caráter eurixênico, o *Toxoplasma* não depende essencialmente da fase sexuada do seu ciclo para sua sobrevivência e disseminação, ao contrário de outras espécies do Filo Apicomplexa, tais como *Plasmodium* sp. e a *Eimeria* sp, nas quais a manutenção do ciclo sexual parece ser vital para a geração da diversidade necessária a adaptação ao meio ambiente, sobrevivência no hospedeiro, transmissibilidade e virulência (KEYS et al, 2001).

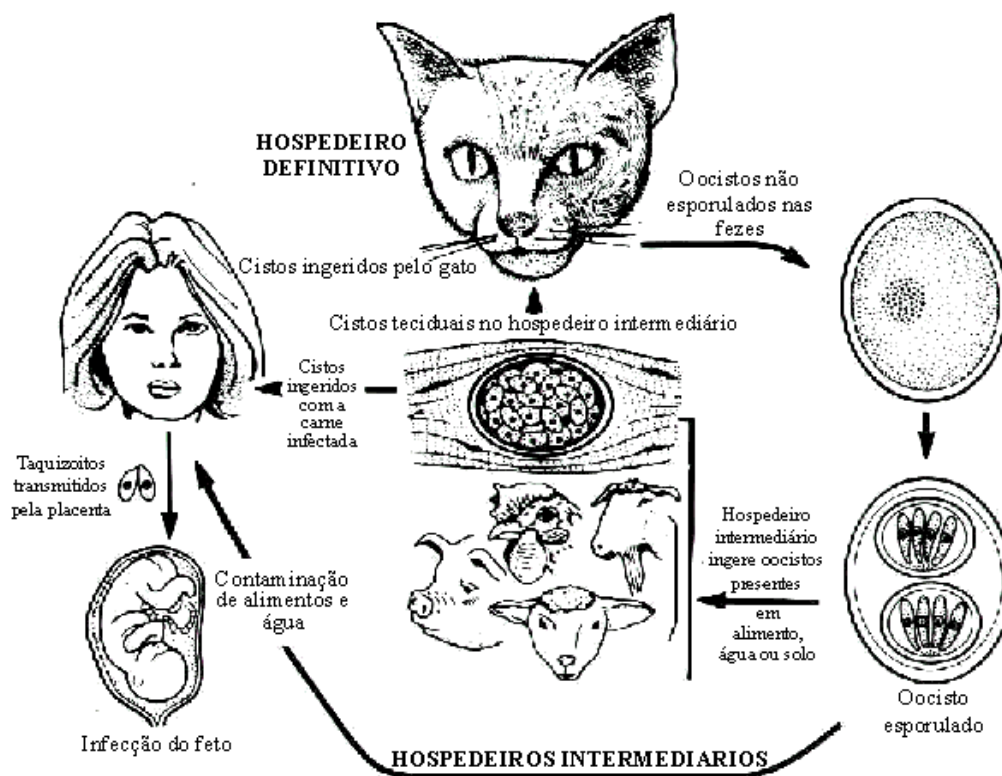


Figura 1: Ciclo de vida do *T. gondii*. (Adaptado DUBEY, 2009).

1.3 Toxoplasmose

Estudos sorológicos indicam que mais de 80% das infecções primárias por *T. gondii* são assintomáticas (REICHE et al, 2000).

Os sintomas estão relacionados aos processos decorrentes de aspectos inerentes tanto ao parasito quanto ao hospedeiro. Os processos envolvendo imunomodulação com liberação de citocinas/interleucinas em regiões específicas (Sistema retículo-endotelial) que repercutem com os sinais clínicos e sintomatologia tais como o aumento generalizado de gânglios (ínguas), do baço e do fígado (hepatoesplenomegalia), febre, mal estar geral e outros sintomas menos específicos, que muitas vezes passam despercebidos, podendo simular uma virose inespecífica. A infecção na fase aguda desencadeia a resposta imune, com a invasão do parasito nas células hospedeiras. Com o passar do tempo a infecção se

cronifica havendo formação de bradizoítos. A doença pode persistir por longo período, meses ou anos, o estado latente da infecção é responsável pelo quadros de recidiva (AFONSO et al, 2006).

Nos pacientes imunocomprometidos (portadores de HIV, neoplasias, transplantados, doença de Hodgkin, principalmente) podem ocorrer quadros de gravidade variadas, capazes de provocar a morte. A meningoencefalite toxoplásmica é considerada uma das maiores causas de morbi-mortalidade em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (CARME et al, 2002).

Na infecção congênita, a gravidade e frequência da infecção fetal depende do período gestacional no qual ocorreu a contaminação, da virulência do parasito, carga parasitária, e desenvolvimento placentário. Segundo (JONES et AL, 2001(a)) a frequência aumenta com a idade gestacional, sendo os fetos mais comprometidos aqueles infectados mais precocemente. Em 1942, Albert Bruce Sabin descreveu uma tetrade de sinais clínicos na toxoplasmose congênita: calcificações cerebrais, convulsões, microcefalia e coriorretinite (lesão ocular); estudos mostram que 80% das crianças com infecção congênita subclínica apresentam a lesão ocular em algum momento da vida (BAHIA, 1991).

A prevalência varia de acordo com a região geográfica, faixa etária, saneamento básico, hábitos alimentares (DUBEY, 2004). Na America do Norte, 15% da população está cronicamente infectada (JONES et al, 2001a), enquanto que na América Central, Sul e Europa observa-se índices entre 50-80% de prevalência (TENTER et al, 2000).

No Brasil, o clima tropical quente e úmido, associado a hábitos alimentares, favorece a transmissão dessa doença (FRENKEL, 1973; WALLACE, 1972). No nosso país cerca de 50% a 83% da população adulta são soropositivos (ORÉFICE e BAHIA-OLIVEIRA, 2005). A prevalência da doença varia de acordo com a localização geográfica. Desta forma, no Rio Grande do Sul a taxa de prevalência é de 82%; em SãoPaulo, 42%, e no Paraná, 66% (GARCIA et al, 1999). Já em Pernambuco, 79% das crianças entre 9 e 15 anos, de uma microrregião metropolitana de Recife, são soropositivas (KOBAYASHI et al, 2002). Em grupos indígenas brasileiros a prevalência varia em torno de 65% (AMENDOEIRA, 1999).

Levando em consideração as gestantes reagentes ao *T. gondii* encontra-se uma prevalência de 77% no Rio de Janeiro, em Pernambuco temos 69%, no Rio Grande do Sul

de 74,5%, na Bahia tem-se 64,9% e segundo (BARBOSA, 2009), o Rio Grande do Norte tem 66,3% de gestantes sororeagentes ao *T. gondii*.

1.4 Toxoplasmose Ocular

Em se tratando de acometimentos oculares, a uveíte é o principal acometimento diagnosticado em indivíduos que freqüentam instituições para reabilitação visual (KAHN, 1969) e é responsável por 4% dos atendimentos em serviço de urgência em oftalmologia (KARA-JOSÉ et al, 1988).

As uveítes são caracterizadas por uma inflamação do trato uveal, que é composto pela íris, corpo ciliar e coróide, podendo também designar inflamações que acometem a retina, o nervo óptico e o corpo vítreo (ATACAMA et al, 2004). De acordo com a sua etiologia ela pode ser inicialmente classificada como endógena ou exógena; as endógenas são provenientes de agentes vindos de outros locais do corpo ou de uma reação imune ocular, ou seja, tem origem infecciosa, enquanto que as uveítes exógenas são inflamações do trato uveal secundárias a um trauma cirúrgico ou acidental (BREZIN et al, 1999).

O *T. gondii* é o responsável pela maioria dos casos de uveítes infecciosas. Em alguns países, a prevalência das infecções atribuídas a esse parasito alcança cerca de 50% (SOHEILIAN et al, 2004; VALLOCHI et al, 2002). A forma mais freqüente de uveíte infecciosa é a retinocoroidite, podendo ser vista tanto em casos agudos ou recorrentes de toxoplasmose congênita quanto nas infecções adquiridas (MONTROYA e REMINGTON, 1996).

A primeira descrição da forma ocular da toxoplasmose foi realizada por Janku (1923), o qual observou microoftalmia na retina de uma criança com toxoplasmose congênita. No Brasil, o primeiro caso de toxoplasmose ocular foi descrito por Margarino Torres em 1926, e o primeiro registro fotográfico foi realizado por Belfort Matos, em 1933 (revisado por ORÉFICE; OLIVEIRA-BAHIA, 2005). Em 1983, Melamed descreveu o primeiro caso de isolamento do parasita no olho de um paciente acometido por toxoplasmose (MELAMED, 1994). A toxoplasmose ocular passou a ser considerada a principal causa de uveítes no mundo (WILDER, 1952).

A toxoplasmose ocular pode ser de origem em congênita e adquirida. A forma congênita pode se apresentar de duas maneiras: na forma neonatal, quando a lesão já está presente ao nascimento, e no período pós- natal, no qual as lesões se manifestam durante a

segunda e terceira década de vida do indivíduo. A toxoplasmose ocular adquirida pode ocorrer de duas formas: a lesão pode ser concomitante com a infecção sistêmica, ou a lesão pode se manifestar de forma tardia, onde há um intervalo entre a doença sistêmica e a lesão ocular (ORÉFICE & BAHIA-OLIVEIRA, 2005).

A lesão ativa apresenta focos necróticos e cicatriciais com pigmentação acinzentada na retina podendo passar para coróide (ORÉFICE & BAHIA-OLIVEIRA, 2005), pois este tipo de infecção é primariamente retiniano com subsequente acometimento da coróide. A inflamação vítrea pode ser leve, moderada ou grave (ORÉFICE, 2005). A cicatrização da lesão inicia-se da periferia para o centro, com mudança de coloração (NUSSELBLATT, 1996).

A retinocoroidite é freqüentemente vista tanto em casos de toxoplasmose congênita quanto nos casos de infecção adquirida posteriormente ao nascimento, o que pode ser resultante de uma infecção aguda ou recorrente (NUSSELBLATT, 1996; MONTOYA, REMINGTON, 1996). A inflamação é uma resposta protetora que ocorre como uma tentativa de livrar o organismo de agentes causadores de lesão celular (toxinas ou microorganismos). Tanto a inflamação como o processo de cura pode, no entanto, ser altamente danoso, seja para os tecidos originalmente afetados pela lesão seja para os tecidos adjacentes (MEIRA et al, 2005).

Após estabelecer um foco de infecção, ocorre uma conversão da forma taquizoíta para bradizoíta e encistamento aparentemente induzidos pelo sistema imune do hospedeiro. O processo fisiopatológico é desencadeado pela invasão do globo ocular, pelos parasitos, sendo que os ataques recorrentes são devidos à multiplicação de parasitas que escapam dos cistos retinianos (ROTHOVA, 2003). Não se sabe qual a causa desses ataques em recorrência, porém acredita-se que a imunidade celular dependente de células T mediante liberação de interferon-gama e aumento de óxido nítrico sejam uma parte da resposta responsável pela proteção contra a toxoplasmose (ATACAMA et al, 2004).

A resposta imune do hospedeiro ao *T. gondii* é bastante complexa e envolve precocemente a ativação de mecanismos de imunidade inespecífica. Estudos anteriores sugerem que o controle da infecção em sua fase aguda deflagra inicialmente uma resposta inata (*toll-like receptors* / *MyD88*, altamente importantes para diferenciação da resposta específica), seguida por uma resposta adquirida antígeno-específica mediada pela resposta Th1, que é particularmente crítica para a resolução da infecção por taquizoítos. No entanto,

apenas a ação dos anticorpos contra o parasito não são suficientes para prevenir a infecção (ROTHOVA, 2003).

A parasitemia caracteriza a fase aguda da doença, quando ocorre grande destruição celular e proliferação de taquizoítos (LYNFIELD, 1997). A gravidade da doença dependerá de alguns fatores como a quantidade de formas infectantes, da cepa do parasito e da suscetibilidade do hospedeiro. A partir do desenvolvimento da imunidade, os taquizoítos extracelulares desaparecem do sangue e da linfa, ocorrendo também diminuição de sua multiplicação no meio intracelular, formando os cistos teciduais com bradizoítos (JABS, 1994). Pode ocorrer periodicamente ruptura destes cistos com destruição celular e reativação focal da infecção, no entanto com exceção da retina, os parasitos liberados nos tecidos são rapidamente destruídos pelo sistema imune (GARWEG, 2006).

Algumas complicações percebidas a partir da infecção pelo parasito são: catarata, glaucoma, opacificação do corpo vítreo (comprometendo a acuidade visual), hemorragias vítreas, hemorragias retinianas, deslocamento de retina, edema cistóide de mácula e buraco macular, membrana epiretiniana, oclusão vascular, atrofia do nervo óptico (BOSCH-DRIESSEN et al, 2000).

No Brasil, a cidade de Erechim, região sul, apresenta uma prevalência de 17% para toxoplasmose ocular, a qual pode ser considerada a mais alta já descrita (JONES et al, 2001b). Segundo Bussaca et al (1950), 23% das uveítes posteriores eram de etiologia toxoplásmica, enquanto que Abreu et al (1998) relataram 38% com essa etiologia. Em 1980, Abreu, em uma pesquisa realizada em São Paulo, obtiveram uma prevalência de 58% de uveítes provocadas pelo *T. gondii*, e quando se considerava apenas os casos de uveítes posteriores a incidência era de 88% dos casos. Maestrini e Oréfice (1995), em estudos em Belo Horizonte, Minas Gerais, chegaram a uma prevalência de 13,9%. Oréfice (1999), em Campos dos Goytacases observaram 10,0% de prevalência. Costa (2003), em Governador Valadares, observou uma prevalência de 7,9% e Garcia (2004), em estudos realizados com pacientes jovens em Natal, obtiveram a prevalência de 1,2%.

Em estudos realizados na região sul do Rio de Janeiro, a prevalência de lesões cicatrizadas compatíveis com toxoplasmose ocular foi de 3,8% na população em geral e 5,8% entre os indivíduos com sorologia positiva para *Toxoplasma gondii* (65,9% dos indivíduos analisados), com predominância de: lesões do tipo 1 (41,5%), sexo feminino

(68,3%), periféricas (58,5%) e menores que 3 diâmetros de disco (87,8%) (ALEIXO et al. 2009)

1.5 Diagnóstico da Toxoplasmose Ocular

No Brasil, por questões endêmicas, toda inflamação intra-ocular em crianças e adultos que comprometem a retina, passa obrigatoriamente pelo diagnóstico diferencial de toxoplasmose (GARCIA; 2004). O método ideal para se diagnosticar a toxoplasmose ocular é o da reação em cadeia da polimerase (PCR), através da detecção do parasito e/ou do seu DNA nos fluidos intra-oculares ou a produção de anticorpos específicos. Diante da grande dificuldade de isolamento do parasito, os testes sorológicos associados à apresentação clínica da doença, podem direcionar o diagnóstico (MONTROYA, 2002). Deste modo, atualmente o ELISA (ensaio imunoenzimático) é considerado um bom método para detecção de anticorpos nas fases aguda e crônica. Na pesquisa de IgG, os resultados obtidos com ele são semelhantes aos de Imunofluorescência indireta mas, esse método tem se mostrado bem superior aos demais testes na pesquisa de anticorpos IgM, principalmente, quando se usa o MEIA (ensaio imunoenzimático por micropartículas). Em virtude de sua alta sensibilidade, detecta anticorpos por muitos meses após a fase aguda, tirando-lhe o valor de marcador de infecção recente. Logo, o teste da avidéz dos anticorpos (TAA), que avalia a afinidade dos anticorpos pelos antígenos (à força da ligação antígeno-anticorpo depois da formação dos complexos reversíveis. quanto maior a avidéz mais antiga é a infecção), é de suma importância no diagnóstico das infecções recentes. Possibilita o diagnóstico de infecção congênita em 85,0% dos casos nos primeiros dias de vida e no líquido a partir do quinto mês de vida (ORÉFICE E BAHIA-OLIVEIRA, 2005).

Como não existe nenhum dado epidemiológico sistematizado dessa infecção ocular no Rio Grande do Norte, em pacientes adultos, percebe-se a importância de se determinar à prevalência, o perfil sorológico, os hábitos culturais e fatores de risco comportamentais envolvidos, pois a toxoplasmose ocular é uma das principais etiologias de uveítes no mundo. Portanto, este estudo pretende contribuir para o conhecimento dessa relevante morbidade no que se refere a políticas públicas de saúde que visem programar diretrizes para profilaxia e controle da toxoplasmose ocular, que é bastante negligenciada em nosso meio.

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

Estudar a cadeia epidemiológica da toxoplasmose ocular no Estado do Rio Grande do Norte e analisar os possíveis fatores associados ao modo de vida dos pacientes; descrevendo o perfil epidêmico-sorológico e clínico dos indivíduos acometidos.

2.2 Objetivos específicos

- Determinar a frequência da toxoplasmose ocular em pacientes atendidos no ambulatório de oftalmologia do Hospital Universitário Onofre Lopes-HUOL.
- Determinar o tipo de lesão mais frequente.
- Comparar a frequência da **retinocoroidite ativa supostamente causada pelo *T. gondii*** (RCST) de outras uveítes não-toxoplásmicas.
- Traçar o perfil epidemiológico da toxoplasmose ocular na população estudada.

3. METODOLOGIA

3.1 Local de estudo

O estudo foi realizado no Ambulatório de Oftalmologia, no Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL) – UFRN, Natal, Rio Grande do Norte, Brasil.

3.2 População estudada

Foi realizado um estudo seccional, no período de setembro de 2008 até setembro de 2010, em que a população em análise incluiu indivíduos de ambos os sexos, de todas as raças, com faixa etária a partir de 15 anos de idade, sem distinção social, de raça ou estado de saúde.

Este estudo se caracteriza por ser um estudo transversal ou de prevalência, Que seguiu os seguintes passos:

- Registro Comitê de Ética: CEP/HUOL 013/07.
- Estabelecimento de amostragem: O número da amostragem mínima foi determinado utilizando a fórmula abaixo, onde n é o tamanho da amostra, p é a probabilidade do evento ocorrer, q é a probabilidade de o evento não ocorrer e z é valor tabelado da distribuição normal (1,96 para IC = 95%) (CARVALHO, 2001):

$$(\sigma.p)^2 = (p.q/n) Z$$

Utilizando um intervalo de confiança de 95%, admitindo um erro de 10% e a média de prevalência da toxoplasmose de 60% (baseado na maioria dos estudos sorológicos), obtém-se que o tamanho mínimo da amostra necessária para esse estudo é de 100 amostras.

- Os voluntários assinarão um termo de consentimento “livre e esclarecido” de acordo com a resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, do conselho nacional de saúde do ministério de saúde – Brasília – DF, para participação desse projeto de pesquisa. Os participantes da pesquisa foram esclarecidos sobre os objetivos do estudo, a importância de sua colaboração, os possíveis benefícios e os riscos (Anexo).
- Os pacientes do estudo foram submetidos a um questionário clínico-epidemiológico, onde abordamos os fatores de risco para transmissão da

toxoplasmose bem como questões importantes para que se trace o perfil epidemiológico dos pacientes: conhecimento da doença, grau de escolaridade, renda familiar, deficiência em saneamento básico (água e esgoto tratado, lixo), presença de animais hospedeiros na casa (cães e gatos), contato com veículos transmissores de oocistos (moscas, baratas, ratos), consumo de alimentos potencialmente contaminados (carne crua ou mal cozida, vegetais sem lavagem adequada e leite de cabra não pasteurizado), manipulação inadequada do solo, geofagia, etc (Jones *et al*, 2005; Gonçalves *et al*, 2006).

- Destes pacientes, foi coletado 5 mL de sangue por punção venosa com prévia antiseptia do local com álcool a 70⁰ GL, e as amostras foram colocadas em tubo a vácuo sem anticoagulante, utilizando seringas e agulhas descartáveis em seguida centrifugaremos a 3000 rpm durante 5 minutos para obtenção do soro, e então transferiremos para recipientes estéreis onde serão armazenados a -20⁰C, no laboratório de análises clínicas do HUOL até o seu processamento.

3.3 Testes sorológicos

O exame sorológico para toxoplasmose foi realizado utilizando a metodologia do Ensaio Imunoenzimático por Micropartículas (MEIA-AxSYM®- *Microparticle Enzyme Immune Assay*) que é uma técnica específica para detecção de imunoglobulinas discriminantes de infecção de fase recente ou tardia: nessa técnica usa-se uma suspensão de micropartículas (partículas de látex do tamanho de micras) para medir a concentração de substâncias a ser analisadas. As partículas são revestidas com substâncias específica para a substâncias que desejamos que seja medida. A área da superfície de micropartículas aumenta a cinética do ensaio e diminui o tempo de incubação; isto permite aos ensaios **MEIA** se completar em menor tempo que outros imunoenaios. A amostra e todos os reagentes necessários serão pipetados pelo tubo de amostragem dentro de vários poços da célula de reação (*reaction vessel* – RV) no amostrador. A célula de reação (*reaction vessel* - RV) é imediatamente transferida para o processador. São executadas pipetagens adicionais no processador pelo tubo de processamento. Todos os reagentes utilizados são fornecidos pelo Kit de determinação de anticorpos antitoxoplasma. A reação ocorre na seguinte seqüência:

- O tubo de amostragem dilui a amostra em solução 4 (diluyente de linha – Tampão fosfato 0,1 M) e dispensa uma alíquota da amostra diluída e micropartículas revestidas com *T. gondii* a um poço de incubação da célula de reação (*reaction vessel* – RV);
- O anticorpo anti-*T. gondii* liga-se às micropartículas recobertas com antígenos específicos de superfície (SAG) formando um complexo antígeno-anticorpo.

Processador:

- O diluyente do ensaio é adicionado à mistura de reação e uma alíquota do complexo antígeno-anticorpo é transferida à matriz de fibra de vidro (*matrix cell*). As micropartículas ligam-se de maneira irreversível à matriz de fibra de vidro (*matrix cell*);
- A matriz de fibra de vidro é lavada com Tampão neutralizante RF (Fator reumatóide) para remover os anticorpos de interferência RF (se presentes) do complexo antígeno-anticorpo. O complexo imune fica retido pelas fibras de vidro enquanto substâncias não específicas passam rapidamente pelos poros da matriz;
- O conjugado de anticorpo antitoxoplasma humano ligado a fosfatase alcalina é dispensada sobre a matriz de fibra de vidro (*matrix cell*) e liga-se ao complexo antígeno-anticorpo;
- A matriz de fibra de vidro é lavada para remoção do material não ligado (Sol. de cloreto de sódio 0,3 M em tampão Tris 0,05 M);
- O substrato, Fosfato de 4-Metil-umbeliferil fosfato (MUP), é adicionado à matriz de fibra de vidro (Sol. 4-Metilumbeliferil fosfato 1,2 μ M). A fosfatase alcalina catalisa a hidrólise do MUP a Metil-umbeliferil. A quantidade de Metil-umbeliferil fluorescente na matriz é proporcional à concentração da substância na amostra analisada sendo determinado pelo sistema óptico **MEIA**.

Especificações:

- Especificidade: 99,8%
- Sensibilidade: 96,3%;
- Exatidão: 98,6%;
- Volume utilizado para o ensaio: 100 - 200 μ L;
- Tipos de reação: ponto final, cinética;

- Tempo de ensaio: 8-30 minutos;
- Temperatura no centro de processamento: $34 \pm 0,5$ °C;
- Tecnologia de pipetagem: precisão robótica.

Interpretação dos Resultados:

- Amostras que estiverem com valores inferiores ou iguais a 0,499 serão consideradas não reativas para anticorpos IgM para o *T. gondii*, pelos critérios da AxSYM System; amostras com valores na faixa de absorvância entre 0,500 a 0,599 são consideradas duvidosas ou indeterminada (zona cinza) e uma nova amostra deverá ser coletada; amostras com valores iguais ou superiores a 0,600 são consideradas reativas para anticorpos IgM anti-*T. gondii*.
- Resultados AxSYM Toxo G inferiores a 2 UI/ mL são negativas para anticorpo IgG para o *T. gondii*. Resultados AxSYM superiores ou iguais a 3 UI/ mL são positivos para anticorpo IgG para *T. gondii* e indicam infecção aguda ou passada. Resultados iguais ou superiores a 2 UI/ mL e inferiores a 3 UI/ mL são considerados duvidosos ou indeterminados (zona cinza).

A partir daí serão quantificados os títulos de IgM e a avidéz de IgG para determinar a fase da infecção. As amostras serão divididas em três grupos: suscetíveis (IgM e IgG não reagentes), com infecção aguda (IgM reagente e IgG reagente) e com infecção crônica (IgM não reagente e IgG reagente); Esses resultados serão analisados para verificar se existe correlação com a exposição aos diversos fatores de risco aos quais os pacientes estão expostos.

3.4 Exames clínicos oftalmológicos

O ambulatório de oftalmologia do HUOL é referência no Estado do Rio Grande do Norte e os pacientes são atendidos em consultas agendadas ou em caráter de urgência, que se dá por livre procura da população; quando em caráter de urgência, e por encaminhamentos por meio da central de marcação do Sistema Único de Saúde (SUS). Para os pacientes que participaram da pesquisa foram realizados exame oftalmológico completo, compreendendo: fundoscopia, acuidade visual e refração, motilidade ocular, biomicroscopia, tonometria de aplanção, fundoscopia ocular indireta realizada sob midríase medicamentosa e retinoscopia. Todo o procedimento, clínico e realização de

retinografias, foram realizados sob a coordenação e colaboração do Prof. Dr. Carlos Alexandre Amorim Garcia.

Para realização da classificação da lesão, foram consideradas lesões compatíveis com toxoplasmose de acordo com Oréfice, 2005:

Tipo I: Limites bem marcados com halo de hiperpigmentação e área de atrofia coriorretiniana central.

Tipo II: Lesões com halo hipopigmentado e área central hiperpigmentada.

Tipo III: Lesões hiperpigmentadas ou hipopigmentadas compatíveis com hiperplasia ou atrofia do epitélio pigmentar retiniano.

3.5 Busca em prontuários médicos

Foi realizada a busca, em prontuários médicos dos pacientes atendidos no Programa da Retina (Ambulatório de Oftalmologia), dos agravos causados pela toxoplasmose ocular, detectados pelos exames clínicos dos anos de 2005 a 2006, Totalizando em 1987 prontuários analisados.

3.6 Análise estatística

As informações coletadas foram digitadas em um banco de dados desenvolvido em pacote estatístico Biostat. Os resultados foram obtidos através da listagem e frequência das características das diversas variáveis analisadas. Neste estudo, consideraremos como variável resposta a sorologia positiva para toxoplasmose. Essa variável será comparada com as demais, inclusive com as alterações oftalmológicas detectadas, através de tabelas de contingência. Para tal, utilizamos o teste do qui-quadrado com correção de Yates para comparação de proporções. O teste de Teste Exato de *Fisher* foi utilizado para cálculo de variáveis qualitativas. A associação dos riscos foi determinada pela razão de probabilidade de ocorrência- OR (*odds ratio*). Será considerado o nível de significância estatística de 5,0%.

4. RESULTADOS

A população considerada em nosso estudo é composta por 159 pacientes com uveíte, para os quais foi aplicado o questionário clínico-epidemiológico, realizada a consulta clínica oftalmológica e o exame laboratorial. Os dados clínicos foram retirados dos prontuários clínicos oftalmológicos do HUOL.

4.1 Determinação da frequência da infecção por *T. gondii* em pacientes uveíticos atendidos no Ambulatório de Oftalmologia, no Programa da Retina, do Hospital Universitário Onofre Lopes.

Levando em consideração a quantidade de pacientes vistos no programa da retina (total de 2.789), observamos que em se tratando da população geral foi encontrada uma prevalência de 4% para toxoplasmose ocular.

Dos 159 pacientes com uveíte atendidos no ambulatório de oftalmologia, 116 (73%) foram reagentes somente para IgG anti-Toxoplasma de alta avidéz e 43 (27%) foram não reagentes, apresentando como causa da uveíte outros fatores parasitológicos como por exemplo: tuberculose e sífilis, ou por síndrome hereditária como a síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Tais resultados tiveram como base uma análise sorológica e clínica, destacando dessa forma que dentre esses 27% dos pacientes adquiriram uveíte por outro fator que não pelo *T. gondii*, figura 2.

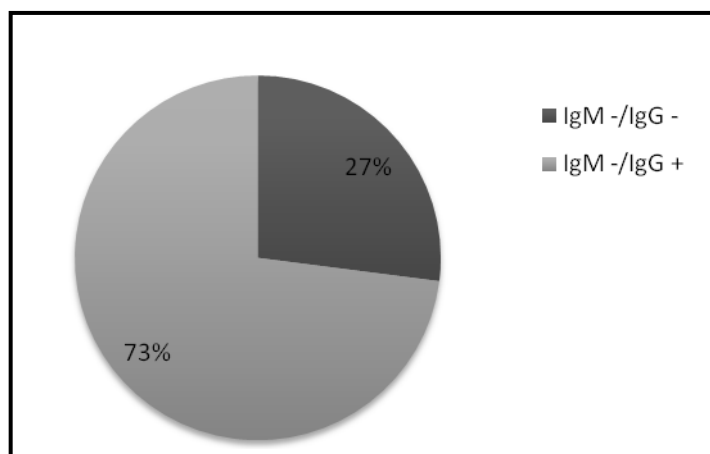


Figura 2: Distribuição da frequência da toxoplasmose ocular de acordo com o resultado sorológico anti-*T. gondii*.

A técnica sorológica utilizando micropartículas diferencia as fases da infecção toxoplásmica através da detecção do grau de avidéz dos anticorpos, diferenciando os anticorpos de fase aguda (baixa avidéz) dos de fase crônica (alta avidéz). Os anticorpos IgG de alta avidéz são diferenciados dos IgG de baixa avidéz, bem como dos não específicos ao *T. gondii*, e são titulados em unidades internacionais por mililitro de sangue (UI/mL). Portanto os anticorpos IgG anti-*T. gondii* detectados por esta técnica são anticorpos de alta avidéz.

Dos 116 pacientes com toxoplasmose ocular, reagentes para IgG anti-*T. gondii*, 61,2 % (71 indivíduos) estavam na faixa sorológica de 40 a 99 UI/mL de IgG anti-*T. gondii*, sendo está a maior representatividade. A figura 3 representa a distribuição das amostras de acordo com os títulos sorológicos

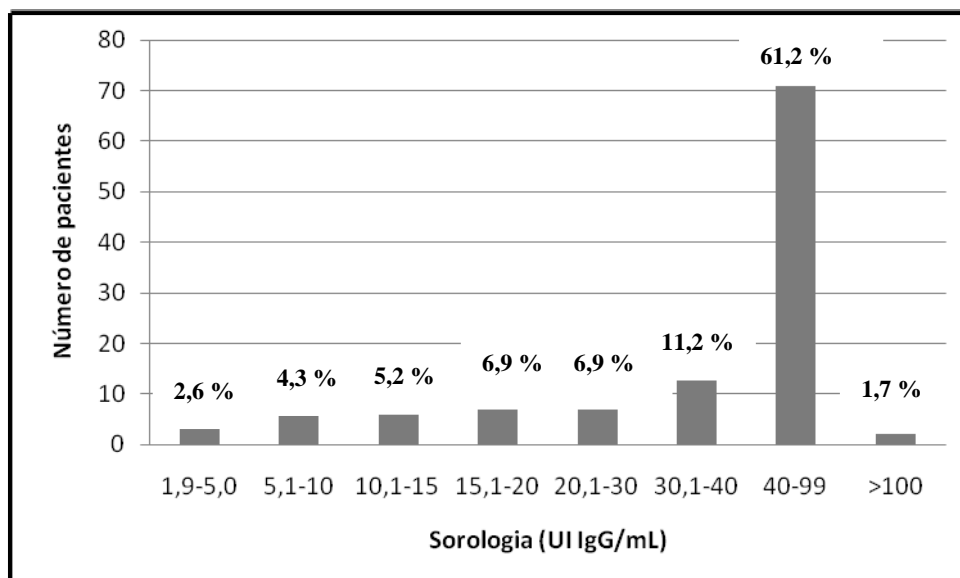


Figura 3: Distribuição da titulação de IgG anti-*T. gondii* de alta avidéz de acordo com MEIA-AxSYM®.

4.2 Característica populacional da amostra estudada

A figura 4 representa a distribuição por gênero (masculino e feminino) da amostra de pacientes com lesão ocular associada ao *T. gondii* (116), mostrando que 65% (75) dos pacientes com lesão toxoplásmicas são do sexo feminino e apenas 35% (41) são do sexo masculino.

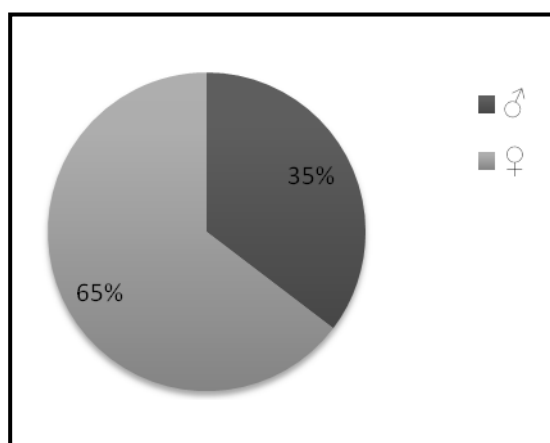


Figura 4: Distribuição dos indivíduos com toxoplasmose ocular por gênero.

Dos 116 indivíduos reagentes analisados, 35,4% eram provenientes de outros municípios do Rio Grande do Norte, enquanto que 64,6% eram provenientes de Natal.

Com relação a distribuição na cidade do Natal: 20% (15) eram do Distrito Sanitário Norte; 8% (6) do Distrito Sanitário Sul; 37,3% (28) do Distrito Sanitário Leste e 34,7% (26) do Distrito Sanitário Oeste. A maior proporção de indivíduos soro reagentes foi observada no distrito Sanitário Leste com 37,3%, seguido da distrito sanitário oeste com 34,7%, a figura 5 representa a distribuição dos diferentes distritos sanitários de Natal bem como de outros municípios.

A análise, pelo qui-quadrado, mostrou que a proporção de sororeagentes para o anti-*T. gondii* entre os distritos sanitários de Natal não variou significativamente ($p = 0,366$).

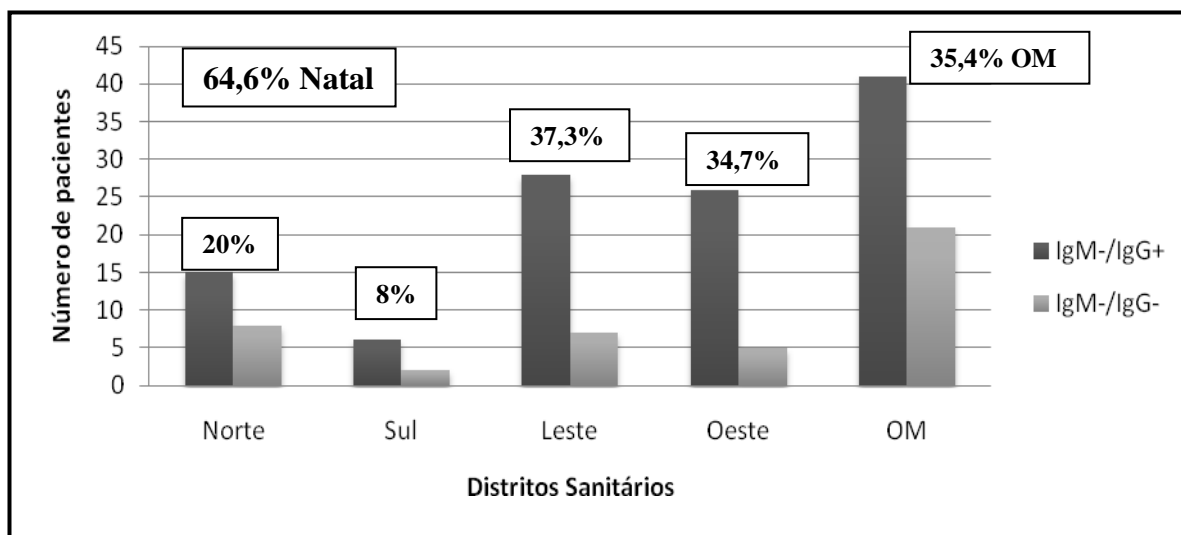


Figura 5: Distribuição da amostra nos diferentes distritos sanitários do Natal e em outros municípios. OM: outros municípios.

Observa-se que o maior número de pessoas acometidas com toxoplasmose ocular concentra-se na faixa etária entre 31 e 40 anos (33 pacientes). O teste de significância do qui-quadrado utilizado nesta análise mostrou que entre a faixa etária de 31 a 40 anos a proporção de sororeagentes para o anti-*T. gondii* variou significativamente ($p = 0,04$) (Figura 6).

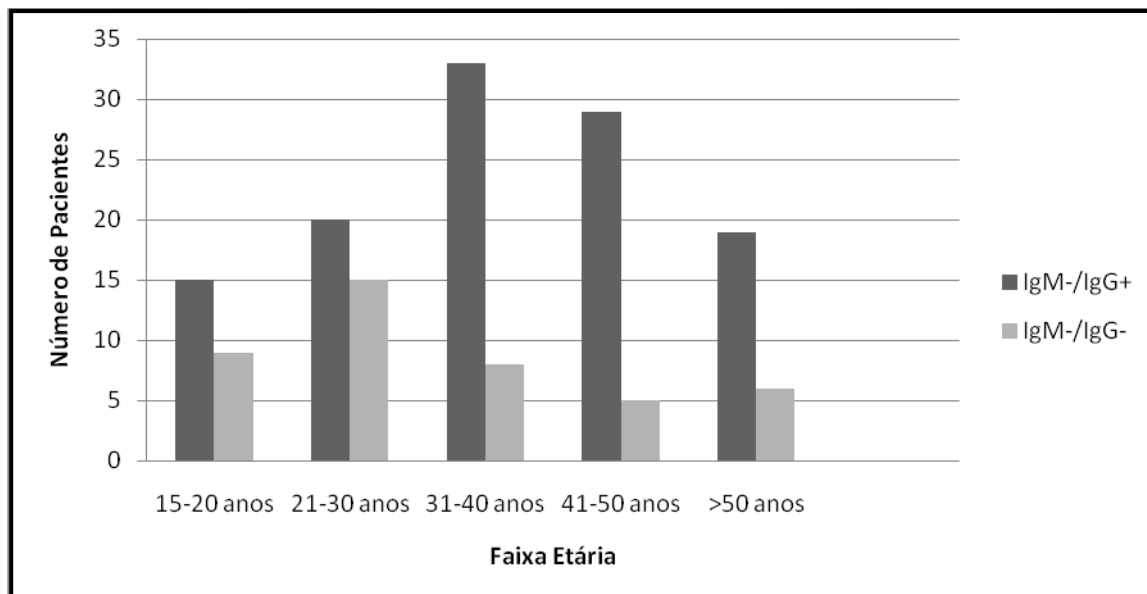


Figura 6: Distribuição por faixa etária.

A figura 7 apresenta a distribuição da amostra total em relação a sorologia anti- *T. gondii* e a renda mensal familiar, tendo como base o salário mínimo de R\$ 510,00. O teste do qui-quadrado, utilizado nesta análise, mostrou que a proporção de sororeagentes para o anti-*T. gondii* entre a distribuição de renda mensal não variou significativamente ($p = 0,52$).

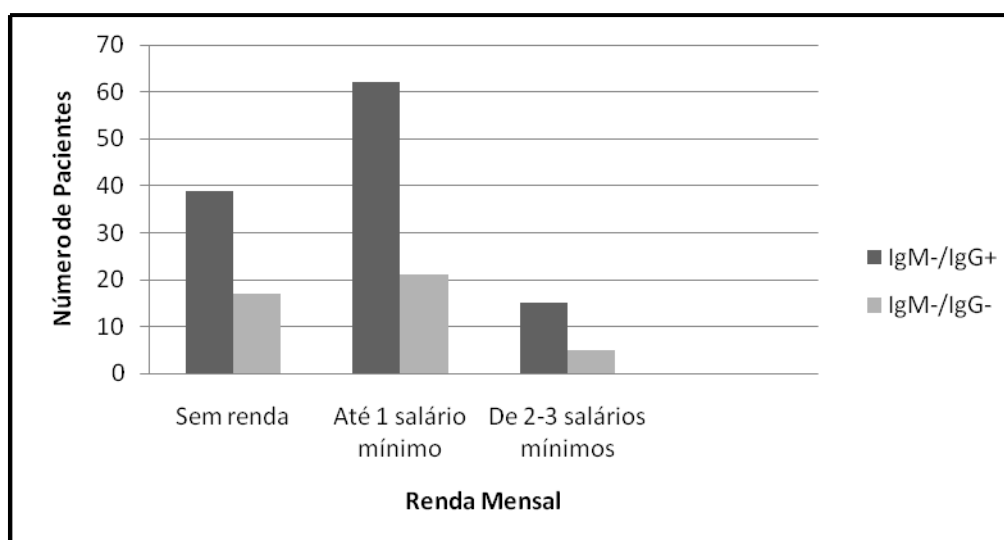


Figura 7: Distribuição de indivíduos com toxoplasmose ocular por renda mensal.

O teste de significância qui-quadrado para a característica populacional de escolaridade mostrou uma tendência a significância ($p = 0,06$). A maior proporção de pacientes com lesão ocular provocada pelo *T. gondii*, concentra-se na faixa sem escolaridade (42 pacientes), como mostra a figura 8.

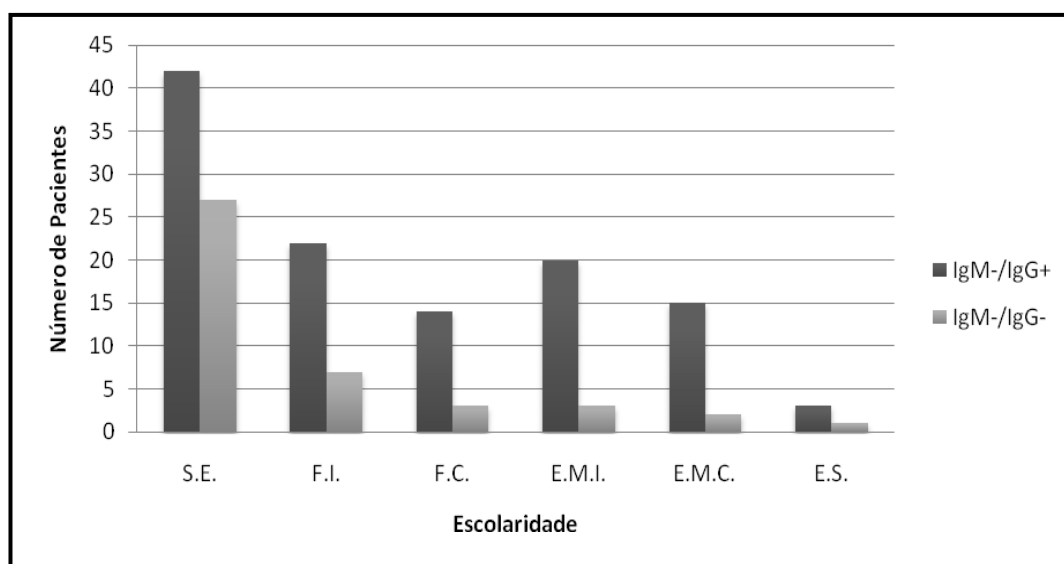


Figura 8: Distribuição da toxoplasmose ocular por grau de escolaridade (S.E.=Sem escolaridade; F.I.=Fundamental incompleto; F.C.=Fundamental completo; E.M.I=Ensino médio incompleto; E.M.C.=Ensino médio completo; E.S.=Ensino superior).

4.3 Características epidemiológicas da amostra avaliadas para anticorpos anti-*T. gondii*

Neste estudo foram analisados 13 fatores associados ao risco de infecção com o *T. gondii*. Na análise univariada com cálculo de Odds Ratio, utilizando um índice de confiança de 95% e o valor de $p < 0,05$. Dez variáveis relacionadas não apresentaram significância estatística, são elas: coleta de lixo regular; se o paciente tem hábitos de frequentar sítios/granja/fazenda; ingestão ou banho de águas naturais; se em sua residência há presença de insetos vetores (moscas/formigas/baratas); saneamento básico na residência; hábito de jardinagem; utilização de luvas durante a jardinagem; se consumir carnes compradas em feiras livres; consumir frutas e verduras compradas em feiras livres; consumir leite não pasteurizado (Tabela 3). A tabela 4 mostra as características que, apesar de não terem significado estatístico, apresentam-se comumente associadas a toxoplasmose ocular.

Tabela 1: Fatores não-associados ao risco da infecção toxoplásmica, Município de Natal (RN), Brasil, 2011.

Fatores de Risco	Reação de MEIA			OR ^a (95% CI)	P value	Teste Exato de Fisher
	Reagente n/%	Não Reagente n/%	(Total=102) n/%			
Coleta de lixo regular						
Sim	69/73%	26/27%	95/93%	1,06	0,7114	0,9841
Não	5/71%	2/29%	7/7%	(0,19-5,82)		
Freqüenta sítio/granja/fazenda						
Sim	12/60%	8/40%	20/20%	0,48	0,2614	0,2630
Não	62/76%	20/24%	82/80%	(017-1,35)		
Ingestão/banho em águas naturais						
Sim	12/71%	5/29%	17/17%	0,89	0,9210	0,9995
Não	62/73%	23/27%	85/83%	(0,28-2,81)		
Presença de insetos vetores						
Sim	66/73%	25/27%	91/89%	1,00	0,7311	1,0000
Não	8/73%	3/27%	11/11%	(0,24-4,03)		
Saneamento básico						
Sim	21/72%	8/28%	29/28%	1,00	0,8207	0,8207
Não	53/73%	20/27%	73/72%	(0,38-2,60)		
Hábito de jardinagem						
Sim	12/57%	9/43%	21/21%	0,41	0,1334	0,1001
Não	62/77%	19/23%	81/79%	(0,15-1,11)		
Usa luvas durante a jardinagem						
Sim	13/72%	5/28%	18/18%	1,00	0,7974	0,9990
Não	61/77%	23/23%	84/82%	(0,31-3,05)		
Consumo de carnes em feiras livres						
Sim	46/72%	18/28%	64/63%	0,91	0,9749	1,0000
Não	28/74	10/26%	38/37%	(0,37-2,26)		
Consumo de frutas e verduras de feiras livres						
Sim	46/72%	18/28%	64/63%	0,91	0,9749	1,0000
Não	28/74%	10/26%	38/37%	(0,37-2,26)		
Consumo de leite não pasteurizado						
Sim	27/60	18/40	45/44%	0,32	0,0215	0,0145
Não	47/82	10/18	57/56%	(0,13-0,80)		

OR^a: Odds ratio, IC: Intervalo de Confiança, Análise Univariada, 95% p<0,05.

Tabela 2: Fatores associados ao risco da infecção toxoplásmica, Município de Natal (RN), Brasil, 2011.

Fatores de Risco	Reação de MEIA			OR ^a (95% CI)	P value	Teste Exato de Fisher
	Reagente n/%	Não Reagente n/%	(Total=102) n/%			
Contato direto com gatos						
Sim	39/81%	9/19%	48/47%	2,35	0,1022	0,0774
Não	35/65%	19/35%	54/53%	(0,94-5,87)		
Consumo de carne crua ou mal cozida						
Sim	31/82%	7/18%	38/37%	2,16	0,1786	0,1682
Não	43/67%	21/33%	64/63%	(0,81-5,71)		
Contato Direto com o solo						
Sim	20/87%	3/13%	23/23%	3,08	0,1352	0,1110
Não	54/68%	25/32%	79/77%	(0,83-11,35)		

OR^a: Odds ratio, IC: Intervalo de Confiança, Análise Univariada, 95% p<0,05.

4.4 Caracterização das lesões

A figura 9 representa a distribuição quanto a lateralização da toxoplasmose ocular, mostrando uma frequência maior para as lesões bilaterais com 57% dos casos.

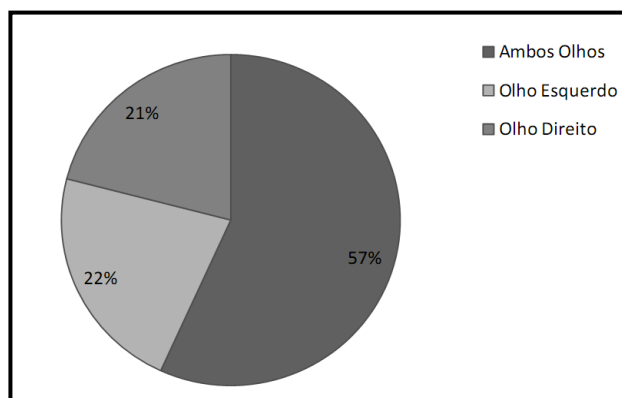


Figura 9: Distribuição de acordo com a lateralização da toxoplasmose ocular.

A classificação das lesões foi realizada com 38 indivíduos (totalizando 49 olhos), com auxílio de retinografias avaliadas por Dr. Prof. Carlos Alexandre Amorim Garcia. Que classificou a toxoplasmose ocular quanto aos tipos de lesão (ORÉFICE, 2005), como também a disposição intraocular.

De acordo com a tabela 1, observamos uma maior frequência de lesão do tipo I (80%), não foi observada lesão do tipo III; quanto a disposição intraocular verificamos que há uma maior frequência de lesões maculares (49%) seguidas de lesões retinianas (47%), esses dados são mostrados na tabela 2. O tipo e a disposição das lesões estão ilustradas na figura 10.

Tabela 3: Classificação das lesões de toxoplasmose ocular, de acordo com o tipo de lesão (Oréfice, 2005), HUOL Natal/RN, 2011.

Tipo de lesão	Olhos (n = 49)	
	N	%
Apenas tipo I	39	80
Apenas tipo II	4	8
Tipo I, II	2	4
Tipo II, III	3	6
Tipo I, II, III	1	2

Tabela 4: Classificação das lesões de toxoplasmose ocular, de acordo com a disposição intraocular, HUOL Natal/RN, 2011.

Classificação da lesão	Olhos (n = 49)	
	N	%
Somente Macular	24	49
Somente Retiniana	23	47
Mácular e Retiniana	2	4

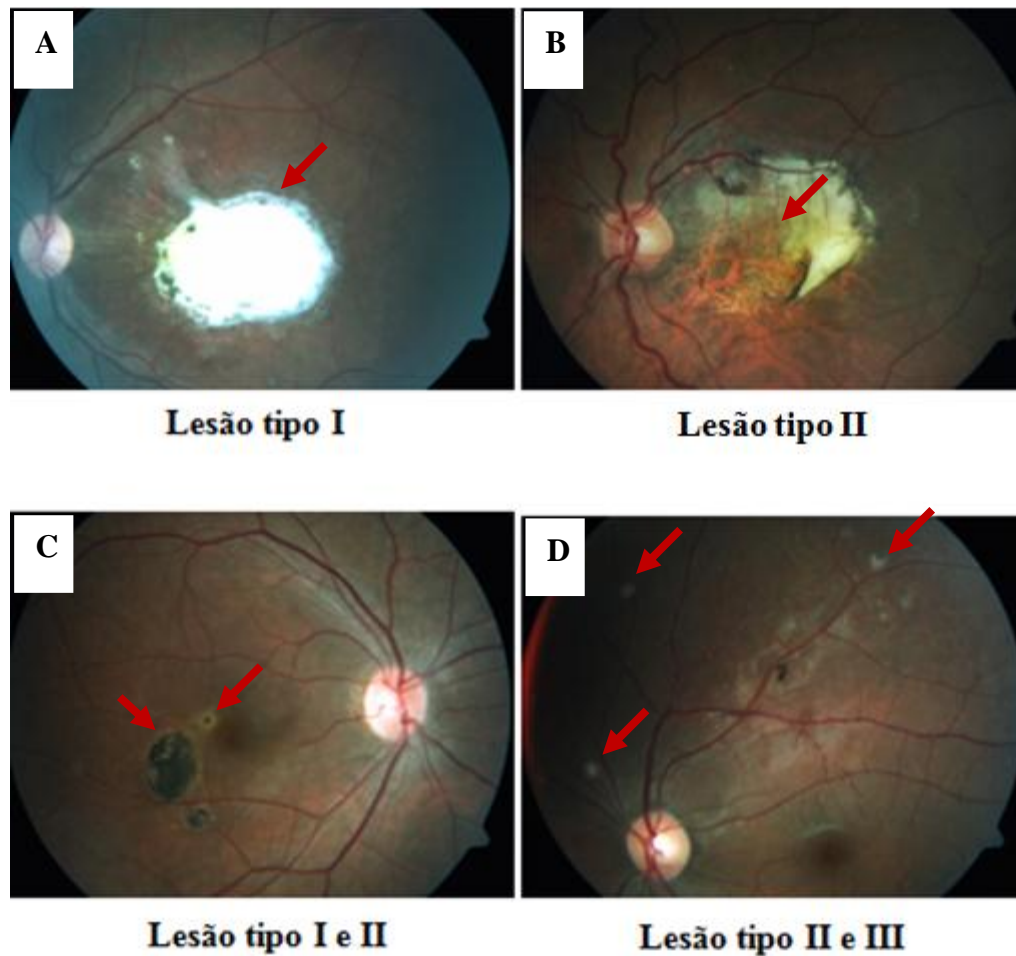


Figura 10: Retinografias de lesões do tipo I, do tipo II, do tipo I e II, do tipo II e III, (Dr. Carlos A. A. Garcia, 2010). Em A, temos uma lesão bem marcada com halo (seta) hiperpigmentado e central hipopigmentada, já em B, temos lesão não marcada com halo hipopigmentado e central hiperpigmentada. Em C, observamos uma lesão central bem marcada com halo e central hiperpigmentada; Em D tem-se multiplas lesões.

4.5 Resultados da busca em prontuários médicos oftalmológicos no Hospital Universitário Onofre Lopes

Foi realizada uma pesquisa de uveítes provocadas por *T. gondii*, nos prontuários médicos, dos pacientes atendidos no Programa da Retina no ambulatório de oftalmologia do Hospital Universitário Onofre lopes entre os anos de 2005 e 2006. Esses prontuário registram todo o diagnóstico (como caracterização da doença e suas particularidades), exames laboratoriais, tratamento, sinais e sintomas apresentados pelo paciente.

Foram analisados um total de 1987 prontuários, e desse total 57 pacientes apresentaram algum tipo de uveíte, mas 42 (74%), apresentando sinais clínicos que quando associado ao teste sorológico anti-Toxoplasma de alta avidéz houve uma confirmação de toxoplasmose ocular. Enquanto que 15 pacientes (26%) possuíam lesão ocular relacionada à outra causa. A figura 11 mostra essa frequência de casos.

A figura 12 apresenta a lateralização da lesão nos indivíduos acometidos com toxoplasmose ocular, observamos que nos casos estudados dos prontuário houve uma grande número de lesões bilaterais (55%).

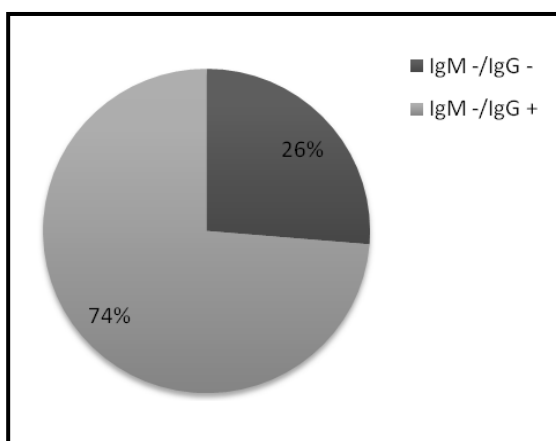


Figura 11: Distribuição da frequência de indivíduos com toxoplasmose ocular, pesquisados na busca em prontuários médicos (2005/2006).

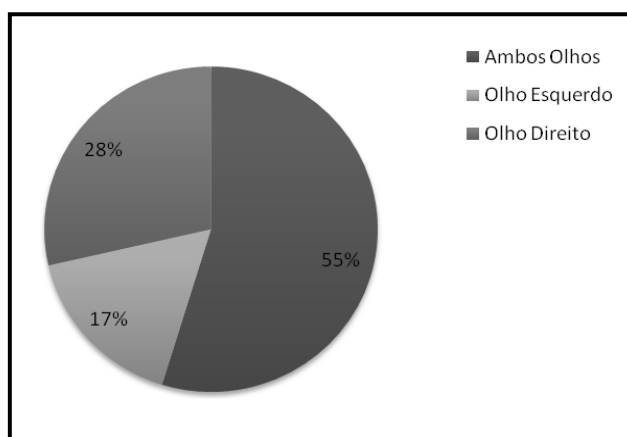


Figura 12: Lateralização da toxoplasmose ocular em indivíduos pesquisados através da busca em prontuários médicos (2005/2006).

A figura 13, apresenta a distribuição das lesões quanto a lateralidade dos olhos nos indivíduos diagnosticados para toxoplasmose ocular, mostrando uma frequência maior para as lesões bilaterais.

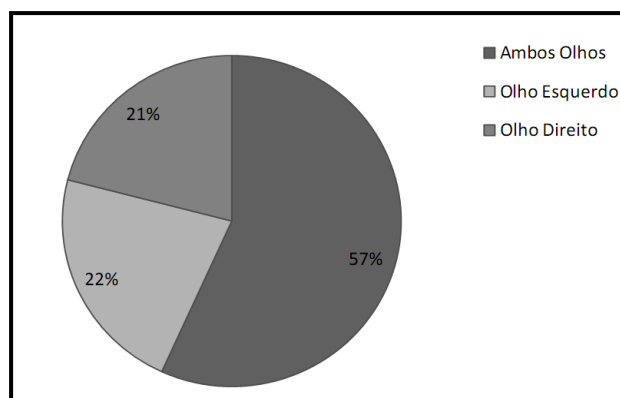


Figura 13: Distribuição quanto a lateralização da lesão (prontuários médicos 2005/2006).

5. DISCUSSÃO

Sabendo-se que a toxoplasmose, de forma geral, varia de acordo com a região, o clima e a população estudada devido a fatores socioeconômicos e ambientais (DUBEY, 2009). Poucos estudos descrevem a prevalência de toxoplasmose ocular na população em geral, portanto é provável que exista, também, grandes variações na prevalência da toxoplasmose ocular (SILVEIRA et al, 2001).

De acordo com a literatura, o *T. gondii* é o principal causador de uveítes infecciosas, é uma doença grave que além de deixar várias seqüelas pode causar cegueira. Diversos estudos têm procurado ampliar o conhecimento sobre esse agravo, devido à sua complexidade sobre os reais mecanismos causadores, bem como sua recorrência e gravidade, tentando através de um maior conhecimento atenuar sua instalação como doença ocular (HOLLAND, 2003).

Nosso estudo optou por um teste de alta sensibilidade, especificidade e praticidade, que é a técnica sorológica de *Microparticle enzyme immunoassay - MEIA* (Abbott AxSYM system – Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA) quando se realiza pesquisa de anticorpos anti- *T. gondii*, bem como a possibilidade de determinar a avidéz de IgG permite indicar o MEIA como um dos melhores testes para a determinação da infecção toxoplásmica bem como para a indicação do tempo de infecção (UCHÔA et al, 1999).

O MEIA tem como vantagem a rapidez em sua realização, em detrimento a outros imunoenaios, isto porque a área da superfície de micropartículas aumenta a cinética do ensaio e diminui seu tempo de incubação, além de ser totalmente automatizada com tecnologia de pipetagem com precisão robótica, o que permite a redução de erros metodológicos observados na realização manual do teste. Uma das desvantagens é o seu custo, haja vista que o equipamento e os kits de ensaio têm elevado custo, o que dificulta sua implantação no sistema de saúde pública (ABBOTT AxSYM system, 2005; SOUZA, 1987).

A escolha do Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL) para este estudo deve-se a ser um complexo hospitalar de referência no tratamento de diversas morbidades oculares, inclusive com os únicos especialistas em retina no Estado. Deste modo, atende uma abrangente diversidade populacional, independente da renda mensal, localização da moradia, raça, idade, sexo.

Em se tratando da população geral obtivemos que 4% dos pacientes que são atendidos no programa da retina, apresentam toxoplasmose ocular, um achado bastante importante. Até este estudo, não existiam dados sobre essa prevalência na população do Rio Grande do Norte. Este fato permite uma valiosa contribuição para a saúde pública, seja na esfera municipal ou estadual, proporcionando subsídios para a implantação de medidas de controle e diagnóstico mais apropriadas.

Nossos estudos divergem dos de Garcia et al (2004), realizado em Natal – RN com crianças e adolescentes, na população geral, que obteve uma taxa de 1,1% de lesão ocular atribuída ao *T. gondii*, mas considerando apenas pacientes com sorologia positiva, o índice eleva-se para 2,5%. Nosso estudo tem um tratamento diferenciado, pois faz uma análise de pacientes, independente da idade, do sexo, que procuram a clínica oftalmológica com uma infecção ocular já estabelecida.

Existe uma preocupação mundial com o aumento da prevalência e incidência da toxoplasmose, seja na população geral, bem como nas gestantes, neonatos e na população infantil (CAMARGO et al, 2000; WALLON M et al, 2004; HAVELAAR et al, 2007). Além disso, percebe-se que em diferentes localidades, áreas geográficas, entre diversas culturas e classes sociais a prevalência pode variar significativamente (DUBEY, 2008). A busca da sororeatividade da toxoplasmose em pacientes atendidos no HUOL se justifica pela gama de manifestações clínicas oculares e complicações que a toxoplasmose pode apresentar, podendo dificultar seu diagnóstico (ROTHOVA, 2003; FARDEAU et al, 2002).

A prevalência de uveítes provocadas pelo *T. gondii* no nosso estudo (73%) mostra-se bastante elevada e maior que a das demais regiões do Brasil, divergindo de estudos de Bussaca et al (1950) que determinaram uma prevalência de 23% das uveítes eram de origem toxoplásmicas, de Abreu et al (1998) que observaram em Venda Nova do Imigrante/ES uma prevalência de 58% e o de Oréfice e Fernandes 1996, Minas Gerais, que observaram que cerca de 43% dos casos de uveítes foram atribuídos ao *T. gondii*. Comparando nossos resultados com os de outras partes do mundo observamos que também há uma divergência, pois Ronday et al (1988) verificaram que 43% das uveítes em Sierra Leone, na África, eram provocadas pelo *T. gondii*.

Apesar da alta freqüência de toxoplasmose ocular observada em nosso estudo, essa proporção encontra-se compatível com os limites de prevalência da toxoplasmose no Brasil que varia de 37% a 91% (Ministério da saúde 2006), e são corroborados pelos estudos

conduzidos por Oréfice e Bahia (2005) que apontam o *T. gondii* como o principal agente causador de uveíte posterior no Brasil; responsável por aproximadamente 80% dos casos. Os estudos conduzidos por Gehlen et al (1999) também apontam que 88% das uveítes eram provocadas pelo *T. gondii*. O que de fato foi verificado em nossos estudos.

A bilateralidade das lesões, encontrada em 57% dos pacientes em nosso estudo, divergiu de diversos estudos sobre a prevalência de uveítes em toxoplasmose ocular, tanto no Brasil quanto em outros países, pois a grande maioria mostra uma unilateralidade da lesão como o de Aleixo et al, 2009 que verificou que 61% das lesões eram unilaterais, Zanetti e Pletsch (2007) obtiveram 75% de unilateralidade, Oréfice e Fernandes (1996) com 62%, o de Montoya e Remington (1996) com 84% das lesões de fundo de olho unilaterais, e Garcia, 1999 obteve que 67% era unilaterais.

Neste estudo, a pesquisa de busca ativa em prontuários também mostrou uma bilateralidade, com 55% dos casos de toxoplasmose ocular, confirmando que essa é uma característica da toxoplasmose ocular nos pacientes da região metropolitana de Natal e em outros Municípios do Rio Grande do Norte.

A bilateralidade das lesões pode ser justificada, na América do Sul, pelo fato das lesões oculares serem mais comuns e mais graves neste continente. Isto tem sido atribuído, possivelmente, à maior virulência dos parasitas (GOMEZ-MARIN, 2008). No Brasil, o genótipo do *Toxoplasma* que predomina é do tipo I e II que apresenta alta e moderada virulência (KHAN et al, 2006; VALLOCHI et al, 2005; PEYRON et al, 2006). Outra justificativa seria a maior suscetibilidade individual, decorrente da variabilidade étnica. Há estudos que indicam uma prevalência da toxoplasmose ocular em certas áreas geográficas e em certos grupos étnicos/raciais, como um estudo feito em Londres que apresenta maior prevalência de toxoplasmose ocular em indivíduos negros com descendência da África ocidental do que na população geral, sugerindo que a condição étnica de origem influenciou no risco da doença (GILBERT et al, 1995).

De acordo com Sibley et al (2002) os fatores que controlam a ocorrência da doença ocular não são bem compreendidos, embora uma variedade de componentes, incluindo a susceptibilidade genética do hospedeiro, o estado nutricional e do sistema imune, a carga parasitária, o genótipo do parasito têm sido sugeridos como possivelmente envolvidos no desenvolvimento da infecção. As análises genéticas de *T. gondii* em pacientes com toxoplasmose ocular, feitas por Ferreira et al (2010) em São Paulo, mostraram que os pacientes albergavam cepas polimórficas, embora duas delas apresentaram um único

genótipo em 9 loci genéticos. Estes dados indicam uma elevada taxa de recombinação entre os arquétipos I, II e III. Tais características podem estar correlacionadas com a severidade da doença observada em pacientes brasileiros.

Nosso grupo, avaliando isolados de *Toxoplasma* em diversos animais de criação extensiva e semi-intensiva mostra também características genóticas mistas, principalmente I/III no Estado do Rio Grande do Norte (Dados não Publicados, Clementino et al. 2011)

Fazendo uma análise das características da população estudada quanto ao gênero, obtivemos uma maior frequência de mulheres com toxoplasmose ocular (65%), o que poderia ser explicado pela alta exposição destas aos cistos presentes na carne crua durante seu preparo. Comparando com outros estudos como o realizado por Garcia et al (1999), esse resultado mostra-se semelhante. De maneira discordante, Leite et al (1999) e Camargo et al (2006) observaram maior prevalência da doença em homens, Rios (2007) em São Paulo verificou que 78% da população com lesão ocular atribuída ao *T. gondii* eram do sexo masculino. Esta divergência de resultados, provavelmente, pode está associado ao maior consumo de carne crua e exposição aos oocistos (MELAMED, 2000).

Em relação à procedência dos pacientes com toxoplasmose ocular, nossos dados mostram que há um predomínio de pacientes provenientes da zona urbana (Natal) (63%). A falta de políticas públicas, dificuldades de acesso ao serviço hospitalar de referência bem como falta de orientação e recursos econômicos, além desta doença ainda ser negligenciada, pode explicar tal fato.

Com relação de distribuição por distrito sanitário no município de Natal (zona urbana), foi observado uma maior frequência de pacientes nos distritos leste e oeste, com 26% e 18% respectivamente, essa maior frequência pode ser explicada pelo tipo de atendimento do HUOL, que por ser associado à rede SUS atende pacientes mais carentes do município de Natal. Nossos resultados são corroborados com os de Zanetti e Pletsch (2007), em que 51% dos pacientes com toxoplasmose ocular residiam na zona urbana, o de Lynch et al (2008) que obteve 84% para zona urbana.

A correlação entre a idade e a toxoplasmose ocular, em nosso estudo apresentou significância estatística para a faixa entre 31 a 40 anos. Em geral a prevalência de pacientes reagentes para a toxoplasmose aumenta com a idade, pois a um maior tempo de exposição do indivíduo aos fatores de risco (LABALETTE et al, 2002). Mesmo que a patogenia, na espécie humana, dependa da virulência da cepa parasitária, resistência do hospedeiro e o

modo pelo qual os indivíduos se infecta, a transmissão congênita é freqüentemente mais grave, seguida do comprometimento ocular (YANG et al, 2000), dessa forma nossos estudos sugerem que a toxoplasmose na faixa etária descrita como significativa tem um caráter de transmissão adquirida. Divergindo de nossos estudos, Jain et al (1998), verificou uma significância para faixas de 16 a 25 anos, Gaeweg et al (2008), que concluiu que pacientes jovens apresentam maior riscos de desenvolver a infecção ocular que os pacientes jovens.

Nosso estudo mostrou que não há significância estatística para o fator de renda mensal, apesar disso mostrou uma freqüência de pacientes que apresentam uma renda de até um salário mínimo, esse achado corrobora com os achados de Oréfice et al (1999), no qual a prevalência elevada de infecção toxoplásmica foi maior nas populações de baixo poder aquisitivo. Com relação à escolaridade nossos resultados sugerem que o fator renda, assim como a escolaridade podem ter alguma associação com a toxoplasmose ocular, contudo a análise estatística não mostrou significância apesar dos valores de sigma estarem bem próximos aos valores de significância. Talvez o número de pacientes analisados tenha contribuído para isso. Porém este achado, sob nossa óptica, é bastante sugestivo para estudos posteriores.

No tocante a lesão ocular verifica-se que o tipo mais freqüente foi do tipo I, sendo a mais associada com a lesão causada pelo *T. gondii*, considerada clinicamente como padrão ouro para o diagnóstico clínico. Nossos achados corroboram com os de Glasner et al (1992), que também encontraram o mesmo tipo de lesão como a mais freqüente lesão. Aleixo et al. (2009) verificaram que 41,5% dos pacientes com toxoplasmose ocular apresentavam a lesão do tipo I. A lesão tipo III, embora seja inespecífica, foi incluída em nosso estudo, pois a literatura mostra que lesões atípicas também podem incorrer em recidivas com quadros típicos (SILVEIRA, 2001). Em nosso estudo não foi encontrado nenhum paciente com lesão do tipo III, tal fato pode ser devido a quantidade de pacientes submetidos à retinografia, ou por ser um tipo raro de lesão em nosso meio.

Quanto à disposição intraocular da lesão verificamos que houve uma freqüência de lesões maculares (49%), seguidas de lesões retinianas (47%), segundo Yang et al (2000), diferenças anatômicas e microvasculares entre a mácula e a região periférica da retina podem criar um microambiente que influencia na localização da lesão, este pode ser um fator que favoreça a maior freqüência de lesões maculares. Apesar das lesões na região da mácula são mais freqüentes na toxoplasmose congênita (FRIEDMANN e KNOX, 1969),

estudos feitos analisando olhos de pacientes *post-mortem*, mostram que há uma maior quantidade de macrófagos, participando da defesa contra o *T. gondii*, na retina (YANG et al, 2000); fato este que poderia favorecer uma tropismo do parasito pela região macular.

Recentes estudos mostram claramente que o *T. gondii* além de produzir dopamina, pode modular um aumento significativo da dopamina em células neuronais, o que pode explicar seu tropismo pelo sistema nervoso central e neuro-retina (PRANDOVSKY et al. 2011).

É importante salientar que os critérios de diagnóstico para toxoplasmose ocular usados nesse estudo foram os mesmos da prática clínica, aspectos da lesão na oftalmoscopia associado à sorologia positiva para *T. gondii* (ALEIXO et al, 2009). O não isolamento de antígenos ou do próprio protozoário da lesão torna esse presuntivo, já que nenhum exame invasivo foi realizado.

Vários fatores ambientais podem está relacionados à gravidade da infecção ocular. Em modelo murino, a gravidade da infecção pode ser alterada pelo tipo de rato, pela cepa do parasito, pela forma evolutiva infectante (oocisto, bradizoíto e taquizoíto), via de inoculação e quantidade de inoculo (GARY e HOLLAND, 2004). Segundo Dubey (2009), oocistos são mais virulentos do que bradizoítos, pois os esporozoítos contidos dentro dos oocistos são mais resistentes a substâncias químicas digestivas.

Os fatores de risco tais como contato direto com gatos, consumo de carne crua ou mal cozida e contato direto com solo apesar de não apresentarem significância estatística, contudo mostraram-se associados com a lesão ocular provocada pelo *T. gondii* através do teste de razão de chances (OR). Nossos estudos divergem com o de uma pesquisa em Erechim (RS), feita por Jones, Alexander e Roberts (2006) que concluíram que cuidados devem ser tomados em relação à manipulação com o solo, ingestão de água e alimentos, pois são fatores de risco para infecção ocular provocada pelo *T.gondii*.

Em linhas gerais as pesquisas mostram que a toxoplasmose está altamente associada ao contato com águas naturais ou não contendo oocistos do parasito, como nos estudos de Palanisamy et al. (2006), em Coimbatore na Índia, verificaram que o reservatório de água da cidade pode ter sido a causa da disseminação da infecção.

Estudando uma área com características rurais, outro estudo verificou que o hábito de consumir carne crua ou mal cozida, bem como a presença de gatos na residência, influenciaram na transmissão da doença (COMMODARO et al, 2009). Embora não se saiba exatamente qual é o papel dos animais domésticos como fonte de infecção para o ser

humano (HOVAKIMYAN, 2002), uma correlação entre a existência de títulos positivos para *T. gondii* em soro de seres humanos e cães e/ou gatos já foi relatada (JABS et al, 1994). O mesmo estudo sugeriu a existência de uma via de transmissão comum para seres humanos e cães, em função dos hábitos alimentares carnívoros. Por outro lado, os felinos domésticos são considerados a chave da transmissão do *T. gondii*, pois atuam como reservatórios para os seres humanos e outros animais, sendo os felinos os únicos que eliminam os oocistos pelas fezes (JONES et al, 2001b).

Dubey (2009) fez uma avaliação de residentes urbanos em contato com animais na residência e no peridomicílio que revelou uma soroprevalência maior entre indivíduos em contato com gatos. A associação dos riscos relacionados à toxoplasmose e o consumo de carne crua ou mal cozida e de leite cru, contato com felinos não influenciou na distribuição dos sororreagentes. Souza (1987) verificou que o hábito de consumir carne crua ou mal cozida, bem como a presença de gatos na residência, influenciou na transmissão da doença.

Devido à gravidade e irreversibilidade das lesões oculares pelo *T. gondii*, é de fundamental importância entender a epidemiologia do parasito bem como os fatores de risco associados à infecção ocular, para que sejam elaboradas políticas públicas em saúde que intervenham nesse processo de transmissão.

A prevalência encontrada em nosso estudo foi de certa forma elevada, apresentando um padrão de bilateralidade de lesão, quando comparada a outros estudos similares em outras partes do mundo e do Brasil. Deste modo, nosso estudo contribui substancialmente para o conhecimento da toxoplasmose ocular no Estado do Rio Grande do Norte, apontando para uma variabilidades no processo de patogenicidade e comportamento do parasito na população estudada.

6. CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo permitiram as seguintes conclusões:

- ✓ O *T. gondii* é o principal agente etiológico das uveítes encontradas no HUOL, com uma considerável e preocupante prevalência para toxoplasmose ocular nos pacientes atendidos na clínica oftalmológica.
- ✓ Apesar da diferença sócio-econômica na população geral, a distribuição dos perfis sorológicos foi uniforme nos quatro distritos de saúde do município de Natal, sendo amplamente distribuído em nosso meio.
- ✓ Há uma grande frequência de toxoplasmose ocular entre a faixa etária de 31-40 anos. Com grande número de casos com procedência urbana.
- ✓ Os fatores de risco associados à infecção pelo *T. gondii* foram: o contato direto com e gatos, o consumo de carne crua ou mal cozida e o contato direto com o solo.
- ✓ O estudo da toxoplasmose ocular, no HUOL, mostra bilateralidade da infecção, diferindo dos relatos clínicos em outras regiões do Brasil e do mundo, com predomínio de lesão macular do tipo I. Na mesma vertente, a busca ativa, em prontuários médicos, também corroboram com um padrão de bilateralidade de lesão da população atendida na unidade de referência.

7. PERSPECTIVAS

Realizar um estudo traçando um perfil imunológico dos pacientes com lesão ativa, em tratamento e com lesão cicatrizada. Esse estudo será realizado através de uma quantificação de células CD4+, CD8+, células Natural Killer, linfócitos B, além de análises hematológicas de modo a permitir uma melhor compreensão do perfil imune dos pacientes do Rio Grande do Norte frente às lesões oculares causados pelo *Toxoplasma gondii*.

Além disso, estudos no tocante a genotipagem do parasito deverão ser conduzidos para um conhecimento maior da cepa circulante na população humana no estado do Rio Grande do Norte.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBOTT AXSYM[®] SYSTEM. **Instruções de uso** – AxSYM Toxo M e Toxo G reagentes-9K08xxr01r01, 2005.

ABBOTT AXSYM[®] SYSTEM. **Operations Manual**. V.2, 66-6880/R3-February, 1996.

ABREU, M. T. BELFORT, R. Jr. PASSOS, A. GARCIA, A. R. MUCCIOLI, C. SORIANO, E. NUSSEMBLAT, R. SILVEIRA, C. Toxoplasmose ocular em Venda Nova do Imigrante, ES, Brasil. **Arq Bras Oftal.** 61:540-545, 1998.

AFONSO, E. THULLIEZ, P. E. GILOT-FROMONT. Transmission of *Toxoplasma gondii* in an urban population of domestic cats (*Felis catus*). **Int. J. Parasitol.** 36: 1373–1382, 2006.

ALEIXO, A. L. BENCHIMOL, E. I. NEVES, E. S. SILVA, C. S. P. COURA, L. C. AMENDOEIRA, M. R. R. Frequency of lesions suggestive of ocular toxoplasmosis among a rural population in the state of Rio de Janeiro. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** vol.42, n.2, pp. 165-169, 2009.

AMENDOEIRA, M. R. R. et al. *Toxoplasma gondii* Nicolle & Manceaux, 1909 (Apicomplexa: Sarcocystidae) e a toxoplasmose. **Revista Souza Marques**, Rio de Janeiro, V.1, n.1, p. 15-29, 1999.

AJZENBERG, D. et al. Genotype of 86 *Toxoplasma gondii* isolates associated with human congenital toxoplasmosis, and correlation with clinical findings. **J Infect Dis.** v.186: p.684-689, 2002.

ATAMACA, L.S.; SIMSEK, T.; BaATIOGLU, F. Clinical features and prognosis in ocular toxoplasmosis. **Jpn J Ophthalmol**, v.48: p.386-391, 2004.

BAHIA, M. D. Análise clínica das lesões de retinocoroidite em crianças portadoras de toxoplasmose congênita. 1991. 106p. (**Tese de Doutorado**)- Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1991.

BLADER, I.J. MANGER, I.D. BOOTHROYD, J.C. Microarray analysis reveals previously unknown changes in *Toxoplasma gondii*-infected human cells. **J. Biol. Chem.** 276, 24223–24231, 2001.

BARBOSA, I. R.; HOLANDA, C. M. de C. X.; ANDRADE NETO, V. F. de. Toxoplasmosis screening and risk factors amongst pregnant females in Natal, northeastern Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 104, n. 4, p. 377-382, Apr. 2009.

BOSCH-DRIESSEN, L. H. KARIMI, S. STILMA, J. S. ROTHOVA, A. Retinal detachment in ocular toxoplasmose. **Ophthalmology** 107:36-40, 2000 .

BREZIN, A.P. CISNEROS, B. Congenital and acquired infection in ocular toxoplasmosis. In: **Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology**, n.2020, 1999.

BROOKS, K. D. Feline toxoplasmosis and human health. **Veterinary Technician** 13:568-563, 1992.

BUSSACA, A. NOBREGA, P. TRAPP, E. Consideration 23 surcas de chorioretinite chez des sujets adultes porteurs d'anticorps toxoplasmiques, **Bull Mem Soc Fr Ophthal**, v.73: p.306-313, 1950.

CAMARGO, N. E. ANELE, E. RUBIM, R. BRITES, A. SCHULTE, J. BECHER, D. TUUMINEN, T. High prevalence of congenital toxoplasmosis in Brazil estimated in a 3-year prospective neonatal screening study. **Int J Epidemiol**. 29:941-947, 2000.

CARME, B. et al. Severe acquired toxoplasmosis in immunocompetent adult patients in French Guiana. **J Clin Microbiol**, v.40, n.11: p.4037-4044, 2002.

CARVALHO, S.M.R. **Projeto de pesquisa** (parte VIII- método estatístico/tamanho da amostra). São Paulo: 2001. Disponível em: < <http://www.evidencias.com/planejamento>> Acesso em 22 jan 2010.

COMMODARO, A. G; BELFORT, R. N; RIZZO, L. V; MUCCIOLI, C; SILVEIRA, C; BURNIER, M. N; JR. BELFORT. Ocular toxoplasmosis – an update and review of the literature. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, Vol.104 (2), 2009.

COSTA, M. I. C. Aspectos clínicos e epidemiológicos da toxoplasmose ocular presumida em zona rural do estado de Minas Gerais (**Dissertação de mestrado**). Santa Casa de Misericórdia. Belo Horizonte, 2003.

DRESSEN, D.W. *Toxoplasma gondii*. **Journal American Veterinary Medical Association** 196:274-276, 1990.

DUBEY, J.P.; MILLER, N.L.; FRENKEL, J.K. The *Toxoplasma gondii* oocyst from cat feces. **J Exp Med**, v.132, p.636-62, 1970.

DUBEY, J.P. *Toxoplasma, Hammondia, Besnoitia, sarcocystis*, and other tissue cyst-forming coccidia of man and animals. In: KREIER, J. P. (Ed.). *Parasitic protozoa - gregarines, haemogregarines, coccidia, plasmodia and haemoproteids*. **New York: Academic Press**. v.3,p.101-237, 1977.

DUBEY, J.P; NAVARRO, IT; SREEKVMAR, C; DAHL, E; FREIRE, RL; KAWABATA, HH; VIANA, MC; KWOK, OC; SHEN, SK; THVLLIEZ, P; LEHMANN, T. *Toxoplasma gondii* infections in cats fom Paraná, Brazil: Soroprevalence, tissue distribution, and biologic and genetic characterization of isolates. **J. Parasitol**. V.90 (4), P. 721-726, 2004.

DUBEY, J. P. The history and life cycle of *Toxoplasma gondii*. In *Toxoplasma gondii*. The model apicomplexan: perspectives and methods, ed. L. M. Weiss and K. Kim, 1–17. **Academic Press**, 2007.

DUBEY, J. P. Toxoplasmosis in sheep—The last 20 years. **Vet. Parasitol.** 163:1–14, 2009.

DUTTON, G. N. HAY, J. Toxoplasmic retinochoroiditis: current concepts in pathogenesis. **Trans Ophthalm Soc UK.** 103:503-507, 1983.

FERNANDES, L. C. ORÉFICE, F. Aspectos clínicos e epidemiológicos da uveíte , em serviços de referência em Belo Horizonte 1970-1993, Parte I e Parte II. **Rev Bras Oftalmol**, v.55: p.569- 592, 1996.

FERREIRA, I. MATTOS, C. FERREIRA, A. FREDERICO, F. ALMEIDA JUNIOR, G. MATOS, L. PEREIRA-CHIOCCOLA, V. GENOTIPAGEM DE ISOLADOS DE *Toxoplasma gondii* PROVENIENTES DE PACIENTES COM TOXOPLASMOSE OCULAR RESIDENTES EM SÃO JOSE DO RIO PRETO, SP. **Revista Saúde - UnG**, América do Norte, 4, oct. 2010. Disponível em: <http://revistas.ung.br/index.php/saude/article/view/645/734>. Acesso em: 18 JN. 2011.

FRENKEL, J.K., DUBEY, J.P., MILLER, N.L. *Toxoplasma gondii* in cats fecal stages identified as coccidian oocysts. **Science**, v. 167, p. 893-896, 1970.

FRENKEL, J. K. Toxoplasma in and around us. **Bioscience.** 23: 343-352, 1973.

FRENKEL, J.K. Toxoplasmosis in human beings. **J. Am. Vet. Assoc.** 196 (2): 240-248, 1990.

FRIEDMANN, C. T. KNOX, D. L. Variations in recurrent active toxoplásmica retinochoroiditis. **Arch Ophthalmol.** 81:481-93, 1969.

GARCIA, C.A. ORÉFICE, F. OLIVEIRA, L. C. GOMES, A. B. GARCIA-FILHO, C. A. A. Socioeconomic conditions as determining factors in the prevalence of systemic and ocular toxoplasmosis in Northeastern Brazil. **Ophthalmic Epidemiology**, V.11, n.4: p. 301-317, 2004.

GARCIA, J. L. NAVARRO, I. T. OGAWA, L. OLIVEIRA, C. R. KOBILKA, E. Soroprevalência, epidemiologia e avaliação ocular da toxoplasmoze humana na zona rural de Jaguapitã (Paraná), Brasil. **Panan salud publica.** 6(3), 1999.

GARY, N. HOLLAND, M. D. Ocular Toxoplasmosis: A global reassessment part II: disease manifestations and management. **American Journal of Ophthalmology.** 137: 1-17, 2004.

GARWEG, J. G. BOEHNKE, M. The antibody response in experimental ocular toxoplasmosis. **Current Opinion in Ophthalmology.** 244: 1668-1679, 2006.

GARWEG, J. G. SSCHERRER, J. N. HALBERSTADT, M. Recurrence characteristics in European patients with ocular toxoplasmosis. **Br.J. Ophthalmol.** V. 92. P. 1253-1256, 2008.

GEHLEN, M. L. DAHUL, V. M. OBARA, S. S. GREBOS, S. P. MOREIRA, C. A. Incidência e etiologia de uveítes em Curitiba. **Arq Bras Oftalmol.** 62: 622-626, 1999.

GILBERT, R. E. STANFORD, M. R. JACKSON, H. et al. Incidence of acute symptomatic *Toxoplasma* retinochoroiditis in south London according to country of birth. **BMJ.** 310:1037-1040, 1995.

GLASNER, P. D. SILVEIRA, C. KRUSZON-MORAN, D. MARTINS, M. C, BURNIER, Jr. M. SILVEIRA, S. et al. An unusually high prevalence of ocular toxoplasmosis in southern Brazil. **Am J Ophthalmol.** 114(2):136-144, 1992.

GOMEZ-MARIN, J. E. DE LA TORRE, A. DEMAR, M. CARME, B. MERCIER, C. GARIN, J. F. CESBRON-DELAUW, M. F. Serotyping of *Toxoplasma gondii*: striking homogeneous pattern between symptomatic and asymptomatic infections within Europe and South America. **Microbes and Infection**, v. 10, n. 7, p. 742-747, 2008.

HAVELAAR, A. H. KEMMEREN, J. M. KORTBEEK, L. M. Food safety: disease burden of congenital toxoplasmosis. **Clin Infect Dis.**44 (11):1467-1474, 2007.

HOLLAND, G. N. MUCCIOLI, C. SILVAIRA, C. WEISZ, J. M. BELFORT, JR. R. O'CONNOR, G. R. Intraocular inflammatory reactions without focal necrotizing retinochoroiditis in patients with acquired systemic toxoplasmosis. **Am. J. Ophthalmol.** 128:413-420, 1999.

HOLLAND, G. N. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part I: Epidemiology and cause disease. **Am. J. Ophthalmol.** 136: 973-978, 2003.

HOLLAND, G. N. CRESPI, C. M. TEN DAM-VAM, N. CHARONIS, A. C. YU, F. BOSCH-DRIESSEN, L. H. ROTHOVA, A. Analysis of recurrence patterns associated with toxoplásmica retinochoroiditis. **Am. J. Ophthalmol.** V. 145. P. 1007-1013, 2008.

HOVAKIMYAN, A. CUNNINGHAM, E. T. Ocular toxoplasmosis. **Ophthalmol. Clin. North. Am.** 15: 327-332, 2002.

HOWE, D. K. SIBLEY, L.D. *Toxoplasma gondii* comprises three clonal lineages: correlation of parasite genotype with human disease. **Journal of Infectious Diseases**, v. 172, n. 6, p. 1561-1566, 1995.

HUTCHISON, WM; DUNACHIE, JF; SIIM, JC; WORK, K. Coccidian like nature of *Toxoplasma gondii*. **Br Med J.** 1:142-144, 1970.

JABS, D. A., QUINLAN, P. Ocular toxoplasmosis. In: RYAN, S. J. ed. **Retina.** 2. Ed. Vol.2, St. Louis: Mosby, Chapter 92, p. 1531-1543, 1994.

JONES, J. L. KRUSZON-MORAN D., WILSON, M. MCQUILLAN, G., NAVIN, T., MCAULEY, J.B. *Toxoplasma gondii* infection in the United States: seroprevalence and risk factors. **Am. J. Epidemiol**, 154: 357-365, 2001 (a).

JONES, J. L. *et al.* *Toxoplasma gondii* Infection in the United States: soroprevalence and risk factors. **American Journal of Epidemiology** Vol. 154, No. 4, 2001 (b).

JONES, J. L; MUCCIOLI C; BELFORT R. Jr; HOLLAND, G. N; ROBERTS, J. M; SILVEIRA, C. Recently acquired *Toxoplasma gondii* infecção, Brazil. **Emerg Infect Dis** 172: 1561-1566, 2006 (a).

JONES, L. A. ALEXANDER, J. ROBERTS, W. Ocular toxoplasmosis: in the storm of the eye. **Parasite Immunology**, V. 28: p.635-642, 2006 (b).

KARA-JOSÉ, N. CARVALHO, K. M. M. PEREIRA, V. L. Estudo retrospectivo dos primeiros 140 casos atendidos na clínica de Visão Subnormal do Hospital das Clínicas da UNICAMP. **Arq Bras Oftalmol**, 51:65-9, 1988.

KHAN, A. JORDAN, C. MUCCIOLI, C. VALLOCHI, A.L. RIZZO, L.V. BELFORT JR, R. VITOR, R. W. A. SILVEIRA, C. SIBLEY, L. D. Genetic divergence of *Toxoplasma gondii* strains associated with ocular toxoplasmosis, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 12, n. 6, p. 942-949, 2006.

KAHN HA, MOORHEAD HB. Statistics on blindness in the model reporting area; 1969-70. **US Department of Health, Education and Welfare Publication NIH**. p.73-427, 1973.

KOBAYASHI, M. MALAGUEÑO, E. SANTANA, J. V. PEREZ, E. P. YANO, A. Prevalence of toxoplasmosis in children in northeastern Brazil. **Jap J trop Med Hyg**. 30: 305-310, 2002.

LABALETTE, P. DELHAES, L. MARGARAN, F. FORTIER, B. ROULAND, J. F. Ocular toxoplasmosis after the fifth decade. **Am J Ophthalmology**. 133: 506-515, 2002.

LEITE, J. GARCIA, J. L. NAVARRO, I. T. OGAWA, L. OLIVEIRA, R. C. GARCIA, S. M. F. Soroepidemiologia da toxoplasmose e avaliação ocular pela Tela de Amsler, em pacientes da zona rural, atendidos na unidade de saúde do município de Jaguapitã, PR, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 32, n. 6, 1999.

LYNFIELD, R. GUERINA, N. G. Toxoplasmosis. **Pediatr. Ver**, V. 18, n.3, p. 75-85, mar. 1997.

LYONS, R. E. R. MCLEOD, C. W. ROBERTS. *Toxoplasma gondii* tachyzoite-bradyzoite interconversion. **Trends Parasitol**.18:198-201, 2002.

MAESTRINI, A. A. ORÉFICE, F. **Tese de Doutorado**: Aspectos Clínicos e epidemiológicos da população escolar do Município de Rio Acima - Região metropolitana de Belo Horizonte - Minas Gerais. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1995.

- MEIRA, D. M. ROCHA, M. L. R. ORÉFICE, F. Conceito e classificação das uveítes. In: Oréfice F, ed. **Uveíte clínica e cirúrgica**. v. 1. Rio de Janeiro: Cultura Médica. 15-20, 2005.
- MEIRELLES, F. J. Toxoplasmose e Gravidez: Inquérito sorológico em gestantes e seus recém-nascidos na maternidade escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro. **J. Bras. Ginecol.** 95(9):393-401, 1985.
- MELAMED, J. Acquired ocular toxoplasmosis: late onset. **Advances in ocular immunology**, p.449-451, 1994.
- MELAMED, J. Toxoplasmosis: Seroepidemiological structure in southern Brazil. **Proceedings of the fifth international symposium**, Buenos Aires, p. 269-272, 2000.
- MILLER, N.L., FRENKEL, J.K., DUBEY, J.P. Oral infections with *Toxoplasma* cysts and oocysts in felines, other mammals and birds. **J Parasitology**, v. 58, p. 928-937, 1972.
- MONTOYA, J. G. REMINGTON, J. S. Toxoplasmic chorioretinitis in the setting of acute acquired toxoplasmosis. **Clin Infect Dis.** 23(2):277-282, 1996.
- MONTOYA, J.G, REMINGTON, J.S. Toxoplasmic chorioretinitis in the setting of acute acquired toxoplasmosis. **Clinical Infectious Diseases** 23: 277-282, 1996.
- MORON, AF.CARVALHO, FHC. SANTANA, RM. Toxoplasmose. In: Schor N, Editor. **Guia de Obstetrícia**. São Paulo: Malone; P.485-489, 2003.
- MONTOYA, J. G. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. **J. infect. Dis**, V.185. p. 73-82, 2002.
- MONTOYA, J. G. LIESENFELD, O. Toxoplasmosis. *Lancet*, V. 363: p. 1965-1976, 2004.
- NASCIMENTO, ILO; CARVALHO, S; ASFORA, S; FREIRE, SM; SIMÕES, JM; SCHAEER, R; et al. Estudo da prevalência de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* em mulheres grávidas no Estado da Bahia. **Rev Cienc Med Biol.** 1(1):12-5, 2002.
- NICOLE, C. MANCEAUX, L. Sur une infection corps de Leishman (ou organisms voisins) du gondii: on an infection by Leishman bodies in the gondii. **Comp rend acad de Sc**, v. 147. p. 763-766, 1908.
- NOBREGA, MC. MAGALHÃES, V. ALBUQUERQUE, Y. ARCOVERDE, C. Toxoplasmose em gestantes e em seus recém-nascidos, atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. **RBM Ginecol Obstret.** 56: 23-9, 1999.
- NUSSENBLATT, R. B. WHITCUP, S. M. PALESTINE, A. G. Uveitis: Fundamentals and clinical practice. **St. Louis: Mosby**, 1996.
- ORÉFICE, F. BAHIA-OLIVEIRA, L. M. G. Toxoplasmose. In: ORÉFICE, F. Uveíte clínica e cirúrgica. 2. ed. Rio de Janeiro: **Cultura Médica**. v.2 p.699-703, 2005.

ORÉFICE, F. **Uveíte Clínica e Cirúrgica texto e atlas**. 2ª edição. Editora Cultura Médica, p.703-704, 2005.

ORÉFICE, F. FERNANDES, L. C. Aspectos clínicos e epidemiológicos das uveítes em Serviços de Referência em Belo Horizonte de 1970 a 1993. **Rev Bras Oftalmol**. 55:569-78, 1996.

PALANISAMY, M. MADHAVAN, B. BALASUNDARAM, M. B. ANDAVAR, R. VENKATAPATHY, N. Outbreak of ocular toxoplasmosis in Coimbatore, Índia. **Indian Journal Ophthalmology**. 54(2):129-131, 2006.

PEYRON, F. LOBRY, J. R. MUSSET, K. FERRANDIZ, J. GOMEZ-MARIN, J. E. PETERSEN, E. MERONI, V. RAUSHER, B. MERCIER, C. PICOT, S. CESBRONDELAUW, M. F. Serotyping of *Toxoplasma gondii* in chronically infected pregnant women: predominance of type II in Europe and types I and III in Colombia (South America). **Microbes and Infection**, v. 8, n. 9-10, p. 2333-2340, 2006.

PRANDOVSKY E, GASKELL E, MARTIN H, DUBEY JP, WEBSTER JP, MCCONKEY GA. The neurotropic parasite *Toxoplasma gondii* increases dopamine metabolism. **PLoS One**, v. 6, n. 9, p. e23866, 2011.

REICHE, EMV; MORIMOTO, HK; FARIAS, GN; HISATSUGU, KR; GELLER, L; GOMES, ACL; et al. Prevalence of American trypanosomiasis, syphilis, toxoplasmosis, rubella, hepatitis B, hepatitis C, human immunodeficiency virus infection, assayed through serological tests among pregnant patients, from 1996 to 1998, at the Regional University Hospital Norte do Paraná. **Rev Soc Bras Med Trop**. 33(6): 519-27, 2000.

RONDAY, M. J. STILMA, J. S. BARBE, R. F. KIJLSTRA, A. ROTHOVA, A. Blindness from uveitis in a hospital population in Sierra Leone. **Br J Ophthalmol**. 78(9):690-693, 1994.

ROTHOVA, A. Ocular manifestations of toxoplasmosis. **Current Opinion in Ophthalmology**. 14:384-8, 2003.

SILVEIRA, C. BELFORTE, Jr. R. BURNIER, M. Identificação de cistos de *Toxoplasma gondii* na retina de irmão não gêmeos com diagnóstico de toxoplasma ocular recidivante: Primeiro caso mundial. **Jr. Arch. Brazilians of Ophthalmology**, 50 (6): 215-7, 1987.

SILVEIRA, C. BELFORT JR, R. MUCCIOLI, C. ABREU, M. T. MARTINS, M. C. VICTORA, C. NUSSENBLATT, R. B. HOLLAND, G. N. A follow-up study of *Toxoplasma gondii* infection in southern Brazil. **American Journal of Ophthalmology** 131: 351-354, 2001.

SIBLEY, L.D. BOOTHROYD, J.C. Virulent strains of *Toxoplasma gondii* comprise a single clonal lineage. **Nature**, v. 359, n. 6390, p. 82-85, 1992.

SIBLEY, L.D. MORDUE, D. G. SU, C. ROBBEN, P. M. HOWE, D. K. Genetic approaches to studying virulence and pathogenesis in *Toxoplasma gondii*. **Philos Trans R Soc Lond B Bio Sci**. 357 (1417): 81-88, 2002.

SPLENDORE, A. Um nuovo protozoa parasita dei conigle: incontrato nrlil lesione anatomichr d'une malattia Che ricorda in molti Il kalazar dell'umo. **Ver Soc Sci.** São Paulo, V3. P. 109-112, 1908.

SOGORB, S. F. JAMRA, L. F. GUIMARÃES, E. C. *et al.* Toxoplasmose espontânea em animais domésticos e silvestres em São Paulo. **Rer. Inst. Med. Trop.** São Paulo, v.14, n.5, p. 314-320, 1970.

SOHEILIAN, M. HEIDARI, K. YAZDANI, S. SHAHSAVARI, M. AHMADIEH, H. DEGHAN, M. Patterns of uveitis in a tertiary eye care center in Iran. **Ocul Immunol Inflamm** 12: 297-310, 2004.

SOUZA, W. J. S, COUTINHO, S. G, LOPES, C. W. G, SANTOS, C. S, NEVES, N.M, CRUZ, A. M. Epidemiological aspects of toxoplasmosis in schoolchildren residing in localities with urban or rural characteristics within the city of Rio de Janeiro, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz;** 82(4): 475–482, 1987.

TERTER, AM; HECKROTH, AR; WEISS, LM. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. **Int J Parasitol.** V. 30, P. 1217-1258, 2000.

VALLOCHI, A. L. NAKAMURA, M. V. ACHLENSINGER, D. MARTINS, M. SILVEIRA, C. BELFORTE, JR. C. RIZZO, L. V. Ocular toxoplasmosis: More than Just what meet the eye. **Scnd J. Immunol.** V. 55, p. 324-328, 2002.

VALLOCHI, A. L. MUCCIOLI, C. MARTINS, M. C. SILVEIRA, C. BELFORT, R. RIZZO, L. V. The genotype of *Toxoplasma gondii* strains causing ocular toxoplasmosis in humans in Brazil. **American Journal of Ophthalmology**, v. 139, n. 2, p. 350-351, 2005.

WALLACE, GD. Experimental transmission of *Toxoplasma gondii* by cockroaches. **J Infect Dis.** 126(5):545-547, 1972.

WILDER, H. C. *Toxoplasma* chorioretinitis in adults. **Arc. Ophthalmol.** V. 48. P. 127-136, 1952.

YANG, H. J., K. N. JIN, Y. K. PARK, S. C. HONG, J. M. BAE, S. H. LEE, H. S. CHOI, H. S. HWANG, Y. B. CHUNG, N. S. LEE, H. W. Seroprevalence of toxoplasmosis in the residents of Cheju Island, Korea. **Korean Journal of Parasitology** 38:91–93, 2000.

UCHÔA, C. M. A. LAURENTINO-SILVA, V. ALEXANDRE. G. M. C. FERREIRA, H. G. AMENDOEIRA, M. R. R. Padronização de ensaio imunoenzimático para pesquisa de anticorpos das classes IgM e IgG anti- *Toxaplama gondii* e comparação com a técnica de imunofluorescência indireta. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** 32: 661-669, 1999.

UGGLA, A. *Toxoplasma gondii* in farm animals : some immunodiagnostic methods and their potential use. **Uppsala: Merkantil-Tryckeriet.** p. 1-56, 1986.

YANG, H. J, JIN, K. N. PARK, Y. K. et al. Seroprevalence of toxoplasmosis in the residents of Cheju island, Korea. **Korean J Parasitol.** 38:91–93, 2000.

ANEXOS

ANEXO I
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESTUDO DA FREQUÊNCIA E PERFIL EPIDEMICO-SOROLÓGICO DA TOXOPLASMOSE OCULAR EM PACIENTES ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE OFTALMOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ONOFRE LOPES NO MUNICÍPIO DE NATAL, RIO GRANDE DO NORTE.

Introdução: Você está sendo convidado para participar de um estudo de pesquisa clínica e epidemiológica. Antes de tomar qualquer decisão, é importante que você entenda por que a pesquisa está sendo realizada, e o que ela envolverá. Apresentamos, aqui, algumas informações para ajudá-lo a tomar decisão sobre sua participação. Dedique algum tempo à leitura atenta das informações seguintes, e discute-las com seus amigos, parentes e com seu clínico geral, se assim o desejar. Precisamos saber qual a prevalência da infecção para doença toxoplasmose na nossa cidade. A decisão de participar é totalmente sua. Se você decidir participar, mesmo assim terá a liberdade de retirar-se a qualquer momento e sem dar explicações. Isso não afetará o padrão de tratamento que você recebe. Se decidir suspender sua participação, deverá avisar a seu médico imediatamente. Sua identidade sempre será mantida em sigilo.

Objetivo: Nosso objetivo é estudar a prevalência da sororeatividade da doença toxoplasmose na população adulta em Natal, atendidas no setor de oftalmologia do Hospital Universitário Onofre Lopes-UFRN.

Resumo: Serão submetidos a exame oftalmológico para verificar a prevalência da doença ocular na população. Depois, serão submetidos à retirada de sangue, caso aceitem participar da pesquisa. Uma pequena quantidade de sangue será enviada ao laboratório para exame sorológico específico para toxoplasmose.

Procedimentos: Após sua autorização, uma pequena amostra do seu sangue será enviada para exame, para pesquisar a doença toxoplasmose.

Benefícios: Quanto aos benefícios, aos participantes, eles serão submetidos ao exame oftalmológico o que lhes proporcionará diagnóstico mais precoce de lesões oculares. Além disso, contribuirão para um melhor entendimento da doença. Se, em algum momento, os pesquisadores, ou o Comitê de Ética considerar que é melhor para você, o seu afastamento da pesquisa, eles o retirarão do estudo.

Desvantagens: Quais são as possíveis desvantagens e riscos se eu participar? Incômodos relativos a qualquer exame oftalmológico de rotina, por exemplo: enlaxamento visual, após exame oftalmológico, quando se dilatam as pupilas.

Confidencialidade: Os registros de sua participação neste estudo serão mantidos confidencialmente até onde é permitido por lei e todas as informações estarão restritas à equipe responsável pelo projeto. No entanto, o pesquisador e sob certas circunstâncias, o Comitê de Ética em Pesquisa/UFRN, poderão ter acesso aos dados confidenciais. Qualquer publicação dos dados não o identificará. Ao assinar este formulário de consentimento, você autoriza o pesquisador a fornecer seus registros médicos ao Comitê de Ética em Pesquisa/UFRN.

Desligamento: A sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa em participar ou desligar-se dele não envolverá penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Você poderá cessar sua participação a qualquer momento, sem afetar seu acompanhamento médico em andamento.

Compensação: Você não receberá qualquer compensação financeira por sua participação no estudo.

Emergência / contato com a Comissão de Ética: Durante o estudo, se você tiver qualquer dúvida ou apresentar qualquer problema médico, entre em contato com o Dr. Valter Ferreira de Andrade Neto – 3215-3437 ramal 231 ou o Dr. Carlos Alexandre Amorim Garcia, telefone 3202-3719, Ambulatório de Oftalmologia.

Consentimento: Li e entendi as informações precedentes. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando o meu consentimento para participar do estudo, até que eu decida o contrário.

Natal, _____ de _____ de _____.

Assinatura do paciente _____

Assinatura da testemunha _____

Assinatura do pesquisador _____

ANEXO II
COMPLEMENTAÇÃO
RETINOSCOPIA

QUEIXAS OCULARES

- ()BAV
()Hiperemia ocular
()Prurido ocular
()Desvio
()Outras: _____

EXAMES OFTALMOLÓGICOS

OLHO DIREITO (OD)	OLHO ESQUERDO (OE)

CARACTERIZAÇÃO DA LESÃO (RETINOSCOPIA):

OBSERVAÇÕES: _____

ANEXO III
QUESTIONÁRIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO
INQUÉRITO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO NO DEPARTAMENTO DE
OLFTALMOLOGIA DO COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO
ONOFRES LOPES EM NATAL, PARA AVALIAÇÃO E CONDIÇÕES
OFTAMOLÓGICAS E SOROLÓGICAS DE TOXOPLASMOSE

Nº. DE ORDEM _____

Código sanguíneo: _____

NOME: _____

INFORMAÇÕES SÓCIO-DEMOGRÁFICAS

1. sexo: M() F()

2. idade: _____

3. cor: B() M() N()

4. data de nascimento: _____

5. naturalidade: _____ nacionalidade _____

cidade/estado _____

6. endereço atual: _____

Tipo de residência: () casa () apartamento

Rua: _____ bairro: _____

Nº _____ tel: _____

7. distrito sanitário da residência: _____

9. quantos cômodos tem a casa: _____

10. quantos banheiros: _____

11. tem quintal com terra: _____

12. quantas pessoas moram na casa: _____

13. a água na casa é: () encanada () poço ou cacimbão

14. para onde vão os dejetos da sua casa: () esgoto () fossa () céu aberto () não sabe

15. a coleta de lixo é regular: () sim () não

16. nível escola: () não sabe ler nem escrever () 1º grau incompleto () 1º grau completo () 2º grau incompleto () 2º grau completo () nível superior incompleto () nível superior incompleto

17. renda financeira: _____

18.profissão:_____

19.mora com quantos familiares:_____

CONTATO COM GATOS E CACHORROS

1.você tem ou teve gato ou carrocho:

Gato: ()sim ()não

Cacorro: ()sim ()não

2.Quantos:_____

3.aonde ele(s) vive(m):_____

4.tem gato e cachorro na vizinhança: ()gato ()cachorro ()não

5.você tem habito de brincar com eles:_____

6.seu gato ou cachorro já teve alguma doença:_____

7.se sim, qual: _____

8.seu gato ou cachorro já foi vacinado:_____

9.contra quais doenças:_____

CONTATO COM OUTROS ANIMAIS

1.nesses último ano você teve algum outro tipo de animal de estimação, que não fosse gato ou cachorro:_____

2.você ajudou no nascimento de algum outro animal (tocando ou segurando):_____

HÁBITOS DE VIDA

1.hábito de brincar em terra (quintal, campo de futebol, praça): ()sim ()não

2.hábito de andar descalço: ()sim ()não

3.costume de ir a praia: ()sim ()não

4.costume de ir a granja, sítio ou fazenda: ()sim ()não

5.contatos com águas naturais (rio, lago ou açude): ()sim ()não

6.costuma beber água de poço, lagoa ou rio: ()sim ()não

7. costuma comer algum tipo de carne crua ou mal passada: ()sim ()não ()não sabe

HÁBITOS DOMÉSTICOS

1.onde costuma comprar carne (boi, porco):

()açougue ()feira ()mercado ()supermercado ()não sabe

2.onde costuma comprar produtos diários (leite, queijo, ovos):

()açougue ()feira ()mercado ()supermercado ()não sabe

3. onde costuma comprar frutas, verduras e legumes:

() açougue () feira () mercado () supermercado () não sabe

4. na sua casa tem horta: () sim () não

5. você come desses produtos: () sim () não

6. de onde vem a água pra aguar essa horta: _____

DOENÇAS

1. você já teve coceira nos pés e pernas que deixou um caminho na pele (bicho geográfico):

() sim () não () não sabe

2. você já teve verminoses: () sim () não () não sabe

3. você tem alguma doença no momento: () sim () não () não sabe

4. se sim, qual: _____

5. você toma algum remédio atualmente: () sim () não () não sabe

6. você costuma tomar algum tipo de remédio: () sim () não

7. qual: _____

8. você já toma algum remédio pra vermes: () sim () não () não sabe

9. você já teve algum problema de vista: () sim () não () não sabe

10. você já fez algum tratamento pra vista: () sim () não () não sabe

PROTOCOLO LABORATORIAL

1. Sorologia toxoplasmose:

IgG _____ IgM _____

4. queixas oculares: _____

5. fundo de olho (toxoplasmose):

I _____

II _____

III _____

6. outros achados:

