

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO – UFES
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – CCS
MESTRADO PROFISSIONAL EM MEDICINA

GUILHERME STURZENEKER CERQUEIRA LIMA

**TRATAMENTO DA TOXOPLASMOSE OCULAR ADQUIRIDA:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

VITÓRIA – ES

2017

GUILHERME STURZENEKER CERQUEIRA LIMA

**TRATAMENTO DA TOXOPLASMOSE OCULAR ADQUIRIDA:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Medicina do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Fábio Petersen Saraiva

VITÓRIA – ES

2017

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
(Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito
Santo, ES, Brasil)

Lima, Guilherme Sturzeneker Cerqueira, 1989 -

L732g Tratamento da toxoplasmose ocular adquirida : revisão sistemática / Guilherme
Sturzeneker Cerqueira Lima – 2017.

42 f.

Orientador(a): Fábio Petersen Saraiva.

Dissertação (Mestrado em Medicina) – Universidade Federal do Espírito
Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Toxoplasmose. 2. Toxoplasmose ocular. 3. Tratamento Farmacológico. I.
Saraiva, Fábio Petersen. II. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de
Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me guiar em todos os passos dessa jornada.

Ao meu orientador, Prof. Fábio Petersen Saraiva, grande idealizador desse projeto, por todo o incentivo, estímulo e perseverança. Sem ele, a dissertação que você está prestes a ler ainda seria um rascunho em uma folha de receituário.

Aos meus pais, Danilo e Luciene, meus grandes exemplos de honestidade e competência. Pela criação com muito amor, pela paciência que sempre tiveram comigo e pela força que me deram para enfrentar todos os desafios.

À minha família. Minha base, minha raiz, meu alicerce.

Ao Ricardo e ao Lucas, parceiros incondicionais de todas as horas, que me apoiaram nos momentos turbulentos e torceram/comemoraram comigo cada objetivo alcançado.

A todos os professores e preceptores da Residência em Oftalmologia da UFES, especialmente à Profa. Diusete Maria Pavan Batista, Prof. Ângelo Ferreira Passos e Prof. Abraão Garcia Mendes, pela dedicação carinhosa ao ensino, que fazem com que me orgulhe tanto de mencionar o nome da nossa Instituição.

A todos os professores do Mestrado que contribuíram na minha formação acadêmica, com consideração especial a Dra. Penha Zago e Dr. Gustavo Peixoto.

Aos professores membros da Banca Examinadora - Dr. André Maia, Dr. Thiago Dias Sarti e Dra. Patricia Grativol Costa Saraiva - por terem atendido ao convite para desempenhar este papel, dispondo de seu tempo e conhecimento para analisar este trabalho.

A todos os meus colegas de Residência, em especial às minhas irmãs contemporâneas - Mariana, Natália, Paula e Rowena - que me auxiliaram em todas as etapas, sempre com muita amizade e bom humor que amenizaram momentos difíceis e divertiram momentos leves.

A todos os funcionários do Hospital Universitário, em especial à equipe do Ambulatório de Oftalmologia (Casa 4), por todo o suporte e auxílio nesses três felizes anos.

E, finalmente, agradeço aos pacientes. Aqueles que, no anonimato, foram os protagonistas e a motivação permanente deste estudo.

RESUMO

A toxoplasmose ocular, doença causada pelo parasita *Toxoplasma gondii*, é a forma mais comum de uveíte posterior infecciosa. Apesar de a terapia antiparasitária combinada ser prática comum no tratamento dessa uveíte, há estudos que contra-indicam a necessidade do uso rotineiro de medicações. Atualmente há múltiplos esquemas terapêuticos para esta doença. O objetivo deste trabalho foi revisar a literatura a fim de identificar qual o melhor esquema de tratamento a ser empregado nos casos de retinocoroidite pelo *Toxoplasma gondii*. Após extensa revisão, concluiu-se que não há evidências científicas contundentes que apontem um tratamento ideal para essa doença. Não há diferenças estatisticamente significativas entre os resultados funcionais alcançados pelos distintos esquemas terapêuticos empregados na atualidade.

Palavras-chave: Toxoplasmose; Toxoplasmose Ocular; Farmacoterapia; *Toxoplasma gondii*

ABSTRACT

Ocular toxoplasmosis, a disease caused by the parasite *Toxoplasma gondii*, is the most common form of posterior infectious uveitis. Despite the fact that combined anti-parasitic therapy is still the usual practice regarding the treatment of ocular toxoplasmosis, there is no definitive evidence towards its routine necessity. The existence of multiple therapeutic schemes available nowadays has motivated the realization of this study, with the objective of trying to identify elements capable of guiding the physician to perform the best treatment in a case of ocular toxoplasmosis. It was concluded that there is no forceful scientific evidence that proves there is an ideal treatment and that there are no statistically significant differences between the functional outcomes obtained with the different therapeutic schemes employed in the present time.

Keywords: Toxoplasmosis; Ocular Toxoplasmosis; Drug Therapy; *Toxoplasma gondii*

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AV - Acuidade Visual

CCS - Centro de Ciências da Saúde

DNA - *Deoxyribonucleic Acid* (ou Ácido Desoxirribonucleico)

Dr(a). - Doutor(a)

ES - Espírito Santo

H&E - Hematoxilina e Eosina

PCR - *Polymerase Chain Reaction* (ou Reação em Cadeia da Polimerase)

Prof(a). - Professor(a)

RFLP - *Restriction Fragment Length Polymorphism* (ou Polimorfismo de Fragmento de Restrição)

UFES - Universidade Federal do Espírito Santo

vs. - Versus

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO.....	8
1.1 – OBJETIVOS.....	9
1.1.1 – Objetivo Geral	9
1.1.2 – Objetivo Específico	9
2 – METODOLOGIA.....	10
2.1 - DELIMITAÇÃO DA QUESTÃO DE PESQUISA.....	10
2.2 - CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	10
2.3 - ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DE ARTIGOS.....	10
3 – DESENVOLVIMENTO	12
3.1 – EPIDEMIOLOGIA.....	12
3.2 – MANIFESTAÇÕES OCULARES	15
3.3 – DIAGNÓSTICO	17
3.4 – TRATAMENTO	18
4 – CONSIDERAÇÕES	24
5 – CONCLUSÃO.....	26
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27
APÊNDICE - ARTIGO ORIGINAL	36

1 – INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma doença causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*. Após o contágio, o toxoplasma se estabelece na forma de cistos em vários órgãos, podendo causar lesões. O comprometimento ocular é denominado toxoplasmose ocular (1).

O *T. gondii* infecta até um terço da população mundial e é a etiologia mais frequente de todas as inflamações intraoculares infecciosas (2). Em alguns países, até 50% de todos os casos de uveíte posterior numa determinada população podem ser atribuídos à toxoplasmose (3).

Apesar de a terapia antiparasitária combinada ser prática usual no tratamento da toxoplasmose ocular, uma revisão sistemática da Cochrane não encontrou evidência adequada quanto à necessidade rotineira desta terapia (4). A presença de múltiplos esquemas terapêuticos existentes na atualidade motivou a realização deste estudo, com o objetivo de tentar identificar elementos capazes de nortear qual o melhor tratamento a ser empregado em um caso de toxoplasmose ocular.

Revisão sistemática é um tipo de estudo secundário que reúne, de forma organizada, resultados de pesquisas clínicas, auxiliando na explicação de diferenças encontradas entre estudos primários que investigam a mesma questão. Utiliza métodos sistemáticos para identificar, selecionar, e avaliar criticamente pesquisas relevantes para então responder a uma pergunta claramente formulada. O objetivo de uma revisão sistemática é reduzir possíveis vieses através do uso explícito de métodos sistemáticos. Muitas vezes, as revisões sistemáticas produzem a evidência de melhor qualidade para tomada de decisões sobre questões terapêuticas.

Uma revisão sistemática pode conter ou não uma metanálise. Quando os resultados de estudos primários são sumarizados, mas não estatisticamente combinados, a revisão pode ser chamada de revisão sistemática qualitativa; entretanto, quando existe homogeneidade o bastante entre dois ou mais estudos primários, a ponto de permitir que seus dados sejam combinados através de metodologia estatística, ela passa a se chamar revisão sistemática quantitativa ou metanálise.

1.1 – OBJETIVOS

1.1.1 – Objetivo Geral

Realizar revisão sistemática qualitativa da literatura sobre as modalidades terapêuticas da Toxoplasmose Ocular, em sua forma adquirida.

1.1.2 – Objetivo Específico

Fornecer aos Oftalmologistas e também aos profissionais de saúde de maneira geral informações atuais sobre o tratamento da Toxoplasmose Ocular, a fim de minimizar a morbidade visual relacionada a esse agente.

2 – METODOLOGIA

2.1 - DELIMITAÇÃO DA QUESTÃO DE PESQUISA

A retinocoroidite aguda por toxoplasmose provoca sintomas transitórios de desconforto ocular e pode levar a dano visual permanente. O tratamento antimicrobiano, associado ou não a drogas adjuvantes, tem como metas principais reduzir o risco de perda visual permanente, o risco de recorrência da retinocoroidite, além de diminuir a gravidade e duração dos sintomas agudos. Diante dos variados esquemas terapêuticos atualmente disponíveis e da incerteza em relação à eficácia desta terapia, nos perguntamos: Qual o melhor tratamento para a toxoplasmose ocular adquirida?

2.2 - CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e não-randomizados que estabeleçam uma comparação entre qualquer tratamento antimicrobiano em relação ao uso de placebo ou à ausência de tratamento, tanto em humanos quanto em animais, *in vivo* ou *in vitro*, associados ou não a corticosteroides adjuvantes. Foram excluídos estudos com pacientes imunocomprometidos e estudos com pacientes portadores da forma congênita da doença. Foram considerados quaisquer antimicrobianos com ação reconhecida contra o parasita *Toxoplasma gondii*, nas vias de administração oral, intramuscular, intravenosa ou intravítrea.

2.3 - ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DE ARTIGOS

Foram pesquisadas as bases de dados eletrônicas pelo período de 1957 a Novembro de 2014: Capes, MEDLINE (acessado pelo PubMed), Scielo e Bireme. Além disso, buscamos manualmente as referências de estudos publicados. A pesquisa foi realizada entre o período de Agosto a Novembro de 2014, por meio de busca de artigos pelas palavras-chave, em português e inglês: “Toxoplasmose”, “Toxoplasmose Ocular”, “Farmacoterapia” e “Toxoplasma gondii”. Não houve restrições de linguagem ou status de publicação. Assim que algum trabalho relacionado ao tema era identificado, todas as sugestões de trabalhos correlatos feitas pelas bases de dados eram também verificadas. Artigos que não abordavam o

assunto em estudo foram descartados. Além disso, foram consultados livros-texto de Oftalmologia.

Títulos e resumos de todos os artigos identificados pela estratégia de busca foram avaliados independentemente por dois investigadores (GSCL e FPS). Todos os resumos que não forneceram informações suficientes foram selecionados para texto completo de avaliação. Na segunda fase, os mesmos revisores independentemente avaliaram os artigos de texto completo e selecionaram os estudos, sendo que as divergências entre os revisores foram resolvidas por consenso.

3 – DESENVOLVIMENTO

3.1 – EPIDEMIOLOGIA

A infecção por *Toxoplasma* é geralmente adquirida por ingestão de alimento ou água contaminada por oocistos liberados por gatos, ou por alimento malcozido ou cru contendo cistos teciduais ou, ainda, pela ingestão de taquizoítas encontrados no leite não-pasteurizado, em ovos, na saliva (através de lambedura ou perdigotos), no esperma, transfusões sanguíneas, transplante de órgãos e congenitamente via transplacentária (2, 5, 6).

A transmissão vertical da toxoplasmose ocorre como resultado da infecção primária (muito raramente por infecção secundária) de gestantes, embora geralmente a doença materna não seja sintomática. A infecção fetal ocorre em 65 a 70% dos casos e resulta em morbidade infantil significativa, apresentando lesões oculares como a manifestação mais frequente (7-9).

Até 22% da população dos Estados Unidos é soropositiva para o *T. gondii*, sendo desconhecido o percentual de pacientes que se apresenta com a forma ocular da doença. No Brasil, 50 a 83% da população adulta é soropositiva (10). Além disso, observa-se no Brasil uma incidência e virulência desproporcionalmente altas da forma ocular quando comparadas às da Europa e da América do Norte (11).

A carne utilizada para consumo humano pode conter cistos e servir como fonte de infecção pelo *T. gondii*. Diferentes inquéritos revelam que mais de 25% dos carneiros e dos suínos apresentam-se infectados, sendo a carne de porco considerada a origem mais comum da transmissão nos Estados Unidos e no sul do Brasil. Na carne bovina, o isolamento de cistos é mais raro, embora alguns autores tenham encontrado de 2 a 10% de soropositividade nestes animais (5).

Água contaminada tem sido considerada a origem de epidemias graves por *T. gondii*. Em 1979, um surto de toxoplasmose numa tropa de soldados norte-americanos estacionados no Panamá foi atribuído à ingestão de água contaminada na selva (12). Em 1995, um outro surto na Colúmbia Britânica, no Canadá, foi atribuído à contaminação de um reservatório aberto de água por gatos não-domesticados (13, 14). No estado do Paraná, uma epidemia por *T. gondii*

também foi atribuída a reservatórios de água potável contaminados com oocistos de gatos infectados (15). Mais recentemente, em um estudo epidemiológico conduzido no estado do Rio de Janeiro, a ingestão de água não-filtrada proveniente de poços artesianos foi associada ao aumento do risco da soropositividade para toxoplasmose em grupos de menor poder socioeconômico. Nessa localização, os aquíferos eram relativamente mais rasos e as aberturas dos poços geralmente mais próximas ao solo, o que aumentava a chance de contaminação por oocistos (16).

A maioria dos estudos correlacionando infecções endêmicas por *T. gondii* à água contaminada provém de países em desenvolvimento. A água distribuída em áreas urbanas na América do Norte e Europa é geralmente submetida a floculação/sedimentação e filtrada em carvão de antracito, sílica ou materiais similares. A combinação desses processos remove até 99% das partículas com até 4 micrômetros de diâmetro, o que inclui os oocistos de *T. gondii* (12 micrômetros). Portanto, água municipal não é uma fonte provável desta infecção nesses países, embora falhas ocasionais nos processos de filtragem possam teoricamente ocasionar surtos (11).

No Brasil, especula-se que a alta taxa de gatos soropositivos acarretaria forte contaminação do meio ambiente por oocistos de *T. gondii*, levando à contaminação de alimentos e água fornecidos aos humanos. De fato, a água tem sido identificada como a maior origem de transmissão de *T. gondii* para humanos no Brasil. A alta contaminação do meio ambiente conduz inevitavelmente a alta taxa de infecção por *T. gondii* em hospedeiros intermediários, podendo aumentar a taxa de recombinação genética em gatos. Esta forma de transmissão de *T. gondii* conduziria e manteria a estrutura epidêmica da população do parasita no Brasil, com enorme variedade de cepas genotipicamente atípicas (17).

Apesar de haver uma fase sexuada no ciclo de vida, que ocorre nos enterócitos de felinos, aceitava-se até recentemente que a estrutura populacional do *T. gondii* era altamente clonal, com baixa variabilidade genética. Isolados do parasita têm sido classificados em três tipos genéticos (I, II, III), primeiramente de acordo com a virulência em camundongos e depois com base no polimorfismo por RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*) (18). Os dados usados para construir essas linhagens foram baseados em isolados europeus e norte

americanos. Utilizando isolados de *T. gondii* do Brasil e novos marcadores para a caracterização genética, uma maior variabilidade genética tem sido detectada em relação aos relatos prévios (19, 20). Atualmente, a classificação ainda é baseada nos três tipos clássicos e em genótipos atípicos (21).

A virulência da toxoplasmose depende da interação de vários fatores, incluindo a função do sistema imune, o inóculo, o estágio infectante do parasita e o genótipo do isolado de *T. gondii*. A cepa tipo II é responsável por mais de 70% dos casos sintomáticos em humanos na França e nos Estados Unidos (22, 23). Embora não haja dados de pacientes caracterizando a diferença na expressão das cepas no Brasil para toxoplasmose sistêmica, vários estudos com animais silvestres e de fazenda têm sido conduzidos, demonstrando uma alta prevalência dos tipos I e III em relação ao tipo II (17, 24, 25).

A cepa do tipo I parece ser responsável pela maioria das infecções oculares no Brasil (3). A população de Erechim, uma cidade no sul do Brasil, tem uma prevalência de 17% de toxoplasmose ocular, com predominância do tipo I (26). Também no sul do Brasil, parasitas isolados de água contaminada eram do tipo I (15). Quando os genótipos de *T. gondii* isolados de pacientes com toxoplasmose ocular em Erechim e em São Paulo foram analisados, foi demonstrada alta atipia, quando comparados às linhagens previamente descritas (27).

Em Erechim, amostras de língua e diafragma suínos foram obtidas de abatedouros pequenos e grandes e testadas para *T. gondii*. Os resultados indicaram uma alta prevalência de infecção e foi observado que genótipos não-usuais de *T. gondii* podem ser encontrados no Brasil, em porcos domesticados (28). Uma pesquisa epidemiológica conduzida em Erechim identificou alguns fatores de risco para toxoplasmose recentemente adquirida, incluindo: comer carne malcozida; trabalhar em jardim ou quintal mais do que uma vez por semana; comer carne crua, curada, seca ou defumada; e ser do sexo masculino (26).

3.2 – MANIFESTAÇÕES OCULARES

Retinocoroidite por *Toxoplasma* pode ser congênita ou adquirida (pós-natal), como resultado de infecção aguda ou recorrência (29, 30). Afeta tipicamente o pólo posterior de um único olho e as lesões podem ser solitárias, múltiplas ou satélites a uma cicatriz retiniana pigmentada.

Lesões ativas se apresentam como um foco branco-acinzentado de necrose retiniana adjacente a coroidite, além de vasculite, hemorragia e/ou vitreíte. A cicatrização ocorre da periferia em direção ao centro da lesão, com mudanças pigmentares variáveis. Uveíte anterior é um achado comum, com precipitados ceráticos tipo *mutton-fat*, células, *flare* e sinéquias posteriores (30).

A retina é o sítio primário da infecção ocular pelo *T. gondii*, mas a coróide, vítreo e câmara anterior também podem ser envolvidos pela inflamação. A coróide é secundariamente afetada, não havendo lesões coroidais na ausência de comprometimento retiniano. Iridociclite secundária e neurites também podem estar presentes (29, 31, 32).

A diminuição da acuidade visual (AV), quando ocorre, pode ser justificada pela localização da lesão ou pelo grau de inflamação associado à infecção pelo *Toxoplasma*, ou por ambas. Inicialmente, a AV pode ser ruim pela inflamação vítrea, mesmo quando a lesão não afeta a mácula. O dano visual permanente é geralmente devido à localização e tamanho da lesão, especialmente nos casos em que a lesão afeta a região foveal ou perifoveal. Geralmente, quando a infestação ocular é controlada, a reação inflamatória associada também é resolvida (33).

Pacientes idosos ou imunossuprimidos podem apresentar doença mais agressiva, bilateral ou multifocal. Idosos recentemente infectados pelo *T. gondii* podem ter uma maior incidência de envolvimento ocular. Outras apresentações atípicas incluem toxoplasmose retiniana externa puntiforme, vasculite retiniana, oclusões vasculares retinianas, descolamento de retina seroso ou regmatogênico, retinopatia pigmentar unilateral simulando retinose pigmentar, neurorretinite e outras formas de neuropatia óptica, necrose retiniana periférica e esclerite (34, 35).

Complicações oculares incluem neovascularização de coróide, catarata, glaucoma, atrofia de nervo óptico e descolamento de retina, mais frequentemente em crianças (36). Uma associação entre toxoplasmose ocular e ciclite heterocrômica de Fuchs foi descrita (37) e confirmada (38-40).

A aparência das lesões de retinocoroidite por toxoplasmose é variável. A sua duração e intensidade podem estar relacionadas ao hospedeiro, parasita ou fatores ambientais. A genotipagem do parasita infectante parece ser um importante determinante da gravidade da doença em pacientes imunocompetentes (32).

Vasculite retiniana e reações inflamatórias associadas podem ser o único sinal oftálmico durante os estágios iniciais de uma infecção por *T. gondii* recentemente adquirida. O desenvolvimento mais tardio de retinite ou cicatrizes condizentes à retinocoroidite toxoplásmica no mesmo olho sugerem que a inflamação inicial isolada pode ter sido causada pelos parasitas (41).

Retinocoroidite toxoplásmica recorrente não está associada a sintomas sistêmicos e o risco da recorrência parece ser influenciado pela idade do paciente. No entanto, estudos divergem quanto à definição do grupo de maior risco. Holland e colaboradores, por exemplo, observaram um risco relativo maior em indivíduos acima de 40 anos (42). Por outro lado, um inquérito recente na Suíça detectou taxas maiores em pessoas com idade inferior a 30 anos (43). As taxas médias de recorrência na Europa chegam a 80%, considerando todos os pacientes com seguimento superior a cinco anos (44). Estudos da Holanda indicam que o risco de recorrência parece ser maior durante o primeiro ano após um episódio ativo de retinocoroidite (42, 43, 45). Lesões oculares podem muitas vezes se desenvolver anos após a infecção pelo *T. gondii* e são frequentemente assintomáticas (30).

As causas de recorrência na toxoplasmose ocular permanecem desconhecidas. Elas podem estar relacionadas à ruptura de cistos retinianos adormecidos (46) ou *Toxoplasma* circulando no sangue periférico (47). A retinocoroidite toxoplásmica pode representar um grave problema para o paciente, aumentando o risco de lesão do disco óptico, da mácula e o desenvolvimento de outras complicações, tais como o descolamento de retina e neovascularização de coróide (48).

3.3 – DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da toxoplasmose ocular é geralmente clínico. A presença de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* IgG não pode confirmar o diagnóstico de infecção ocular, mas um IgG negativo usualmente o descarta. Tais anticorpos podem persistir em altos títulos anos após a infecção aguda e há uma alta prevalência destes anticorpos na população em geral (49).

O diagnóstico patológico de toxoplasmose ocular pode ser realizado identificando cistos em biópsias coradas com hematoxilina e eosina (H&E), por anticorpos policlonais ou monoclonais utilizando a técnica da imunohistoquímica (50) ou pelo método da reação em cadeia da polimerase (PCR) (51). Histologicamente, a toxoplasmose ocular usualmente apresenta infiltrado inflamatório granulomatoso extenso da coróide e áreas de necrose na membrana de Bruch (52).

DNA de *T. gondii* foi identificado por técnicas de PCR em fragmentos de tecido ocular de pacientes com retinocoroidite toxoplásmica presumida, mesmo quando cistos teciduais típicos não foram identificados no exame histopatológico (49, 51).

O exame do humor vítreo por PCR em pacientes nos quais a toxoplasmose é considerada um diagnóstico diferencial, embora a apresentação seja atípica, é um auxílio diagnóstico útil (53, 54). Para facilitar a genotipagem do *T. gondii* no humor vítreo de pacientes com toxoplasmose ocular grave ou atípica, ensaios com polimorfismo por RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*), uma variante da PCR, foram desenvolvidos (55).

Um estudo comparou três métodos biológicos: *immunoblotting* ou *Western blotting*, o cálculo do coeficiente de Goldmann-Witmer e a PCR para o diagnóstico de toxoplasmose ocular em amostras de humor aquoso e de soro sanguíneo, demonstrando que a combinação de todas as três técnicas eleva a sensibilidade para até 97% (56). O coeficiente de Goldmann-Witmer demonstra a produção intraocular de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* (57).

Outro teste existente é o *nested-PCR*, técnica considerada útil pela pouca quantidade necessária do espécime, velocidade, custo-efetividade e pela alta sensibilidade e especificidade para detectar o DNA do *T. gondii* em fluidos intraoculares (58, 59). Entretanto,

a PCR em tempo real (*real-time PCR*) tem substituído a *nested-PCR* como uma técnica também rápida e sensível para a análise quantitativa de amostras oculares para a presença de patógenos infecciosos (54, 60, 61).

3.4 – TRATAMENTO

A terapia para toxoplasmose ocular pode incluir drogas antimicrobianas sistêmicas, associadas ou não a corticosteroides. Alguns oftalmologistas tratam todos os casos de toxoplasmose ocular, enquanto outros apenas quando há lesões em polo posterior, vitreíte intensa, lesões próximas ao disco óptico, ou ainda quando estão diante de pacientes imunossuprimidos (62).

O fármaco ideal para tratar a toxoplasmose ocular deveria ser: 1) Parasiticida; 2) Concentrado no olho; 3) Capaz de penetrar a parede dos cistos; 4) Eficaz contra bradizoítas e taquizoítas; e 5) Bem tolerado e sem efeitos adversos (63).

Como em outras doenças parasitárias, os agentes farmacológicos devem atravessar múltiplas barreiras biológicas importantes para serem clinicamente efetivos contra o *T. gondii*. Isso inclui a membrana plasmática, a membrana do parasita e membranas de organelas específicas (provavelmente no fluido intracelular). As abordagens terapêuticas atuais são baseadas em drogas que afetam o parasita por mecanismos diferentes, incluindo inibidores do metabolismo e tradução de nucleotídeos, além de inibidores do transporte de elétrons. O mecanismo de ação farmacológica detalhado dessas drogas foi recentemente revisado por Kortagere e McFadden (64, 65).

O uso de Pirimetamina, Sulfadiazina e corticosteroides é considerado a terapia específica “clássica” para toxoplasmose ocular e é a combinação de drogas mais comumente usada (2). Entretanto, outras drogas já foram propostas, incluindo Azitromicina, Clindamicina, Espiramicina, Atovaquona e Sulfametoxazol-Trimetoprim (66, 67).

Pacientes com toxoplasmose ativa também podem ser tratados com Sulfametoxazol-Trimetoprim, com ou sem Clindamicina e/ou Prednisona adjuvantes, por quatro a seis

semanas. Sulfametoxazol-Trimetoprim parece ser um substituto seguro e efetivo para o esquema “clássico” no tratamento da toxoplasmose ocular (68, 69).

O benefício terapêutico do uso da Pirimetamina combinada com Azitromicina foi similar ao tratamento com Pirimetamina e Sulfadiazina, podendo ser outra alternativa aceitável para os casos em que a lesão ameaça o centro da visão (70).

Resultados de um estudo comparando três combinações de drogas: associação de Pirimetamina, Sulfadiazina e corticosteroides; associação de Clindamicina, Sulfadiazina e corticosteroides; e associação de Sulfametoxazol-Trimetoprim com corticosteroides não demonstraram diferença na resolução dos processos inflamatórios (62). Em um estudo subsequente maior realizado pelos mesmos autores, não houve diferença significativa nas taxas de recorrência da toxoplasmose ocular nos três esquemas terapêuticos durante um período de três anos (71).

Os efeitos colaterais mais frequentes foram associados à Pirimetamina e incluíram complicações hematológicas como trombocitopenia e leucopenia (62). Na maioria dos casos, acredita-se que a suplementação de Ácido Folínico possa prevenir paraefeitos relacionados ao tratamento com Pirimetamina (62). Em contrapartida, o Ácido Fólico não previne tais complicações e não deve ser usado como substituto ao Ácido Folínico (52).

Evidências recentes sugerem que há uma ampla variação na prática clínica em relação ao tratamento da toxoplasmose ocular. Em um inquérito de corte transversal com especialistas em uveítes, 17% do total de 76 entrevistados usam corticosteroides orais no tratamento da toxoplasmose ocular em pacientes imunocompetentes, independente dos achados clínicos (72). Os outros especialistas usavam corticoides para indicações específicas, como vitreíte importante (71%), baixa visual (59%), proximidade das lesões à fóvea ou disco óptico (35%) e lesões grandes (5%). Prednisona foi o corticosteroide mais comumente relatado (97%), usado em doses e esquemas variados (iniciado simultaneamente aos antibióticos ou com atraso de um a sete dias após o início dos mesmos). O esquema mais popular, adotado por 29% dos especialistas nesse inquérito, foi a combinação de Sulfadiazina, Pirimetamina e corticoides (72). Essa mesma preferência na prática também foi documentada por um inquérito transversal mais recente realizado com 1000 oftalmologistas (73). Em dois ensaios

clínicos randomizados que comparavam diferentes antibióticos no tratamento da toxoplasmose ocular (esquema clássico versus Sulfametoxazol-Trimetoprim e esquema clássico versus Pirimetamina + Azitromicina), o corticoide oral foi iniciado três dias após a terapia antiparasitária, embora nenhum dos dois tenha demonstrado diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos quanto ao resultado funcional visual final (69, 70).

A controvérsia quanto ao uso dos corticoides na toxoplasmose ocular é antiga (74). Práticas relacionadas à introdução do corticoide no regime terapêutico variam desde a absolutamente não usar até a começar entre três dias a uma semana após a terapia antiparasitária. O dano ocular na infecção pelo *Toxoplasma* tem sido atribuído à inflamação intraocular decorrente da lesão tecidual causada pelo organismo. Portanto, é postulado que os corticosteroides, pelas suas propriedades anti-inflamatórias, poderiam ser benéficos para os pacientes com toxoplasmose ocular. Estudos em animais demonstraram que os corticoides são um adjunto útil na minimização do dano ocular. Não houve doença sistêmica ou recorrência da inflamação ocular em coelhos cronicamente infectados, quando tratados em associação com Hidrocortisona (75).

Alguns estudos não-randomizados fornecem evidência em suporte ao uso de corticosteroides como adjuvantes na terapia antibiótica, apesar de não abordarem sobre a duração e doses ideais de tratamento (76, 77). Por exemplo, em uma avaliação retrospectiva não-randomizada sobre a efetividade de diferentes tratamentos para a toxoplasmose ocular, detectou-se melhora significativa na visão quando esteroides foram associados aos antibióticos, em comparação à monoterapia com antibióticos (76). Também foi relatado, nesse mesmo estudo, uma melhoria na visibilidade de lesões extramaculares pelo clareamento do vítreo decorrente do uso de esteroides. Já outro trabalho sugere que o uso do corticoide deve ser limitado aos pacientes com reação inflamatória grave. Porém, esse estudo não apresenta dados sobre pacientes que poderiam ter se recuperado da infecção apenas com tratamento antibiótico (77).

Embora os experimentos em animais e as evidências dos estudos não-randomizados em humanos forneçam efeito corroborativo, eles não proveem evidência definitiva da efetividade do uso adjuvante de corticosteroides no tratamento da toxoplasmose ocular em humanos. O impacto da utilização do corticoide no prognóstico (por exemplo, no tempo para a resolução

dos sintomas, melhora na acuidade visual, crescimento das lesões) não é conhecido. Conseqüentemente, ainda há incerteza quanto à adição de esteroides no regime terapêutico (33). Ressalta-se, também, que a administração isolada de corticoides pode resultar numa forma fulminante de toxoplasmose (78, 79).

Em pacientes com recorrências frequentes, tratamento a longo prazo com Sulfametoxazol (800 mg) e Trimetoprim (160 mg), três vezes por semana, reduziu a taxa de recorrência de 23.8% para 6.6% (48). Em recente ensaio clínico monocêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego, foi demonstrado que a administração intermitente de Sulfametoxazol-Trimetoprim (um comprimido a cada dois dias) reduziu a recorrência em 100% após um ano de tratamento, mas não surtiu efeito mensurável na acuidade visual corrigida, possivelmente por causa do tamanho insuficiente da amostra e do tempo de acompanhamento. Episódios repetidos de toxoplasmose ocular possivelmente podem causar perda visual a longo prazo (80).

Várias modalidades terapêuticas de curta duração não obtiveram efeito no prognóstico visual ou nas taxas de recorrência futura, com apenas uma exceção: houve piora do quadro em pacientes que receberam corticosteroides sem drogas antiparasitárias (44). Ainda é incerto se existe uma relação entre o uso de corticoide sistêmico e a reativação da toxoplasmose (81).

Atovaquona, uma droga da classe das hidroxinaftoquinonas, que atua inibindo seletivamente a cadeia de transporte de elétrons mitocondriais em protozoários, tem demonstrado atividade *in vitro* e *in vivo* contra o *T. gondii* - até mesmo em seu estágio encistado (bradizoíta) - em modelos animais (82). Em um estudo, a Atovaquona demonstrou ser uma opção segura para o tratamento da toxoplasmose ocular em pacientes imunocompetentes, e o composto parece ter eficácia ao menos similar quando comparado aos esquemas atualmente disponíveis (83). Ensaio randomizados são necessários para determinar se a potencial atividade da droga contra a forma encistada do parasita resulta em aumento da eficácia terapêutica ou na redução das taxas de recorrência quando comparada ao tratamento padrão.

Existe uma certa relutância entre os oftalmologistas (até mesmo entre os especialistas em uveítes) em tratar pacientes gestantes com toxoplasmose ocular. Em um inquérito, a maioria dos médicos afirmou preferir tratar apenas casos graves que ameacem o centro da visão (72).

Efeitos adversos relacionados às drogas no feto limitam as atuais opções terapêuticas. Entretanto, numa série de casos por Kump e colaboradores (84), a combinação de Clindamicina com Atovaquona (ou Azitromicina) pode ser uma abordagem segura para tratar os casos agudos de toxoplasmose ocular nessa população de pacientes, desde que a duração da terapia seja ajustada de acordo com a resposta. Esse grupo definiu “resposta positiva ao tratamento” quando há delimitação das bordas da lesão retinocoroideana e diminuição das células vítreas. O tratamento deve ser estendido em pacientes imunocompetentes por no mínimo 30 a 60 dias. Pacientes devem iniciar o uso de corticosteroides orais 48 horas após o início da terapia antimicrobiana, se houver vitreíte intensa (=3+). Sulfonamidas devem ser evitadas no terceiro trimestre, já que competem com a bilirrubina pelas proteínas séricas, causando kernicterus. Pirimetamina é potencialmente teratogênica e deve ser evitada, especialmente no primeiro trimestre.

Na maioria dos centros europeus, a transmissão placentária é prevenida com a administração imediata de Espiramicina após o diagnóstico de infecção materna. Se a infecção fetal for confirmada, o feto deve ser tratado diretamente com Pirimetamina/Sulfonamida, enquanto a Espiramicina é prescrita apenas se o diagnóstico fetal for negativo (85). Uma metanálise de 2007 encontrou pouca evidência para uma associação entre o tratamento precoce e a redução do risco de toxoplasmose congênita (86), embora em alguns estudos o tratamento com Espiramicina tenha reduzido significativamente o risco de infecção placentária (95% vs. 80%) (87), levando a menor incidência e gravidade da doença em neonatos infectados tratados, quando comparados a neonatos não-tratados (88, 89).

Injeções intravítreas de Clindamicina e de esteroides podem ser utilizadas em pacientes que possuem contraindicações à terapia sistêmica específica para toxoplasmose (90, 91). Sobrin e colaboradores demonstraram que a injeção intravítrea de Clindamicina estava associada à resolução da retinocoroidite toxoplásmica (91). De maneira semelhante, injeções intravítreas de Clindamicina e Dexametasona e injeções subconjuntivais de Clindamicina parecem ser alternativas interessantes em relação à terapia clássica (92). Além do mais, Martinez obteve bons resultados visuais em uma série de casos de mulheres grávidas com toxoplasmose ocular ativa tratadas com uma combinação de Clindamicina e Dexametasona intraoculares (93).

Embora os compostos com ação anti-folato, como a Pirimetamina, exibam boa atividade anti-*Toxoplasma*, sua toxicidade limita o uso em larga escala, particularmente por extensos períodos de tempo (94). A descoberta de compostos viáveis e de baixa toxicidade capazes de prevenir e tratar a toxoplasmose representaria um grande avanço, especialmente para os pacientes imunossuprimidos (94). Algumas drogas efetivas contra algumas espécies de *Plasmodium* poderiam também ser efetivas contra o *Toxoplasma gondii*, ambos parasitas pertencentes ao filo Apicomplexa. A toxicidade do Artesunato e sua efetividade no tratamento da toxoplasmose foram estudadas *in vitro* e comparadas à ação de três drogas: Pirimetamina, Trimetoprim e Sulfametoxazol-Trimetoprim. O Artesunato demonstrou possuir a maior eficácia dentre os compostos estudados, seguido da Pirimetamina, porém também a maior toxicidade em culturas celulares. Trimetoprim demonstrou moderada eficácia e baixa toxicidade, embora o tratamento isolado com essa droga não tenha sido efetivo. A combinação do Trimetoprim com o Sulfametoxazol também foi testada, sendo demonstrada efetividade *in vitro*, embora inferior ao Artesunato e à Pirimetamina. Por outro lado, esta associação apresentou baixíssima toxicidade nas concentrações administradas, reforçando suporte ao uso viável desse composto como tratamento para a toxoplasmose (95). Os dados obtidos no referido estudo sugerem que o Artesunato poderá ser uma alternativa útil aos anti-folatos no tratamento da toxoplasmose. Entretanto, necessita de mais estudos, especificamente em dois campos: ação *in vivo* anti-*Toxoplasma* e eficácia contra cistos teciduais.

4 – CONSIDERAÇÕES

A toxoplasmose ocular é um campo amplamente aberto para pesquisas adicionais, tanto clínicas quanto experimentais. Regiões com alta prevalência da doença, como o Brasil, podem oferecer condições propícias ao melhor entendimento da doença. Atenção específica deve ser dada ao diagnóstico de casos atípicos, aos mecanismos de recorrência ocular e ao desenvolvimento de drogas mais efetivas.

Apesar de a toxoplasmose ocular ainda ser uma causa comum de uveíte posterior infecciosa, seu tratamento permanece controverso. Isso acontece, em parte, devido à habilidade do parasita em formar cistos que, além de evitarem o rastreamento imunológico pelo hospedeiro, funcionam como uma barreira contra a ação enzimática. Atualmente não existem drogas capazes de erradicar cistos latentes no tecido retiniano. Na maioria dos pacientes, o tratamento deve ser continuado por no mínimo quatro a seis semanas, potencialmente causando efeitos colaterais.

Metas padronizadas de resultado ainda não foram estabelecidas. Enquanto alguns investigadores usaram duração dos sintomas e sinais de inflamação aguda como critérios, outros focaram em recorrência da retinocoroidite ou no tamanho da lesão.

A terapia ideal para a toxoplasmose ocular adquirida seria aquela que erradicasse completamente o parasita sem efeito adverso algum e que, além disso, restaurasse a visão. No entanto, todas as modalidades terapêuticas atualmente disponíveis apenas paralisam a multiplicação do parasita e controlam a inflamação.

Ensaio clínico randomizado adicional são necessários para padronizar um protocolo de tratamento. Nem mesmo o esquema considerado “clássico”, ainda o mais utilizado, possui consenso quanto à dosagem e duração do tratamento. Os efeitos colaterais de cada uma dessas drogas, além do benefício do tratamento em si, precisam ser considerados.

Na ausência de ensaios clínicos que estabeleçam o papel dos corticoides no tratamento da toxoplasmose ocular, a monitorização cuidadosa dessas drogas é necessária. O tempo para o início, a dosagem e a duração podem ser determinados individualmente, dependendo da

apresentação, gravidade da inflamação causada pelo parasita e do status imunológico do paciente, com especial atenção aos efeitos adversos locais e sistêmicos.

5 – CONCLUSÃO

Em muitos pacientes, a infecção pelo *T. gondii* é um quadro assintomático e autolimitado, que não necessita de tratamento. Para aqueles casos que necessitam de tratamento, não há evidências científicas contundentes que comprovem haver um esquema ideal. Não existem diferenças estatisticamente significativas entre os resultados funcionais alcançados pelos diferentes regimes terapêuticos empregados na atualidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Silveira, C., Belfort, R., Jr., Burnier, M., Jr., and Nussenblatt, R. Acquired toxoplasmic infection as the cause of toxoplasmic retinochoroiditis in families. *Am. J. Ophthalmol.* 106:362–364, 1988.
- 2) Montoya, J.G., and Liesenfeld, O. Toxoplasmosis. *Lancet* 363:1965–1976, 2004.
- 3) Vallochi, A.L., Muccioli, C., Martins, M.C., et al. The genotype of *Toxoplasma gondii* strains causing ocular toxoplasmosis in humans in Brazil. *Am. J. Ophthalmol.* 139:350–351, 2005.
- 4) Gilbert, R.E., See, S.E., Jones, L.V., and Stanford, M.S. Antibiotics versus control for toxoplasma retinochoroiditis. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD002218, 2002.
- 5) Bonametti, A.M., Passos J do, N., da Silva, E.M., and Bortoliero, A.L. [Outbreak of acute toxoplasmosis transmitted thru the ingestion of ovine raw meat]. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 30:21–25, 1996.
- 6) Garcia, J.L., Navarro, I.T., Ogawa, L., et al. [Seroepidemiology of toxoplasmosis and ocular evaluation by Amsler grid in patients from the rural area treated at the Jaguapita county health center, Parana State, Brazil]. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 32:671–676, 1999.
- 7) Dunn, D., Wallon, M., Peyron, F., et al. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 353:1829–1833, 1999.
- 8) Guerina, N.G. Congenital infection with *Toxoplasma gondii*. *Pediatr. Ann.* 23:138–142, 147–151, 1994.
- 9) Meenken, C., Assies, J., van Nieuwenhuizen, O., et al. Long term ocular and neurological involvement in severe congenital toxoplasmosis. *Br. J. Ophthalmol.* 79:581–584, 1995.
- 10) Orefice, F., and Bahia-Oliveira, L.M. Toxoplasmose. In: Orefice, F., ed. *Uveíte Clínica e Cirúrgica*. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2005; pp. 699–804.
- 11) Holland, G.N. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part I: epidemiology and course of disease. *Am. J. Ophthalmol.* 136:973–988, 2003.

- 12) Benenson, M.W., Takafuji, E.T., Lemon, S.M., Greenup, R.L., and Sulzer, A.J. Oocyst-transmitted toxoplasmosis associated with ingestion of contaminated water. *N. Engl. J. Med.* 307:666–669, 1982.
- 13) Bowie, W.R., King, A.S., Werker, D.H., et al. Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water. The BC Toxoplasma Investigation Team. *Lancet* 350:173–177, 1997.
- 14) Burnett, A.J., Shortt, S.G., Isaac-Renton, J., et al. Multiple cases of acquired toxoplasmosis retinitis presenting in an outbreak. *Ophthalmology* 105:1032–1037, 1998.
- 15) de Moura, L., Bahia-Oliveira, L.M., Wada, M.Y., et al. Waterborne toxoplasmosis, Brazil, from field to gene. *Emerg. Infect. Dis.* 12:326–329, 2006.
- 16) Bahia-Oliveira, L.M., Jones, J.L., Azevedo-Silva, J., et al. Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* 9:55–62, 2003.
- 17) Pena, H.F., Gennari, S.M., Dubey, J.P., and Su, C. Population structure and mouse-virulence of *Toxoplasma gondii* in Brazil. *Int. J. Parasitol.* 38:561–569, 2008.
- 18) Howe, D.K., and Sibley, L.D. *Toxoplasma gondii* comprises three clonal lineages: correlation of parasite genotype with human disease. *J. Infect. Dis.* 172:1561–1566, 1995.
- 19) Ajzenberg, D., Banuls, A.L., Su, C., et al. Genetic diversity, clonality and sexuality in *Toxoplasma gondii*. *Int. J. Parasitol.* 34:1185–1196, 2004.
- 20) Lehmann, T., Graham, D.H., Dahl, E.R., et al. Variation in the structure of *Toxoplasma gondii* and the roles of selfing, drift, and epistatic selection in maintaining linkage disequilibria. *Infect. Genet. Evol.* 4:107–114, 2004.
- 21) Ajzenberg, D., Cogne, N., Paris, L., et al. Genotype of 86 *Toxoplasma gondii* isolates associated with human congenital toxoplasmosis, and correlation with clinical findings. *J. Infect. Dis.* 186:684–689, 2002.
- 22) Howe, D.K., Honore, S., Derouin, F., and Sibley, L.D. Determination of genotypes of *Toxoplasma gondii* strains isolated from patients with toxoplasmosis. *J. Clin. Microbiol.* 35:1411–1414, 1997.
- 23) Nowakowska, D., Colon, I., Remington, J.S., et al. Genotyping of *Toxoplasma gondii* by multiplex PCR and peptide-based serological testing of samples from infants in

- Poland diagnosed with congenital toxoplasmosis. *J. Clin. Microbiol.* 44:1382–1389, 2006.
- 24) Dubey, J.P., Gennari, S.M., Labruna, M.B., et al. Characterization of *Toxoplasma gondii* isolates in free-range chickens from Amazon, Brazil. *J. Parasitol.* 92:36–40, 2006.
- 25) Yai, L.E., Ragozo, A.M., Soares, R.M., et al. Genetic diversity among capybara (*Hydrochaeris hydrochaeris*) isolates of *Toxoplasma gondii* from Brazil. *Vet. Parasitol.* 162:332–337, 2009.
- 26) Jones, J.L., Muccioli, C., Belfort, R., Jr., et al. Recently acquired *Toxoplasma gondii* infection, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* 12:582–587, 2006.
- 27) Khan, A., Jordan, C., Muccioli, C., et al. Genetic divergence of *Toxoplasma gondii* strains associated with ocular toxoplasmosis, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* 12:942–949, 2006.
- 28) Belfort, R.N., Rasmussen, S., Kherani, A., et al. Bilateral progressive necrotizing retinochoroiditis in an immunocompromised patient: histopathological diagnosis. *Acta Ophthalmol.* 88:614–615, 2010.
- 29) Montoya, J.G., and Remington, J.S. Toxoplasmic chorioretinitis in the setting of acute acquired toxoplasmosis. *Clin. Infect. Dis.* 23:277–282, 1996.
- 30) Nussenblatt, R.B., and Belfort, R., Jr. Ocular toxoplasmosis. An old disease revisited. *JAMA* 271:304–307, 1994.
- 31) Eckert, G.U., Melamed, J., and Menegaz, B. Optic nerve changes in ocular toxoplasmosis. *Eye (Lond)*. 21:746–751, 2007.
- 32) Holland, G.N. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part II: disease manifestations and management. *Am. J. Ophthalmol.* 137:1–17, 2004.
- 33) Jasper, S., Vedula, S.S., John, S.S., et al. Corticosteroids as adjuvant therapy for ocular toxoplasmosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 4:CD007417, 2013.
- 34) Bonfioli, A.A., and Orefice, F. Toxoplasmosis. *Semin. Ophthalmol.* 20:129–141, 2005.
- 35) Smith, J.R., and Cunningham, E.T., Jr. Atypical presentations of ocular toxoplasmosis. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 13:387–392, 2002.

- 36) Bosch-Driessen, L.H., Karimi, S., Stilma, J.S., and Rothova, A. Retinal detachment in ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 107:36–40, 2000.
- 37) Toledo de Abreu, M., Belfort, R., Jr., and Hirata, P.S. Fuchs' heterochromic cyclitis and ocular toxoplasmosis. *Am. J. Ophthalmol.* 93:739–744, 1982.
- 38) Ganesh, S.K., Sharma, S., Narayana, K.M., and Biswas, J. Fuchs' heterochromic iridocyclitis following bilateral ocular toxoplasmosis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 12:75–77, 2004.
- 39) La Hey, E., and Baarsma, G.S. Contralateral active ocular toxoplasmosis in Fuchs' heterochromic cyclitis. *Br. J. Ophthalmol.* 77:455–456, 1993.
- 40) Schwab, I.R. The epidemiologic association of Fuchs' heterochromic iridocyclitis and ocular toxoplasmosis. *Am. J. Ophthalmol.* 111:356–362, 1991.
- 41) Silveira, C., Belfort, R., Jr., Muccioli, C., et al. A follow-up study of *Toxoplasma gondii* infection in southern Brazil. *Am. J. Ophthalmol.* 131:351–354, 2001.
- 42) Holland, G.N., Crespi, C.M., ten Dam-van Loon, N., et al. Analysis of recurrence patterns associated with toxoplasmic retinochoroiditis. *Am. J. Ophthalmol.* 145:1007–1013, 2008.
- 43) Garweg, J.G., Scherrer, J.N., and Halberstadt, M. Recurrence characteristics in European patients with ocular toxoplasmosis. *Br. J. Ophthalmol.* 92:1253–1256, 2008.
- 44) Bosch-Driessen, L.E., Berendschot, T.T., Ongkosuwito, J.V., and Rothova, A. Ocular toxoplasmosis: clinical features and prognosis of 154 patients. *Ophthalmology* 109:869–878, 2002.
- 45) Bosch-Driessen, E.H., and Rothova, A. Recurrent ocular disease in postnatally acquired toxoplasmosis. *Am. J. Ophthalmol.* 128:421–425, 1999.
- 46) Abreu, M.T., Belfort R., Jr., and Orefice, F. Toxoplasmose ocular. In: Orefice, F., and Belfort R., Jr., eds. *Uveítes*. São Paulo: Roca; 1987; pp. 211–230.
- 47) Silveira, C., Vallochi, A.L., Rodrigues da Silva, U., et al. *Toxoplasma gondii* in the peripheral blood of patients with acute and chronic toxoplasmosis. *Br. J. Ophthalmol.* 95:396–400, 2011.

- 48) Silveira, C., Belfort, R., Jr., Muccioli, C., et al. The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis. *Am. J. Ophthalmol.* 134:41–46, 2002.
- 49) Ongkosuwito, J.V., Bosch-Driessen, E.H., Kijlstra, A., and Rothova, A. Serologic evaluation of patients with primary and recurrent ocular toxoplasmosis for evidence of recent infection. *Am. J. Ophthalmol.* 128:407–412, 1999.
- 50) Rao, N.A., and Font, R.L. Toxoplasmic retinochoroiditis: electron-microscopic and immunofluorescence studies of formalin-fixed tissue. *Arch Ophthalmol.* 95:273–277, 1977.
- 51) Brezin, A.P., Egwuagu, C.E., Burnier, M., Jr., et al. Identification of *Toxoplasma gondii* in paraffin-embedded sections by the polymerase chain reaction. *Am. J. Ophthalmol.* 110:599–604, 1990.
- 52) Belfort, R.N., Fernandes, B.F., Romano, A., et al. Bilateral macular hemorrhage as a complication of drug-induced anemia: a case report. *J. Med. Case Rep.* 3:16, 2009.
- 53) Montoya, J.G., Parmley, S., Liesenfeld, O., Jaffe, G.J., and Remington, J.S. Use of the polymerase chain reaction for diagnosis of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 106:1554–1563, 1999.
- 54) Rothova, A., de Boer, J.H., Ten Dam-van Loon, N.H., et al. Usefulness of aqueous humor analysis for the diagnosis of posterior uveitis. *Ophthalmology* 115:306–311, 2008.
- 55) Grigg, M.E., Ganatra, J., Boothroyd, J.C., and Margolis, T.P. Unusual abundance of atypical strains associated with human ocular toxoplasmosis. *J. Infect. Dis.* 184:633–639, 2001.
- 56) Fekkar, A., Bodaghi, B., Touafek, F., et al. Comparison of immunoblotting, calculation of the Goldmann-Witmer coefficient, and real-time PCR using aqueous humor samples for diagnosis of ocular toxoplasmosis. *J. Clin. Microbiol.* 46:1965–1967, 2008.
- 57) Goldman, M. Staining *Toxoplasma gondii* with fluorescein-labelled antibody. II. A new serologic test for antibodies to *Toxoplasma* based upon inhibition of specific staining. *J. Exp. Med.* 105:557–573, 1957.
- 58) Calderaro, A., Piccolo, G., Gorrini, C., et al. Comparison between two real-time PCR assays and a nested-PCR for the detection of *Toxoplasma gondii*. *Acta Biomed.* 77:75–80, 2006.

- 59) Mahalakshmi, B., Therese, K.L., Madhavan, H.N., and Biswas, J. Diagnostic value of specific local antibody production and nucleic acid amplification technique-nested polymerase chain reaction (nPCR) in clinically suspected ocular toxoplasmosis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 14:105–112, 2006.
- 60) Dworkin, L.L., Gibler, T.M., and Van Gelder, R.N. Real-time quantitative polymerase chain reaction diagnosis of infectious posterior uveitis. *Arch Ophthalmol.* 120:1534–1539, 2002.
- 61) Lin, M.H., Chen, T.C., Kuo, T.T., Tseng, C.C., and Tseng, C.P. Real-time PCR for quantitative detection of *Toxoplasma gondii*. *J. Clin. Microbiol.* 38:4121–4125, 2000.
- 62) Rothova, A., Buitenhuis, H.J., Meenken, C., et al. Therapy of ocular toxoplasmosis. *Int. Ophthalmol.* 13:415–419, 1989.
- 63) Garweg, J.G., and Stanford, M.R. Therapy for ocular toxoplasmosis—the future. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 21: 300–305, 2013.
- 64) Kortagere, S. Screening for small molecule inhibitors of *Toxoplasma gondii*. *Expert Opin. Drug Discov.* 7:1193–1206, 2012.
- 65) McFadden, D.C., Camps, M., and Boothroyd, J.C. Resistance as a tool in the study of old and new drug targets in *Toxoplasma*. *Drug Resist. Updat.* 4:79–84, 2001.
- 66) Antoniazzi, E., Guagliano, R., Meroni, V., Pezzotta, S., and Bianchi, P.E. Ocular impairment of toxoplasmosis. *Parassitologia* 50:35–36, 2008.
- 67) Pleyer, U., Torun, N., and Liesenfeld, O. [Ocular toxoplasmosis]. *Ophthalmologe* 2007; 104:603–615, quiz 616.
- 68) Opremcak, E.M., Scales, D.K., and Sharpe, M.R. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 99:920–925, 1992.
- 69) Soheilian, M., Sadoughi, M.M., Ghajarnia, M., et al. Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 112:1876–1882, 2005.
- 70) Bosch-Driessen, L.H., Verbraak, F.D., Suttorp-Schulten, M.S., et al. A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. *Am. J. Ophthalmol.* 134:34–40, 2002.

- 71) Rothova, A., Meenken, C., Buitenhuis, H.J., et al. Therapy for ocular toxoplasmosis. *Am. J. Ophthalmol.* 115:517–523, 1993.
- 72) Holland, G.N., and Lewis, K.G. An update on current practices in the management of ocular toxoplasmosis. *Am. J. Ophthalmol.* 134:102–114, 2002.
- 73) Lum, F., Jones, J.L., Holland, G.N., and Liesegang, T.J. Survey of ophthalmologists about ocular toxoplasmosis. *Am. J. Ophthalmol.* 140:724–726, 2005.
- 74) O'Connor, G.R., and Frenkel, J.K. Editorial: dangers of steroid treatment in toxoplasmosis. Periocular injections and systemic therapy. *Arch Ophthalmol.* 94:213, 1976.
- 75) Kaufman, H.E. The effect of corticosteroids on experimental ocular toxoplasmosis. *Am. J. Ophthalmol.* 50:919–926, 1960.
- 76) Damms, T., Bohnke, M., and Behrend-Berdin, B. [Results of therapy in ocular toxoplasmosis. Comparison of various forms of therapy]. *Ophthalmologe* 90:737–741, 1993.
- 77) Hegab, S.M., and Al-Mutawa, S.A. Immunopathogenesis of toxoplasmosis. *Clin. Exp. Med.* 3:84–105, 2003.
- 78) Rush, R., and Sheth, S. Fulminant toxoplasmic retinochoroiditis following intravitreal triamcinolone administration. *Indian J. Ophthalmol.* 60:141–143, 2012.
- 79) Sabates, R., Pruett, R.C., and Brockhurst, R.J. Fulminant ocular toxoplasmosis. *Am. J. Ophthalmol.* 92:497–503, 1981.
- 80) Felix, J.P., Lira, R.P., Zacchia, R.S., et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo to reduce the risk of recurrences of *Toxoplasma gondii* retinochoroiditis: randomized controlled clinical trial. *Am. J. Ophthalmol.* 157:762–766.e761, 2014.
- 81) Morhun, P.J., Weisz, J.M., Elias, S.J., and Holland, G.N. Recurrent ocular toxoplasmosis in patients treated with systemic corticosteroids. *Retina* 16:383–387, 1996.
- 82) Huskinson-Mark, J., Araujo, F.G., and Remington, J.S. Evaluation of the effect of drugs on the cyst form of *Toxoplasma gondii*. *J. Infect. Dis.* 164:170–171, 1991.

- 83) Pearson, P.A., Piracha, A.R., Sen, H.A., and Jaffe, G.J. Atovaquone for the treatment of toxoplasma retinochoroiditis in immunocompetent patients. *Ophthalmology* 106:148–153, 1999.
- 84) Kump, L.I., Androudi, S.N., and Foster, C.S. Ocular toxoplasmosis in pregnancy. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 33:455–460, 2005.
- 85) Gilbert, R.E., Freeman, K., Lago, E.G., et al. Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2:e277, 2008.
- 86) Thiebaut, R., Leproust, S., Chene, G., and Gilbert, R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 369:115–122, 2007.
- 87) Couvreur, J., Thulliez, P., Daffos, F., et al. In utero treatment of toxoplasmic fetopathy with the combination pyrimethamine-sulfadiazine. *Fetal Diagn. Ther.* 8:45–50, 1993.
- 88) Kieffer, F., Wallon, M., Garcia, P., et al. Risk factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 27:27–32, 2008.
- 89) Kodjikian, L., Wallon, M., Fleury, J., et al. Ocular manifestations in congenital toxoplasmosis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 244:14–21, 2006.
- 90) Aggio, F.B., Muccioli, C., and Belfort, R., Jr. Intravitreal triamcinolone acetonide as an adjunct in the treatment of severe ocular toxoplasmosis. *Eye (Lond).* 20:1080–1082, 2006.
- 91) Sobrin, L., Kump, L.I., and Foster, C.S. Intravitreal clindamycin for toxoplasmic retinochoroiditis. *Retina* 27:952–957, 2007.
- 92) Kishore, K., Conway, M.D., and Peyman, G.A. Intravitreal clindamycin and dexamethasone for toxoplasmic retinochoroiditis. *Ophthalmic Surg. Lasers* 32:183–192, 2001.
- 93) Martinez, C.E., Zhang, D., Conway, M.D., and Peyman, G.A. Successful management of ocular toxoplasmosis during pregnancy using combined intraocular clindamycin and dexamethasone with systemic sulfadiazine. *Int. Ophthalmol.* 22:85–88, 1998.
- 94) Meneceur, P., Bouldouyre, M.A., Aubert, D., et al. In vitro susceptibility of various genotypic strains of *Toxoplasma gondii* to pyrimethamine, sulfadiazine, and atovaquone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 52:1269–1277, 2008.

- 95) Gomes, T.C., de Andrade Junior, H.F., Lescano, S.A., and Amato-Neto, V. In vitro action of antiparasitic drugs, especially artesunate, against *Toxoplasma gondii*. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 45:485–490, 2012.

APÊNDICE - ARTIGO ORIGINAL

JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS
 Volume 31, Number 9, 2015
 © Mary Ann Liebert, Inc.
 DOI: 10.1089/jop.2015.0059

REVIEW ARTICLE

Current Therapy of Acquired Ocular Toxoplasmosis: A Review

Guilherme Sturzeneker Cerqueira Lima,¹ Patricia Grativol Costa Saraiva,² and Fábio Petersen Saraiva¹

Abstract

Caused by the parasite *Toxoplasma gondii*, ocular toxoplasmosis (OT) is the most common form of posterior infectious uveitis. Combined antiparasitic therapy is the standard treatment for OT, but several other schemes have been proposed. The purpose of the present study was to review the literature on the treatment of OT and provide ophthalmologists with up-to-date information to help reduce OT-related visual morbidity. In conclusion, no ideal treatment scheme was identified; currently prescribed therapeutic schemes yield statistically similar functional outcomes.

Introduction

TOXOPLASMOSIS IS CAUSED by the protozoan *Toxoplasma gondii*. Once the host is infected, toxoplasma establishes itself in the form of cysts in various organs and may cause injury. When the eye is affected, the resulting impairment is referred to as ocular toxoplasmosis (OT).¹

T. gondii infects up to one third of the world's population and is the most frequent etiology of all intraocular infectious inflammations.² In some countries, up to 50% of all cases of posterior uveitis in a given population may be attributed to OT.³

Although combined antiparasitic therapy remains the standard treatment for OT, a Cochrane systematic review failed to produce compelling evidence to support routine use.⁴ The present review was motivated by the need to understand the current scenario of multiple schemes of therapy for OT and help ophthalmologists make informed decisions.

Our main objective was to review the literature on treatment modalities for acquired OT. The secondary objective was to provide ophthalmologists and other health professionals with up-to-date information on treatment options to reduce the risk of OT-related visual morbidity.

Methodology

The literature available through the electronic databases of Capes, Medline, SciELO, and Bireme was reviewed between August 2014 and November 2014 using the keywords "toxoplasmosis," "ocular toxoplasmosis," "pharmacotherapy," and "*Toxoplasma gondii*" in both Portuguese and English. Once a publication was identified, all suggestions

of related works provided by the database were verified. Articles that did not address treatment modalities for acquired OT were excluded. Information was also collected from textbooks of ophthalmology.

Review of the Literature

Epidemiology

Toxoplasma infection is usually acquired through ingestion of food or water contaminated by oocysts released by cats, or undercooked or raw food containing tissue cysts, or unpasteurized milk and eggs containing tachyzoites. It can also be transmitted through saliva (licking or airborne droplets), sperm, blood transfusion, organ transplantation, and placenta (congenital transmission).^{2,5,6}

Vertical transmission of toxoplasmosis occurs as a result of primary infection (more rarely secondary infection) in pregnant women, but maternal disease usually remains undiagnosed. Fetal infection occurs at up to 65%–70% and results in significant child morbidity, with ocular lesions as the most frequent manifestation.^{7–9}

Up to 22% of the United States population is seropositive for *T. gondii*, but the percentage of patients affected with the ocular form of the disease is not known. In Brazil, 50%–83% of the adult population is seropositive.¹⁰ Furthermore, the incidence and virulence of the ocular form are significantly greater in Brazil than in Europe and North America.¹¹

Meat destined for human consumption may contain cysts and thus act as a source of *T. gondii* infection. Surveys have shown that more than 25% of sheep and pigs are infected, and pork is considered the most common source of infection

¹Specialized Medicine Department, Federal University of Espírito Santo, Vitória, Brazil.

²Medicine Department, Empresa Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão SA–Multivix, Vitória, Brazil.

in the US and in Southern Brazil. Cysts are less frequently isolated from beef, although according to one study seropositivity in cattle is 2%–10%.⁵

Contaminated water has been identified as the source of severe outbreaks of *T. gondii* infection. In 1979, an outbreak of toxoplasmosis among US Army soldiers stationed in Panama was attributed to the ingestion of contaminated water in the jungle.¹² In 1995, an outbreak of toxoplasmosis in Victoria, British Columbia, Canada, was attributed to contamination of an open reservoir by stray cats.^{13,14} In 2001, a similar epidemic involving several hundred people in Paraná (a state in Southern Brazil) was traced to reservoirs contaminated with oocysts from infected cats.¹⁵ More recently, in an epidemiological study from the state of Rio de Janeiro, Brazil, the ingestion of unfiltered well water was found to be associated with an increased risk of seropositivity among lower and middle socioeconomic groups. At this location, aquifers are relatively shallow and well openings are generally near the ground, both of which increase the likelihood of oocyst contamination.¹⁶

Most studies linking endemic *T. gondii* infection to contaminated water are from developing countries. Water from municipal suppliers in urban areas of North America and Europe is usually submitted to flocculation/sedimentation and filtered through anthracite coal, silica sand, and similar materials. The combination of these processes removes ~99% of particles down to 4 µm in diameter, including *T. gondii* oocysts (12 µm). Thus, municipal water is not a likely source of *T. gondii* infection in these countries, although occasional malfunctioning of filters at water treatment plants could theoretically result in outbreaks.¹¹

It is believed that the high incidence of *T. gondii* infection in Brazilian cats accounts for the high levels of contamination of *T. gondii* oocysts observed in the environment and, consequently, in food and water for human consumption. Not surprisingly, in Brazil, water has been identified as the primary source of transmission of *T. gondii* to humans. A highly contaminated environment inevitably leads to high rates of infection in intermediate hosts, with increased rates of genetic recombination in cats. This form of transmission appears to maintain the population of *T. gondii* at near-epidemic levels in Brazil, including an enormous variety of genotypically atypical strains.¹⁷

Despite the existence of a sexual life cycle stage in feline enterocytes, the population structure of *T. gondii* was until recently believed to be highly clonal, with low genetic variability. Isolated samples of the parasite may be classified into 3 genetic types (I, II, III) based on their virulence in mice and, subsequently, on restriction fragment length polymorphism (RFLP).¹⁸ The data used to construct these lineages were based on European and North American isolates. Using *T. gondii* isolates from Brazil and new markers for genetic characterization, a greater genetic variability has been detected in relation to previous reports.^{19,20} Currently, the classification is based on the 3 classic types and on atypical genotypes.²¹

The virulence of toxoplasmosis depends on the interaction of several factors, including the function of the immune system, the inoculum, the infecting stage of the parasite, and the genotype of the *T. gondii* isolate. Strain type II is responsible for over 70% of symptomatic cases in humans in France and in the US.^{22,23} Despite the absence of studies evaluating the difference in the expression of the Brazilian

strains in patients with systemic toxoplasmosis, studies in wild animals and farm animals have shown types I and III to be more prevalent than type II.^{17,24,25}

Strain type I seems to be responsible for most eye infections in Brazil.³ In Erechim, a town in Southern Brazil, the prevalence of OT is 17%, with a predominance of type I.²⁶ In another study from Southern Brazil, parasites isolated from contaminated water were also of type I.¹⁵ When the genotypes of *T. gondii* isolates from OT patients in Erechim and São Paulo were analyzed, they were found to be highly atypical in relation to previously described lineages.²⁷

In Erechim, porcine tongue and diaphragm samples were obtained from both small and large slaughterhouses and tested for *T. gondii*. The results indicated a high prevalence of infection and the occurrence of genotypes unusual for Brazil, some of which were in pigs.²⁸ An epidemiological survey conducted in Erechim identified risk factors for newly acquired OT, such as the ingestion of raw, undercooked, jerked, dried or smoked meat, frequent (>once a week) activity in the garden/yard, and male gender.²⁶

Ocular manifestations

OT may be congenital or acquired (postnatal) as a result of acute infection or recurrence.^{29,30} It typically affects the posterior pole of a single eye and lesions may be single, multiple, or satellites adjacent to retinal pigmented scars.

Active lesions present as grayish-white spots of retinal necrosis adjacent to choroiditis, in addition to vasculitis, hemorrhage and/or vitritis. Healing occurs from the periphery toward the center of the lesion, with variable pigmentary changes. Anterior uveitis is a common finding, with mutton-fat keratic precipitates, cells, flare, and posterior synechiae.³⁰

The retina is the primary site of ocular infection by *T. gondii*, but the choroid, vitreous, and anterior chamber may also be involved. The choroid is secondarily affected; thus, choroidal lesions do not occur in the absence of retinal involvement. Secondary iridocyclitis and neuritis may also be present.^{29,31,32}

Loss of visual acuity (VA) may occur depending on the location of the injury and/or the degree of associated inflammation. Initially, VA may be compromised by vitreous inflammation, even when the injury does not affect the macula. Large lesions and lesions in the foveal or perifoveal region often lead to permanent visual damage. However, if the central foveal region has not been injured, once the ocular infestation is controlled, the associated inflammatory reaction usually resolves and VA returns to normal.³³

In elderly or immunosuppressed patients, OT may be bilateral and multifocal and tends to be more aggressive. For example, the incidence of ocular involvement during early state *T. gondii* infection is often higher among the elderly. Other atypical presentations include punctate outer retinal toxoplasmosis, retinal vasculitis, retinal vascular occlusions, serous or rhegmatogenous retinal detachment, unilateral pigmentary retinopathy simulating retinitis pigmentosa, neuroretinitis, and other forms of optic neuropathy, peripheral retinal necrosis, and scleritis.^{34,35}

Ocular complications include choroidal neovascularization, cataract, glaucoma, optic nerve atrophy, and retinal detachment, especially in children.³⁶ An association between OT and Fuchs' heterochromic cyclitis has been described³⁷ and confirmed.^{38–40}

OCULAR TOXOPLASMOIS TREATMENT

OT lesions may vary in appearance. Duration and intensity depend on host, parasite, and environmental factors. The genotype of the infecting parasite seems to be an important determinant of severity in immunocompetent patients.³²

Retinal vasculitis and associated inflammatory reactions may be the only ophthalmic signs during the early stages of acquired OT. The later development of retinitis or scars in the same eye consistent with OT suggests parasites as the cause of the initial inflammation.⁴¹

Recurrent OT is not associated with systemic symptoms and the risk of recurrence appears to be age-dependent. However, there is currently no consensus regarding the age at which the risk is greatest. Thus, Holland et al. observed a greater relative risk in individuals over 40 years of age,⁴² while a recent survey in Switzerland detected higher rates in patients under 30.⁴³ In Europe, the average recurrence rate is up to 80% in patients with over 5 years of follow-up.⁴⁴ Studies from the Netherlands suggest a higher risk of recurrence during the first year after an active episode of OT.^{42,43,45} Eye lesions often develop years after toxoplasmic infection and tend to be asymptomatic.³⁰

The causes of recurrence of OT remain unclear, but may be related to the rupture of dormant retinal cysts⁴⁶ or the presence of *Toxoplasma* in peripheral blood.⁴⁷ OT increases the risk of optic disc injury and is associated with serious complications such as macular lesion, retinal detachment, and choroidal neovascularization.⁴⁸

Diagnosis

The diagnosis of OT is usually clinical. The presence of *T. gondii* IgG antibodies cannot confirm a diagnosis of eye infection, but IgG negativity generally rules it out. High titers of IgG antibodies can persist years after an acute infection, and the prevalence of these antibodies is high in the general population.⁴⁹

OT may be diagnosed pathologically by way of histology (identifying cysts in biopsies stained with Hematoxylin and eosin), by immunohistochemistry (detecting monoclonal or polyclonal antibodies),⁵⁰ or by polymerase chain reaction (PCR).⁵¹ On histology, OT is usually characterized by extensive granulomatous inflammatory infiltrate of the choroid and necrotic areas in Bruch's membrane.⁵²

T. gondii DNA has been identified by PCR in ocular tissue fragments from patients with presumed OT, even when typical tissue cysts were not identified on histopathology.^{49,51}

PCR analysis of vitreous humor from patients submitted to differential diagnosis of OT is useful, even when the presentation is atypical.^{53,54} RFLP, a variant of PCR, can facilitate the genotyping of *T. gondii* in vitreous humor of patients with severe or atypical OT.⁵⁵

One study compared 3 biological methods (immunoblotting, Goldmann-Witmer coefficient, and PCR) in the diagnosis of OT using aqueous humor and blood serum samples. The combination of the 3 techniques was found to enhance sensitivity by up to 97%.⁵⁶ The Goldmann-Witmer coefficient makes it possible to detect intraocular anti-*T. gondii* antibodies.⁵⁷

OT may also be diagnosed by nested PCR. The technique is fast and cost-effective, requires very small amounts of tissue, and provides high levels of sensitivity and specificity in the detection of *T. gondii* DNA in intraocular fluids.^{58,59} However, nested PCR has mostly been replaced by real-time PCR, a

rapid and sensitive technique for quantifying infectious pathogens in ocular samples.^{54,60,61}

Treatment

OT therapy can include antimicrobial drugs with or without systemic corticosteroids. Some ophthalmologists treat all cases of OT regardless of presentation, while others treat only OT patients with intense vitritis, lesions in the posterior pole or near the optic disc, or immunosuppression.⁶²

Drugs for the treatment of OT should ideally be (1) parasitocidal, (2) concentrated inside the eye, (3) capable of penetrating cyst walls, (4) effective against bradyzoites and tachyzoites, and (5) well tolerated and without adverse effects.⁶³

As with other parasitic diseases, pharmacological agents need to cross multiple important biological barriers to be clinically effective against *T. gondii*. This includes the plasmodial membrane, the parasitic membrane, and the membranes of specific organelles (most likely in the intracellular fluid). Current drug therapies are based on a variety of mechanisms (such as inhibition of electron transport and nucleotide metabolism and translation) which have recently been reviewed in detail.^{64,65}

Pyrimethamine + sulfadiazine + corticosteroids is the most commonly used combination of drugs for the treatment of OT and may be considered the classic therapy.² However, other drugs have also been proposed to treat *T. gondii* infection, including azithromycin, clindamycin, spiramycin, atovaquone and sulfamethoxazole-trimethoprim (SXT).^{66,67}

Patients with active OT may be treated for 4–6 weeks with SXT, with or without adjuvant clindamycin and/or prednisone. SXT appears to be a safe and effective substitute for the classic scheme.^{68,69}

The combination of pyrimethamine and azithromycin was as effective as the combination of pyrimethamine and sulfadiazine in a prospective, randomized trial. Thus, both are acceptable alternatives in the treatment of vision-threatening OT.⁷⁰

In a study by Rothova et al. testing 3 drug combinations (pyrimethamine + sulfadiazine + corticosteroids; clindamycin + sulfadiazine + corticosteroids; and SXT + corticosteroids) no difference in the resolution of inflammatory processes was observed.⁶² In a subsequent and larger study by the same authors, no significant difference in OT recurrence was found between the 3 treatment schemes after 3 years of follow-up.⁷¹ The most frequent side effects associated with pyrimethamine were hematological complications such as thrombocytopenia and leukopenia.⁶² Folinic acid supplementation is believed to prevent such side effects in most patients.⁶² On the other hand, folic acid is not helpful and should not be administered as a substitute for folinic acid.⁵²

Recent evidence suggests a wide variation in clinical practice regarding the treatment of OT. In a cross-sectional survey with uveitis experts, 13 (17%) out of 76 respondents reported using oral corticosteroids in the treatment of OT in immunocompetent patients, regardless of clinical findings.⁷² The others reported using steroids for specific indications only, such as important vitritis (71%), vision loss (59%), proximity of the lesions to the fovea or optical disk (35%), and large lesions (5%). Prednisone was the most commonly reported corticosteroid (97%), used in varied dosages and schemes (started simultaneously with antibiotics or with a delay of 1–7 days). The most popular scheme, adopted by

29% of the respondents, was the combination of sulfadiazine, pyrimethamine, and steroids.⁷² A similar preference was observed in a more recent cross-sectional survey with 1,000 ophthalmologists.⁷³ However, in 2 randomized clinical trials no statistically significant difference in functional visual outcome was found between groups treated with sulfadiazine + pyrimethamine + steroids and groups treated with SXT or pyrimethamine + azithromycin.^{69,70}

The controversy over the use of corticosteroids in OT is not new.⁷⁴ While many ophthalmologists use them, starting up to 3–7 days after the onset of antiparasitic therapy, others avoid them entirely. Ocular damage in OT has been attributed to intraocular inflammation resulting from tissue injury caused by the parasite. In view of their anti-inflammatory properties, corticosteroids are probably beneficial to patients with OT. Animal studies have shown steroids to be a useful adjunct, minimizing ocular damage. For example, no systemic disease or recurrence of eye inflammation was observed in chronically infected rabbits treated with hydrocortisone.⁷⁵

Nonrandomized studies have provided evidence supporting the use of corticosteroids as adjuvants in antibiotic therapy, although without determining the ideal dosage and duration of treatment.^{76,77} For example, the authors of a nonrandomized retrospective evaluation on the effectiveness of different treatments for OT found significant improvement in VA when antibiotics were associated with steroids, rather than administered alone.⁷⁶ The authors also reported improvement in the visibility of extramacular lesions by vitreous clearing achieved with steroids. Other authors believe corticosteroids should be administered only to patients with severe inflammatory reactions, despite the absence of data on patients recovering from OT by antibiotic treatment alone.⁷⁷

Despite supportive evidence from animal experiments and nonrandomized studies in humans, the effectiveness of corticosteroids as adjuvants in the treatment of OT in humans has not been demonstrated unequivocally. The impact of corticosteroid therapy on prognosis (for example, time to symptom resolution, improvement of VA, and lesion growth) is not known. Thus, the usefulness of steroids in the treatment of OT remains uncertain.³³ On the other hand, it should be noted that the administration of steroids alone can result in fulminant toxoplasmosis.^{78,79}

In patients with frequent recurrence, long-term treatment with 1 tablet of sulfamethoxazole (800 mg) and trimethoprim (160 mg) 3 times a week reduced the recurrence rate from 23.8% to 6.6%.⁴⁸ A recent single-center, prospective, randomized, and double-masked clinical trial showed that intermittent SXT therapy (1 tablet every other day) reduced OT recurrence by 100% at 1 year after treatment, but produced no measurable effect on best-corrected VA, possibly because of insufficient sample size and follow-up. Repeated episodes of OT are likely to cause vision loss in the long run.⁸⁰

In a study evaluating several short-term treatment modalities, no effect on visual prognosis or recurrence rate was observed, but the clinical condition of patients receiving corticosteroids without parasiticides deteriorated.⁴⁴ It is still uncertain whether an association exists between the use of systemic corticosteroids and the reactivation of toxoplasmosis.⁸¹

Atovaquone, a hydroxynaphthoquinone, which selectively inhibits the mitochondrial electron transport chain in protozoa, has been shown to have significant *in vitro* and *in vivo* activity against *T. gondii*—even in its encysted stage (bradyzoite)—in animal models.⁸² In one study, atovaquone

was found to be a safe option for the treatment of OT in immunocompetent patients, and the compound appears to be at least as effective as currently available treatment methods. Randomized trials are warranted to determine whether its potential activity against the encysted form of *T. gondii* results in either enhanced efficacy or a reduction in recurrence rates when compared to standard forms of treatment.⁸³

A certain reluctance exists among physicians (even uveitis specialists) to treat pregnant patients with OT. In one survey, most physicians stated they would prefer to treat only severe vision-threatening acute toxoplasmosis in pregnant women.⁷² Drug-related adverse effects on the fetus limit treatment options for pregnant women with OT. However, in a case series by Kump et al., the combination of clindamycin and atovaquone (or azithromycin) may provide a safe approach to treat acute OT in this patient population as long as the duration of therapy is adjusted according to response. They define “positive response to treatment” as a sharpening of the borders of retinochoroidal lesions and decrease of vitreal cells. Treatment should be extended in immunocompetent patients for at least 30–60 days. Patients should be started on oral corticosteroids within 48 hours after initiation of antimicrobial therapy for intense (=3+) vitreal cellular response. Sulfonamides should be avoided in the third trimester as they compete with bilirubin for serum proteins, causing kernicterus. Pyrimethamine is potentially teratogenic and should be avoided, especially in the first trimester. Clinical multidisciplinary approach may be required in the management of pregnant women with systemic Toxoplasmosis. Collaboration with an Infectious Disease Specialist and Obstetrician is recommended.⁸⁴

In most European centers, placental transmission is prevented by administering spiramycin immediately after the diagnosis of maternal infection. If fetal infection is confirmed, the fetus is treated directly with pyrimethamine/sulfonamide.⁸⁵ Other treatment strategies rely initially on pyrimethamine/sulfonamide, while spiramycin is prescribed only if the fetal diagnosis is negative.⁸⁵ A meta-analysis from 2007 found little evidence for an association between early treatment and reduced risk of congenital toxoplasmosis,⁸⁶ although in some studies treatment with spiramycin significantly reduced the rate of placenta infection (95% vs. 80%),⁸⁷ leading to a 50% lower incidence and lower severity of disease at birth in infected infants compared to untreated individuals.^{88,89}

Patients with contraindications for systemic therapy may be treated with intravitreal injections of clindamycin and steroids.^{90,91} Sobrin et al. demonstrated an association between clindamycin injection and the resolution of OT.⁹¹ Likewise, intravitreal injections of clindamycin and dexamethasone⁹² and subconjunctival injections of clindamycin appear to be an interesting alternative to the classic scheme. Moreover, Martinez et al. obtained good visual outcomes in a case series of pregnant women with active OT treated with a combination of intraocular clindamycin and dexamethasone.⁹³

Despite the antitoxoplasmic properties of pyrimethamine and other antifolate compounds, toxicity limits its use on a broader scale, especially over extended periods of time.⁹⁴ The discovery of viable and less toxic compounds capable of preventing and treating OT would represent a major breakthrough, especially for immunosuppressed patients.⁹⁴ Conceivably, drugs effective against *Plasmodium* species may be effective against *T. gondii* as well, since both parasites belong to the phylum Apicomplexa. Thus, in

OCULAR TOXOPLASMOSIS TREATMENT

a recent study, artesunate was compared to trimethoprim, pyrimethamine, and SXT *in vitro* with regard to toxicity and effectiveness against *T. gondii*. Artesunate was the most effective compound, followed by pyrimethamine, but also the most toxic in cell culture. Trimethoprim displayed moderate effectiveness and low toxicity, but exposure to trimethoprim alone was ineffective. SXT was less effective than artesunate and pyrimethamine but, in view of its low toxicity at the tested concentrations, may be considered a viable option for the treatment of OT. The study points to artesunate as a useful alternative to antifolate compounds in this condition, but further investigations are required, especially with regard to antitoxoplasmic action *in vivo* and effectiveness against tissue cysts.⁹⁵

Considerations

Much clinical and experimental research remains to be done on OT. Studies on populations with high prevalences of OT, such as in Brazil, can shed new light on the condition. Specific attention should be given to the diagnosis of atypical cases, mechanisms of recurrence, and the development of effective drugs.

Although OT is a common cause of infectious posterior uveitis, treatment remains a matter of controversy. This is in part due to the ability of the parasite to form cysts, which not only prevent the host from recognizing the infection, but also act as a barrier against enzymatic action. There are currently no drugs capable of eradicating latent cysts in retinal tissue. In most patients, at least 4–6 weeks of treatment is required, potentially causing side effects.

Standardized outcome measures have not yet been established. While some researchers use the duration of signs and symptoms of acute inflammation as a criterion, others focus on recurrence or lesion size.

Ideally, therapy for acquired OT should completely eradicate the parasite without adverse effects and allow vision to be restored. However, currently available therapeutic modalities merely inhibit parasite multiplication and control inflammation.

Additional randomized clinical trials are needed to develop standardized treatment protocols. Even the classic scheme, although still the most widely used, lacks consensus regarding dosage and treatment duration. In addition, not only the benefits of currently available drugs, but also their side effects need to be reevaluated.

In the absence of clinical trials establishing the role of steroids in the treatment of OT, careful monitoring is demanded. Onset of steroid therapy, dosage, and duration should be determined individually, based on disease presentation, severity of inflammation, and immune status, with particular attention to local and systemic adverse effects.

Conclusion

In many patients, *T. gondii* infection is asymptomatic and self-limited, requiring no treatment. For those who do require treatment, no single best scheme exists supported by unequivocal scientific evidence. Currently prescribed therapeutic schemes yield statistically similar functional outcomes.

Author Disclosure Statement

No competing financial interests exist.

References

1. Silveira, C., Belfort, R., Jr., Burnier, M., Jr., and Nussenblatt, R. Acquired toxoplasmic infection as the cause of toxoplasmic retinochoroiditis in families. *Am. J. Ophthalmol.* 106:362–364, 1988.
2. Montoya, J.G., and Liesenfeld, O. Toxoplasmosis. *Lancet* 363:1965–1976, 2004.
3. Vallochi, A.L., Muccioli, C., Martins, M.C., et al. The genotype of *Toxoplasma gondii* strains causing ocular toxoplasmosis in humans in Brazil. *Am. J. Ophthalmol.* 139:350–351, 2005.
4. Gilbert, R.E., See, S.E., Jones, L.V., and Stanford, M.S. Antibiotics versus control for toxoplasma retinochoroiditis. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD002218, 2002.
5. Bonametti, A.M., Passos Jdo, N., da Silva, E.M., and Bortoliero, A.L. [Outbreak of acute toxoplasmosis transmitted thru the ingestion of ovine raw meat]. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 30:21–25, 1996.
6. Garcia, J.L., Navarro, I.T., Ogawa, L., et al. [Seroprevalence of toxoplasmosis and ocular evaluation by Amsler grid in patients from the rural area treated at the Jaguapita county health center, Parana State, Brazil]. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 32:671–676, 1999.
7. Dunn, D., Wallon, M., Peyron, F., et al. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 353:1829–1833, 1999.
8. Guerina, N.G. Congenital infection with *Toxoplasma gondii*. *Pediatr. Ann.* 23:138–142, 147–151, 1994.
9. Meenken, C., Assies, J., van Nieuwenhuizen, O., et al. Long term ocular and neurological involvement in severe congenital toxoplasmosis. *Br. J. Ophthalmol.* 79:581–584, 1995.
10. Orefice, F., and Bahia-Oliveira, L.M. Toxoplasmosis. In: Orefice, F., ed. *Uveíte Clínica e Cirúrgica*. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2005; pp. 699–804.
11. Holland, G.N. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part I: epidemiology and course of disease. *Am. J. Ophthalmol.* 136:973–988, 2003.
12. Benenson, M.W., Takafuji, E.T., Lemon, S.M., Greenup, R.L., and Sulzer, A.J. Oocyst-transmitted toxoplasmosis associated with ingestion of contaminated water. *N. Engl. J. Med.* 307:666–669, 1982.
13. Bowie, W.R., King, A.S., Werker, D.H., et al. Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water. The BC Toxoplasma Investigation Team. *Lancet* 350:173–177, 1997.
14. Burnett, A.J., Shortt, S.G., Isaac-Renton, J., et al. Multiple cases of acquired toxoplasmosis retinitis presenting in an outbreak. *Ophthalmology* 105:1032–1037, 1998.
15. de Moura, L., Bahia-Oliveira, L.M., Wada, M.Y., et al. Waterborne toxoplasmosis, Brazil, from field to gene. *Emerg. Infect. Dis.* 12:326–329, 2006.
16. Bahia-Oliveira, L.M., Jones, J.L., Azevedo-Silva, J., et al. Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* 9:55–62, 2003.
17. Pena, H.F., Gennari, S.M., Dubey, J.P., and Su, C. Population structure and mouse-virulence of *Toxoplasma gondii* in Brazil. *Int. J. Parasitol.* 38:561–569, 2008.
18. Howe, D.K., and Sibley, L.D. *Toxoplasma gondii* comprises three clonal lineages: correlation of parasite genotype with human disease. *J. Infect. Dis.* 172:1561–1566, 1995.
19. Ajzenberg, D., Banuls, A.L., Su, C., et al. Genetic diversity, clonality and sexuality in *Toxoplasma gondii*. *Int. J. Parasitol.* 34:1185–1196, 2004.
20. Lehmann, T., Graham, D.H., Dahl, E.R., et al. Variation in the structure of *Toxoplasma gondii* and the roles of selfing,

- drift, and epistatic selection in maintaining linkage disequilibria. *Infect. Genet. Evol.* 4:107–114, 2004.
21. Ajzenberg, D., Cogne, N., Paris, L., et al. Genotype of 86 *Toxoplasma gondii* isolates associated with human congenital toxoplasmosis, and correlation with clinical findings. *J. Infect. Dis.* 186:684–689, 2002.
 22. Howe, D.K., Honore, S., Derouin, F., and Sibley, L.D. Determination of genotypes of *Toxoplasma gondii* strains isolated from patients with toxoplasmosis. *J. Clin. Microbiol.* 35:1411–1414, 1997.
 23. Nowakowska, D., Colon, I., Remington, J.S., et al. Genotyping of *Toxoplasma gondii* by multiplex PCR and peptide-based serological testing of samples from infants in Poland diagnosed with congenital toxoplasmosis. *J. Clin. Microbiol.* 44:1382–1389, 2006.
 24. Dubey, J.P., Gennari, S.M., Labruna, M.B., et al. Characterization of *Toxoplasma gondii* isolates in free-range chickens from Amazon, Brazil. *J. Parasitol.* 92:36–40, 2006.
 25. Yai, L.E., Ragozo, A.M., Soares, R.M., et al. Genetic diversity among capybara (*Hydrochaeris hydrochaeris*) isolates of *Toxoplasma gondii* from Brazil. *Vet. Parasitol.* 162:332–337, 2009.
 26. Jones, J.L., Muccioli, C., Belfort, R., Jr., et al. Recently acquired *Toxoplasma gondii* infection, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* 12:582–587, 2006.
 27. Khan, A., Jordan, C., Muccioli, C., et al. Genetic divergence of *Toxoplasma gondii* strains associated with ocular toxoplasmosis, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* 12:942–949, 2006.
 28. Belfort, R.N., Rasmussen, S., Kherani, A., et al. Bilateral progressive necrotizing retinochoroiditis in an immunocompromised patient: histopathological diagnosis. *Acta Ophthalmol.* 88:614–615, 2010.
 29. Montoya, J.G., and Remington, J.S. Toxoplasmic chorioretinitis in the setting of acute acquired toxoplasmosis. *Clin. Infect. Dis.* 23:277–282, 1996.
 30. Nussenblatt, R.B., and Belfort, R., Jr. Ocular toxoplasmosis. An old disease revisited. *JAMA* 271:304–307, 1994.
 31. Eckert, G.U., Melamed, J., and Menegaz, B. Optic nerve changes in ocular toxoplasmosis. *Eye (Lond)*. 21:746–751, 2007.
 32. Holland, G.N. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part II: disease manifestations and management. *Am. J. Ophthalmol.* 137:1–17, 2004.
 33. Jasper, S., Vedula, S.S., John, S.S., et al. Corticosteroids as adjuvant therapy for ocular toxoplasmosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 4:CD007417, 2013.
 34. Bonfioli, A.A., and Orefice, F. Toxoplasmosis. *Semin. Ophthalmol.* 20:129–141, 2005.
 35. Smith, J.R., and Cunningham, E.T., Jr. Atypical presentations of ocular toxoplasmosis. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 13:387–392, 2002.
 36. Bosch-Driessen, L.H., Karimi, S., Stilma, J.S., and Rothova, A. Retinal detachment in ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 107:36–40, 2000.
 37. Toledo de Abreu, M., Belfort, R., Jr., and Hirata, P.S. Fuchs' heterochromic cyclitis and ocular toxoplasmosis. *Am. J. Ophthalmol.* 93:739–744, 1982.
 38. Ganesh, S.K., Sharma, S., Narayana, K.M., and Biswas, J. Fuchs' heterochromic iridocyclitis following bilateral ocular toxoplasmosis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 12:75–77, 2004.
 39. La Hey, E., and Baarsma, G.S. Contralateral active ocular toxoplasmosis in Fuchs' heterochromic cyclitis. *Br. J. Ophthalmol.* 77:455–456, 1993.
 40. Schwab, I.R. The epidemiologic association of Fuchs' heterochromic iridocyclitis and ocular toxoplasmosis. *Am. J. Ophthalmol.* 111:356–362, 1991.
 41. Silveira, C., Belfort, R., Jr., Muccioli, C., et al. A follow-up study of *Toxoplasma gondii* infection in southern Brazil. *Am. J. Ophthalmol.* 131:351–354, 2001.
 42. Holland, G.N., Crespi, C.M., ten Dam-van Loon, N., et al. Analysis of recurrence patterns associated with toxoplasmic retinochoroiditis. *Am. J. Ophthalmol.* 145:1007–1013, 2008.
 43. Garweg, J.G., Scherrer, J.N., and Halberstadt, M. Recurrence characteristics in European patients with ocular toxoplasmosis. *Br. J. Ophthalmol.* 92:1253–1256, 2008.
 44. Bosch-Driessen, L.E., Berendschot, T.T., Ongkosuwito, J.V., and Rothova, A. Ocular toxoplasmosis: clinical features and prognosis of 154 patients. *Ophthalmology* 109:869–878, 2002.
 45. Bosch-Driessen, E.H., and Rothova, A. Recurrent ocular disease in postnatally acquired toxoplasmosis. *Am. J. Ophthalmol.* 128:421–425, 1999.
 46. Abreu, M.T., Belfort R., Jr., and Orefice, F. Toxoplasmose ocular. In: Orefice, F., and Belfort R., Jr., eds. *Uveítes*. São Paulo: Roca; 1987; pp. 211–230.
 47. Silveira, C., Vallochi, A.L., Rodrigues da Silva, U., et al. *Toxoplasma gondii* in the peripheral blood of patients with acute and chronic toxoplasmosis. *Br. J. Ophthalmol.* 95:396–400, 2011.
 48. Silveira, C., Belfort, R., Jr., Muccioli, C., et al. The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis. *Am. J. Ophthalmol.* 134:41–46, 2002.
 49. Ongkosuwito, J.V., Bosch-Driessen, E.H., Kijlstra, A., and Rothova, A. Serologic evaluation of patients with primary and recurrent ocular toxoplasmosis for evidence of recent infection. *Am. J. Ophthalmol.* 128:407–412, 1999.
 50. Rao, N.A., and Font, R.L. Toxoplasmic retinochoroiditis: electron-microscopic and immunofluorescence studies of formalin-fixed tissue. *Arch Ophthalmol.* 95:273–277, 1977.
 51. Brezin, A.P., Egwuagu, C.E., Burnier, M., Jr., et al. Identification of *Toxoplasma gondii* in paraffin-embedded sections by the polymerase chain reaction. *Am. J. Ophthalmol.* 110:599–604, 1990.
 52. Belfort, R.N., Fernandes, B.F., Romano, A., et al. Bilateral macular hemorrhage as a complication of drug-induced anemia: a case report. *J. Med. Case Rep.* 3:16, 2009.
 53. Montoya, J.G., Parmley, S., Liesenfeld, O., Jaffe, G.J., and Remington, J.S. Use of the polymerase chain reaction for diagnosis of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 106:1554–1563, 1999.
 54. Rothova, A., de Boer, J.H., Ten Dam-van Loon, N.H., et al. Usefulness of aqueous humor analysis for the diagnosis of posterior uveitis. *Ophthalmology* 115:306–311, 2008.
 55. Grigg, M.E., Ganatra, J., Boothroyd, J.C., and Margolis, T.P. Unusual abundance of atypical strains associated with human ocular toxoplasmosis. *J. Infect. Dis.* 184:633–639, 2001.
 56. Fekkar, A., Bodaghi, B., Touafek, F., et al. Comparison of immunoblotting, calculation of the Goldmann-Witmer coefficient, and real-time PCR using aqueous humor samples for diagnosis of ocular toxoplasmosis. *J. Clin. Microbiol.* 46:1965–1967, 2008.
 57. Goldman, M. Staining *Toxoplasma gondii* with fluorescein-labelled antibody. II. A new serologic test for antibodies to *Toxoplasma* based upon inhibition of specific staining. *J. Exp. Med.* 105:557–573, 1957.
 58. Calderaro, A., Piccolo, G., Gorrini, C., et al. Comparison between two real-time PCR assays and a nested-PCR for the detection of *Toxoplasma gondii*. *Acta Biomed.* 77:75–80, 2006.
 59. Mahalakshmi, B., Therese, K.L., Madhavan, H.N., and Biswas, J. Diagnostic value of specific local antibody production and nucleic acid amplification technique-nested polymerase

OCULAR TOXOPLASMOIS TREATMENT

- chain reaction (nPCR) in clinically suspected ocular toxoplasmosis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 14:105–112, 2006.
60. Dworkin, L.L., Gibler, T.M., and Van Gelder, R.N. Real-time quantitative polymerase chain reaction diagnosis of infectious posterior uveitis. *Arch Ophthalmol.* 120:1534–1539, 2002.
 61. Lin, M.H., Chen, T.C., Kuo, T.T., Tseng, C.C., and Tseng, C.P. Real-time PCR for quantitative detection of *Toxoplasma gondii*. *J. Clin. Microbiol.* 38:4121–4125, 2000.
 62. Rothova, A., Buitenhuis, H.J., Meenken, C., et al. Therapy of ocular toxoplasmosis. *Int. Ophthalmol.* 13:415–419, 1989.
 63. Garweg, J.G., and Stanford, M.R. Therapy for ocular toxoplasmosis—the future. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 21:300–305, 2013.
 64. Kortagere, S. Screening for small molecule inhibitors of *Toxoplasma gondii*. *Expert Opin. Drug Discov.* 7:1193–1206, 2012.
 65. McFadden, D.C., Camps, M., and Boothroyd, J.C. Resistance as a tool in the study of old and new drug targets in *Toxoplasma*. *Drug Resist. Updat.* 4:79–84, 2001.
 66. Antoniazzi, E., Guagliano, R., Meroni, V., Pezzotta, S., and Bianchi, P.E. Ocular impairment of toxoplasmosis. *Parasitologia* 50:35–36, 2008.
 67. Pleyer, U., Torun, N., and Liesenfeld, O. [Ocular toxoplasmosis]. *Ophthalmologe* 2007; 104:603–615, quiz 616.
 68. Opremcak, E.M., Scales, D.K., and Sharpe, M.R. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 99:920–925, 1992.
 69. Soheilian, M., Sadoughi, M.M., Ghajarnia, M., et al. Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 112:1876–1882, 2005.
 70. Bosch-Driessen, L.H., Verbraak, F.D., Suttorp-Schulten, M.S., et al. A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. *Am. J. Ophthalmol.* 134:34–40, 2002.
 71. Rothova, A., Meenken, C., Buitenhuis, H.J., et al. Therapy for ocular toxoplasmosis. *Am. J. Ophthalmol.* 115:517–523, 1993.
 72. Holland, G.N., and Lewis, K.G. An update on current practices in the management of ocular toxoplasmosis. *Am. J. Ophthalmol.* 134:102–114, 2002.
 73. Lum, F., Jones, J.L., Holland, G.N., and Liesegang, T.J. Survey of ophthalmologists about ocular toxoplasmosis. *Am. J. Ophthalmol.* 140:724–726, 2005.
 74. O'Connor, G.R., and Frenkel, J.K. Editorial: dangers of steroid treatment in toxoplasmosis. Periocular injections and systemic therapy. *Arch Ophthalmol.* 94:213, 1976.
 75. Kaufman, H.E. The effect of corticosteroids on experimental ocular toxoplasmosis. *Am. J. Ophthalmol.* 50:919–926, 1960.
 76. Damms, T., Bohnke, M., and Behrend-Berdin, B. [Results of therapy in ocular toxoplasmosis. Comparison of various forms of therapy]. *Ophthalmologe* 90:737–741, 1993.
 77. Hegab, S.M., and Al-Mutawa, S.A. Immunopathogenesis of toxoplasmosis. *Clin. Exp. Med.* 3:84–105, 2003.
 78. Rush, R., and Sheth, S. Fulminant toxoplasmic retinochoroiditis following intravitreal triamcinolone administration. *Indian J. Ophthalmol.* 60:141–143, 2012.
 79. Sabates, R., Pruett, R.C., and Brockhurst, R.J. Fulminant ocular toxoplasmosis. *Am. J. Ophthalmol.* 92:497–503, 1981.
 80. Felix, J.P., Lira, R.P., Zacchia, R.S., et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo to reduce the risk of recurrences of *Toxoplasma gondii* retinochoroiditis: randomized controlled clinical trial. *Am. J. Ophthalmol.* 157:762–766.e761, 2014.
 81. Morhun, P.J., Weisz, J.M., Elias, S.J., and Holland, G.N. Recurrent ocular toxoplasmosis in patients treated with systemic corticosteroids. *Retina* 16:383–387, 1996.
 82. Huskinson-Mark, J., Araujo, F.G., and Remington, J.S. Evaluation of the effect of drugs on the cyst form of *Toxoplasma gondii*. *J. Infect. Dis.* 164:170–171, 1991.
 83. Pearson, P.A., Piracha, A.R., Sen, H.A., and Jaffe, G.J. Atovaquone for the treatment of toxoplasma retinochoroiditis in immunocompetent patients. *Ophthalmology* 106:148–153, 1999.
 84. Kump, L.I., Androudi, S.N., and Foster, C.S. Ocular toxoplasmosis in pregnancy. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 33:455–460, 2005.
 85. Gilbert, R.E., Freeman, K., Lago, E.G., et al. Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2:e277, 2008.
 86. Thiebaut, R., Leproust, S., Chene, G., and Gilbert, R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 369:115–122, 2007.
 87. Couvreur, J., Thulliez, P., Daffos, F., et al. In utero treatment of toxoplasmic fetopathy with the combination pyrimethamine-sulfadiazine. *Fetal Diagn. Ther.* 8:45–50, 1993.
 88. Kieffer, F., Wallon, M., Garcia, P., et al. Risk factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 27:27–32, 2008.
 89. Kodjikian, L., Wallon, M., Fleury, J., et al. Ocular manifestations in congenital toxoplasmosis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 244:14–21, 2006.
 90. Aggio, F.B., Muccioli, C., and Belfort, R., Jr. Intravitreal triamcinolone acetate as an adjunct in the treatment of severe ocular toxoplasmosis. *Eye (Lond)*. 20:1080–1082, 2006.
 91. Sobrin, L., Kump, L.I., and Foster, C.S. Intravitreal clindamycin for toxoplasmic retinochoroiditis. *Retina* 27:952–957, 2007.
 92. Kishore, K., Conway, M.D., and Peyman, G.A. Intravitreal clindamycin and dexamethasone for toxoplasmic retinochoroiditis. *Ophthalmic Surg. Lasers* 32:183–192, 2001.
 93. Martinez, C.E., Zhang, D., Conway, M.D., and Peyman, G.A. Successful management of ocular toxoplasmosis during pregnancy using combined intraocular clindamycin and dexamethasone with systemic sulfadiazine. *Int. Ophthalmol.* 22:85–88, 1998.
 94. Meneceur, P., Bouldouyre, M.A., Aubert, D., et al. In vitro susceptibility of various genotypic strains of *Toxoplasma gondii* to pyrimethamine, sulfadiazine, and atovaquone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 52:1269–1277, 2008.
 95. Gomes, T.C., de Andrade Junior, H.F., Lescano, S.A., and Amato-Neto, V. In vitro action of antiparasitic drugs, especially artesunate, against *Toxoplasma gondii*. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 45:485–490, 2012.

Received: May 14, 2015

Accepted: July 11, 2015

Address Correspondence to:
 Prof. Fábio Petersen Saraiva
 Departamento de Medicina Especializada
 Centro de Ciências da Saúde
 Universidade Federal do Espírito Santo
 Av. Marechal Campos
 1468, Maruípe
 Vitória 29047-105
 Espírito Santo
 Brazil

E-mail: fabiopetersen@yahoo.com.br