

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA

SARAH PEREIRA DE FREITAS CENACHI

AVALIAÇÃO MULTIMODAL DE IMAGEM NA SÍFILIS OCULAR

Belo Horizonte

2020

SARAH PEREIRA DE FREITAS CENACHI

AVALIAÇÃO MULTIMODAL DE IMAGEM NA SÍFILIS OCULAR

ORIENTADOR: DANIEL VÍTOR DE VASCONCELOS SANTOS

Belo Horizonte

Faculdade de Medicina - UFMG

2020

C395a Cenachi, Sarah Pereira de Freitas Cenachi.
Avaliação multimodal de imagem na Sífilis Ocular [manuscrito]. / Sarah Pereira de Freitas Cenachi. -- Belo Horizonte: 2020.
116f.: il.
Orientador (a): Daniel Vítor de Vasconcelos Santos.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Sífilis. 2. Uveíte. 3. Coriorretinite. 4. Imagem Multimodal. 5. Angiografia. 6. Verde de Indocianina. 7. Dissertação Acadêmica. I. Santos, Daniel Vítor de Vasconcelos. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WC 160

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO / TESE

Às **13:30** do dia nove de dezembro de dois mil e vinte, no Canal do CETES no YouTube - Plataforma LifeSize, da Universidade Federal de Minas Gerais, realizou-se a sessão pública para a defesa da Dissertação de **SARAH PEREIRA DE FREITAS CENACHI**. A presidência da sessão coube ao **DANIEL VITOR DE VASCONCELOS SANTOS**, orientador. Inicialmente, o presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **ANDRÉ LUIZ LAND CURTI**, FIOCRUZ; **CARLOS EDUARDO DOS REIS VELOSO**, UFMG; **DANIEL VITOR DE VASCONCELOS SANTOS**, UFMG, orientador. Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua **Dissertação de Mestrado**, intitulada: "**AVALIAÇÃO MULTIMODAL DE IMAGEM NA SÍFILIS OCULAR**". Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público e decidiu considerar **APROVADA** a **Dissertação de Mestrado**. O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 09 de dezembro de 2020.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Vitor de Vasconcelos Santos**, Subchefe de departamento, em 09/12/2020, às 22:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Carlos Eduardo dos Reis Veloso**, Usuário Externo, em 10/12/2020, às 19:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **André Luiz Land Curi**, Usuário Externo, em 30/12/2020, às 16:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0463561** e o código CRC **DBED38FB**.

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA**

Magnífica Reitora

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Fabio Alves da Silva Junior

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina

Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação

Profa. Eli lola Gurgel Andrade

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Oftalmologia

Profa. Vivian Resende

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Oftalmologia

Prof. Túlio Pinho Navarro

Chefe do Departamento de Cirurgia

Prof. Marco Antônio Gonçalves Rodrigues

Chefe do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia

Prof. Flávio Barbosa Nunes

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia

Profa. Vivian Resende (Coordenadora)

Prof. Túlio Pinho Navarro (Subcoordenador)

Prof. Daniel Vítor de Vasconcelos Santos

Prof. Márcio Bittar Nehemy

Prof. Marco Antônio Percoppe

Representante Discente

Artur Wiliam Caldeira Abreu Veloso

Ana Carolina Barbosa Santos Correia (Suplente)

Dedicatória

À minha mãe Fátima, minha inspiração para todos os momentos e minha grande incentivadora

Agradecimentos

A Deus, pelo dom da vida e por sua presença constante.

Aos meus pais Ricardo e Fátima, à minha irmã Sandrinha, aos meus cunhados Dó e Adriana e aos meus sobrinhos Pêpo, Isa e Manu pelo amor e pelas risadas mais gostosas. Ao meu irmão Cadinho, que mesmo tendo falecido, se encontra muito presente em minha vida.

Ao meu marido Guilherme e às minhas filhas Luiza e Marina por me completarem. Vocês são um presente de Deus em minha vida.

Às escolas nas quais estudei, sobretudo a primeira, a Escola Estadual Coronel João José. Me lembro com muito carinho de desempenhar as atividades em sala de aula, de admirar os trabalhos expostos nos corredores, de cantar os hinos no auditório. Quantas saudades!

À Faculdade de Medicina da UFMG, pelo aprendizado. Em especial, ao Professor José Narciso Bedran, que partiu tão cedo. Sempre estarão marcadas em minha memória sua preocupação em nos tornar bons médicos e sua abordagem natural de temas tão profundos.

Aos colegas e demais funcionários do Hospital São Geraldo, pela convivência. À secretária Letícia pela ajuda com os prontuários e no contato com os pacientes. Às enfermeiras Aline, Denise, Nelma e Sônia, sempre atenciosas. Ao tecnólogo Victório, cujo conhecimento e disponibilidade para realização dos exames foram imprescindíveis para este trabalho. Aos preceptores e professores, em especial ao Professor Wesley, à Danuza e à Maria Frasson, pelo carinho e aprendizado. Ao meu orientador, Professor Daniel Vítor, pela gentileza em dividir seu conhecimento e por ser uma inspiração, seja no campo científico, seja no alto nível assistencial que presta aos pacientes.

Às equipes do CBV Hospital de Olhos de Brasília, Hospital Mater Dei, Oculare e Fundação Hilton Rocha, por continuarem sedimentando meu aprendizado.

A todos pacientes pela confiança e pelas reflexões que me permitem compreender melhor a vida.

Resumo

Introdução: A sífilis continua sendo uma causa importante de uveíte. Apesar dos esforços em erradicar a doença, tem havido aumento em suas taxas. Esse trabalho foi desenvolvido com o objetivo de caracterizar o acometimento do segmento posterior do olho por meio do estudo da avaliação multimodal de imagem (AMI), enfatizando a angiografia com indocianina verde (ICG). Acredita-se que a fisiopatologia da uveíte sífilítica envolva a inflamação da coroide e a ICG adiciona à perspectiva de um estudo mais preciso da coroide, o que ainda não foi sistematicamente investigado no cenário das imagens multimodais da uveíte sífilítica.

Métodos: Foi realizado um estudo prospectivo intervencional não-comparativo de pacientes com diagnóstico de uveíte sífilítica, internados para tratamento no Hospital São Geraldo entre 2018 e 2019, abrangendo 24 pacientes. Também foram incluídos 8 pacientes internados entre 2015 e 2017 que preenchiam os critérios do estudo. A amostra final foi constituída por 32 pacientes.

Eles foram submetidos à angiografia com indocianina verde, à autofluorescência (FAF), à angiografia fluoresceínica (AGF) e à tomografia de coerência óptica espectral (SD OCT) quando da admissão hospitalar, da alta hospitalar e no retorno. Também foram analisados dados demográficos, laboratoriais, clínicos e do exame oftalmológico.

Resultados: A idade dos pacientes variou de 19 a 68 anos (mediana de 45 anos). A acuidade visual (AV) variou de 20/20 a movimento de mãos, com mediana em 20/40.

A AMI se mostrou superior na identificação da lateralidade da uveíte sífilítica, revelando alterações subclínicas em 5 olhos de 5 pacientes. No estudo da localização anatômica da inflamação intraocular, detectou envolvimento posterior não reconhecido em 11 olhos, melhorando a precisão da classificação anatômica da uveíte em 19% (11/57).

Quanto à caracterização por meio da AMI, à ICG foram detectadas hipocianescências geográficas em 47% (27/58) olhos, *dark dots* em 72% (33/46) e identificou-se uma forma de hipocianescência, a pontilhada (*punctata*), em 93% (52/56) dos olhos.

À AGF, foram observadas 3 formas de extravasamento da fluoresceína na retina externa central. A placóide, cuja forma já é estabelecida. A semiplacóide, em que o extravasamento insinuava uma área geográfica. E uma terceira forma, com aspecto puntiforme, em que ocorreu a distribuição pontilhada do contraste.

À OCT, as alterações da retina externa foram muito prevalentes, sendo que a hiperreflectividade multinodular no EPR esteve presente em 78% (46/59) dos olhos, interrupções na elipsoide em 86% (51/59) e interrupções na MLE em 72% (42/58).

Investigou-se fatores preditivos de maior inflamação à admissão hospitalar, com destaque para presença de hiperreflectividade multinodular e de interrupções em MLE à OCT. Investigaram-se

também fatores preditivos de pior desfecho visual ao final do tratamento, identificando novamente interrupções em MLE à OCT, além de AV à admissão $\leq 20/200$.

Conclusão: A AMI corroborou em ser a coroide o sítio primário de acometimento ocular na sífilis, tendo frequentemente identificado hipocianescência à ICG, o que reforça possível infiltração inflamatória na coroide. À OCT, demonstrou a extensão da doença na retina detalhando as alterações nas suas camadas externas. Reconheceu formas de apresentação à AGF além da placóide, que foram a semiplacóide e a puntiforme. Comparada ao exame oftalmológico, mostrou-se superior na identificação e determinação da localização da inflamação intraocular. Por fim, detectou achados preditivos de pior prognóstico à apresentação da doença e ao final do tratamento.

Palavras-chave: Sífilis ocular, uveíte, coriorretinite, avaliação multimodal de imagem, angiografia com indocianina verde, tomografia de coerência óptica

Abstract

Introduction: Syphilis remains as an important cause of uveitis. Despite the efforts to eradicate the disease, incidence rate has increased. This work has the objective to employ multimodal imaging (MI) for characterization of involvement of the posterior segment of the eye, enhanced by indocyanine green angiography (ICGA). The pathophysiology of syphilitic uveitis (SU) is thought to involve choroidal inflammation and the indocyanine green angiography (ICGA) adds to MI the perspective of more accurate study of the choroid, but has not been systematically investigated in the setting of multimodal imaging of SU.

Methods: A prospective non-comparative interventional study of patients with diagnosis of syphilitic uveitis, admitted for treatment at Hospital São Geraldo between 2018 and 2019, encompassing 24 patients. Eight patients admitted between 2015 and 2017 who met the study criteria were also included. The final sample included 32 patients.

They were submitted to autofluorescence (FAF), fluorescein angiography (FA), indocyanine green angiography (ICGA) and spectral domain coherence tomography (SD OCT) upon hospital admission and discharge, as well as at a follow-up visit. Demographic, laboratory, clinical and eye examination data were also analyzed.

Results: Patient age ranged from 19 to 68 years-old, with a median of 45 years. Visual acuity (VA) ranged from 20/20 to hand motion, with a median of 20/40.

MI revealed subclinical changes in 5 eyes of 5 patients. In the study of anatomical location of intraocular inflammation, MI detected previously unrecognized posterior involvement in 11 eyes, improving the accuracy of the anatomical classification of uveitis by 19% (11/57).

On MI, geographical choroidal hypocyances were detected in 47% (27/58) eyes, dark spots in 72% (33/46) and a punctiform form of hypocyancescence was identified in 93% (52/56) of the eyes.

On FA, 3 forms of fluorescein leakage were identified in the central retina: the classic *placoid* form, a form named *semiplacoid*, with some insinuation of a geographical area, and a third form, here named *punctiform*, in which speckled distribution of the contrast occurred.

On OCT, changes in the external retina were very prevalent, with a multinodular hyperreflectivity in the RPE present in 78% (46/59) of the eyes, interruptions in the ellipsoid zone in 86% (51/59) and interruptions in the external limiting membrane (ELM) in 72% (42/58).

Predictive factors of increased inflammation at hospital admission were found, including RPE multinodular hyperreflectivity and interruptions in ELM on OCT. Factors at hospital admission that were predictive of worse outcome at the end of treatment included $VA \leq 20/200$ and ELM interruptions on OCT.

Conclusion: MI suggested the choroid as primary site of intraocular involvement in syphilis, with high prevalence of hypopycnescence indicating choroidal inflammatory infiltration. OCT identified extension of the disease to the retina, detailing changes in the outer layers. FA allowed recognition of forms of presentation other than the classic placoid form, namely semiplacoid and punctiform forms. MI was superior to ophthalmological exam for identification and determination of location of intraocular inflammation. Finally, MI contributed to a better understanding of syphilitic uveitis, having identified findings predictive of more severe inflammation at presentation, as well as factors of worse prognosis at the end of treatment.

Keywords: Ocular syphilis, uveitis, chorioretinitis, multimodal image assessment, indocyanine green angiography, optical coherence tomography

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Lesões cutâneas de paciente em estágio secundário da sífilis	22
Figura 2 - Espessura da CFN	30
Figura 3 - Hipocianescências pontilhadas (punctatas) à ICG e imagens correspondentes à AGF, FAF e OCT.....	36
Figura 4 - Hipocianescências pontilhadas (punctatas) correspondentes à infiltração inflamatória à OCT.....	37
Figura 5 - Hipocianescências pontilhadas (punctatas) centrais e periféricas presentes com transcorrer do tempo à ICG	38
Figura 6 - Hipocianescências numulares periféricas (dark dots)	39
Figura 7 - Hipocianescência geográfica e imagens correspondentes à AGF	40
Figura 8 - Hipercianescência geográfica e imagens correspondentes à AGF	41
Figura 9 - Retificação e afinamento dos médios/grandes vasos coroideanos à angiografia.....	42
Figura 10 – Forma placóide da uveíte sífilítica à AMI	45
Figura 11 – Forma semiplacóide da uveíte sífilítica à AGF	45
Figura 12 - Forma puntiforme da uveíte sífilítica à AGF	46
<i>Figura 13 - Forma puntiforme da uveíte sífilítica, antes e após o tratamento</i>	<i>47</i>
Figura 14 – Inflamações vasculares retinianas à AGF	47
Figura 15 – Afinamento arterial à AGF.....	48
Figura 16 - Anastomoses arteriovenosas retinianas	48
Figura 17 – Mosqueamento retiniano.....	50
Figura 18 – Segmentação da amostra à AGF quanto ao padrão de extravasamento do contraste em região central da retina, bem como outras alterações identificadas quando não houve o extravasamento do contraste em tal região	52
Figura 19 – Alterações na retina externa identificadas à OCT	54
Figura 20 - Afinamentos focais da retina neurosensorial na região macular.....	55
Figura 21 - Alterações na interface vítreo-retiniana.....	56
Figura 22 - Variação de parâmetros à OCT-EDI, na Uveíte Sífilítica à admissão hospitalar, alta hospitalar e retorno tardio	81

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Principais metas para a estratégia do setor de saúde global da OMS 2016-2021.....	19
Gráfico 2 - Taxa de detecção de sífilis adquirida segundo região de residência	20
Gráfico 3 - Taxas de detecção de sífilis adquirida segundo UF e capital. Brasil, 2017.....	21
Gráfico 4 - Lateralidade da uveíte sífilítica à admissão hospitalar	62
Gráfico 5 – Espessura coroideana subfoveal na Uveíte Sífilítica à admissão hospitalar, alta hospitalar e retorno tardio	73
Gráfico 6 – Espessura retiniana macular na Uveíte Sífilítica à admissão hospitalar, alta hospitalar e retorno tardio	75
Gráfico 7 – Espessura da CFN nasal na Uveíte Sífilítica à admissão hospitalar, alta hospitalar e retorno tardio	76
Gráfico 8 – Espessura da CFN temporal na Uveíte Sífilítica à admissão hospitalar, alta hospitalar e retorno tardio	78
Gráfico 9 – Evolução da compressão da coriocapilar, na Uveíte Sífilítica na admissão hospitalar, alta hospitalar e retorno tardio	79
Gráfico 10 – Evolução do diâmetro dos médios/grandes vasos coroideanos, na Uveíte Sífilítica à admissão hospitalar, alta hospitalar e retorno tardio	80

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização e frequência das alterações inflamatórias da amostra global à avaliação oftalmológica, na admissão hospitalar	34
Tabela 2 - Caracterização e frequência das alterações inflamatórias da amostra global à ICG, na admissão hospitalar.....	35
Tabela 3 - Caracterização e frequência das alterações inflamatórias da amostra global à AGF, na admissão hospitalar.....	42
Tabela 4 - Associação do mosqueamento da retina com arterite em 56 olhos analisados à admissão hospitalar	51
Tabela 5 - Caracterização e frequência das alterações inflamatórias da amostra global à FAF, na admissão hospitalar.....	53
Tabela 6 - Caracterização e frequência das alterações inflamatórias da amostra global à OCT, na admissão hospitalar.....	53
Tabela 7 - Variáveis demográficas possivelmente relacionadas à pior acuidade visual à admissão hospitalar, para os 62 olhos.....	57
Tabela 8 - Variáveis laboratoriais e clínicas à admissão hospitalar possivelmente relacionadas à pior acuidade visual nesse momento, para os 62 olhos.....	57
Tabela 9 - Variáveis ao exame oftalmológico à admissão hospitalar possivelmente relacionadas à pior acuidade visual nesse momento, para os 62 olhos.....	58
Tabela 10 - Tabela 2.4: Variáveis à ICG à admissão hospitalar possivelmente relacionadas à pior acuidade visual nesse momento, para os 62 olhos.....	59
Tabela 11 - Variáveis à AGF à admissão hospitalar possivelmente relacionadas à pior acuidade visual nesse momento, para os 62 olhos.....	59
Tabela 12 - Variáveis à FAF à admissão hospitalar possivelmente relacionadas à pior acuidade visual nesse momento, para os 62 olhos.....	60
Tabela 13 - Variáveis à OCT à admissão hospitalar possivelmente relacionadas à pior acuidade visual nesse momento, para os 62 olhos.....	60
Tabela 14 - Análise da Curva ROC das variáveis espessuras levando em conta a acuidade visual* à admissão hospitalar dos 56 olhos para espessura coroideana subfoveal e 59 para espessura macular central.....	61
Tabela 15 - Classificação anatômica da Uveíte Sifilítica à admissão hospitalar fornecida pela avaliação oftalmológica e pela AMI.....	62
Tabela 16 - Comparação das variáveis demográficas entre os grupos para os 46 olhos.....	63
Tabela 17 - Comparação das variáveis laboratoriais e clínicas entre os grupos para os 46 olhos ..	63
Tabela 18 - Comparação das variáveis exames oftalmológicos entre os grupos para os 46 olhos .	64
Tabela 19 - Comparação das variáveis à ICG, entre os grupos para os 46 olhos.....	65

Tabela 20 - Comparação das variáveis à AGF, entre os grupos para os 46 olhos	66
Tabela 21 - Comparação das variáveis à FAF, entre os grupos para os 46 olhos.....	67
Tabela 22 - Comparação das variáveis à OCT, entre os grupos para os 46 olhos.....	67
Tabela 23 – Faixas de variação da espessura coroideana na Uveíte Sifilítica, A- Admissão-Alta hospitalar, B- Admissão-Retorno tardio	73
Tabela 24 – Faixas de variação da espessura retiniana macular na Uveíte Sifilítica, A- Admissão-Alta hospitalar, B- Admissão-Retorno tardio	74
Tabela 25 – Faixas de variação da espessura da CFN nasal da Sífilis Ocular, A- Admissão-Alta hospitalar, B- Admissão-Retorno tardio	76
Tabela 26 – Faixas de variação da espessura da CFN temporal na Uveíte Sifilítica, A- Admissão-Alta hospitalar, B- Admissão-Retorno tardio	77
Tabela 27 – Achados microestruturais coroideanos na Uveíte Sifilítica, à OCT-EDI comparando-se alta hospitalar e retorno tardio com achados à admissão hospitalar	79
Tabela 28 - Variáveis demográficas possivelmente relacionadas à pior acuidade visual à alta hospitalar, para os 62 olhos	82
Tabela 29 - Variáveis laboratoriais e clínicas à admissão hospitalar possivelmente relacionadas à pior acuidade visual à alta hospitalar, para os 62 olhos	82
Tabela 30 - Variáveis ao exame oftalmológico à admissão hospitalar possivelmente relacionadas à pior acuidade visual à alta hospitalar, para os 62 olhos	83
Tabela 31 - Variáveis à ICG à admissão hospitalar possivelmente relacionadas à pior acuidade visual à alta hospitalar, para os 62 olhos	84
Tabela 32 - Variáveis à AGF à admissão hospitalar possivelmente relacionadas à pior acuidade visual à alta hospitalar, para os 62 olhos	84
Tabela 33 - Variáveis à FAF à admissão hospitalar possivelmente relacionadas à pior acuidade visual à alta hospitalar, para os 62 olhos	85
Tabela 34 - Variáveis à OCT à admissão hospitalar possivelmente relacionadas à pior acuidade visual à alta hospitalar, para os 62 olhos	85
Tabela 35 - Análise da Curva ROC das variáveis espessuras levando em conta a acuidade visual* à alta hospitalar dos 56 olhos para espessura coroideana subfoveal e 59 para espessura macular central	86

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGF	Angiografia fluoresceínica
AMI	Avaliação multimodal de imagem
AV	Acuidade visual
AZOOOR	<i>Acute zonal occult outer retinopathy</i>
CA	Câmara anterior
CFN	Camada de fibras nervosas
D	Dia
DO	Disco óptico
EPR	Epitélio pigmentar da retina
ETDRS	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
FAF	<i>fundus autofluorescence</i>
FTA-ABS	<i>Fluorescent treponemal antibody absorption</i>
Hab.	Habitantes
ICG	<i>Indocyanine green angiography</i> - Angiografia com indocianina verde
IST	Infecções sexualmente transmissíveis
M	Mês
Min.	Minutos
MLE	Membrana limitante externa
MSM	<i>Men who have sex with men</i> - Homens que fazem sexo com homens
NI	Não informado
OCT - EDI	<i>Optical coherence tomography - Enhanced Depth Imaging</i>
OD	Olho direito
OE	Olho esquerdo
OMS	Organização Mundial da Saúde
PL	Punção liquórica
RCA	Reação celular em câmara anterior
SD - OCT	<i>Spectral domain - optical coherence tomography</i>
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUN	<i>Standardization of Uveitis Nomenclature</i>
UF	Unidade federativa
VDRL	<i>Venereal disease research laboratory</i>
VR	Valor de referência
µm	Micrômetros ou micra

Sumário

1	Introdução.....	18
1.1	Breve histórico.....	18
1.2	O <i>Treponema pallidum</i>	18
1.3	A sífilis.....	19
2	Justificativa.....	26
3	Objetivos.....	27
3.1	Objetivo geral.....	27
3.2	Objetivos específicos.....	27
4	Materiais e Métodos.....	28
4.1	Desenho do estudo.....	28
4.2	Aspectos éticos.....	31
4.3	Análise estatística.....	31
5	Resultados.....	33
5.1	Caracterização da amostra à admissão hospitalar.....	33
5.2	Fatores preditivos de pior inflamação ocular, à admissão hospitalar.....	56
5.3	Comparações AMI x Avaliação oftalmológica.....	61
5.4	Subgrupos identificados à AGF.....	63
5.5	Caracterização da amostra à alta hospitalar e ao retorno tardio.....	68
5.6	Fatores prognósticos de pior inflamação ocular, à alta hospitalar.....	82
6	Discussão.....	87
6.1	Achados do estudo.....	87
6.2	Limitações.....	91
7	Conclusões.....	93
8	Referências bibliográficas.....	94
9	Apêndice.....	98

1 Introdução

1.1 Breve histórico

A sífilis ganhou esse nome a partir do trabalho do médico e poeta italiano Girolamo Fracastoro, escrito em 1530. O título de seu poema “Syphilis sive morbus gallicus” (Sífilis ou Doença Francesa) referia-se não apenas à doença, mas também ao personagem principal, Syphilus, um pastor que foi castigado pelos deuses com uma doença repugnante. Ao longo do tempo vários termos foram criados para se referir à sífilis tais como mal-americano, mal-canadense, mal-céltico, mal-da-baía-de-são-paulo, mal-de-nápoles e *lues*, palavra latina que significa praga.

Há várias teorias sobre a origem da sífilis. Uma defende que se trataria de uma doença americana trazida por Colombo ou seus sucessores da América para a Europa. Outra é que a Sífilis seria uma doença antiga do Velho Mundo podendo ter sido documentada por Hipócrates na Grécia Antiga em sua forma terciária (1). Há ainda uma teoria de que, por volta de 3000 aC, a sífilis surgiu no sudoeste da Ásia, e se espalhou para a Europa e o resto do mundo. Inicialmente manifestou-se como uma doença leve, e posteriormente foi agravando-se e crescendo em virulência, sofrendo várias mutações, no final do século XV (2).

Em 1905, Schaudin e Hoffman isolaram a espiroqueta *Treponema pallidum* de lesões cutâneas de pacientes infectados. Logo depois, estudos revelaram que pacientes infectados com sífilis criavam anticorpos contra extratos de tecidos de mamíferos, como a cardiolipina. Isso permitiu o desenvolvimento de testes de sangue que detectavam indivíduos infectados, e Wasserman introduziu um teste para detectar esses anticorpos em 1910, que mais tarde se tornou uma ferramenta essencial no diagnóstico da doença. Apesar da capacidade de detectar indivíduos infectados nessa época, o tratamento bem-sucedido da sífilis foi ocorrer somente em 1943, com a descoberta da penicilina, que permanece ainda sendo a base do tratamento.

No que se refere às manifestações oculares, a uveíte é a mais comum e, antes da década de 1940, a sífilis era considerada uma das principais causas de uveíte, perdendo apenas para a tuberculose (3). Atualmente, com a reemergência da sífilis, a uveíte sífilítica voltou a ter destaque.

1.2 O *Treponema pallidum*

1.2.1 Classificação taxonômica

Reino: *Monera*;

Filo: *Spirochaetes*;

Classe: *Spirochaetes*;

Ordem: *Spirochaetales*;

Família: *Treponemataceae*;

Gênero: *Treponema*

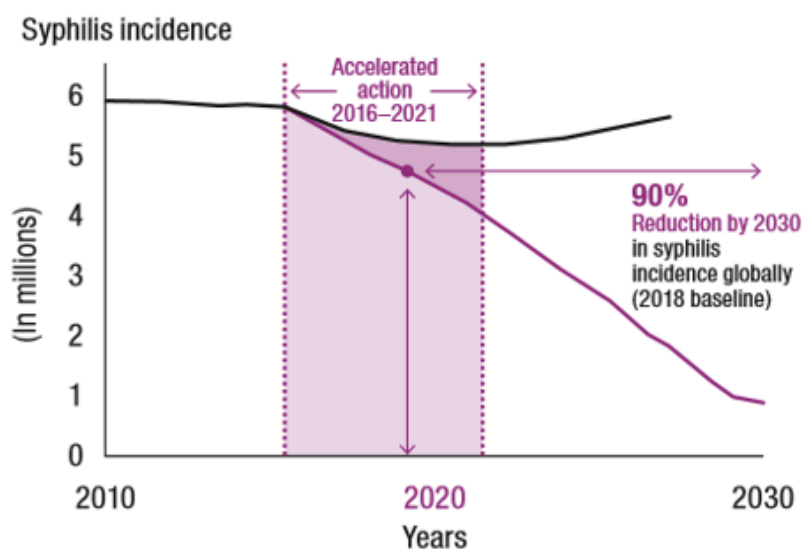
Espécie: *T. pallidum*

1.3 A sífilis

1.3.1 Epidemiologia

Mundial

Embora a infecção seja facilmente identificável e tratável, as taxas de infecção por sífilis continuam a aumentar. A cada ano, A Organização Mundial da Saúde (OMS) tem registrado 12 milhões de novos casos de sífilis (4). Em 2016, a OMS lançou uma nova estratégia para combater as doenças sexualmente transmissíveis (gráfico 1). Essa estratégia prioriza a eliminação da sífilis congênita e em populações específicas que apresentam maior prevalência da doença (homens que fazem sexo com homens - MSM - e mulheres profissionais do sexo), com uma meta de redução de 90% na incidência de sífilis em todo o mundo até 2030 (5).



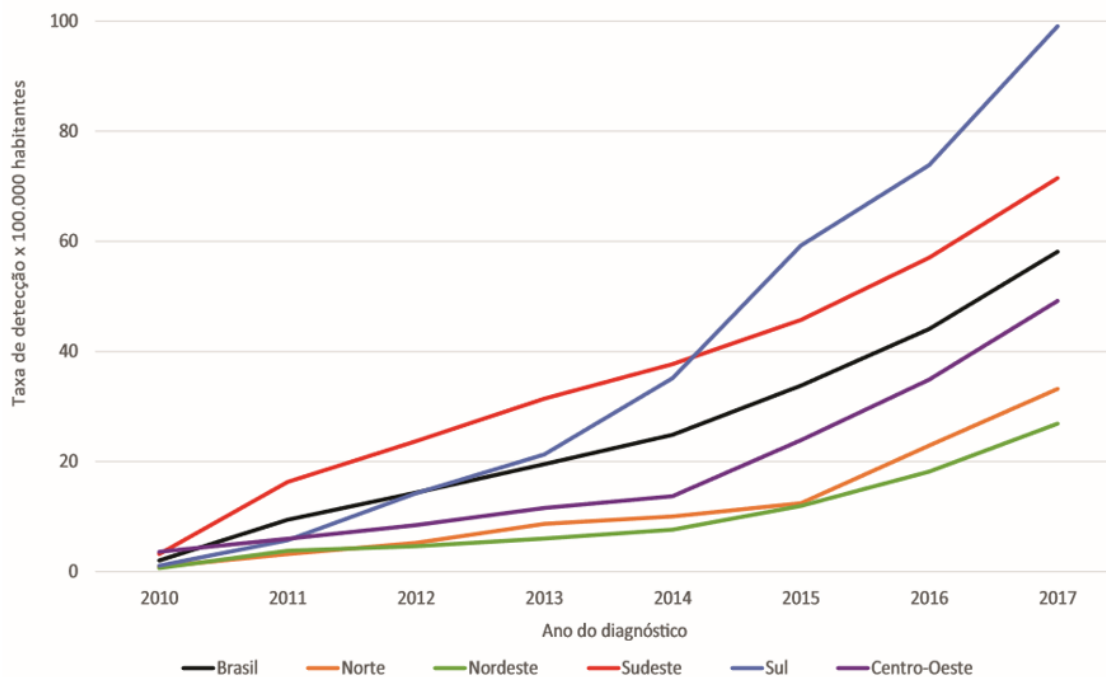
Fonte: Organização Mundial da Saúde (OMS).

Gráfico 1 - Principais metas para a estratégia do setor de saúde global da OMS 2016-2021.

Brasileira

A notificação compulsória da sífilis no Brasil se iniciou com a congênita em 1986; a de sífilis em gestantes ocorreu em julho de 2005. Por último, foi incluída a notificação de sífilis adquirida em 2010.

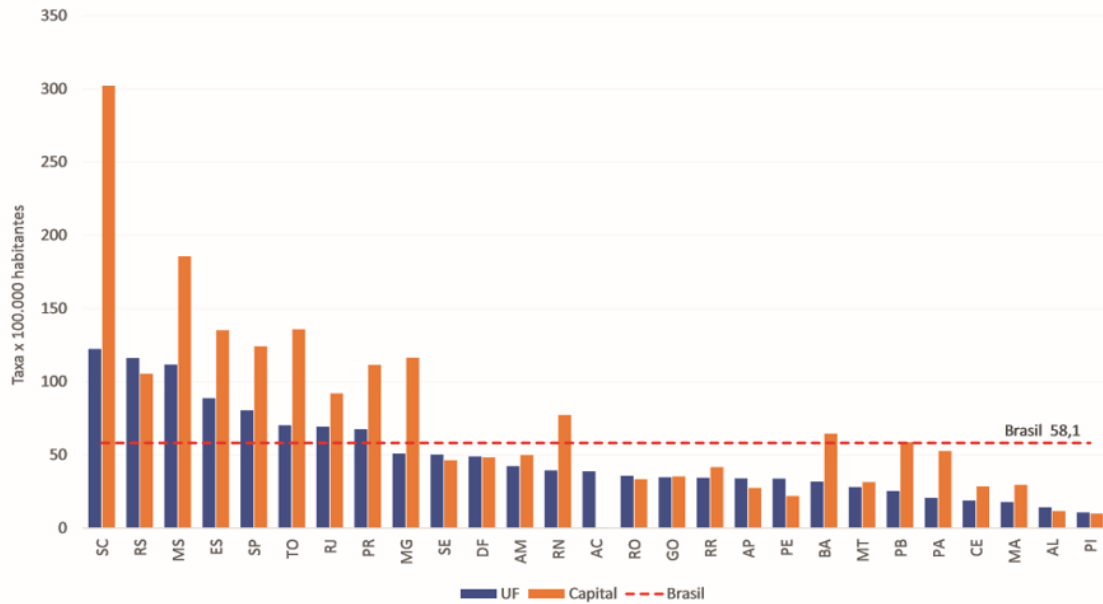
Chama a atenção que a sífilis adquirida teve sua taxa de detecção aumentada de 2,0 casos por 100 mil habitantes em 2010 para 58,1 casos por 100 mil habitantes em 2017. Dos casos notificados nesse período, 56,4% ocorreram na Região Sudeste, 22,3% no Sul, 11,3% no Nordeste, 5,8% no Centro-Oeste e 4,1% no Norte (Gráfico 2).



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), atualizado em 30/06/2018

Gráfico 2 - Taxa de detecção de sífilis adquirida segundo região de residência

Quando se analisa Minas Gerais nesse cenário, o Estado apresentou em 2017 a nona maior taxa de detecção entre as UF (50,9/100 mil hab.) e Belo Horizonte ocupou o sexto lugar entre as capitais brasileiras com maior taxa de detecção (116,4/100 mil hab.), no mesmo ano, como pode ser constatado no Gráfico 3 (6).



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), atualizado em 30/06/2018.

Gráfico 3 - Taxas de detecção de sífilis adquirida segundo UF e capital. Brasil, 2017.

1.3.2 Transmissão

A sífilis é transmitida, na maioria das vezes, pelo contato direto de mucosa e pele contendo lesões primárias ou secundárias ativas. Estudos demonstram que a taxa de manifestação de sífilis dentro dos 30 dias após a exposição sexual com indivíduo infectado é de 16 a 30%. A sífilis também pode ser transmitida congenitamente e por meio de transfusão sanguínea.

1.3.3 Classificação geral e manifestações oculares

Classicamente, as manifestações clínicas estão divididas em quatro estágios. As manifestações oculares estão presentes em 0,6 a 15% dos casos, podendo ocorrer em todos estágios (7). No entanto, a uveíte sífilítica, que representa sua principal manifestação no olho, é descrita a partir do estágio secundário.

Seguem os estágios da sífilis:

- Primário: é caracterizado pelo cranco, no local da inoculação. Geralmente aparece cerca de 3 semanas após a infecção, embora isso possa variar de 2 a 6 semanas. Ele geralmente se desenvolve na genitália, mas há relato de ocorrência inicialmente na mucosa oral ou na pele, bem como na conjuntiva e nas pálpebras. Essa lesão costuma se apresentar como pápula indolor, que eventualmente ulcera;
- Secundário: ocorre 4-10 semanas após a manifestação inicial da doença. A sífilis secundária denota o estágio em que as espiroquetas são disseminadas no sangue. Os sinais são

caracterizados por erupção cutânea generalizada e linfadenopatia. A erupção cutânea é maculopapular e pode parecer proeminente nas palmas das mãos e nas plantas dos pés (figura 1). Os sintomas podem incluir febre, mal-estar, dor de cabeça, náusea, anorexia, alopecia, úlceras na boca e dores articulares. Os olhos são afetados em aproximadamente 10% dos casos dos pacientes nesse estágio. A uveíte sífilítica geralmente se apresenta mais tarde que as outras manifestações sistêmicas, até 6 meses após a infecção inicial;



Nota: Paciente internado no Hospital São Geraldo para tratamento de uveíte sífilítica, apresentando-se no estágio secundário da doença, com erupção cutânea eritemato-descamativa palmar e plantar

Figura 1 – Lesões cutâneas de paciente em estágio secundário da sífilis

- Latente: nesta fase a doença sistêmica não é evidente, porém corresponde ao período mais comum de apresentação da uveíte sífilítica . Esse estágio pode durar a vida inteira do indivíduo. O estágio latente é dividido em período latente inicial (até 1 ano após a infecção inicial) e latente tardio (após 1 ano). Um terço dos pacientes não tratados progride para a sífilis terciária;
- Terciária: é dividido em três grupos: (1) sífilis terciária benigna, (2) sífilis cardiovascular e (3) neurosífilis. A lesão característica da sífilis terciária benigna é o goma que, histologicamente, representa um granuloma. Essas lesões são encontradas na pele e nas mucosas, mas podem ocorrer em qualquer parte do corpo tendo já sido encontradas na coróide e na íris. A sífilis cardiovascular inclui aortite, aneurisma aórtico, insuficiência valvar aórtica e estreitamento dos óstios coronarianos. A neurosífilis pode incluir sífilis meningovascular, neurosífilis parenquimatosa e a tabes dorsalis. Diferentemente da sífilis terciária benigna, a cardiovascular e a neurosífilis apresentam importante morbimortalidade (3).

1.3.4 Uveíte sífilítica

A uveíte sífilítica pode se apresentar com uma ampla gama de manifestações. No que diz respeito a localização anatômica, pode se manifestar como anterior, intermediária, posterior e panuveíte. Pode ainda se apresentar como sendo uni ou bilateral, hipertensiva ou não e granulomatosa ou não. Faz parte do diagnóstico diferencial de várias uveítes, sendo conhecida como “a grande imitadora”.

Na forma de acometimento posterior foram estabelecidas apresentações como retinite confluyente, retinite multifocal, coriorretinite placoide e papilite isolada. Além disso, frequentemente cursa com vasculites retinianas (7, 8).

A retinite confluyente apresenta lesões grandes e confluentes que podem se assemelhar à retinite herpética. Tem tipicamente aparência de “vidro fosco”, não sendo tão densamente necrótica quanto a retinocoroidite herpética ou a toxoplásmica. Está frequentemente associada à vasculite (8).

A retinite multifocal pode estar presente nos olhos com uveíte sífilítica após a administração de corticosteroides sistêmicos ou intravítreos, na ausência de terapia anti-treponêmica (9). A localização intra-retiniana dos focos de retinite pode ser confirmada por tomografia de coerência óptica espectral (*SD OCT - spectral domain optical coherence tomography*) e distingue essas lesões dos acúmulos retinianos superficiais, sendo que esses representam precipitados de leucócitos e desaparecem rapidamente após o início do tratamento. Geralmente, na retinite multifocal com acometimento macular, a recuperação visual é limitada.

No que se refere às alterações do disco óptico, pode haver o edema inflamatório devido a papilite, neurorretinite ou neurite retrobulbar. Na papilite, há um edema do disco que geralmente vem acompanhado de uma perivasculite. Quando as alterações inflamatórias se estendem para a retina peripapilar / macular, resultando em exsudatos duros, a condição se qualifica como neurorretinite. A neurite sífilítica retrobulbar está associada a um disco óptico com apagamento mínimo das bordas e exame fundoscópico normal.

Sobre o acometimento vascular, a vasculite retiniana pode afetar todos os vasos. O envolvimento arteriolar pode assumir a forma de arteriolite oclusiva, *frosted branch angiitis* (angeíte em galhos congelados) e placas de *Kyrieleis*. A flebite retiniana é o achado vascular da retina mais frequente na sífilis e pode levar à oclusão venosa (8).

Quanto à sua forma clássica de apresentação, denominada coriorretinite placoide, ela foi inicialmente descrita em 1988, quando Souza *et al.* publicaram o primeiro trabalho relatando 3 casos de coriorretinite central como manifestação da sífilis secundária (10). Dois anos depois, Gass *et al.* cunharam o termo coriorretinite placoide posterior sífilítica aguda para descrever essa lesão placoide grande, amarelada, circular ou oval, ao nível do epitélio pigmentado da retina (EPR), na região macular ou nas proximidades, observada em 6 pacientes na fase secundária da sífilis e que

apresentavam infecção pelo HIV (11). Acredita-se que que essa aparência particular ocorra após o *T. pallidum* atingir a coroide via corrente sanguínea e entrar em contato com a retina externa ao nível da mácula, onde a retina externa é abundantemente suprida por essa circulação (12). A angiografia fluoresceínica (AGF) mostra hipofluorescência central precoce seguida por hiperfluorescência progressiva na área da lesão. Ocasionalmente, uma hipofluorescência pontilhada em um padrão clássico de “mancha de leopardo” pode ser observada (12, 13). A angiografia com indocianina verde (*ICG - indocyanine green angiography*) apresenta hipocianescência variável na área das lesões, sugerindo hipoperfusão coroidal local e / ou bloqueio da fluorescência coroidal pelo EPR alterado sobrejacente (12). Na autofluorescência (*FAF - fundus autofluorescence*), pode ser observada hiperautofluorescência geográfica correspondente à área afetada, às vezes associada a manchas hiperautofluorescentes pontilhadas sugestivas de fagocitose incompleta dos segmentos externos dos fotorreceptores pelo EPR (14, 15). A *OCT* realizada na fase hiperaguda (1–2 dias) revela a presença de uma pequena quantidade de fluido sob a fóvea. A infecção aguda provavelmente leva ao rompimento da barreira hemato-ocular externa, produzindo quantidades variáveis do fluido. Uma semana após a apresentação, as varreduras da *OCT* demonstram uma hiperreflectividade irregular com elevações nodulares na junção dos fotorreceptores e do EPR associada a perdas segmentares da linha elipsóide. As irregularidades do EPR correspondem aos pontos hiperautofluorescentes vistos à *FAF*, sugerindo a presença de acúmulo de metabólitos como a lipofuscina associadas à fagocitose incompleta dos segmentos externos. A membrana limitante externa geralmente parece intacta (13). Essa é a forma mais florida de acometimento da sífilis ocular e desde sua descrição dezenas de trabalhos foram publicados procurando, por meio dela, maior entendimento da doença (12-20). Os estudos variam dos achados aos exames de imagem, do status imunológico dos pacientes, da correlação com o estágio sistêmico da doença e da sua história natural - se autolimitada ou não (7, 15, 20-34).

Mais recentemente, alguns trabalhos relataram alterações em retina externa de pacientes com uveíte sífilítica não placoide, em um padrão semelhante à *AZOOR (Acute zonal occult outer retinopathy)*, que denominaram *AZOOR-like*. Eles a caracterizam à *OCT* como rupturas difusas da linha de junção dos segmentos interno e externo dos fotorreceptores e irregularidades do EPR na mácula. A imagem de autofluorescência do fundo apresenta-se com hiperfluorescência nessa região e a AGF geralmente não identifica anormalidades. O campo visual Humphrey apresenta alterações correspondentes à área de fotorreceptores acometidos e o eletrorretinograma revela, em alguns casos, amplitudes reduzidas da onda b nas áreas dos defeitos do campo visual na perimetria (35-37).

Pichi e Albin, em 2019, também expandiram a análise das formas de apresentação da sífilis para além da forma placoide quando classificaram as síndromes uveíticas sífilíticas em agudas e crônicas (usaram o termo “epitelite de baixo grau” ao descreverem as crônicas). As agudas foram

apresentadas como floridas, rapidamente progressivas e associadas à sífilis secundária. Elas têm o envolvimento retiniano como uma característica predominante e podem levar a coriorretinite, retinocoroidite, neurorretinite ou necrose retiniana. A vitreíte é proeminente e o edema do nervo óptico é observado na maioria dos pacientes. Já uveíte posterior sífilítica crônica foi descrita como sendo frequentemente insidiosa e associada à neurosífilis subclínica da sífilis terciária. Manifesta-se com uma vitreíte leve e uma epitelite de baixo grau. Além disso, uma vasculite retiniana leve é observada na maioria que apresenta esse padrão (8).

Embora se acredite que o *T. pallidum* atinja a coroide pela circulação sanguínea, comprometa a circulação da retina externa e leve a alterações na mesma, pouquíssimos trabalhos foram realizados explorando-se o estudo da coroide, com a ICG. Também há que se explorar o que determina a apresentação não placoide da sífilis ocular, se a cronicidade da infecção, como proposto por Pichi e Albani ou faça parte de um espectro inflamatório, quando da apresentação da doença. Na conjuntura atual de aumento da incidência da sífilis e com o avanço dos exames de imagem revelando detalhes microscópicos do segmento posterior do olho, acreditamos poder melhor caracterizar a sífilis ocular por meio da da AMI, principalmente pela exploração dos achados à angiografia com a indocianina verde.

2 Justificativa

Este estudo justifica-se por haver muitas perguntas a serem respondidas sobre a sífilis ocular e por se tratar de uma doença grave, com risco de perda visual permanente, e com incidência crescente no Brasil e no mundo.

A pesquisa foi desenvolvida no Setor de Uveítes do Hospital São Geraldo (HSG) / HC-UFG, que é um importante centro de referência em saúde ocular e possui estrutura para internação e tratamento de pacientes com uveíte sífilítica.

Em vista do atual aumento da incidência de sífilis, acreditamos estar em um bom momento para aprofundamento do conhecimento sobre essa antiga e desafiadora doença.

3 Objetivos

3.1 Objetivo geral

Descrever o acometimento ocular pela sífilis, melhor caracterizando as alterações da coroide e da retina pela AMI, tanto à apresentação da doença, quanto ao longo do tratamento. Ademais, pretende-se pesquisar associações entre achados demográficos, clínicos, laboratoriais e de AMI, buscando fatores preditivos de pior inflamação quando da apresentação da doença e fatores prognósticos relacionados à pior acuidade visual, ao final do tratamento.

3.2 Objetivos específicos

- Caracterizar, pela avaliação multimodal de imagem, o sítio primário de acometimento intraocular pela sífilis, sua extensão e suas formas de apresentação;
- Detalhar as alterações microestruturais na retina e coroide;
- Investigar as associações entre os parâmetros da AMI e os achados demográficos, clínicos e laboratoriais, buscando fatores preditivos de pior inflamação quando da apresentação da doença e fatores prognósticos relacionados à pior inflamação ao final do tratamento.

4 Materiais e Métodos

4.1 Desenho do estudo

4.1.1 Tipo de estudo e pacientes

Foi realizado um estudo prospectivo intervencional não-comparativo de pacientes maiores de 18 anos e com diagnóstico clínico-sorológico de uveíte sífilítica, internados para tratamento no Hospital São Geraldo entre 2018 e 2019, abrangendo 24 pacientes. Foram também incluídos 8 pacientes internados entre 2015 e 2017 que preenchiam os critérios do estudo e que foram analisados retrospectivamente. Dessa forma, a amostra final foi constituída por 32 pacientes, entre 2015 e 2019.

Como critérios de exclusão do estudo, foram estabelecidos alergia à fluoresceína ou à indocianina verde, bem como histórico de grave reação a qualquer alérgeno, como o iodo e frutos do mar. Outros critérios de exclusão foram insuficiência renal, doença hepática, gravidez, asma moderada e grave e doença cardíaca relevante.

4.1.2 Medidas no *baseline*

Os pacientes foram avaliados à admissão hospitalar quanto aos dados demográficos, clínicos, exame oftalmológico e avaliação multimodal de imagem (**Apêndice A** - Formulário da Avaliação Multimodal em Sífilis Ocular).

Quanto aos dados demográficos, foram investigados idade, sexo (masculino e feminino), cor da pele segundo IBGE (branca, preta, parda, indígena e amarela), escolaridade (primeiro grau, segundo grau e ensino superior) e comportamento sexual (heterossexual, homossexual e bissexual).

No que diz respeito aos dados clínicos, todos pacientes foram submetidos à investigação sorológica para sífilis e questionados sobre manifestações sistêmicas com o objetivo de caracterizá-los quanto aos estágios da sífilis. Foram avaliados quanto às comorbidades (diabetes mellitus - DM, hipertensão arterial sistêmica - HAS, infecção pelo HIV e tabagismo) e manifestações sistêmicas. A investigação laboratorial incluiu o teste não treponêmico VDRL, o teste treponêmico pelo método de quimioluminescência, sorologia para HIV e punção líquórica. Foram considerados como alterações na punção líquórica VDRL positivo, citometria ≥ 5 células/mm³ e proteinorraquia > 45 mg/dL. Também foram solicitados exames incluindo teste tuberculínico e sorologias virais (HSV, VZV e CMV) para se excluir outras etiologias.

Sobre os dados da avaliação oftalmológica, foram investigados os sintomas oculares, a sua duração até a apresentação ao hospital e sua lateralidade. Realizou-se a medida da acuidade visual (AV) com *pinhole* na tabela ETDRS, aferição da pressão intraocular em mmHg com tonômetro de aplanção de Goldmann, exames com a lâmpada de fenda e com o oftalmoscópio binocular indireto. Os parâmetros avaliados foram: sinais de esclerite, reação inflamatória (células e *flare*) na câmara

anterior, sinéquia posterior, vitreíte (células e haze vítreo), edema de disco óptico (DO), vasculite e identificação de lesão placoide. A gradação dos achados foi baseada na *Standardization of Uveitis Nomenclature – SUN* (38).

Quanto ao tratamento para a uveíte sífilítica, foi adotado o protocolo do serviço, que está de acordo com diretrizes nacionais/internacionais, e consiste em regime padrão de penicilina cristalina em dose de 4 milhões de UI, de 4/4h (6 vezes ao dia), durante 14 a 21 dias (39). Na indisponibilidade da penicilina cristalina, usou-se regime alternativo de ceftriaxona intravenosa em dose de 2 g, de 12/12h (2 vezes ao dia), durante 14 a 21 dias (40). A prednisona foi associada ao tratamento iniciando-se seu uso após 72 horas do começo da antibioticoterapia, com dose que variou de 40 a 80 mg/dia, de acordo com quadro inflamatório ocular e o peso do paciente e em regime reducional por 3-4 semanas. Após alta hospitalar, os pacientes receberam uma complementação com penicilina benzatina em 3 doses semanais consecutivas de 2,4 milhões de UI por via intramuscular.

Os pacientes foram submetidos à AMI nas primeiras 48 h da internação. Essa avaliação abrangeu angiografia com indocianina verde, angiografia fluoresceínica, autofluorescência e tomografia de coerência óptica espectral, tendo sido utilizados os equipamentos *Canon CR-2* (*Canon*, Tóquio) e *Heidelberg HRA + OCT* (*Heidelberg Engineering*, Heidelberg). O retinógrafo não esteve operante durante todo estudo, mas quando disponível, a retinografia colorida era incluída na avaliação multimodal. Com exceção da autofluorescência que foi realizada em 31 pacientes, os demais exames foram realizados em todos 32 pacientes à admissão hospitalar.

No estudo da *ICG* foram adotadas as seguintes divisões temporais do extravasamento do contraste: fase precoce de 0 até 3 minutos, fase intermediária a partir de 3 até 12 minutos e fase tardia a partir de 12 minutos (22).

Na *OCT* foi adotada como faixa de normalidade a espessura retiniana macular central até 290 micrômetros (41, 42) e a espessura coroideana subfoveal até 350 micrômetros (43, 44). Para o valor de referência da espessura da camada de fibras nervosas (CFN) nasal e temporal foi usado o banco de dados normativo do equipamento para glaucoma, cujo valor de referência nasal situa-se acima de 72 micra e o temporal acima de valores que variam entre 71 a 78 micra.

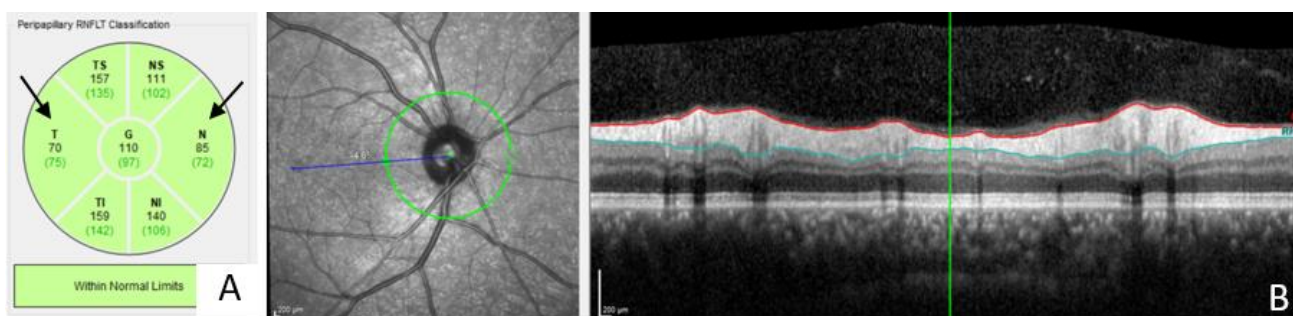
4.1.3 Medidas do seguimento

Novas avaliações incluindo exame oftalmológico e AMI ocorreram no dia da alta hospitalar (14º ou 21º dia de antibioticoterapia) e em retorno tardio ao hospital, com tempo que variou entre 3 a 12 meses após a internação. Na alta hospitalar foram repetidos todos os exames da AMI para a maioria dos pacientes e no retorno tardio realizadas *FAF* e *OCT*.

4.1.4 Sobre as análises

Foram analisadas alterações oculares decorrentes do quadro inflamatório, algumas já descritas em trabalhos prévios e outras observadas no presente trabalho. Área central foi definida como a topografia da “*area centralis*” e área periférica o restante da retina.

Sobre o estudo de alterações inflamatórias quantitativas, foram analisados apenas olhos que tinham o exame sequencial completo (admissão hospitalar, alta hospitalar e retorno tardio), a fim de se obter informações mais fidedignas acerca da apresentação da doença e de sua resposta ao tratamento e comportamento com o transcorrer do tempo até o retorno tardio. As medidas de aumento e diminuição tinham como base a comparação dos momentos logo após o tratamento ou ao retorno tardio, com a admissão hospitalar. Foram elas: espessura coroideana subfoveal, espessura retiniana macular central e espessura da camada de fibras nervosas (CFN) peridiscal. A espessura coroideana subfoveal foi aferida na maioria dos olhos pelo corte foveal horizontal com *EDI*. Para a espessura macular central foi utilizado o círculo central de 1mm de diâmetro *ETDRS* do *Thickness Map*. Sobre a CFN, as medidas foram feitas nas porções nasal e temporal, conforme indicado pelas setas da figura abaixo:



Legenda: A - espessuras das porções Nasal e Temporal (setas pretas) da CFN do olho direito analisadas no estudo. B - representação da CFN à OCT.

Figura 2 - Espessura da CFN

Análise semelhante, ocorreu com 2 parâmetros identificados à *OCT-EDI*. Um deles foi a compressão da coriocapilar, percebida como perda de delimitação de suas estruturas (apagamento dos lúmens capilares) que se refletia, em alguns olhos, com uma tendência a formar uma linha hiperreflectiva. O outro foi o diâmetro dos médios/grandes vasos coroideanos que mostrou variação ao longo do tempo. Nessa análise, cada um dos olhos envolvidos foi avaliado sequencialmente à admissão, alta e ao retorno tardio, tendo como referência a admissão hospitalar.

Também foram investigadas as associações entre os achados demográficos, clínicos, laboratoriais, do exame oftalmológico e da AMI com pior acuidade visual à admissão hospitalar e à alta hospitalar,

buscando fatores preditivos de prognóstico e de resposta ao tratamento. O corte da acuidade visual foi estabelecido em 20/80 sendo os valores menores ou iguais a 20/80 considerados os mais inflamados. O corte nesse valor foi escolhido por ser considerado representativo da amostra à admissão (24/62 olhos) e à alta hospitalar (10/62 olhos).

4.2 Aspectos éticos

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da UFMG, CAAE: 97794818.4.0000.5149 (**Apêndice B**), com assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) por seus participantes (**Apêndice C**). Consideramos que a utilização anônima de dados demográficos e clínicos não provoca riscos à integridade moral e física dos sujeitos da pesquisa e foi assegurado aos mesmos o sigilo e o uso científico das informações. Entrevistas e exames dos pacientes foram realizados individualmente em sala apropriada sendo assegurada a privacidade necessária para tal. Todo o cuidado foi obtido a fim de se manter o sigilo de cada sujeito da pesquisa.

4.3 Análise estatística

Na coleta dos dados e para a análise descritiva da amostra, foi utilizado o programa Microsoft Excel 2010.

Para a investigação de alterações quantitativas de olhos comparando-se seus exames sequenciais (admissão hospitalar, alta hospitalar e retorno tardio) foi utilizado o programa Alteryx Designer x 64, versão 2019.4.6.21113. Foram elas: espessura coroideana subfoveal, espessura retiniana macular central e espessura da camada de fibras nervosas (CFN) peridiscal.

Os estudos envolvendo a comparação das variáveis dos subgrupos identificados à AGF (formas placóide, semiplacóide e puntiforme), a comparação das variáveis da amostra total à admissão com inflamação ocular mais grave quando da apresentação da doença e a comparação das variáveis da amostra total à admissão com prognóstico pior à alta hospitalar foram analisados por meio de testes de hipóteses. Para o primeiro estudo, quando foram analisadas as comparações das variáveis categóricas, utilizou-se os testes Qui-quadrado de Pearson assintótico (quando menos que 20% do valor esperado estava entre 1 e 5) e Teste exato de Fisher com correção mid-p (quando mais que 20% do valor esperado estava entre 1 e 5). Quando esses testes foram significativos, complementou-se a análise de resíduos para mostrar onde estavam as diferenças das proporções (Resíduo ajustado padronizado 1,96). Para as variáveis quantitativas foram utilizados ANOVA (para comparação de médias quando a variável tinha distribuição normal e variâncias homogêneas) e Kruskal Wallis (para comparação das distribuições das variáveis quando sem distribuição normal). A normalidade dos dados foi verificada pelo Teste Shapiro-Wilk e a homogeneidade das variâncias verificadas pelo teste de Leven. Quando ANOVA ou Kruskal Wallis foram significativos, foi feito o teste de comparação

múltipla 2 a 2 para verificar onde se encontrava a diferença significativa. O complementar da ANOVA é o teste de comparação múltipla de mínima diferença significativa (LSD) e o complementar do Kruskal Wallis é o teste de Mann Whitney com correção de BonFerroni. Esta correção reduz o nível de significância (nível de significância dividido pelo número de comparações), isto é, $0,05/3=0,017$. Foi realizada análise da Curva ROC para encontrar pontos de cortes de duas variáveis quantitativas, espessura coroideana subfoveal e espessura retiniana macular. Calculou-se a área da curva ROC (AUC), intervalo de confiança de 95% da AUC e o teste de hipóteses. No segundo e terceiro estudo foram utilizados testes de hipóteses. Para as variáveis categóricas e qualitativas foram utilizados os testes de Qui-quadrado de Pearson assintótico (quando menos que 20% do valor esperado estava entre 1 e 5) e Teste exato de Fisher (quando mais que 20% do valor esperado estava entre 1 e 5). Quando a variável do estudo tinha mais do que 2 categorias e esses testes foram significativos complementou-se a análise com resíduos ajustados padronizados. Para as variáveis quantitativas foram utilizados o teste T (quando tinha distribuição normal verificada pelo teste de Shapiro Wilk) e o teste Mann Whitney (quando não tinha distribuição normal). Todas as análises foram realizadas utilizando o software SPSS versão 20.0. O nível de significância foi 0,05, exceto na correção de BonFerroni, que foi 0,017.

5 Resultados

5.1 Caracterização da amostra à admissão hospitalar

5.1.1 Dados demográficos

Trinta e dois pacientes foram incluídos neste estudo. A variação da idade quando da apresentação ao hospital foi de 19 a 68 anos com média de 43 e mediana de 45 anos. Vinte e cinco pacientes (78%) eram homens e 7 eram mulheres (22%). Quanto à cor de pele 52% (15/29) dos pacientes eram brancos, 31% (9/29) eram pardos e 17% (5/29) eram negros. Sobre o comportamento sexual, 62% dos 26 pacientes que informaram esse dado eram heterossexuais, 31% homossexuais (todos pertencentes ao grupo de *MSM*) e 8% bissexuais. Quanto à escolaridade, 22% dos 18 pacientes investigados tinham 1º grau incompleto, 22% 1º grau completo, 28% 2º grau completo e 28% ensino superior.

5.1.2 Dados laboratoriais e clínicos

A sorologia pelo teste não treponêmico (*VDRL*) foi positiva em todos os 32 pacientes, com título variando de 1/32 a 1/4096 (mediana: 1/256). Pelo teste treponêmico, também foi positiva em todos os 31 pacientes em que foi realizada. Em um paciente tal dado não foi encontrado no prontuário ou nos registros do laboratório. A punção líquórica estava alterada em 84% dos pacientes (27/32), sendo que o líquido cefalorraquidiano de 63% dos pacientes teve *VDRL* positivo com título variando de 1/2 a 1/32, (mediana de 1/4); 50% apresentaram pleocitose e 69% hiperproteínoorraquia. Oito dos 32 pacientes (25%) apresentavam co-infecção pelo HIV, sendo que 7 destes (88%) tiveram o diagnóstico na internação. Sobre o estágio sistêmico da sífilis, foi um dado obtido em 24 pacientes, sendo que 33% estavam no estágio secundário e 67% no latente. Quanto a presença de comorbidades, 12% (3/25) dos pacientes tinham diagnóstico de DM, 28% (9/32) de HAS e 17% (4/24) eram tabagistas.

5.1.3 Dados da avaliação oftalmológica

Dois pacientes tiveram um de seus olhos excluídos. O primeiro apresentava sinais flogísticos em um olho que havia sofrido trauma ocular contuso, concomitante à infecção. O outro paciente teve um olho excluído pela dificuldade no exame. Era um olho microftálmico, com opacidade corneana e que, segundo o paciente, tratava-se de uma malformação congênita. Entretanto não apresentava quaisquer sinais de sífilis congênita no olho microftálmico e tinha o *VDRL* de 1/1024. Diante disso, foram analisados 62 olhos de 32 pacientes.

Os sintomas relatados foram embaçamento visual em 97% (31/32) e miopsias em 3% (1/32) dos pacientes. A duração dos sintomas variou de 4 a 365 dias com média e mediana de 40 e 18 dias,

respectivamente. Eles foram referidos como unilaterais por 57% dos pacientes (17/30) e bilaterais em 43% (13/30). A acuidade visual na tabela *ETDRS* com *pinhole* foi realizada em todos 62 olhos e variou de 20/20 a movimento de mãos, com mediana em 20/40. A pressão intraocular em mmHg foi aferida em 59 olhos e variou de 5 a 20 mmHg, com média e mediana de 12 mmHg. Quanto à classificação anatômica pelo exame oftalmológico, a uveíte anterior representou o percentual de 10% (6/62), a posterior 73% (45/62) e a panuveíte 8% (5/62). Não foram identificadas uveíte intermediária, nem esclerite. Os demais dados da avaliação oftalmológica encontram-se discriminados na tabela abaixo:

Tabela 1 - Caracterização e frequência das alterações inflamatórias da amostra global à avaliação oftalmológica, na admissão hospitalar

Alterações inflamatórias à avaliação oftalmológica		Alteração inflamatória / total de olhos analisados (n)	Percentual
Células inflamatórias na câmara anterior (CA)	Presente	38/62	61%
	Até 1+/4+	25/38	66%
	2+/4+	7/38	18%
	3+/4+	4/38	11%
	4+/4+	2/38	5%
Sinéquia posterior		7/62	11%
Haze vítreo	Presente	26/62	42%
	Até 1+/4+	19/26	74%
	2+/4+	2/26	9%
	3+/4+	3/26	13%
	4+/4+	1/26	4%
Edema do disco óptico		40/59	68%
Embainhamento vascular		6/57	11%
Observação de lesão placoide		12/60	20%

5.1.4 Dados da AMI

A seguir serão apresentadas as alterações supostamente relacionadas ao quadro inflamatório da amostra global identificadas em cada exame da AMI, sendo especificada a frequência de olhos alterados do total de olhos analisados (n) para a respectiva alteração.

Angiografia com indocianina verde

À angiografia com indocianina verde, 5% dos olhos (3/59) foram inviáveis para análise de qualquer parâmetro inflamatório devido a opacidade dos meios. Dos olhos passíveis de análise, foi identificado apenas um olho sem alteração. Abaixo encontra-se a tabela com as alterações encontradas:

Tabela 2 - Caracterização e frequência das alterações inflamatórias da amostra global à ICG, na admissão hospitalar

Alterações inflamatórias da amostra global à ICG, na admissão hospitalar			Alteração inflamatória / total de olhos analisados (n)	Percentual
Hipocianescências móveis por opacidade dos meios			21/61	34%
Hipocianescência geográfica central			27/58	47%
Hipocianescências pontilhadas (<i>punctatas</i>)	Fase precoce	Centrais	43/54	80%
	Fase intermediária	Centrais	42/53	79%
		Periféricas	30/46	65%
		Qualquer topografia	44/54	81%
	Fase tardia	Centrais	35/47	74%
		Periférica	29/38	76%
		Qualquer topografia	37/47	79%
Qualquer fase	Qualquer topografia	52/56	93%	
Hipocianescências numulares - <i>dark dots</i>	Fase intermediária	Periféricas	33/46	72%
	Fase tardia	Periféricas	25/36	69%
	Fases intermediária e tardia	Periféricas	33/46	72%
Hipocianescências pontilhadas (<i>punctatas</i>) e/ou numulares em qualquer topografia ou fase			53/56	95%
Hipocianescências de qualquer tipo em qualquer fase			54/56	96%
Hipercianescência geográfica central			2/59	3%
Hipercianescência perivascular coroideana (<i>fuzzy vessels</i>)			38/55	69%
Retificação e afinamento dos médios/grandes vasos coroideanos			14/51	27%

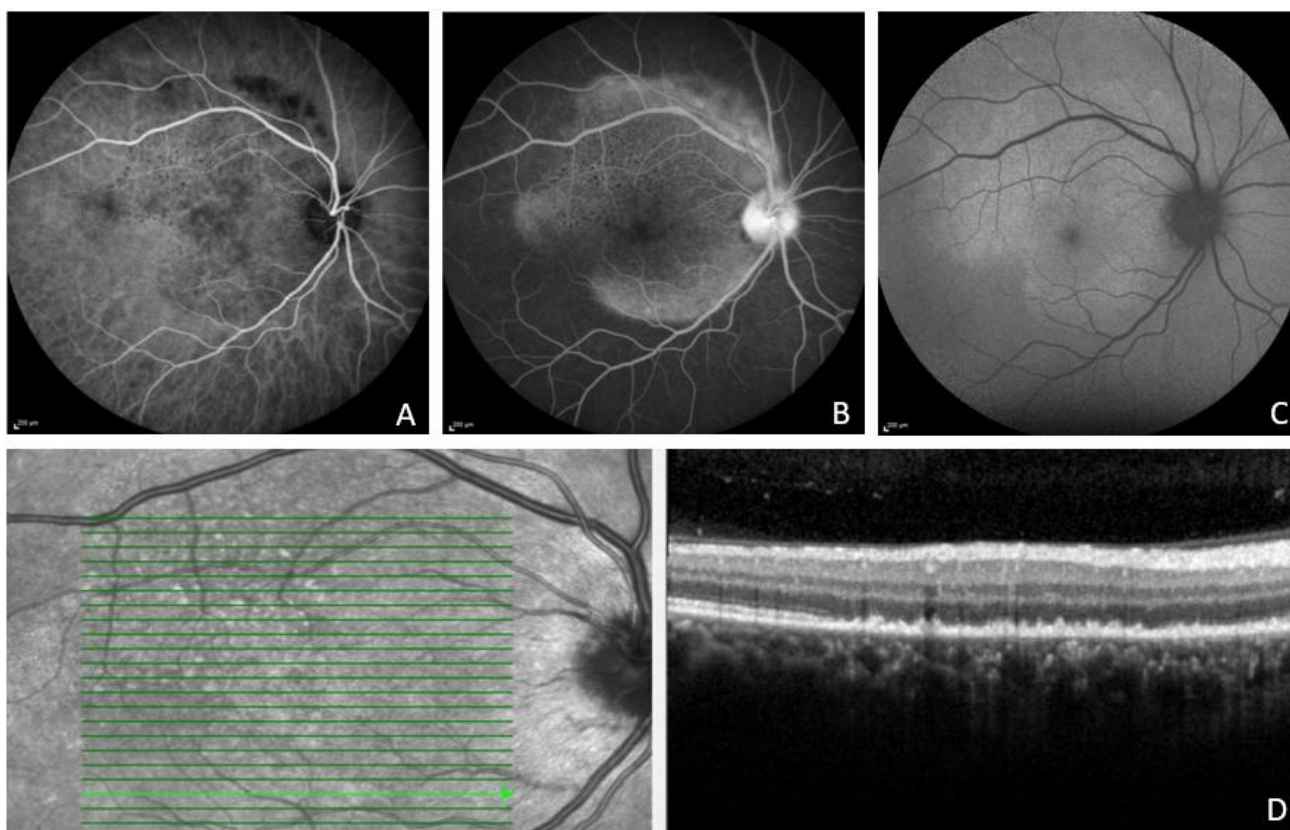
a) Figuras e informações referentes às alterações inflamatórias

Abaixo constam figuras referentes às alterações inflamatórias, bem como algumas informações daquelas identificadas no presente estudo.

i. Hipocianescências

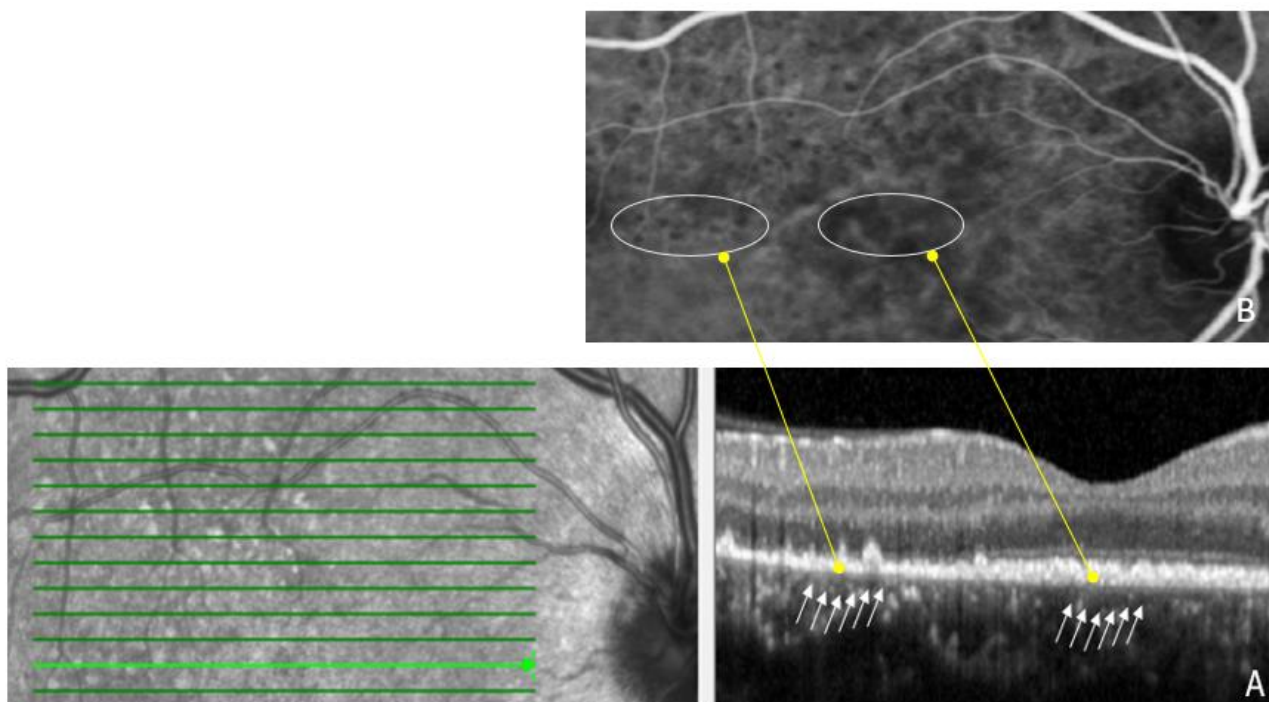
Foram identificadas em regiões central e periférica e, apresentaram tendência de se manterem evidentes da fase precoce até a tardia.

- Hipocianescências pontilhadas (*punctatas*)



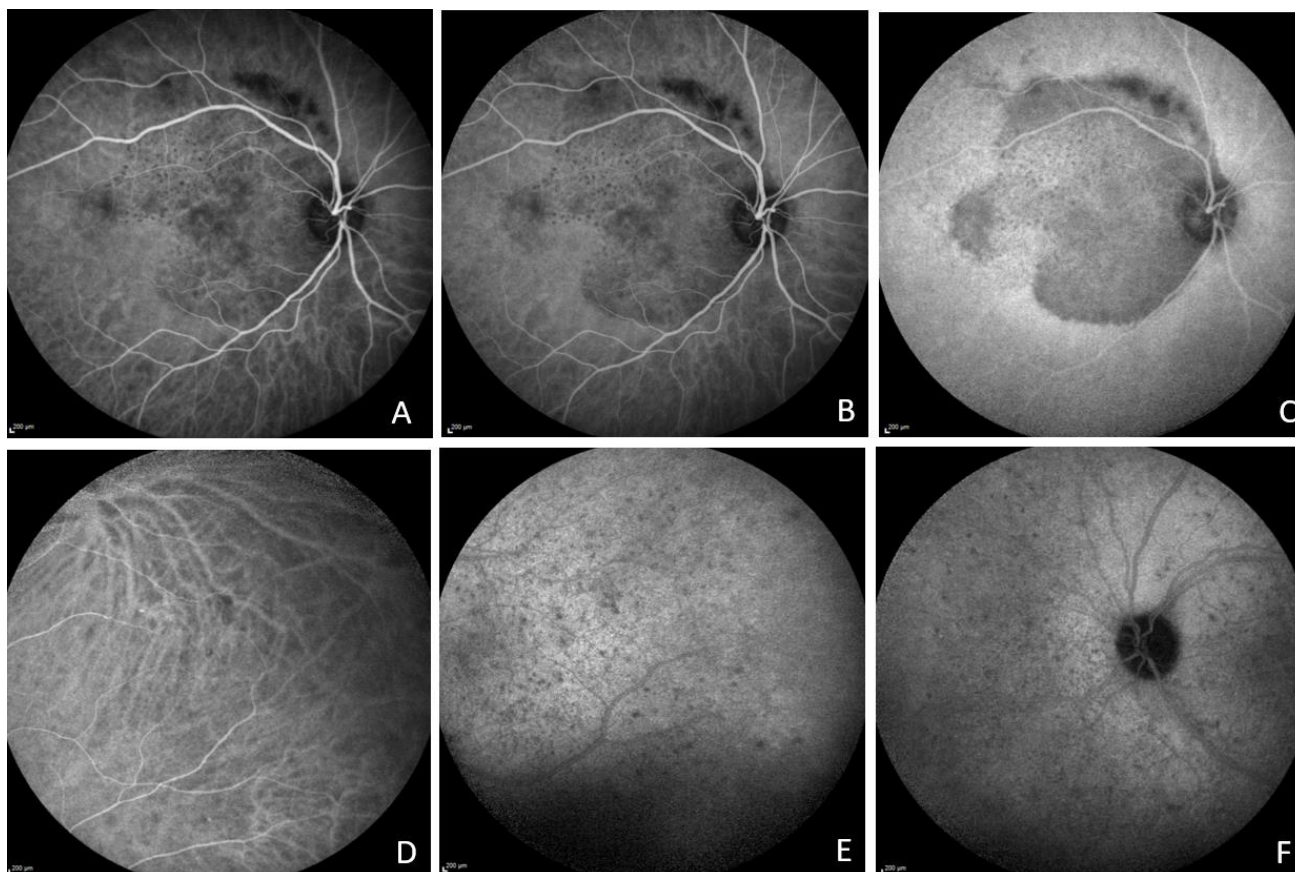
Legenda: Nessa figura acrescentam-se as hipocianescências pontilhadas (*punctatas*) identificadas à ICG (A) à avaliação multimodal já descrita para a uveíte sifilítica (B a D). Em B se identifica à AGF extravasamento geográfico central compatível com forma placóide. Em C encontra-se a FAF com hiperautofluorescência geográfica central correspondendo ao acúmulo de metabolitos que podem ser identificados em D como nódulos hiperreflectivos em retina externa da OCT.

Figura 3 - Hipocianescências pontilhadas (punctatas) à ICG e imagens correspondentes à AGF, FAF e OCT



Legenda: Essa figura contém imagens do mesmo olho analisado acima. À OCT (A) é possível identificar em topografia da coroide uma faixa isorreflectiva indicada pelas setas da esquerda, atribuída à infiltração inflamatória. Ela corresponde em B a uma área com maior densidade de hipocianescências pontilhadas (*punctatas*). Já em região mais próxima à fóvea na figura A encontra uma área com predomínio de arreflectividade (indicada pelas setas da direita) e em sua correspondência em B há uma região com menor densidade de hipocianescências pontilhadas.

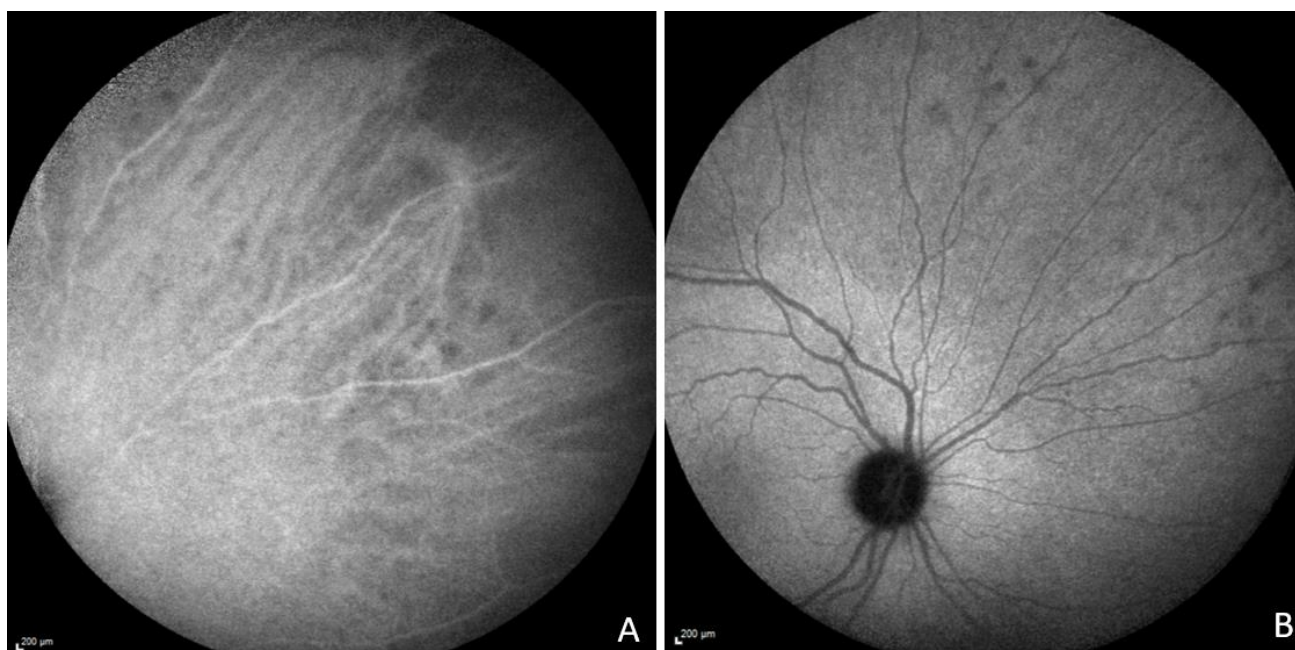
Figura 4 - Hipocianescências pontilhadas (punctatas) correspondentes à infiltração inflamatória à OCT



Legenda: Acima, hipocianescências puntiformes centrais ao transcorrer do exame, sendo que a imagem A representa a fase precoce com 1'56'', B a fase intermediária aos 7'0'' e C a fase tardia aos 13'25''. Abaixo, hipocianescências pontilhadas periféricas ao transcorrer do exame, sendo que a imagem D representa a fase intermediária com 4'50''. Em E e F, fase tardia em torno de 13'00''.

Figura 5 - Hipocianescências pontilhadas (punctatas) centrais e periféricas presentes com transcorrer do tempo à ICG

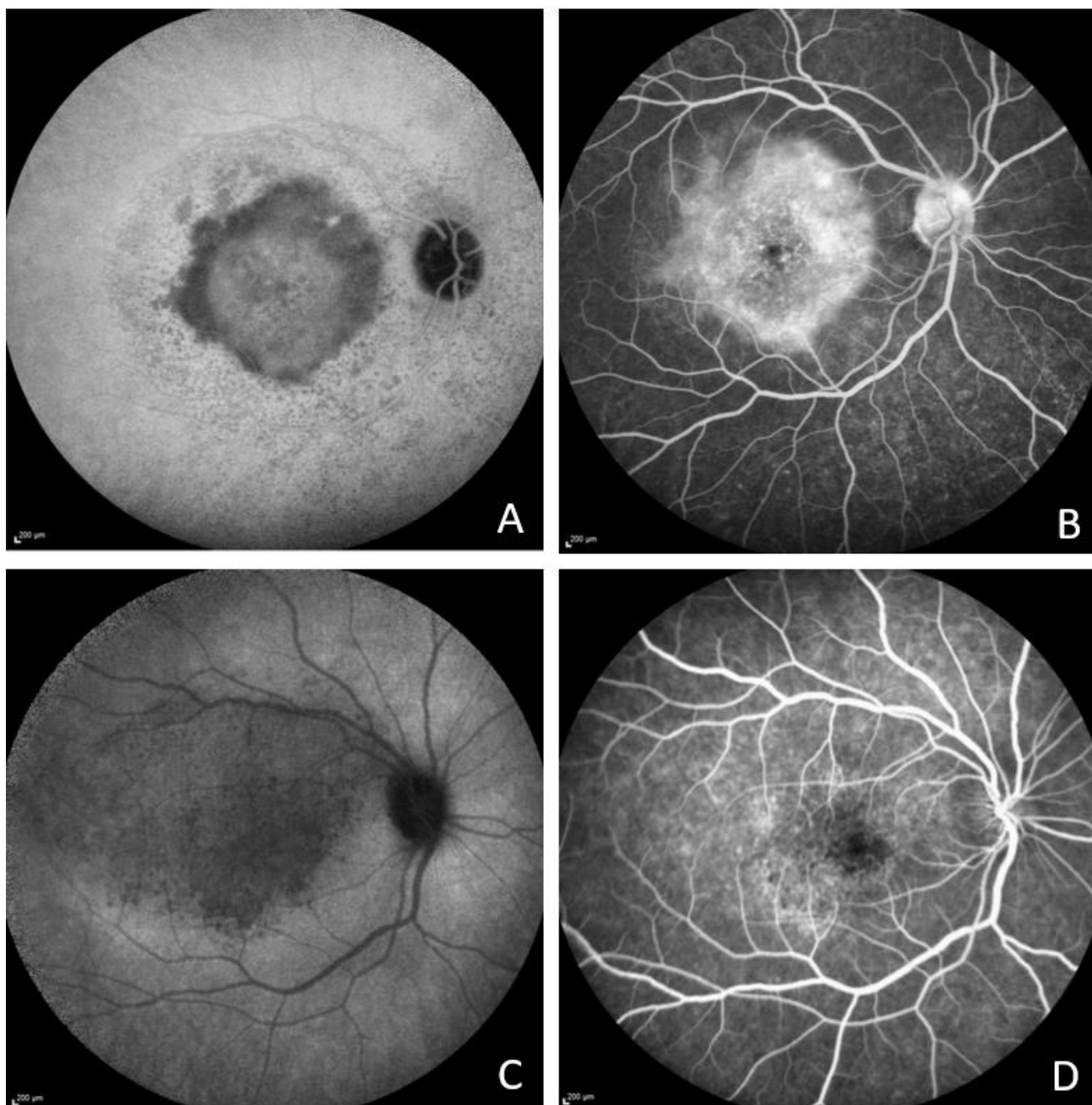
- Hipocianescências numulares – *dark dots*



Legenda: Hipocianescências numulares (*dark dots*) periféricas evidenciadas em fase intermediária (A) aos 8'40" e ainda presentes em fase tardia (B) aos 19'25".

Figura 6 - Hipocianescências numulares periféricas (dark dots)

- Hipocianescência geográfica

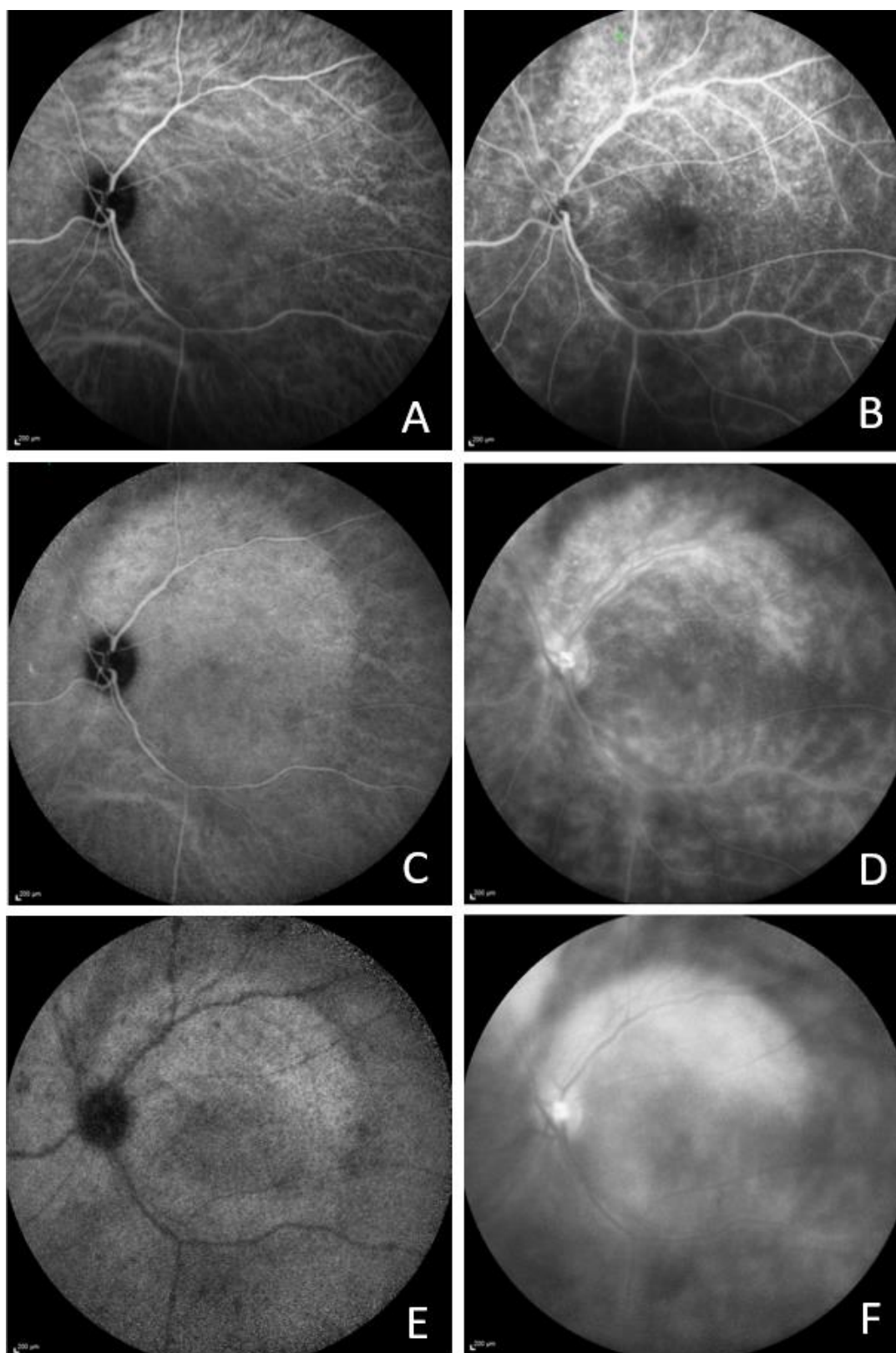


Legenda: Em A, hipocianescência geográfica com imagem correspondente à AGF, em B, cujo padrão de extravasamento é compatível com a forma placóide. Em C, hipocianescência geográfica com imagem correspondente à AGF, em D, cujo padrão de extravasamento pertence é compatível com a forma semiplacóide, que será apresentada neste trabalho adiante. Coexistem *dark dots*, circundando as lesões.

Figura 7 - Hipocianescência geográfica e imagens correspondentes à AGF

ii. Hiper Cianescência

- Hiper cianescência geográfica

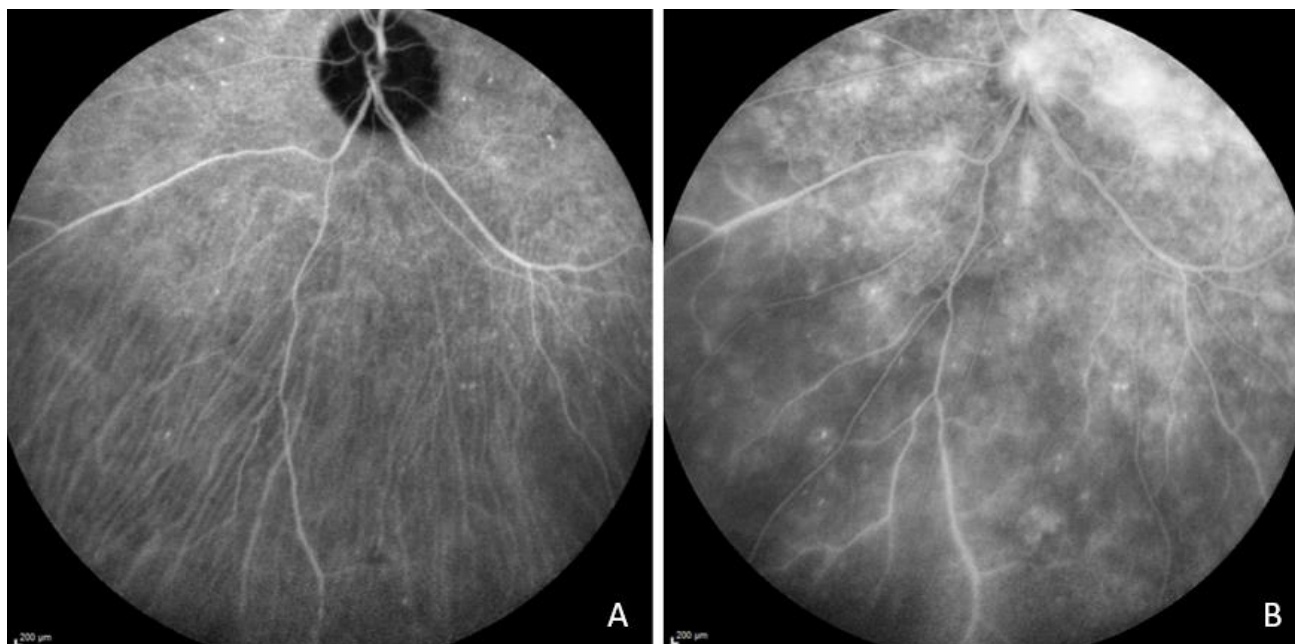


Legenda: Hiper Cianescência geográfica presente em fase precoce com 1'53" (A), intermediária aos 7'58" (C) e tardia aos 20'50" (E). Em B, D e F imagens correspondentes à AGF.

Figura 8 - Hiper cianescência geográfica e imagens correspondentes à AGF

iii. Retificação e afinamento de médios/grandes vasos coroideanos

Foram identificadas nos cortes dos quadrantes, na fase intermediária da ICG.



Legenda: A - Retificação e afinamento de médios/grandes vasos coroideanos, à ICG; B - AGF correspondente com importante extravasamento de contraste venoso e afinamento arterial.

Figura 9 - Retificação e afinamento dos médios/grandes vasos coroideanos à angiografia

Angiografia fluoresceínica

À angiografia fluoresceínica, 3% dos olhos (2/62) foram inviáveis para análise de qualquer parâmetro inflamatório devido a opacidade dos meios. Dos olhos passíveis de análise, 3% (2/60) não apresentaram qualquer alteração. Abaixo encontra-se a tabela com as alterações encontradas.

Tabela 3 - Caracterização e frequência das alterações inflamatórias da amostra global à AGF, na admissão hospitalar

Alterações inflamatórias da amostra global à AGF, na admissão hospitalar		Alteração inflamatória / total de olhos analisados (n)	Percentual
Hipofluorescências móveis por opacidade dos meios		20/60	33%
Hipofluorescências pontilhadas (punctatas)	Centrais	35/54	65%
	Periféricas	18/49	37%
	Centrais ou periféricas	39/54	72%
Hiperfluorescência geográfica central placóide		16/54	30%

Alterações inflamatórias da amostra global à AGF, na admissão hospitalar		Alteração inflamatória / total de olhos analisados (n)	Percentual	
Hiperfluorescência geográfica central semiplacoide		12/54	22%	
Hiperfluorescências exclusivamente pontilhadas (<i>punctatas</i>) centrais		18/54	33%	
Qualquer tipo de hiperfluorescência central		47/54	87%	
Hiperfluorescências pontilhadas (<i>punctatas</i>) concomitantes ou não a outras hiperfluorescências	Centrais	40/54	74%	
	Periféricas	33/50	66%	
	Centrais ou periféricas	47/54	87%	
Extravasamento da fluoresceína no disco óptico		52/60	86%	
Inflamações vasculares retinianas	Total	45/60	75%	
	Arterite	Presente	34/57	59%
		Não oclusiva	4/34	12%
		Oclusiva	30/34	88%
	Flebite	Presente	43/60	71%
		Não oclusiva	22/43	51%
Oclusiva		21/43	49%	
Afinamento arterial central e/ou periférico		35/58	60%	
Anastomoses arteriovenosas		13/51	25%	
Mosqueado da retina		36/56	64%	

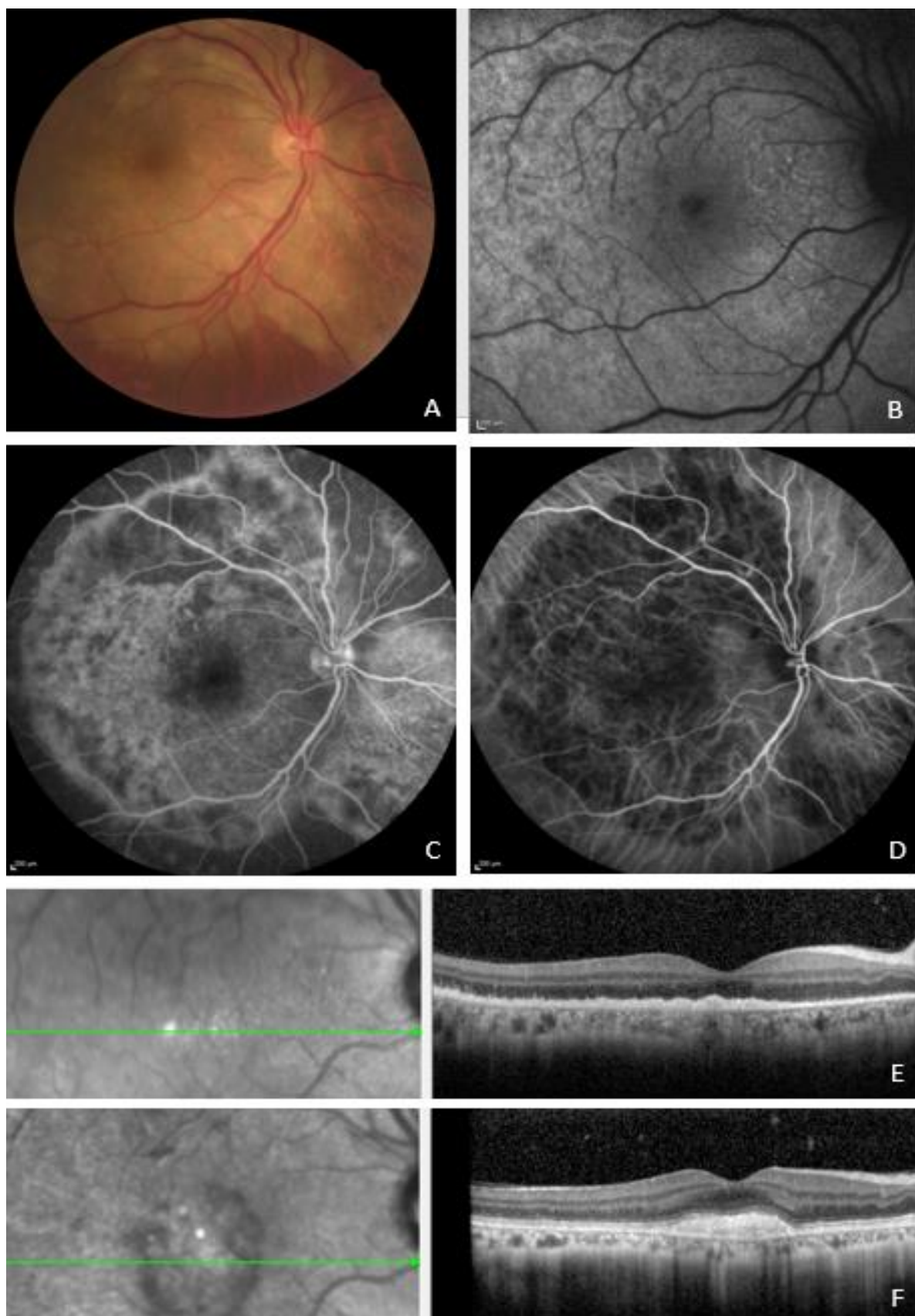
a) Figuras e informações referentes às alterações inflamatórias

Abaixo constam figuras referentes às alterações inflamatórias, bem como algumas informações daquelas identificadas no presente estudo:

i. Formas de extravasamento do contraste em região central

Foram identificados 3 tipos de extravasamento da fluoresceína na retina externa central. A placoide, forma já estabelecida, em que ocorre a distribuição geográfica central predominantemente homogênea do contraste fluoresceína. Uma outra forma de hiperfluorescência, a qual denominamos semiplacoide, onde o extravasamento do contraste apenas insinua uma área geográfica central, mas de forma mais rarefeita, com um aspecto mosqueado. Por fim, foi identificada uma terceira forma, a qual denominamos puntiforme, onde ocorre a distribuição pontilhada do contraste, provavelmente devido a um menor acometimento do EPR nessa forma. As figuras abaixo representam essas 3 formas de apresentação da uveíte sífilítica à AGF.

- Forma Placoide

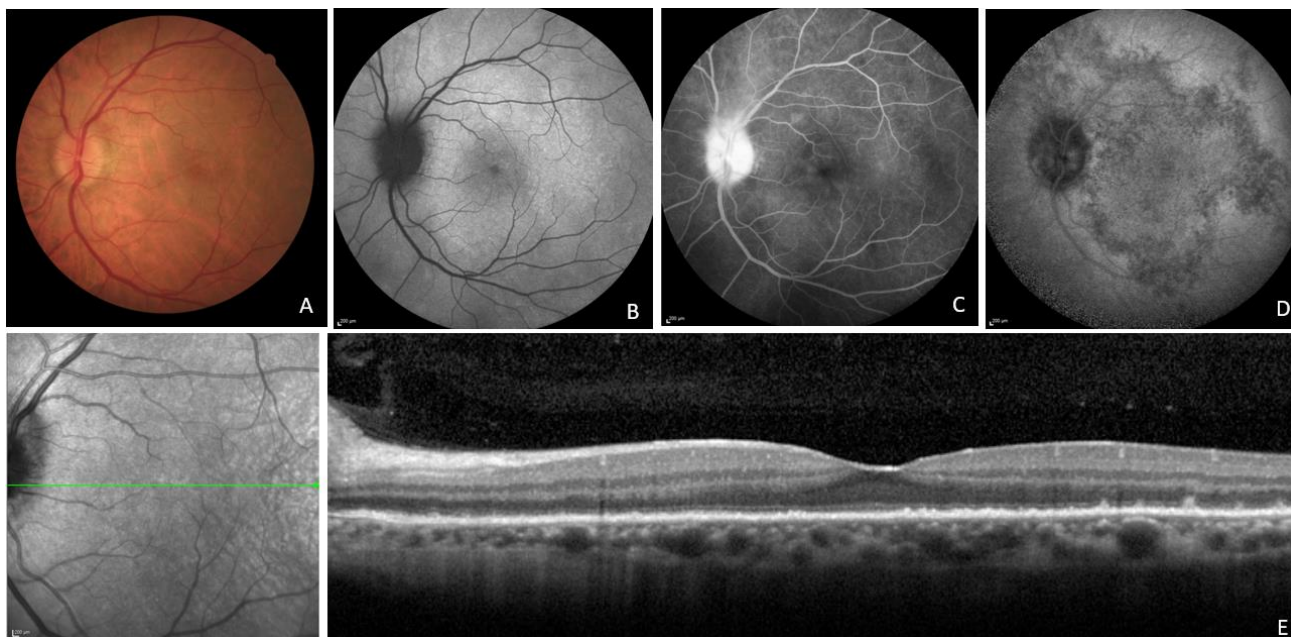


Legenda: A - Forma placóide com demarcação geográfica amarelada à retinografia. B - FAF com hipoautofluorescência central difusa, além de hipoautofluorescências e hiperautofluorescências pontilhadas (*punctatas*). C - Distribuição geográfica central predominantemente homogênea do contraste à AGF. D - ICG com hipocianescência geográfica central

correspondente. E - OCT onde se identifica infiltração subEPR, multinodularidade hiperreflectiva ao nível do EPR, interrupções em MLE e apagamento da zona elipsoide. F - OCT aos 9 meses após o tratamento, onde se identifica reconstrução da retina externa, concentração de material hiperreflectivo subEPR em região foveal e afinamento coroideano. Trata-se de paciente de 47 anos o qual apresentava à admissão hospitalar acuidade visual na tabela ETDRS com *pinhole*, neste olho, de 20/250 e à última aferição de 20/25.

Figura 10 – Forma placóide da uveíte sífilítica à AMI

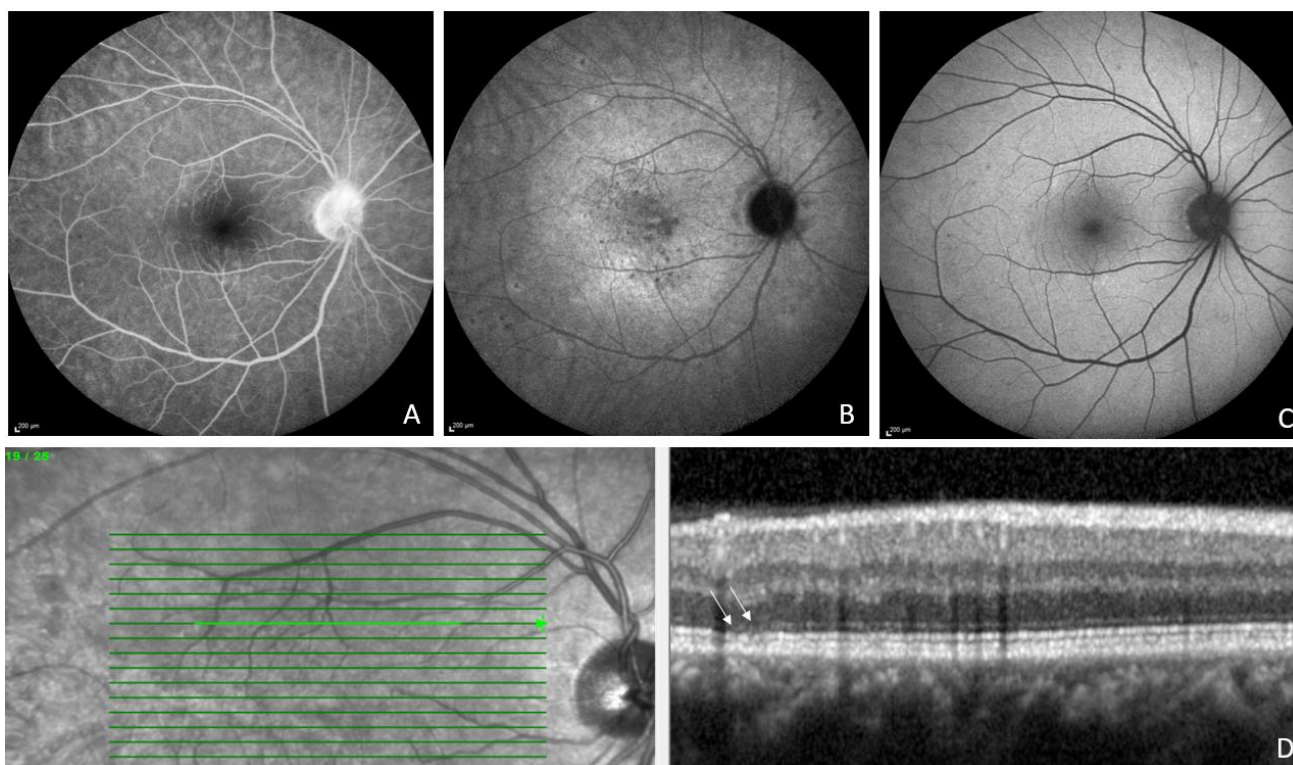
- Forma Semiplacóide



Legenda: A - Forma semiplacóide à retinografia, sendo possível identificar em região macular lesões pontilhadas (*punctatas*) brancoamareladas. B - FAF com hiperautofluorescência central difusa, além de hiperautofluorescências pontilhadas. C - AGF, com distribuição geográfica central do contraste de forma mais rarefeita quando comparada à forma placóide. D - ICG com hipocianescência geográfica central correspondente. E - OCT onde se identifica em retina externa multinodularidade hiperreflectiva e interrupções em zona elipsoide e em MLE.

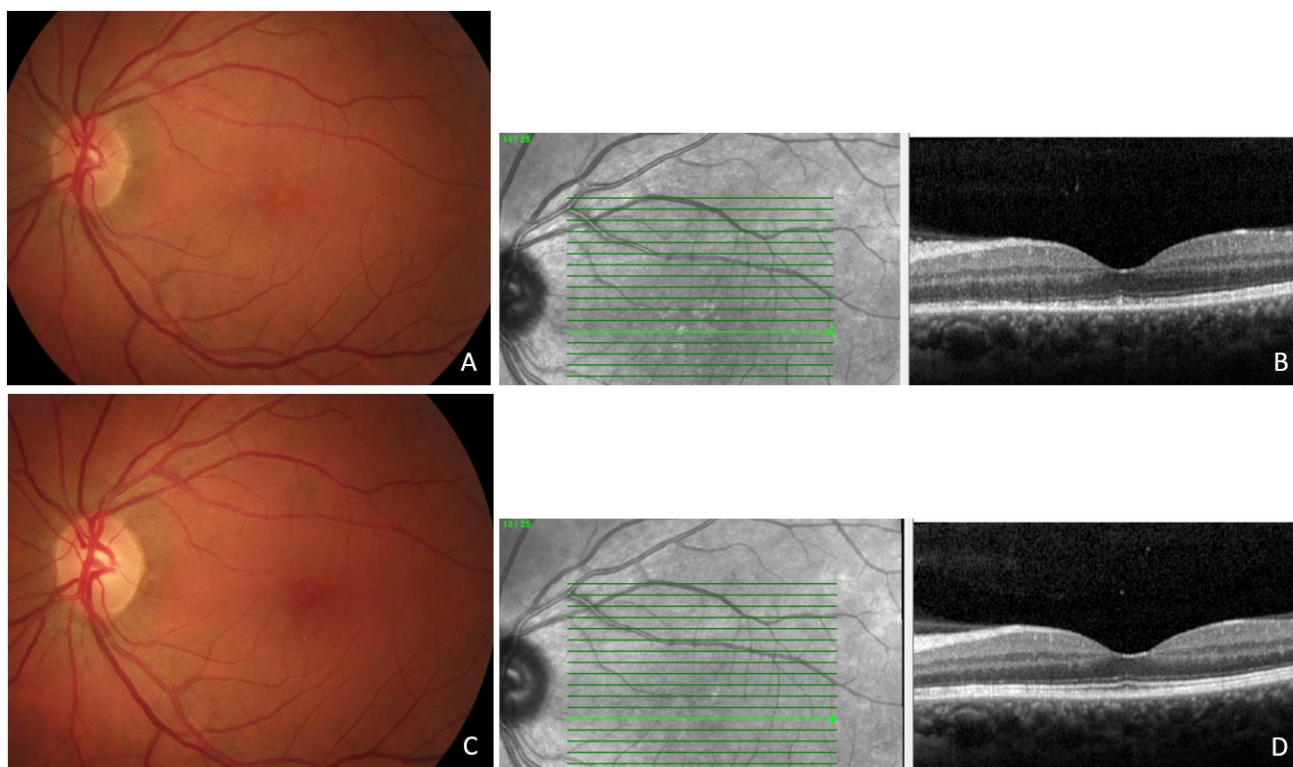
Figura 11 – Forma semiplacóide da uveíte sífilítica à AGF

- Forma Puntiforme



Legenda: A - Forma puntiforme à AGF, com distribuição central pontilhada (*punctata*) do contraste à AGF. B - ICG com hipocianescências pontilhadas centrais correspondentes. C - FAF com hipoautofluorescências pontilhadas centrais esparsas. D - OCT onde se identifica, em retina externa, interrupções em zona elipsoide e MLE íntegra.

Figura 12 - Forma puntiforme da uveíte sífilítica à AGF



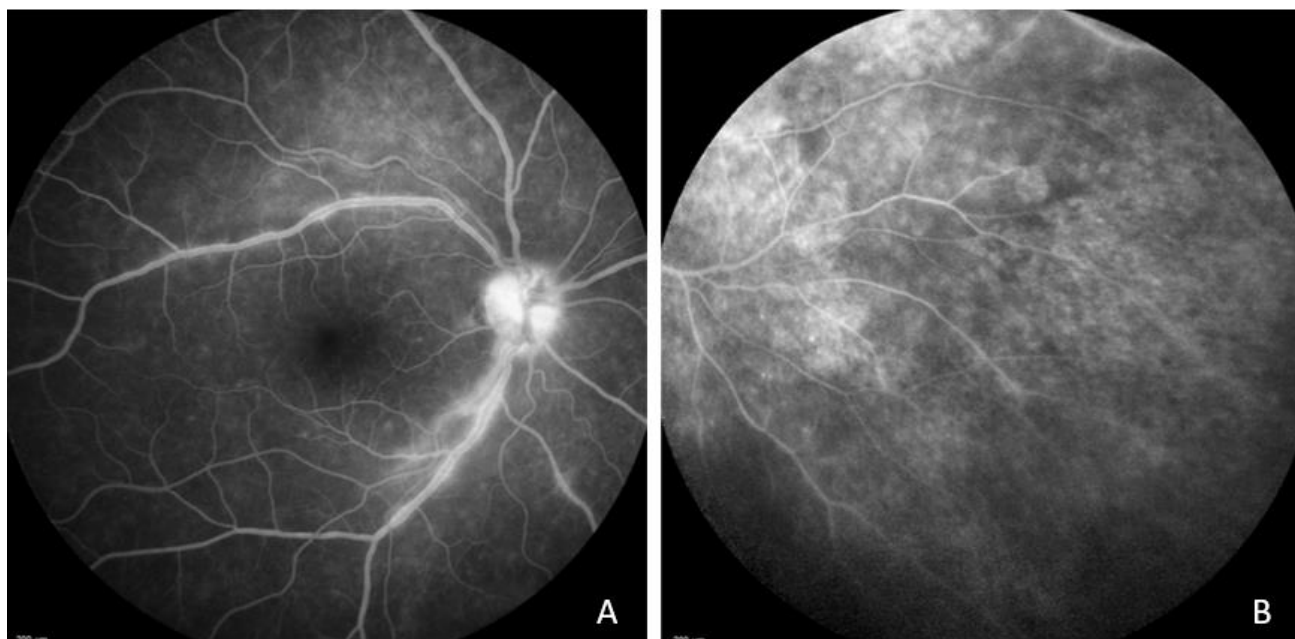
Legenda: A - Forma puntiforme à retinografia, com distribuição central de lesões pontilhadas (*punctatas*) brancoamareladas. B - OCT onde se identifica, em retina externa, interrupções em zona elipsoide e MLE e

hiperreflectividade multinodular. C e D: Imagens correspondentes 3 meses após o tratamento, sendo perceptível a diminuição das lesões em C e a reestruturação da retina externa em D.

Figura 13 - Forma puntiforme da uveíte sífilítica, antes e após o tratamento

ii. Inflamação vascular retiniana

Foi uma alteração frequente na amostra, tendo sido identificada nas seguintes apresentações: flebite não oclusiva, flebite oclusiva, arterite não oclusiva e arterite oclusiva.

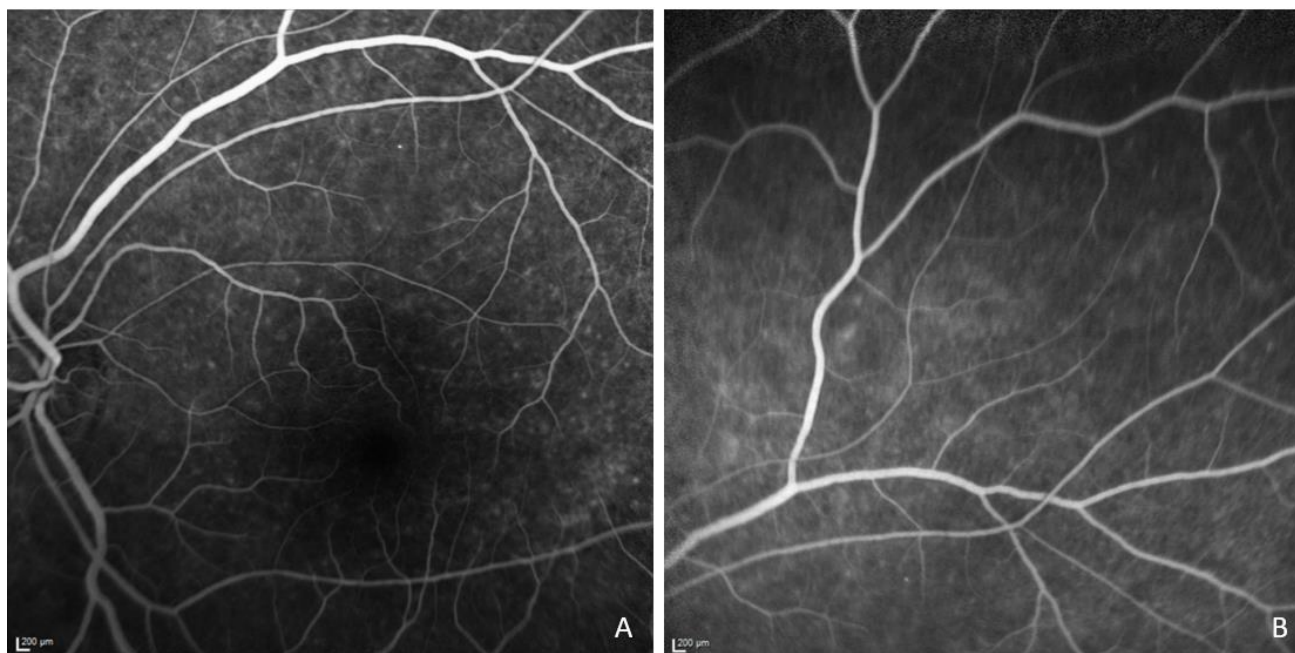


Legenda: A - Arterite e flebite não oclusivas à AGF; B - Arterite e flebite oclusivas à AGF.

Figura 14 – Inflamações vasculares retinianas à AGF

iii. Afinamento arterial central e/ou periférico

Não foi um parâmetro prevalente, mas foi evidente em alguns olhos o afinamento arterial quando comparados ao calibre dos vasos venosos. Não houve correlação entre tal parâmetro com idade ou doenças sistêmicas, como a HAS.



Legenda: Afinamento arterial à AGF em polo posterior (A) e em quadrante temporal superior (B). Percebe-se também, nas duas imagens, áreas sutis de vazamento microvascular.

Figura 15 – Afinamento arterial à AGF

iv. Anastomoses arteriovenosas

Também não foi um parâmetro prevalente, mas foi evidente em alguns olhos. Não houve correlação entre tal parâmetro com idade ou doenças sistêmicas, como o DM.

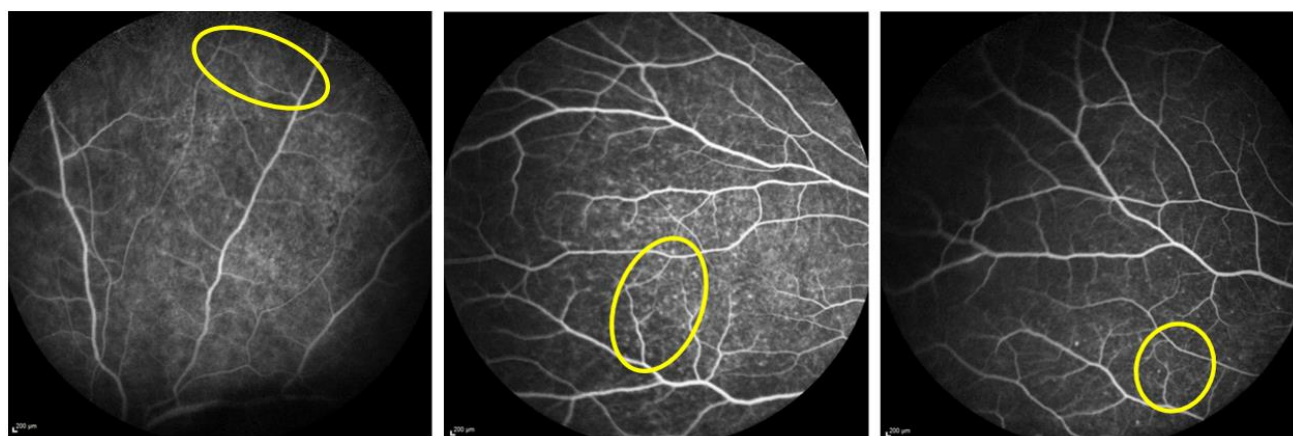
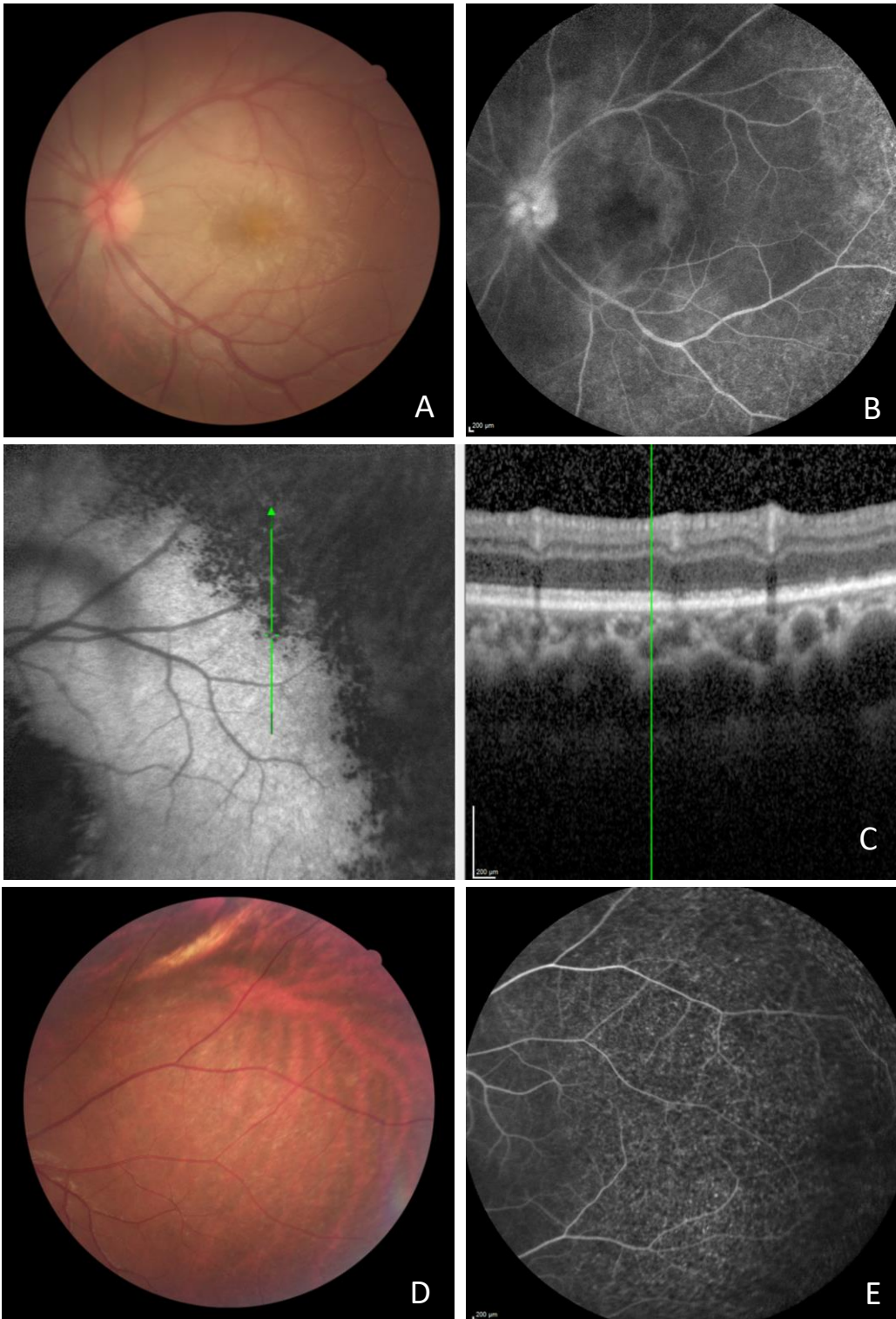


Figura 16 - Anastomoses arteriovenosas retinianas

v. Mosqueamento da retina

Identificado como um extravasamento da fluoresceína em retina com um aspecto mosqueado, contendo hipofluorescências e hiperfluorescências puntiformes difusamente distribuídas. Foi investigada sua relação com a inflamação vascular retiniana, com associação com a arterite oclusiva dentre todas as apresentações de inflamação vascular, sendo que 69% (25/36) dos olhos com mosqueamento apresentavam arterite oclusiva, tendo sido essa relação considerada estatisticamente significativa (Tabela 4). Nos olhos em que foi realizada *OCT* na região onde o mosqueamento esteve presente, houve área bem demarcada de acometimento da retina externa, onde se verificou interrupções em MLE e zona elipsoide, além de grânulos hiperreflectivos ao nível do EPR. Logo, sua identificação à AGF pode estar relacionada tanto à isquemia dos vasos retinianos quanto dos coroideanos, responsáveis pela vascularização da retina externa.



Legenda: A – Retinografia com lesão amarelada geográfica centra. Temporal I. B – AGF onde se identifica amputação vascular principalmente arterial temporal à mácula e mosqueamento da retina; C - Área correspondente à OCT com interrupções em MLE e zona elipsoide, além de grânulos hiperreflectivos em da retina externa. D- Retinografia aproximadamente 1 mês após o tratamento onde se identifica a amputação vascular e atrofia do EPR. E – Imagem em mesma topografia à AGF, com amputação vascular, principalmente arterial

Figura 17 – Mosqueamento retiniano

Tabela 4 - Associação do mosqueamento da retina com arterite em 56 olhos analisados à admissão hospitalar

Mosqueamento	Arterite			Total	Valor-p1
	Não	Não-oclusiva	Oclusiva		
Sim	7/36 (19)*	4/36 (12)	25/36 (69)**	36	<0,0001
Não	16/20 (80)**	0/20 (0)	4/20 (20)*	20	
Total	23	4	29	56	

Notas: ¹Teste Exato de Fisher; *Resíduo ajustado padronizado ≤ -1,96; **Resíduo ajustado padronizado ≥ +1,96.

Ao nível de significância de 0,05 houve associação. Para os pacientes que tiveram mosqueamento da retina, o percentual foi maior na arterite oclusiva e menor na ausência de arterite.

b) Agrupamento das formas de extravasamento do contraste em retina central

A AGF é um exame reconhecidamente polivalente no estudo das uveítes, fornecendo informações acerca de alterações no DO, nos vasos retinianos e nas camadas internas e externas da retina, centrais e periféricas. No intuito de se descobrir possíveis padrões de acometimento retiniano pela uveíte sífilítica, os olhos foram agrupados de acordo com o tipo de fluorescência central apresentado: placóide, semiplacóide ou puntiforme. Na tabela abaixo encontra-se o percentual de cada forma. Sua caracterização será realizada no **item 4.3**. Na tabela abaixo também podemos observar o percentual de olhos inviáveis para análise da fluorescência central devido a opacidade de meios, bem como as outras alterações identificadas à AGF nos olhos em que não houve o extravasamento do contraste em região central.

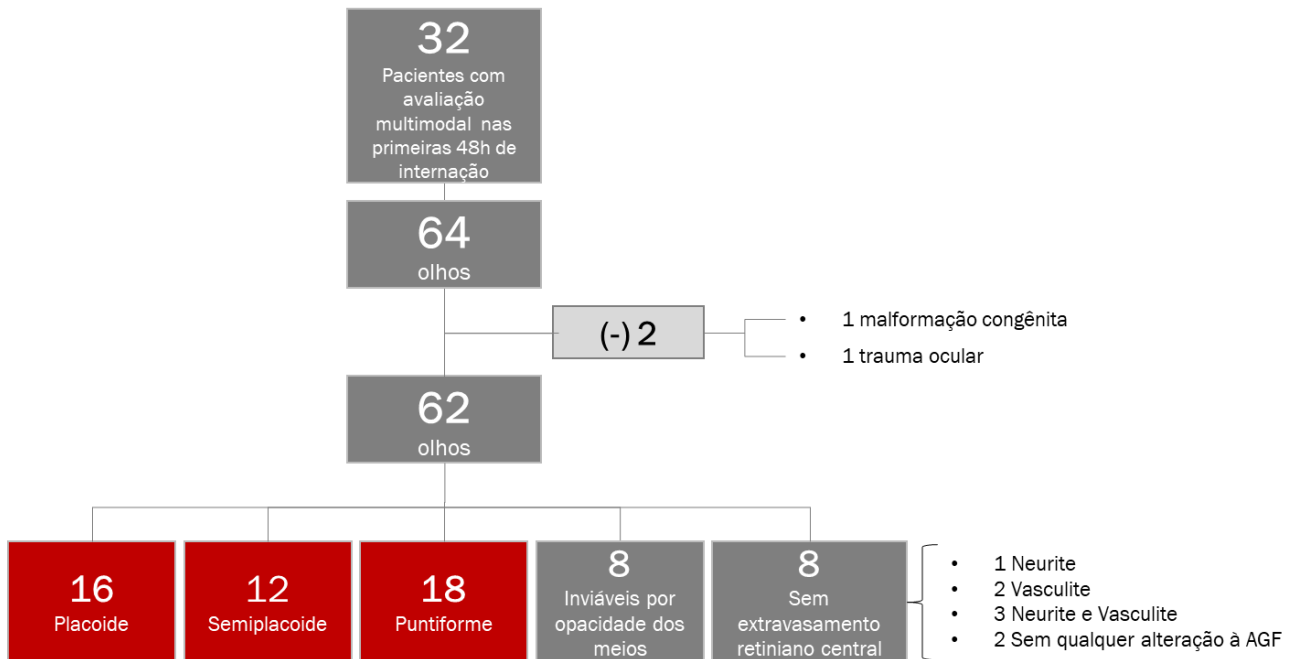


Figura 18 – Segmentação da amostra à AGF quanto ao padrão de extravasamento do contraste em região central da retina, bem como outras alterações identificadas quando não houve o extravasamento do contraste em tal região

Sobre os 8 olhos inviáveis, quando analisados quanto a alterações em região central à *OCT* e à *ICG* apresentaram o seguinte resultado. À *OCT*, 3 dos 8 permaneceram inviáveis e 5 dos 8 apresentaram alterações em retina externa centrais (hiperreflectividade multinodular a nível do EPR, interrupções na zona elipsoide e/ou interrupções na MLE). Quanto à *ICG*, 5 dos 8 permaneceram inviáveis e 3 dos 8 apresentaram alterações (em 2 hipocianescências pontilhadas e em 1 hipercianescência geográfica). Esses olhos inviáveis também foram seguidos e caracterizados à AGF após o tratamento, conforme constará no **item 5.5.2**.

Sobre os 8 olhos sem extravasamento de contraste em região central à AGF, eles também foram avaliados quanto a possíveis alterações em região central à *OCT* e à *ICG*. Analisando-se as alterações em retina externa centrais à *OCT*, apenas 1 dos 8 apresentou presença de hipernodularidade hiperreflectiva. Quanto à *ICG*, 6 dos 8 apresentaram hipocianescências pontilhadas à *ICG*.

Com os dados acima pode-se inferir que embora a AGF se mostre mais polivalente em fornecer informações sobre as formas de acometimento posterior da uveíte sífilítica, a *OCT* e a *ICG* parecem ser mais sensíveis em detectar alterações na área centralis em condições extremas (normais e inviáveis) à AGF.

Autofluorescência

À autofluorescência, 15% olhos (9/60) foram inviáveis para análise de qualquer parâmetro inflamatório devido a opacidade dos meios, tendo sido o exame que sofreu a maior interferência da opacidade dos meios para análise das alterações. Dos olhos passíveis de análise, 8% (4/51) não apresentaram qualquer alteração. Logo, também foi o exame menos sensível às alterações inflamatórias. Abaixo encontra-se a tabela com os achados ao exame:

Tabela 5 - Caracterização e frequência das alterações inflamatórias da amostra global à FAF, na admissão hospitalar

Alterações inflamatórias da amostra global à FAF, na admissão hospitalar	Alteração inflamatória / total de olhos analisados (n)	Percentual
Hiperautofluorescência geográfica central	11/51	21%
Hiperautofluorescências pontilhadas (<i>punctatas</i>) centrais	39/49	79%
Hipoautofluorescências pontilhadas (<i>punctatas</i>) centrais	41/49	84%
Hiperautofluorescências e hipoautofluorescências pontilhadas (<i>punctatas</i>) centrais concomitantes	36/49	73%

Tomografia de coerência óptica espectral

À tomografia de coerência óptica, 5% dos olhos (3/59) foram inviáveis para análise de qualquer parâmetro inflamatório devido a opacidade dos meios. Dos olhos passíveis de análise, não houve qualquer olho sem alteração. Abaixo encontra-se a tabela com as alterações encontradas:

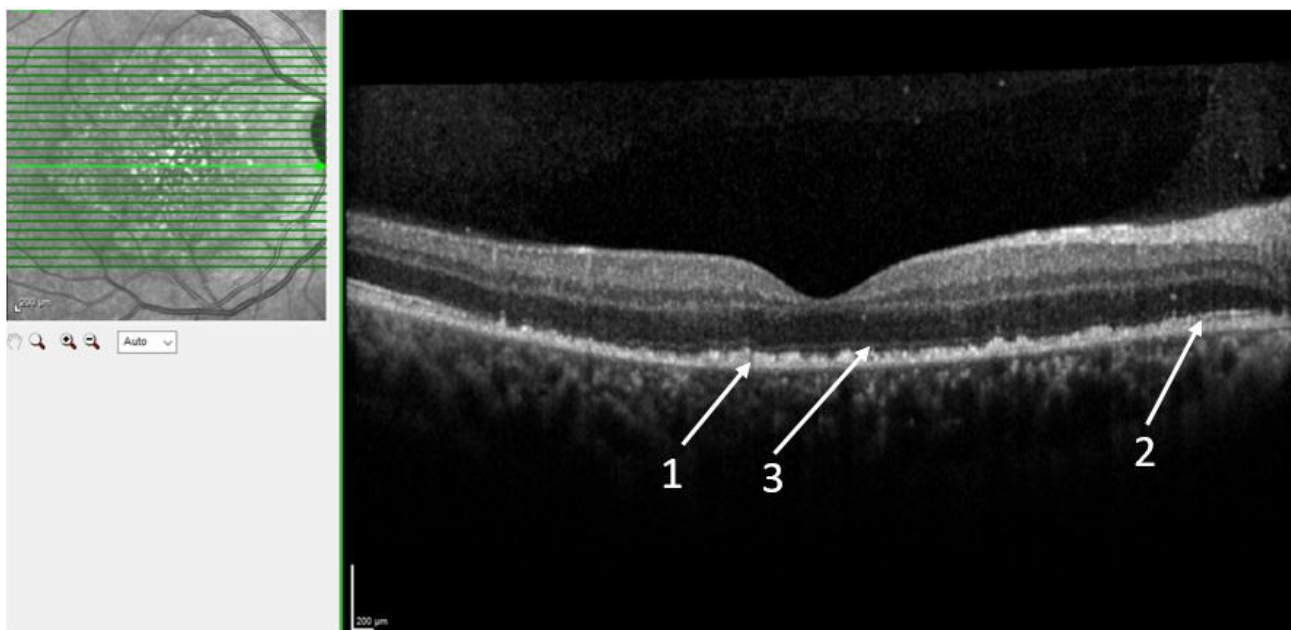
Tabela 6 - Caracterização e frequência das alterações inflamatórias da amostra global à OCT, na admissão hospitalar

OCT Alterações inflamatórias da amostra global à, na admissão hospitalar	Alteração inflamatória / total de olhos analisados (n)	Percentual
Hiperreflectividade multinodular no EPR	46/59	78%
Interrupções na zona elipsoide	51/59	86%
Interrupções na membrana limitante externa	42/58	72%
Pelo menos uma das alterações retinianas externas acima	53/59	90%
Fluido subfoveal	2/59	3%
Edema macular cistoide	5/59	8%
Afinamentos focais da retina interna	5/59	8%
Linhas hiperreflectivas epirretinianas	52/59	88%
Precipitados inflamatórios pré-retinianos	53/57	92%
Precipitados inflamatórios vítreos	57/57	100%

a) Figuras e informações referentes às alterações inflamatórias

Abaixo constam figuras referentes às alterações inflamatórias, bem como algumas informações daquelas identificadas no presente estudo:

i. Alterações em retina externa em região central

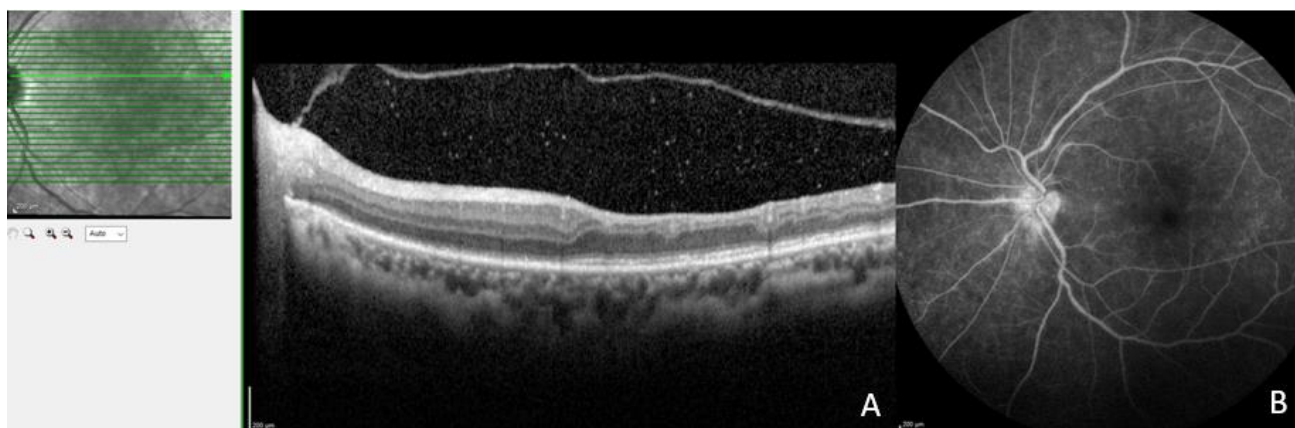


Legenda: 1 - Hiperreflectividade multinodular; 2 - Interrupções na zona elipsoide; 3 - Interrupções na membrana limitante externa.

Figura 19 – Alterações na retina externa identificadas à OCT

ii. Afinamentos focais da retina neurosensorial

Foi um parâmetro pouco prevalente, resultante da isquemia arterial na topografia do afinamento.

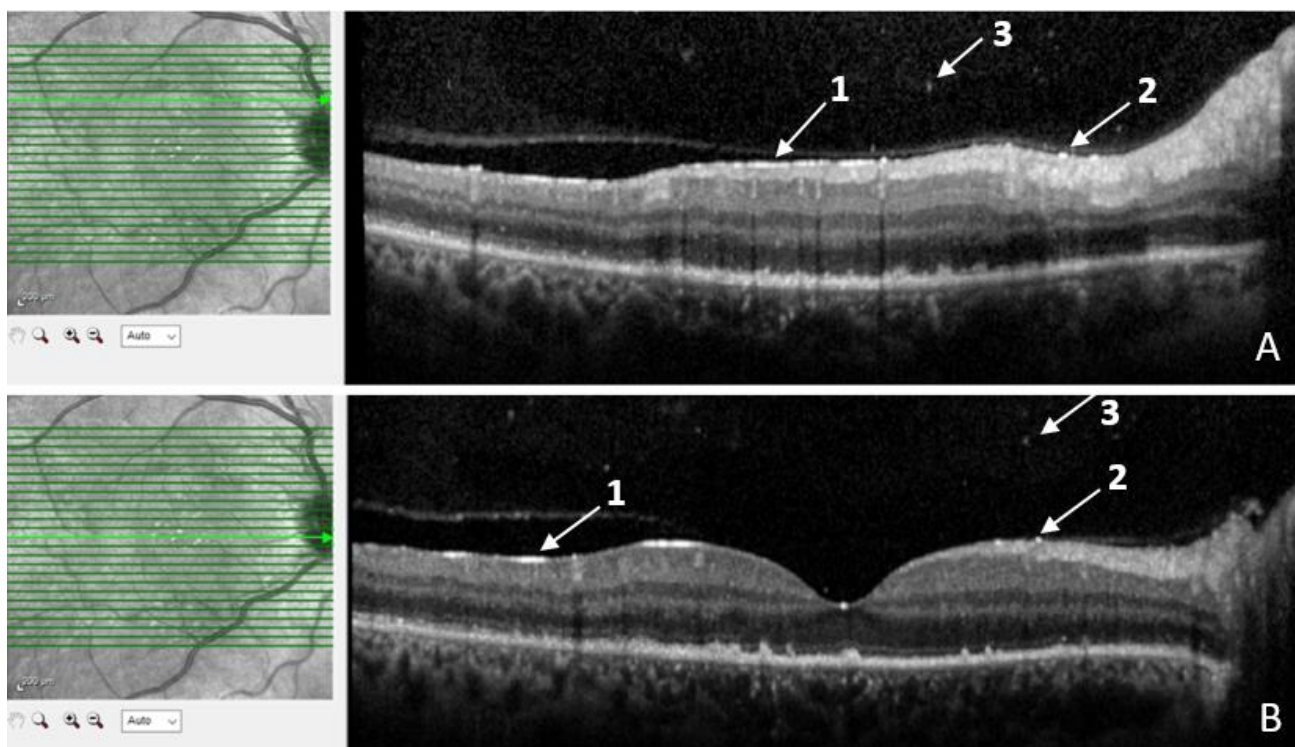


Legenda: A - Afinamento em retina interna superior e temporal à fóvea apresentado à OCT; B - AGF com afinamento arterial importante em topografia correspondente.

Figura 20 - Afinamentos focais da retina neurosensorial na região macular

iii. Linhas hiperreflectivas epirretinianas

Foram identificadas como linhas, geralmente descontínuas, na interface vítreo-retiniana e estiveram presentes em importante percentual da amostra analisada. Precipitados inflamatórios pré-retinianos, (em contato com a retina) e vítreos também foram frequentes.



Legenda: A e B - Cortes da OCT onde se identificam linhas hiperreflectivas epirretinianas (1), precipitados pré-retinianos (2) e precipitados vítreos (3), além do descolamento da hialoide posterior.

Figura 21 - Alterações na interface vítreo-retiniana

b) Parâmetros quantitativos analisados à OCT

Nessa análise, conforme especificado no **item 4.1.4**, estudaram-se os parâmetros quantitativos espessura coroideana subfoveal, espessura retiniana macular central e espessura da camada de fibras nervosas. Foram analisados olhos que tinham o exame sequencial completo (admissão hospitalar, alta hospitalar e retorno tardio), a fim de se obter informações mais fidedignas do comportamento da doença.

Seguem os resultados obtidos à admissão hospitalar:

- Espessura coroideana subfoveal: Foi analisada em 28 olhos e encontrava-se alterada, ou seja, acima de 350 micra, em 32% (9/28) da amostra. Apresentava média e mediana de 331 e 325 micra, respectivamente.
- Espessura retiniana macular: Foi analisada em 25 olhos e encontrava-se alterada, ou seja, acima de 290 micra, em 16% (4/25) da amostra. Apresentava média e mediana de 268 e 265 micra, respectivamente. Não houve nesse grupo olhos com presença de EMC.
- Espessura da CFN nasal: Foi analisada em 23 olhos e encontrava-se alterada, ou seja, menor que 72 micra, em 8% (2/23) da amostra. Apresentava média e mediana de 101 e 104 micra, respectivamente. Não houve grupo olhos com diagnóstico prévio de glaucoma.
- Espessura da CFN temporal: Foi analisada em 23 olhos e encontrava-se alterada, ou seja, menor que valores de referência individualizados do aparelho que variaram de 71 a 78 micra, em 17% da amostra (4/23). Apresentava média e mediana de 90 e 91 micra, respectivamente. Não houve no grupo olhos com diagnóstico prévio de glaucoma.

A evolução desses parâmetros inflamatórios, com o tratamento e ao o retorno tardio será analisada no **item 5.5.2**.

5.2 Fatores preditivos de pior inflamação ocular, à admissão hospitalar

Após a caracterização da amostra, foram investigadas as variáveis à admissão que poderiam estar relacionadas à pior inflamação ocular quando da apresentação da doença, usando-se como parâmetro olhos com pior acuidade visual nesse momento. O corte da acuidade visual foi estabelecido em 20/80 sendo os valores menores ou iguais a 20/80 considerados os mais inflamados. O corte nesse valor foi estudado novamente à alta hospitalar, quando se analisou a relação das variáveis à admissão hospitalar com pior prognóstico visual ao final do tratamento. O valor menor ou igual a 20/80 foi escolhido por ser considerado representativo da amostra à admissão (24/62 olhos) e à alta hospitalar (10/62 olhos).

Em negrito, nas tabelas, encontram-se as variáveis cujos testes mostrou haver significância estatística.

5.2.1 Dados demográficos

Tabela 7 - Variáveis demográficas possivelmente relacionadas à pior acuidade visual à admissão hospitalar, para os 62 olhos

Variáveis	Acuidade visual à admissão hospitalar		Valor-p
	>20/80	≤20/80	
Sexo n (%)			
Feminino	8/38 (21)	6/24 (25)	0,717 ¹
Masculino	30/38 (79)	18/24 (75)	
Idade			
Mediana; Mínimo; Máximo	42,0; 19,0; 68,0	45,0; 24,0; 68,0	0,963 ²
Média±Desvio-padrão	42,55±13,50	42,71±12,13	
Orientação sexual n (%)			
Heterossexual	21/33 (64)	10/18 (56)	0.696 ³
Homossexual	10/33 (30)	6/18 (33)	
Bissexual	2/33 (6)	2/18 (11)	

Notas: ¹Teste Qui-quadrado de Pearson assintótico; ²Teste T; ³Teste exato de Fisher com correção mid-p.

Ao nível de significância de 0,05 não houve diferença significativa das variáveis sociodemográficas em relação à acuidade visual (AV).

5.2.2 Dados laboratoriais e clínicos

Tabela 8 - Variáveis laboratoriais e clínicas à admissão hospitalar possivelmente relacionadas à pior acuidade visual nesse momento, para os 62 olhos

Variáveis	Acuidade visual à admissão hospitalar		Valor-p
	>20/80	≤20/80	
VDRL sérico reator	24/24(100)	38/38 (100)	-
Classificação VDRL sérico n (%)			
≥1:256	19/38 (50)	13/24 (54)	0,794 ¹
Classificação VDRL sérico n (%)			
≥1:512	10/38 (26)	3/24 (13)	0,193 ¹
Estágio da Sífilis n (%)			
Secundário	7/28 (25)	9/19 (47)	0,112 ¹
Latente	21/28 (75)	10/19 (53)	
HIV n (%) positivo	7/38 (18)	9/24 (38)	0,094 ¹

Notas: ¹Teste Qui-quadrado assintótico; ²Teste Exato de Fisher com correção mid-p.

Ao nível de significância de 0,05 não houve diferença significativa das variáveis laboratoriais e clínicas em relação à AV.

5.2.3 Dados da avaliação oftalmológica

Tabela 9 - Variáveis ao exame oftalmológico à admissão hospitalar possivelmente relacionadas à pior acuidade visual nesse momento, para os 62 olhos

Variáveis	Acuidade visual à admissão hospitalar		Valor-p
	>20/80	≤20/80	
Acuidade visual na alta n (%) >20/80 ≤20/80	36/38 (95) 2/38 (5)	16/24 (67) 8/24 (33)	0,001¹
Células inflamatórias na câmara anterior (CA) n (%)	10/38 * (26)	15/24** (63)	0,005²
Níveis de células inflamatórias na CA n (%) 0 ≤ 1+/4+ ≥2+/4+	28/38** (74) 5/38 (13) 5/38 (13)	9/24* (38) 7/24 (29) 8/24 (33)	0,018²
Haze vítreo n (%)	11/34 (32)	12/21 (57)	0,070 ²
Níveis de <i>haze</i> vítreo n (%) 0 ≤ 1+/4+ ≥2+/4+	23/34 (68) 11/34 (32) 0/34 (0)	9/21 (42) 6/21 (29) 6/21 (29)	0,003³
Edema do disco óptico n (%)	23/38 (60)	17/21 (81)	0,108 ²

Notas: ¹Teste Mc Nemar; ²Teste Qui-quadrado assintótico; ³Teste Exato de Fisher com correção mid-p; *Resíduo ajustado padronizado ≤-1,96; **Resíduo ajustado padronizado ≥+1,96.

Ao nível de significância de 0,05 conclui-se que as variáveis que tiveram diferença em relação à pior AV à admissão foram: Presença de células inflamatórias na CA (seu percentual foi maior na AV pior) e níveis de células inflamatórias na CA (o percentual de olhos sem células inflamatórias foi maior na melhor AV) e níveis de *haze* vítreo (em olhos com níveis mais altos do *haze* o percentual para AV pior foi maior),

O resultado comparativo do antes e depois da AV mostra que ela melhorou após a alta hospitalar.

5.2.4 Dados da AMI

Angiografia com indocianina verde

Tabela 10 - Tabela 2.4: Variáveis à ICG à admissão hospitalar possivelmente relacionadas à pior acuidade visual nesse momento, para os 62 olhos

Variáveis	Acuidade visual à admissão hospitalar		Valor-p
	>20/80	≤20/80	
Hipocianescência geográfica central n (%)	11/37 (30)	16/21 (76)	0,001¹
Dark dots n (%)	23/33 (70)	10/13 (77)	0,598 ²

Notas: ¹Teste Qui-quadrado de Pearson assintótico; ²Teste exato de Fisher com correção mid-p.

Conclui-se ao nível de 0,05 que a variável hipocianescência geográfica central teve diferença, isto é, sua proporção foi maior nos olhos com pior AV.

Angiografia fluoresceínica

Tabela 11 - Variáveis à AGF à admissão hospitalar possivelmente relacionadas à pior acuidade visual nesse momento, para os 62 olhos

Variáveis	Acuidade visual na admissão		Valor-p
	>20/80	≤20/80	
Extravasamento da fluoresceína no disco óptico n (%)	31/38 (82)	21/22 (95)	0,183 ¹
Forma placoide n (%)	4/38 (11)	12/24 (50)	0,001²
Forma semiplacoide n (%)	7/38 (18)	5/24 (21)	0,875 ¹
Forma puntiforme n (%)	17/38 (45)	1/24 (4)	0,001²
Inflamação vascular retiniana n (%)			0,180 ¹
Ausente	11/38 (29)	4/22 (18)	
Arterite	1/38 (3)	1/22 (5)	
Flebite	4/38 (10)	7/22 (32)	
Arterite e Flebite	22/38 (58)	10/22 (45)	
Arterite n (%)			0,849 ²
Qualquer arterite	23/38 (61)	11/19 (58)	
Tipo de Arterite n (%)			0,953 ¹
Arterite oclusiva	20/38 (53)	10/19 (52)	
Flebite n (%)			0,463 ²
Qualquer flebite	26/38 (68)	17/22 (77)	
Tipo de Flebite n (%)			0,693 ²
Flebite oclusiva	12/38 (31)	9/22 (41)	

Notas: ¹Teste Exato de Fisher com correção mid-p; ²Teste Qui-quadrado de Pearson assintótico.

Ao nível de significância de 0,05, as variáveis forma placoide (pacientes com placoide tiveram maior percentual de pior AV) e forma puntiforme (pacientes com forma puntiforme tiveram maior percentual de melhor AV) foram significativas.

Autofluorescência

Tabela 12 - Variáveis à FAF à admissão hospitalar possivelmente relacionadas à pior acuidade visual nesse momento, para os 62 olhos

Variáveis	Acuidade visual na admissão		Valor-p
	>20/80	≤20/80	
Hiperautofluorescência geográfica central n (%)	2/35 (6)	9/16 (56)	<0,0001¹

Notas: ¹Teste Exato de Fisher.

Ao nível de significância de 0,05 a variável hiperautofluorescência geográfica central apresentou diferença. Seu percentual foi maior para pior AV.

Tomografia de coerência óptica espectral

Tabela 13 - Variáveis à OCT à admissão hospitalar possivelmente relacionadas à pior acuidade visual nesse momento, para os 62 olhos

Variáveis	Acuidade visual na admissão		Valor-p
	>20/80	≤20/80	
Hiperreflectividade multinodular	25/38 (66)	21/21 (100)	0,001²
Interrupções na membrana limitante externa (MLE) n (%)	21/37 (57)	21/21 (100)	<0,0001¹
Edema macular cistoide n (%)	2/38 (5)	3/21 (14)	0,243 ²
Espessura coroideana subfoveal >350 micrômetros n (%)	10/38 (26)	12/24 (50)	0,058 ¹
Espessura retiniana macular >290 micrômetros n (%)	3/38 (8)	7/24 (29)	0,023²

Notas: ¹Teste Qui-quadrado de Pearson assintótico; ²Teste Exato de Fisher com correção mid-p.

Ao nível de significância de 0,05 as variáveis que tiveram diferença foram interrupções na MLE (olhos sem esse parâmetro tiveram maior percentual de melhor AV), classificação da espessura retiniana macular (em olhos com espessura >290 o percentual foi maior na pior AV e com espessura ≤290 o percentual foi maior na melhor AV) e hiperreflectividade multinodular (olhos sem esse parâmetro tiveram maior percentual de melhor AV).

Segue abaixo a análise da curva ROC, realizada para verificar se seria possível gerar pontos de corte das variáveis espessuras coroideana subfoveal e retiniana macular central para a amostra estudada.

Tabela 14 - Análise da Curva ROC das variáveis espessuras levando em conta a acuidade visual à admissão hospitalar dos 56 olhos para espessura coroideana subfoveal e 59 para espessura macular central*

Variáveis	Área da curva ROC AUC	IC95% AUC	Valor-p
Espessura coroideana subfoveal	0,556	0,392;0,720	0,494
Espessura macular central	0,378	0,210;0,547	0,125

*Corte da acuidade visual igual a 20/80

Ao nível de significância de 0,05, conclui-se que a área da curva ROC é 0,5 e não foi possível encontrar um ponto de corte para estas espessuras.

5.3 Comparações AMI x Avaliação oftalmológica

Abaixo encontram-se as contribuições da AMI quanto à investigação da lateralidade da uveíte sifilítica e sua classificação anatômica.

5.3.1 Lateralidade do acometimento da uveíte sifilítica

A lateralidade das queixas oculares informadas por 30 dos 32 pacientes participantes à admissão hospitalar foram comparadas com as alterações inflamatórias à avaliação oftalmológica e com as identificadas à AMI. Os dois pacientes excluídos foram aqueles que tiveram um de seus olhos não passíveis de análise. Conforme pode ser constatado no gráfico abaixo, a AMI se mostrou superior na identificação da lateralidade da uveíte sifilítica, revelando alterações subclínicas em 5 olhos de 5 pacientes:

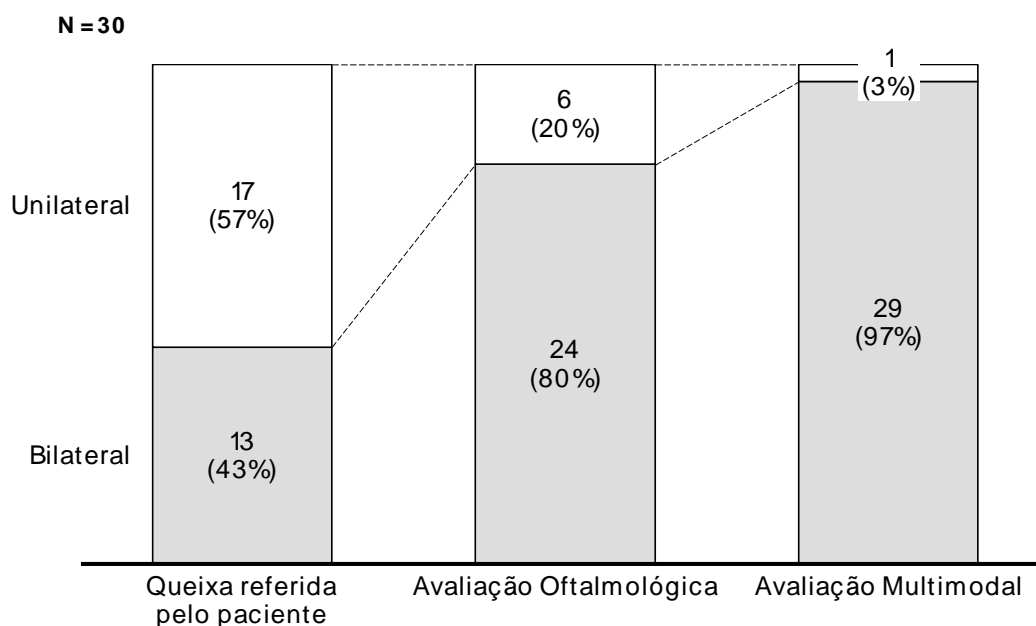


Gráfico 4 - Lateralidade da uveíte sífilítica à admissão hospitalar

5.3.2 Classificação anatômica

A classificação anatômica dos 62 olhos analisados à admissão hospitalar pela avaliação oftalmológica foi comparada com a da AMI. Conforme pode ser constatado no gráfico abaixo, a AMI se mostrou mais completa na identificação da localização anatômica da uveíte sífilítica, tendo melhorado a precisão do diagnóstico em 19% (11/57) da amostra:

Tabela 15 - Classificação anatômica da Uveíte Sífilítica à admissão hospitalar fornecida pela avaliação oftalmológica e pela AMI

Classificação anatômica pela Avaliação Oftalmológica	Classificação anatômica pela AMI	n
Anterior	Posterior	6
Anterior total	-	6
Posterior	Posterior	45
Posterior total	-	45
Panuveíte	Posterior, passível de ser panuveíte	3
	Inviável pela opacidade dos meios, passível de ser panuveíte	2
Panuveíte total	-	5
Exame normal	Posterior	5
	AMI sem alterações	1
Exame normal total	-	6
Total		62

5.4 Subgrupos identificados à AGF

A seguir, foi realizada a caracterização dos 3 grupos classificados à AGF quanto ao padrão de extravasamento da fluoresceína na retina externa central. Foram eles a forma placoide com 16 olhos, a forma semiplacoide com 12 olhos e a puntiforme com 18 olhos.

5.4.1 Dados demográficos

Tabela 16 - Comparação das variáveis demográficas entre os grupos para os 46 olhos

Variáveis	Placoide	Semiplacoide	Puntiforme	Valor-p
Sexo n (%)				
Feminino	1/16 (6)	4/12 (33)	3/18 (17)	0,190 ¹
Masculino	15/16 (94)	8/12 (67)	15/18 (83)	
Idade				
Mediana; Mínimo; Máximo	49,0; 24,0; 68,0	44,0; 20,0; 62,0	41,0; 20,0; 63,0	0,396 ²
Média±Desvio-padrão	47,75±11,49	42,67±14,34	42,22±12,31	
Cor de pele n (%)				
Branca	6 /14(42)	8/12(66)	10/16 (62)	0,805 ³
Parda	4/14 (29)	2/12 (17)	3/16 (19)	
Negra	4/14 (29)	2/12 (17)	3/16 (19)	
Orientação sexual n (%)				
Heterossexual	6/9 (67)	6/11 (55)	10/15 (67)	0,372 ³
Homossexual	3/9 (33)	2/11 (18)	4/15 (27)	
Bissexual	0 (0,0)	3/11 (27)	1/15 (6)	

Notas: ¹Teste exato de Fisher com correção mid-p; ²ANOVA; ³Teste Qui-quadrado de Pearson exato.

Ao nível de significância de 0,05 não houve diferença significativa das variáveis sociodemográficas entre os grupos.

5.4.2 Dados laboratoriais e clínicos

Tabela 17 - Comparação das variáveis laboratoriais e clínicas entre os grupos para os 46 olhos

Variáveis	Placoide	Semiplacoide	Puntiforme	Valor-p
VDRL sérico reator	16/16 (100)	12/12 (100)	18/18 (100)	-
VDRL sérico				
Mediana; Mínimo; Máximo	1:256; 1:64;	1:128; 1:64;	1:128; 1:32;	0,287 ¹
Média±desvio-padrão	1:1024 1:360±347	1:1024 1:240±277	1:4096 1:452±956	

Variáveis	Placoide	Semiplacoide	Puntiforme	Valor-p
Classificação VDRL sérico n (%) ≥1:256	10/16 (63)	4/12 (33)	6/18 (33)	0,164 ²
Punção líquórica n (%) Qualquer 1 dos exames alterados	14/16 (87)	10/12 (83)	15/18 (83)	0,939 ³
VDRL (Reator)	11/16 (69)	8/12 (67)	9/18 (50)	0,477 ²
Pleocitose (≥5 células/mm ³)	8/16 (50)	7/12 (58)	6/18 (33)	0,368 ²
Hiperproteinorraquia (>45mg/dL)	13/16 (81)	8/12 (67)	12/18 (67)	0,574 ³
Estágio da Sífilis n (%)				
Secundário	5/12 (42)	2/11 (18)	3/14 (21)	0,438 ³
Latente	7/12 (58)	9/11 (82)	11/14 (79)	
HIV n (%)	4/16 (25)	3/12 (25)	4/18 (22)	0,954 ³

Notas: ¹Teste Kruskal Wallis; ²Teste Qui-quadrado assintótico; ³Teste Exato de Fisher com correção mid-p.

Ao nível de significância de 0,05 não houve diferença significativa das variáveis laboratoriais e clínicas entre os grupos.

5.4.3 Dados da avaliação oftalmológica

Tabela 18 - Comparação das variáveis exames oftalmológicos entre os grupos para os 46 olhos

Variáveis	Placoide	Semiplacoide	Puntiforme	Valor-p
Duração dos sintomas (dias) Mediana; Mínimo; Máximo Média±desvio-padrão	30,0; 4,0; 90,0 30,8±28,0	14,0; 8,0; 90,0 23,1±22,7	21,0; 10,0; 365,0 69,7±111,8	0,376 ¹
Acuidade visual na admissão - <i>ETDRS</i> Mediana; Mínimo; Máximo Média±desvio-padrão	20/160; 20/32; 20/800 210,5±218,4	20/40; 20/20; 20/200 66,0±58,2	20/20; 20/20; 20/100 29,3±19,2	<0,0001 ¹
Acuidade visual na admissão n (%) >20/80 ≤20/80	4/16 (25)* 12/16 (75)**	7/12 (58) 5/12 (42)	17/18 (94)** 1/18 (6)*	<0,0001 ²
Acuidade visual na alta - <i>ETDRS</i> Mediana; Mínimo; Máximo Média±desvio-padrão	20/40; 20/20; 20/200 57,7±48,9	20/25; 20/20; 20/200 56,2±62,6	20/20; 20/20; 20/30 21,1±2,7	<0,0001 ¹

Variáveis	Placoide	Semiplacoide	Puntiforme	Valor-p
Acuidade visual na alta n (%) >20/80 ≤20/80	12/16 (75) 4/16 (25)	9/12 (75) 3/12 (25)	18/18 (100) ** 0/18 (0) *	0,042³
Pressão intraocular Mediana; Mínimo; Máximo Média±desvio-padrão	12; 5; 20 12,67±3,77	10; 8; 14 10,17±1,75	13; 9; 18 13,29±2,64	0,019 ⁴
Células inflamatórias na câmara anterior (CA) n (%)	13/16 (81)**	1/12 (8)*	2/18 (11)*	<0,0001²
Níveis de células inflamatórias na CA n (%) 0 ≤ 1+/4+ 2+/4+ ≥3+/4+	3/16 (19)* 8/16 (50)** 4/16 (25)** 1/16 (6)	11/12 (92)** 1/12 (8) 0/12 (0) 0/12 (0)	16/18 (89)** 2/18 (11) 0/18 (0) 0/18 (0)	<0,0001³
Sinéquia posterior n (%)	2/16 (12)	0/12 (0)	1/18 (6)	0,539 ³
Haze vítreo n (%)	6/12 (50)	3/11 (27)	5/16 (31)	0,531 ²
Níveis de <i>haze</i> vítreo n (%) 0 ≤ 1+/4+ 2+/4+ ≥3+/4+	6/12 (50) 4/12 (33) 2/12 (17) 0/12 (0)	8/11 (73) 3/11 (27) 0/11 (0) 0/11 (0)	11/16 (69) 5/16 (31) 0/16 (0) 0/16 (0)	0,437 ³
Edema do disco óptico n (%)	8/15 (53,3)	9/12 (75,0)	14/18 (78)	0,319 ³
Embainhamento vascular n (%)	0/15 (0)	2/12 (17)	3/18 (17)	0,217 ³

Notas: ¹Teste Kruskal Wallis; ²Teste Qui-quadrado assintótico; ³Teste exato de Fisher com correção mid-p; ⁴ANOVA; *Resíduo ajustado padronizado ≤-1,96; **Resíduo ajustado padronizado ≥+1,96.

A acuidade visual à admissão e à alta foi pior no grupo placoide e melhor no puntiforme. A presença das células inflamatórias foi maior no placoide e menores no semiplacoide e no puntiforme. Para a variável pressão intraocular conclui-se que a diferença se encontra entre semiplacoide x puntiforme.

5.4.4 Dados da AMI

Abaixo encontram-se as tabelas com a descrição de alterações supostamente relacionadas ao quadro inflamatório dos grupos para cada exame da AMI.

Angiografia com indocianina verde

Tabela 19 - Comparação das variáveis à ICG, entre os grupos para os 46 olhos

Variáveis	Placoide	Semiplacoide	Puntiforme	Valor-p
Hipocianescência geográfica central n (%)	16/16 (100)*	10/10 (100)*	1/18 (6)*	<0,0001¹

Variáveis	Placoide	Semiplacoide	Puntiforme	Valor-p
Hipocianescências pontilhadas (<i>punctatas</i>) em fase intermediária n (%)	14/15 (93)	12/12 (100)	13/18 (72)	0,076 ¹
<i>Dark dots</i> em fase intermediária n (%)	11/12 (92)	9/11 (82)	8/15 (53)	0,078 ¹
<i>Fuzzy vessels</i> n (%)	14/15 (93)	10/12 (83)	11/18 (61)	0,087 ¹
Retificação e afinamento dos médios/grandes vasos coroideanos n (%)	4/14 (29)	2/11 (18)	6/18 (33)	0,734 ¹

Notas: ¹Teste exato de Fisher com correção mid-p *Resíduo ajustado padronizado $\leq -1,96$; **Resíduo ajustado padronizado $\geq +1,96$.

Conclui-se ao nível de 0,05 que a variável hipocianescência geográfica central apresentou diferença entre os grupos, sendo que os percentuais desse parâmetro foram maiores nos grupos placoide e semiplacoide e menor no puntiforme.

Angiografia fluoresceínica

Tabela 20 - Comparação das variáveis à AGF, entre os grupos para os 46 olhos

Variáveis	Placóide	Semiplacóide	Puntiforme	Valor-p
Hipofluorescências móveis por opacidade dos meios n (%)	9/16 (56)**	4/12 (33)	2/18 (11)*	0,020¹
Extravasamento da fluoresceína no disco óptico n (%)	15/16 (94)	12/12 (100)	14/18 (78)	0,177 ²
Inflamação vascular retiniana n (%)				0,526 ²
Ausente	5/16 (31)	1/12 (8)	6/18 (33)	
Arterite	1/16 (6)	0/12 (0)	0/18 (0)	
Flebite	2/16 (13)	3/12 (25)	2/18 (11)	
Arterite e Flebite	8/16 (50)	8/12 (67)	10/18 (56)	
Arterite n (%)				0,831 ¹
Qualquer arterite	9/15 (60)	8/12 (67)	10/18 (56)	
Tipo de Arterite n (%)				0,630 ²
Arterite oclusiva	9/15 (60)	6/12 (50)	9/18 (50)	
Flebite n (%)				0,218 ²
Qualquer flebite	10/16 (62)	11/12 (92)	12/18 (67)	
Tipo de Flebite n (%)				0,001²
Flebite oclusiva	9/16 (56)**	1/12 (8)*	6/18 (33,3)	
Afinamento arterial central e/ou periférico n (%)	10/16 (62,5)	9/12 (75)	10/18 (56)	0,557 ¹
Mosqueamento da retina n (%)	9/14 (64)	10/12 (83)	14/18 (78)	0,566 ²
Anastomoses arteriovenosas n (%)	2/12 (17)	5/12 (42)	5/18 (28)	0,351 ²

Notas: ¹Teste Qui-quadrado de Pearson assintótico; ²Teste Exato de Fisher com correção mid-p; *Resíduo ajustado padronizado $\leq -1,96$; **Resíduo ajustado padronizado $\geq +1,96$.

Ao nível de significância de 0,05 as variáveis que tiveram diferença entre os grupos foram hipofluorescências móveis por opacidade dos meios (a presença desse parâmetro foi maior na placóide e menor na puntiforme) e tipo de flebite (não oclusiva foi maior na semiplacóide e menor na placóide e a oclusiva foi maior na placóide e menor na semiplacóide).

Autofluorescência

Tabela 21 - Comparação das variáveis à FAF, entre os grupos para os 46 olhos

Variáveis	Placóide	Semiplacóide	Puntiforme	Valor-p
Hipoautofluorescências pontilhadas (<i>punctatas</i>) centrais n (%)	12/12 (100)	10/11 (91)	15/18 (83)	0,313 ¹
Hiperautofluorescências pontilhadas (<i>punctatas</i>) centrais n (%)	10/12 (83)	9/11 (82)	16/18 (89)	0,806 ¹
Hiperautofluorescência geográfica central n (%)	9/14 (64)**	2/11 (18)	0/18 (0)*	<0,0001 ¹

Notas: ¹Teste Exato de Fisher com correção mid-p; *Resíduo ajustado padronizado $\leq -1,96$; **Resíduo ajustado padronizado $\geq +1,96$.

Ao nível de significância de 0,05 somente a variável hiperautofluorescência geográfica central teve diferença entre os grupos, sendo a presença maior para placóide e menor para puntiforme.

Tomografia de coerência óptica espectral

Tabela 22 - Comparação das variáveis à OCT, entre os grupos para os 46 olhos

Variáveis	Placóide	Semiplacóide	Puntiforme	Valor-p
Hiperreflectividade multinodular no EPR n (%)	16/16 (100)**	12/12 (100)	11/18 (61)*	0,001 ¹
Interrupções na zona elipsoide n (%)	16/16 (100)	12/12 (100)	18/18 (100)	-
Interrupções na membrana limitante externa (MLE) n (%)	16/16 (100)**	11/11 (100)	10/18 (56)*	<0,0001 ¹
Fluido subfoveal n (%)	1/16 (6)	0/12 (0)	0/18 (0)	0,434 ¹
Edema macular cistoide n (%)	3/16 (19)	2/12 (17)	0/18 (0)	0,146 ¹
Afinamentos focais da retina interna n (%)	2/16 (12,5)	0/12 (0)	1/18 (6)	0,539 ¹

Variáveis	Placóide	Semiplacóide	Puntiforme	Valor-p
Linhas hiperreflectivas epirretinianas n (%)	13/16 (81)	10/12 (83)	18/18 (100)	0,146 ¹
Precipitados inflamatórios vítreos e/ou epirretinianos n (%)	14/14 (100)	12/12 (100)	18/18 (100)	-
Espessura coroideana subfoveal (micrômetros) Mediana; Mínimo; Máximo Média±desvio-padrão	336; 242; 428 336,27±62,10	333; 223; 459 331,00±76,12	328; 204; 614 349,59±111,82	0,838 ³
Classificação da espessura coroideana subfoveal >350 micrômetros n (%)	7/16 (44)	3/12 (25)	7/18 (39)	0,582 ²
Espessura retiniana macular (micrômetros) Mediana; Mínimo; Máximo Média±desvio-padrão	263,5; 225,0; 627,0 291,31±94,55	260,0; 240,0; 290,0 264,50±19,01	261,0; 237,0; 306,0 264,00±17,01	0,913 ⁴
Classificação da espessura retiniana macular >290 micrômetros n (%)	5/16 (31)**	0/12 (0)	1/18 (6)	0,034¹

Notas: ¹Teste Exato de Fisher com correção mid-p; ²Teste Qui-quadrado de Pearson assintótico; ³ANOVA; ⁴Teste Kruskal Wallis; *Resíduo ajustado padronizado $\leq -1,96$; **Resíduo ajustado padronizado $\geq +1,96$.

As variáveis que tiveram diferenças entre os grupos foram hiperreflectividade multinodular (sua presença foi maior no grupo placóide e menor no puntiforme), interrupções na MLE (sua presença foi maior no grupo placóide e menor no puntiforme) e classificação da espessura retiniana macular (quando >290 micrômetros o percentual foi maior no placóide e quando ≤ 290 foi menor no placóide) ao nível de significância de 0,05.

5.5 Caracterização da amostra à alta hospitalar e ao retorno tardio

Todos os 32 pacientes do estudo permaneceram internados até o final do tratamento. Desses, 24 receberam tratamento com penicilina cristalina e 8 com ceftriaxona. A prednisona foi iniciada após 72 h em 100% dos pacientes em que esse dado foi fornecido no prontuário (31/31), com dose que variou de 40 a 80 mg. Em um paciente essa informação não constava no prontuário. O tratamento foi efetuado por 14 dias em 81% dos pacientes (26/32) e por 21 dias em 19% dos pacientes (6/32). Após alta hospitalar, em 75% dos pacientes (24/32) foi obtida a informação de que receberam uma complementação com penicilina benzatina em 3 doses semanais consecutivas de 2,4 milhões de UI por via intramuscular.

Em geral, as alterações inflamatórias apresentaram evolução favorável com o tratamento. Houve tendência de sua resolução ou pelo menos melhora que continuou a acontecer com o tempo,

conforme se confirmou com os dados do retorno tardio. Esse retorno variou de 3 a 12 meses, com média e mediana respectivamente de 6 e 5 meses. Compareceram à consulta oftalmológica de retorno 24 pacientes, e o número de pacientes ou de olhos submetidos à avaliação oftalmológica e aos exames laboratoriais e de imagem será detalhado em cada análise.

5.5.1 Dados da avaliação oftalmológica e laboratoriais

A acuidade visual na tabela *ETDRS* com *pinhole*, que foi aferida em 62 olhos na admissão hospitalar, foi realizada em 62 olhos na alta hospitalar e 47 olhos no retorno tardio. Houve melhora da acuidade visual com o tratamento e com o transcorrer do tempo até o retorno. À admissão, variou de 20/20 a MM (mediana= 20/40), na alta de 20/20 a 20/400 (mediana=20/25) e no retorno de 20/20 a MM (mediana=20/20).

A pressão intraocular medida em mmHg, que à admissão hospitalar apresentava variação de 5 a 20 mmHg, média e mediana de 12 mmHg (n=59), se manteve com aferições dentro da normalidade à alta (média de 14 e mediana de 13; n=47) e ao retorno tardio (média de 13 e mediana de 12; n=45). Durante a internação, houve apenas um paciente com aumento da PIO no olho em que apresentava uveíte sífilítica, tendo sido medicado com colírio hipotensor. No retorno tardio já se encontrava com a PIO normalizada, sem colírio hipotensor.

As células inflamatórias na câmara anterior apresentaram melhora gradativa. À admissão hospitalar estavam presentes em 61% (38/62) dos olhos, à alta em 23% (14/62) e ao retorno não estavam mais presentes. Quanto à gradação, à admissão havia 16% da amostra com celularidade $\geq 3+/4+$. Já na alta esse percentual foi de 0%. Mesma tendência de melhora foi observada quando se analisou o *haze* vítreo. À admissão hospitalar estava presente em 42% (26/62) da amostra, à alta em 19% (12/62) e ao retorno em 7% (3/43). Quanto à gradação, à admissão havia 17% da amostra com *haze* vítreo $\geq 3+/4+$. Já na alta e no retorno esse percentual foi de 0%.

Sobre o edema do disco óptico, foi identificado em 68% dos olhos à admissão (40/59), em 56% (34/61) à alta, e em 4% (2/46) ao retorno tardio.

Outra alteração identificada no fundo de olho, o embainhamento vascular, foi identificado em 11% dos olhos à admissão (6/57), em 8% (5/60) à alta, e não esteve presente no retorno.

Quanto aos exames laboratoriais, seguem os dados do VDRL sérico e da punção líquórica, realizados com intervalo de tempo que variou de 3 a 6 meses a partir da internação. O VDRL, à admissão hospitalar havia sido feito em todos os pacientes (N=32) e apresentava variação de 1/32 a 1/4096 (mediana de 1/256). Ao retorno, foi realizado em 22 pacientes, com variação de 1/4 a 1/256 e mediana de 1/32. Já a punção líquórica, apresentava-se alterada em 84% dos pacientes na admissão (27/32), levando-se em consideração pelo menos 1 dos 3 parâmetros analisados. O VDRL

era positivo em 63% (20/32) com mediana de $\frac{1}{4}$ (variação de $\frac{1}{2}$ a $\frac{1}{32}$), a pleocitose foi identificada em 50% dos pacientes (16/32) e hiperproteínoorraquia em 69% (22/32). Ao retorno, a punção líquórica foi repetida em 30% da amostra considerada alterada à admissão (8/27). Dos 8 pacientes que realizaram nova punção, pelo menos 1 parâmetro foi alterado em 63% (5/8). O VDRL foi positivo em um (13%) com valor de $\frac{1}{2}$ (à admissão o título era de 1/16), a pleocitose não foi identificada em qualquer paciente e a hiperproteínoorraquia esteve presente em 63% (5/8).

5.5.2 Dados da AMI

Assim como houve melhora dos parâmetros da avaliação oftalmológica e dos exames laboratoriais, mesma tendência ocorreu na AMI. Conforme informado no **item 4.1**, foram realizados todos os exames da AMI à alta hospitalar, e a OCT e a FAF ao retorno tardio, sendo que nesse momento houve participação de 20 pacientes para realização da OCT e 19 para a FAF.

Angiografia com indocianina verde

Os exames inviáveis à ICG, que à admissão representavam 5% dos olhos (3/59), à alta hospitalar representavam 0% (0/51).

Houve diminuição do percentual global das hipocianescências, com valores na admissão de 96% (54/56) reduzindo na alta hospitalar para 90% (43/48). As pontilhadas reduziram de 93% (52/56) para 88% (42/48). Os *dark dots* de 72% (33/46) para 60% (26/43) e a hipocianescência geográfica de 47% (27/58) para 29% (14/49).

Quanto à hipercianescência geográfica, também acompanhou a tendência de redução, reduzindo de 3% (2/59) para 0% (0/48).

Quanto às alterações vasculares, houve tendência de permanecerem à alta da mesma forma como se apresentaram à admissão. Os *fuzzy vessels*, que estavam presentes em 69% (38/55) à admissão, à alta representavam 70% (34/48) da amostra analisada. Já a retificação e afinamento dos médios/grandes vasos coroideanos, identificadas em 27% (14/51) dos olhos à admissão, à alta representavam 32% (15/46) da amostra analisada.

Angiografia fluoresceínica

Os exames inviáveis à AGF, que à admissão representavam 3% (2/62) dos olhos, à alta hospitalar representavam 0% (0/62).

Houve redução da frequência das hipofluorescências pontilhadas centrais e periféricas. À admissão, estavam presentes em 71% (39/55) da amostra e diminuíram para 67% (38/57) à alta hospitalar.

Quanto às hiperfluorescências, as pontilhadas mudaram de 85% (47/55) à admissão para 86% (50/58) à alta, e a hiperfluorescência geográfica reduziram de 22% (12/55) para 17% (10/60).

Sobre o extravasamento da fluoresceína no DO, presente em 86% da amostra à admissão (52/60), ainda estava presente em importante percentual dos olhos à alta hospitalar, 83% (50/60). Porém, foi percebida uma diminuição de intensidade do extravasamento em 90% (45/50) da amostra em que tal parâmetro esteve presente.

Quanto às alterações vasculares retinianas, assim como aconteceu com a vascularização coroideana, detalhada no exame de *ICG*, tiveram uma tendência de permanecerem à alta da forma como se apresentaram à admissão. A inflamação vascular retiniana, presente em 75% dos olhos analisados à admissão (45/60), foi identificada em 73% (44/60) quando da alta hospitalar. Outras alterações como o mosqueamento de retina e formação de anastomoses arteriovenosas também não apresentaram redução. O mosqueamento de retina, presente em 64% dos olhos à admissão (36/56), foi identificado em 71% (43/60) à alta. As anastomoses arteriovenosas, presentes em 25% dos olhos à admissão (13/51), foram identificadas em 27% (15/55) à alta hospitalar.

Sobre os 8 olhos inviáveis quanto à classificação nas formas plaçoide, semiplaçoide e puntiforme à admissão, no momento da alta, 4 deles estavam compatíveis com a forma puntiforme, 1 com a semiplaçoide e em 3 tal análise não foi possível (1 permanecia com intensa opacidade vítrea e em 2 havia importante vasculite arterial e venosa na região central).

Autofluorescência

Os exames inviáveis à *FAF*, que à admissão representavam 15% (9/60) da amostra, à alta hospitalar representavam 5% (3/55) e ao retorno tardio permaneciam 5% (2/35).

À *FAF*, foi verificada redução da frequência das hiperautofluorescências e das hipoautofluorescências durante e após o tratamento. A hiperautofluorescência geográfica, que à admissão apresentava o percentual de 21% (11/51) diminuiu para 16% (9/55) à alta e zerou no retorno tardio. As hiperautofluorescências e hipoautofluorescências pontilhadas concomitantes, presentes em 73% (36/49) à admissão, reduziram para 67% (37/55) à alta hospitalar e para 56% (20/36) ao retorno tardio.

Tomografia de coerência óptica espectral

Sobre a *OCT*, os exames inviáveis, que à admissão representavam 5% dos olhos (3/59), à alta hospitalar representavam 0% (0/60) e ao retorno tardio 3% (1/39). O olho que foi inviável para análise à *OCT* ao retorno apresentava opacidade dos meios devido a hemorragia vítrea. À AGF da alta, apresentava importante inflamação vascular oclusiva, arterial e venosa. A AGF da admissão foi inviável para qualquer análise.

Quanto às alterações na retina externa em região central, foi verificada redução da frequência da hiperreflectividade multinodular no *EPR*, interrupções na zona elipsoide e interrupções na *MLE* durante e após o tratamento. A hiperreflectividade multinodular no *EPR*, que à admissão apresentava

o percentual de 78% (46/59) diminuiu para 72% (43/60) à alta e ao retorno para 47% (18/38). As interrupções na zona elipsoide, que à admissão apresentavam o percentual de 86% (51/59), caíram para 82% (49/60) à alta hospitalar e ao retorno tardio para 61% (27/38). Já as interrupções na MLE, que à admissão apresentavam o percentual de 72% (42/58), reduziram para 63% (37/59) à alta hospitalar e ao retorno para 16% (6/38).

O fluido subretiniano estava presente em 2 olhos à admissão. Em 1 houve resolução durante a internação hospitalar e no outro permaneceu presente até a última OCT realizada, à alta.

Já o EMC, presente em 8% (5/59) dos olhos à admissão, permaneceu presente em todos 5 olhos à alta e nos 4 desses que compareceram ao retorno. Houve 2 olhos em que o EMC não estava presente à internação e foi identificado ao retorno. Portanto, ao retorno o percentual de olhos com EMC foi de 15% (6/38), maior que o da admissão. Os pacientes com EMC receberam tratamento individualizado que envolveu colírios (Maxidex®, Nevanac® e Dorzolamida) e medicações orais (Diamox® e Prednisona).

Na análise da interface vitreoretiniana, os precipitados inflamatórios pré-retinianos, que à admissão apresentavam o percentual de 92% (53/57) reduziram para 83% (50/60) à alta hospitalar e ao retorno tardio para 13% (5/37). Quanto aos precipitados inflamatórios vítreos e às linhas hiperreflectivas epirretinianas, não acompanharam a tendência de queda. À admissão esses precipitados apresentavam o percentual de 100% (57/57), à alta também de 100% (60/60) e ao retorno de 91% (34/37). Já as linhas hiperreflectivas, à admissão estavam presentes em 88% (52/59) dos olhos, à alta em 91% (55/60) e ao retorno tardio de 94% (36/38).

a) Análises dos parâmetros quantitativos

i. Espessura coroideana subfoveal

Foram 28 olhos analisados sequencialmente, sendo que à admissão apresentaram mediana em 325 micra. À alta 341 micra e, ao retorno, 288 micra. Constatou-se, de acordo com essa análise, que durante o tratamento ocorre o aumento da espessura coroideana, seguida de uma diminuição para patamares abaixo daqueles aferidos na admissão. Algumas considerações são apresentadas a seguir:

- Variação da espessura: À alta, comparando-se com os dados da admissão, o percentual de olhos que teve sua espessura aumentada foi de 57%, diminuída de 31% e estável de 11%. Ao retorno tardio, comparando-se com os dados da admissão, o percentual de olhos que teve sua espessura aumentada foi de 8%, diminuída de 84% e estável de 8%.
- Dos olhos alterados à admissão (espessura coroideana acima de 350 micra) que se normalizaram: 32% dos olhos se encontravam alterados à admissão; destes, 4% se normalizaram após tratamento e, ao retorno tardio, 7% (ainda em relação à admissão).

- Dos olhos normais à admissão que se alteraram: 67% dos olhos se encontravam normais à admissão; destes, 11% apresentaram alteração após o tratamento. Ao retorno tardio, não se observou alterações em relação aos olhos normais à admissão.

A seguir, encontram-se as faixas em que os olhos, quando aumentavam ou diminuam, se encontravam:

Tabela 23 – Faixas de variação da espessura coroideana na Uveíte Sifilítica, A- Admissão-Alta hospitalar, B- Admissão- Retorno tardio

A- Faixas de variação da espessura (micra) Admissão-Alta hospitalar	Aumentou N=16	Diminuiu N=9	B- Faixas de variação da espessura (micra) Admissão-Retorno hospitalar	Aumentou N=2	Diminuiu N=24
≤ 15,0	43% (7)	33% (3)	≤ 15,0	0% (0)	20% (5)
15,1 – 31,0	18% (3)	33% (3)	15,1 – 31,0	100% (2)	25% (6)
≥ 31,1	37% (6)	33% (3)	≥ 31,1	0% (0)	54% (13)

Abaixo encontra-se a representação gráfica da evolução da espessura coroideana subfoveal, considerando-se os 3 momentos: admissão hospitalar, alta hospitalar e retorno tardio.

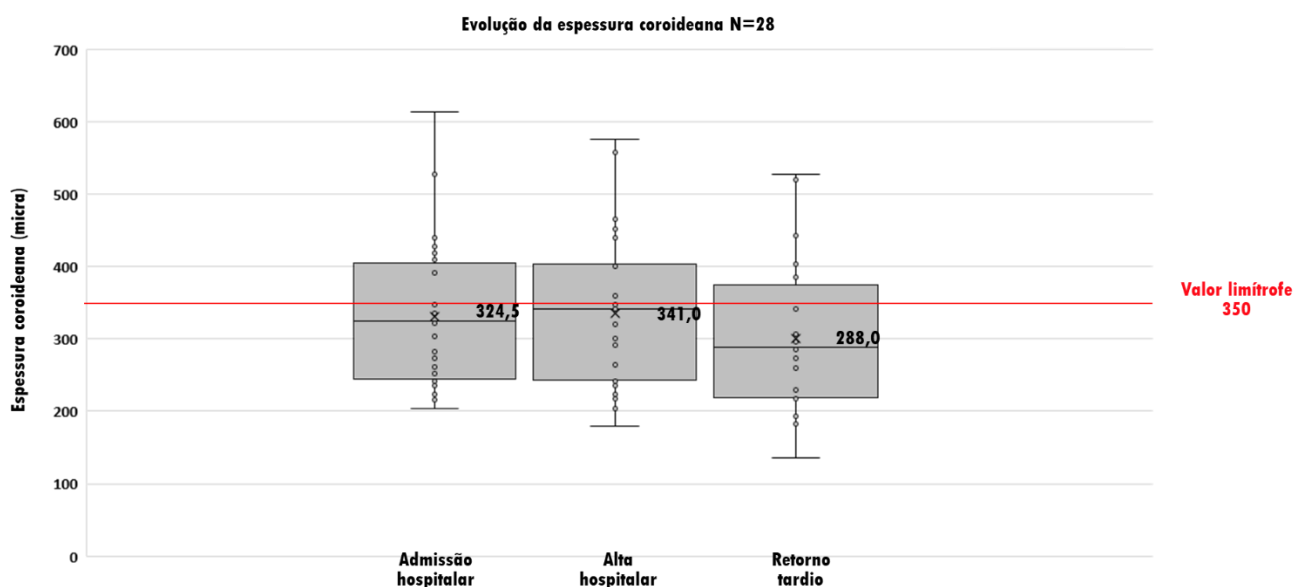


Gráfico 5 – Espessura coroideana subfoveal na Uveíte Sifilítica à admissão hospitalar, alta hospitalar e retorno tardio

ii. Espessura retiniana macular

Dos 25 olhos analisados sequencialmente, não houve olhos com fluido subfoveal ou EMC, previamente ou que tenham os desenvolvido. Foi constatada tendência nesses olhos de se manterem estáveis e na faixa de normalidade após o tratamento e ao retorno tardio. À admissão a amostra apresentava mediana em 265 micra, à alta em 260 e ao retorno em 269 micra. Algumas considerações da análise encontram-se a seguir:

- **Variação da espessura:** Na medida após o tratamento, o percentual de olhos que aumentou sua espessura foi de 48%, que diminuiu 48% e permaneceram estáveis 4%. Ao retorno tardio, comparando-se com dados da admissão, 60% dos olhos apresentaram espessura aumentada, 36% diminuída e 4% permaneceram estáveis. Embora tenha havido predomínio de olhos com aumento da espessura no retorno tardio, verifica-se, de acordo com a Tabela 24, que 80% dos olhos apresentaram aumento na faixa de até 15 micra, não refletindo em alterações significativas nas espessuras da amostra, cujas medianas se mantiveram estáveis ao longo das análises.
- **Dos olhos alterados à admissão (espessura macular acima de 290 micra) que se normalizaram:** a amostra alterada na admissão representava 16% dos olhos, dentre os quais, após tratamento, 4% se normalizaram. No retorno tardio, o percentual de olhos normalizados em relação à admissão foi de 8%.
- **Dos olhos normais à admissão que se alteraram:** 84% dos olhos se apresentavam na faixa normal na admissão, dentre os quais, após tratamento, 8% se alteraram. No retorno tardio, o total de olhos alterados em relação à admissão se manteve em 8%.

A seguir, encontram-se as faixas em que os olhos, quando aumentavam ou diminuía, se encontravam:

Tabela 24 – Faixas de variação da espessura retiniana macular na Uveíte Sifilítica, A- Admissão-Alta hospitalar, B- Admissão-Retorno tardio

A- Faixas de variação da espessura (micra) Admissão-Alta hospitalar	Aumentou N=12	Diminuiu N=12	B- Faixas de variação da espessura (micra) Admissão-Retorno hospitalar	Aumentou N=15	Diminuiu N=9
<= 15,0	100% (12)	75% (9)	<= 15,0	80% (12)	66% (6)
15,1 – 31,0	0% (0)	25% (3)	15,1 – 31,0	20% (3)	22% (2)
>= 31,1	0% (0)	0% (0)	>= 31,1	0% (0)	11% (1)

Abaixo encontra-se a representação gráfica da evolução da espessura macular, considerando-se os 3 momentos: admissão hospitalar, alta hospitalar e retorno tardio.

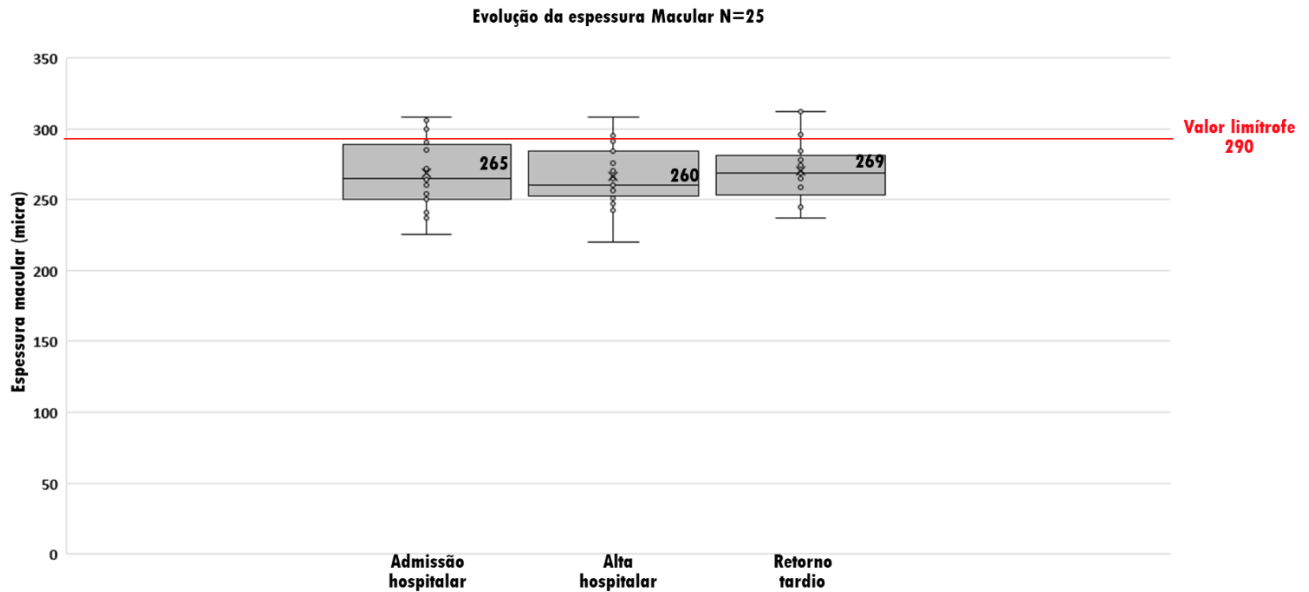


Gráfico 6 – Espessura retiniana macular na Uveíte Sifilítica à admissão hospitalar, alta hospitalar e retorno tardio

iii. Espessura da Camada de Fibras Nervosas

Dos 23 olhos analisados, não houve pacientes com diagnóstico de glaucoma, previamente ou que tenham o desenvolvido. Foram consideradas faixas de risco para glaucoma, aquelas individualizadas do aparelho (abaixo de 72 micra na porção nasal e abaixo de valores que variaram de 71 a 78 micra na porção temporal).

- Espessura da Camada de Fibras Nervosas – Porção nasal

A amostra, que à admissão apresentava mediana em 104 micra, à alta hospitalar de 98 e ao retorno de 85 micra, permitiu inferir que a doença se apresenta com uma espessura com tendência de redução durante e após o tratamento, com 8% dos olhos atingindo a faixa de risco para glaucoma. Algumas considerações dessa análise encontram-se a seguir:

- Variação da espessura: após o tratamento, 17% dos olhos apresentaram aumento de espessura, 78% diminuição e 4% permaneceram estáveis. Ao retorno tardio, comparando-se com dados da admissão, 8% dos olhos aumentaram sua espessura, e 91% diminuíram.
- Dos olhos alterados à admissão (espessura da CFN \leq 72 micra) que se normalizaram: a amostra alterada à admissão era de 8% dos olhos, dentre os quais, após tratamento, 4% se normalizaram. No retorno tardio, 4% se normalizou em relação à admissão.

- Dos olhos normais à admissão que se alteraram: 91% dos olhos estavam normais à admissão, dentre os quais, após tratamento, 4% se alteraram. No retorno tardio, 8% apresentou alteração em relação à admissão.

A seguir, encontram-se as faixas em que os olhos, quando aumentavam ou diminuam, se encontravam:

Tabela 25 – Faixas de variação da espessura da CFN nasal da Sífilis Ocular, A- Admissão-Alta hospitalar, B- Admissão- Retorno tardio

A- Faixas de variação da espessura (micra) Admissão-Alta hospitalar	Aumentou N=4	Diminuiu N=18	B- Faixas de variação da espessura (micra) Admissão-Retorno hospitalar	Aumentou N=2	Diminuiu N=21
<= 15,0	100% (4)	88% (16)	<= 15,0	25% (1)	61% (11)
15,1 – 31,0	0% (0)	5% (1)	15,1 – 31,0	25% (1)	44% (8)
>= 31,1	0% (0)	5% (1)	>= 31,1	0% (0)	11% (2)

Abaixo encontra-se a representação gráfica da evolução da espessura da CFN nasal, considerando-se os 3 momentos: admissão hospitalar, alta hospitalar e retorno tardio:

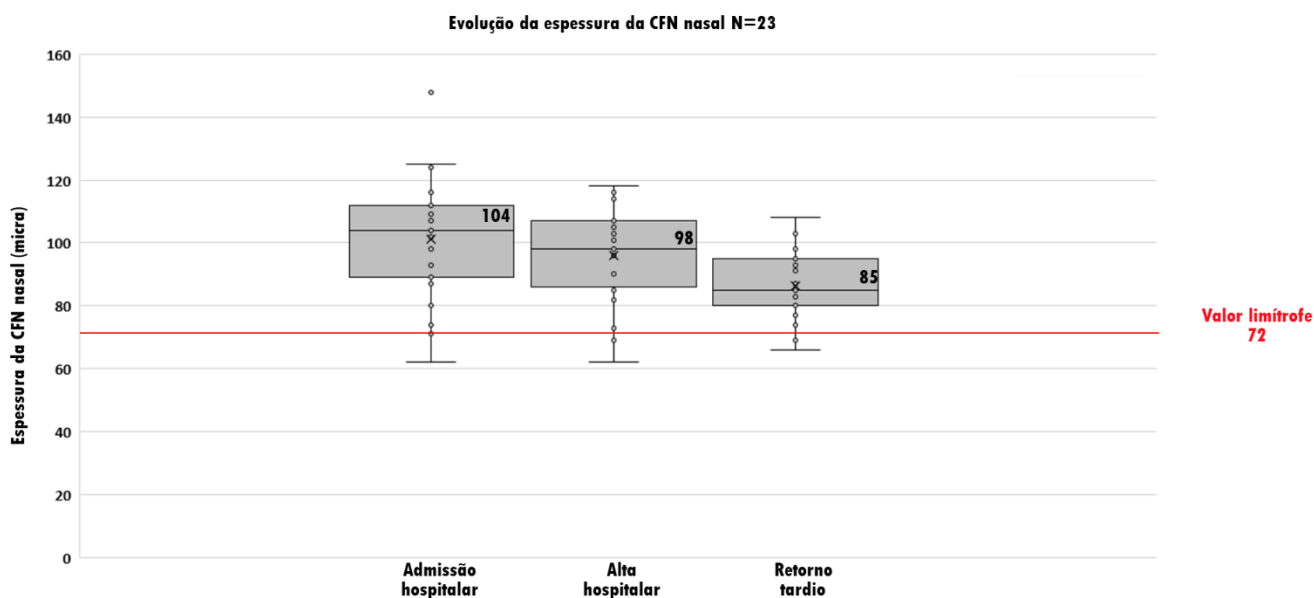


Gráfico 7 – Espessura da CFN nasal na Uveíte Sífilítica à admissão hospitalar, alta hospitalar e retorno tardio

- Espessura da Camada de Fibras Nervosas – Porção Temporal

A amostra apresentava a mediana em 91 micra à admissão, na alta em 87 e ao retorno em 77, o que permite inferir que a doença apresenta uma redução da espessura durante e após o tratamento, sendo que 18% dos olhos atingiu a faixa de risco. Algumas considerações dessa análise encontram-se a seguir:

- Variação da espessura: Na medida após o tratamento, 4% dos olhos apresentaram aumento da espessura, 86% redução e 9% permaneceram estáveis. Ao retorno tardio, comparando-se com dados da admissão, 4% dos olhos apresentaram aumento da espessura, 92% redução e 4% permaneceu estável.
- Dos olhos alterados à admissão (espessura da CFN \leq faixa de 71 a 78 micra) que se normalizaram: 17% da amostra se apresentava na faixa alterada. Não houve, após o tratamento ou retorno tardio, a normalização de qualquer dos olhos da amostra.
- Dos olhos normais à admissão que se alteraram: 82% dos olhos se apresentavam na faixa normal na admissão, dentre os quais, após tratamento, 4% apresentou alteração. No retorno tardio, 18% da amostra apresentou alteração em relação à admissão.

A seguir, encontram-se as faixas em que os olhos, quando aumentavam ou diminuam, se encontravam:

Tabela 26 – Faixas de variação da espessura da CFN temporal na Uveíte Sifilítica, A- Admissão-Alta hospitalar, B- Admissão-Retorno tardio

A- Faixas de variação da espessura (micra) Admissão-Alta hospitalar	Aumentou N=1	Diminuiu N=20	A- Faixas de variação da espessura (micra) Admissão-Retorno hospitalar	Aumentou N=1	Diminuiu N=21
$\leq 15,0$	100% (1)	100% (20)	$\leq 15,0$	100% (1)	65% (13)
15,1 – 31,0	0% (0)	0% (0)	15,1 – 31,0	0% (0)	40% (8)
$\geq 31,1$	0% (0)	0% (0)	$\geq 31,1$	0% (0)	0% (0)

Abaixo encontra-se a representação gráfica da evolução da espessura da CFN temporal, considerando-se os 3 momentos: admissão hospitalar, alta hospitalar e retorno tardio:

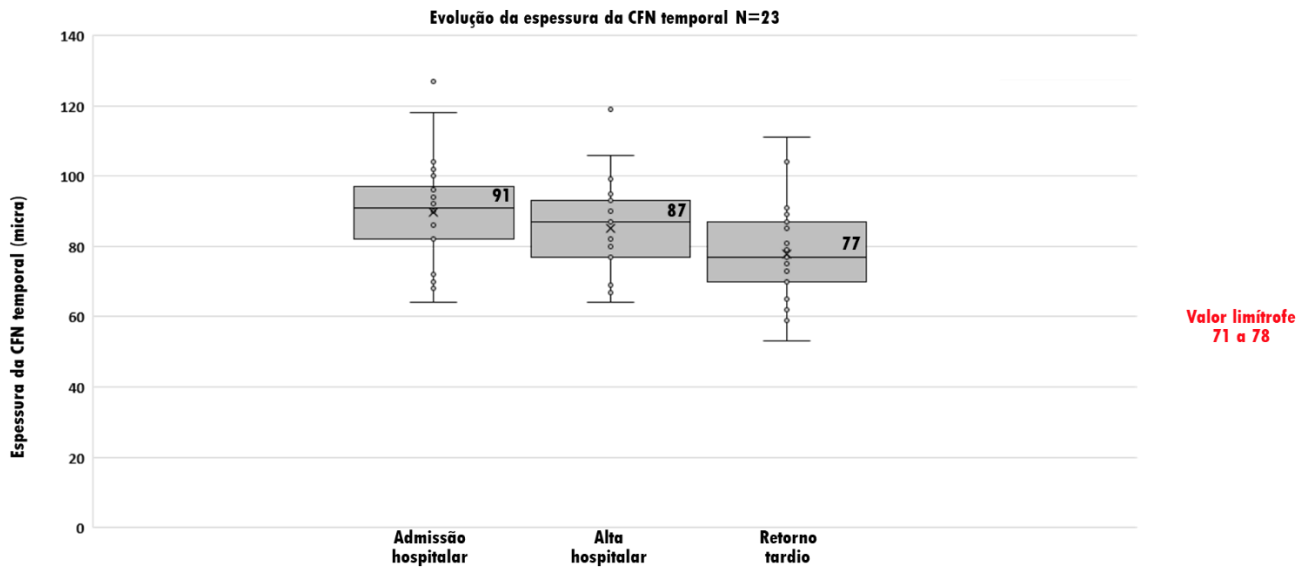


Gráfico 8 – Espessura da CFN temporal na Uveíte Sifilítica à admissão hospitalar, alta hospitalar e retorno tardio

Assim como ocorreu na CFN nasal, houve tendência de diminuição da espessura da CFN temporal durante e após o tratamento, sugerindo que o processo inflamatório da uveíte sifilítica, a nível neural, atue não somente no nervo óptico, mas também na CFN, e de forma semelhante. À medida em que a inflamação diminuiu, a espessura dessas estruturas também diminuiu. Quanto ao percentual da amostra normal que atingiu a faixa de risco para glaucoma ao retorno, na CFN nasal foi 8% e na CFN temporal foi de 17%, representando um percentual semelhante.

5.5.3 Alterações microestruturais identificadas na coroide

Conforme explicado no **Desenho do estudo**, desejando-se estudar possíveis alterações microestruturais na coroide, foram analisados à OCT - EDI 2 parâmetros identificados durante a análise da OCT: a compressão da coriocapilar e o diâmetro dos médios/grandes vasos coroideanos. Foram estudados 22 olhos que tiveram seus exames sequenciais da admissão, alta e retorno. As avaliações do comportamento desses parâmetros com tratamento e ao retorno tardio, comparadas com a admissão, encontram-se detalhadas na tabela abaixo:

Tabela 27 – Achados microestruturais coroideanos na Uveíte Sifilítica, à OCT-EDI comparando-se alta hospitalar e retorno tardio com achados à admissão hospitalar

Achados à admissão hospitalar	Varição	Admissão- Alta hospitalar (n=22)	Admissão- Retorno tardio (n=22)
Compressão da coriocalilar	Aumentou	0% (0/22)	5% (1/22)
	Diminuiu	73% (16/22)	86% (19/22)
	Estável	27% (6/22)	9% (2/22)
Diâmetro dos médios/grandes vasos coroideanos	Aumentou	64% (14/22)	0% (0/22)
	Diminuiu	14% (3/22)	68% (15/22)
	Estável	23% (5/22)	32% (7/22)

A seguir, encontra-se a representação gráfica da variação desses achados coroideanos, tomando-se por base o valor arbitrário de zero à admissão (Gráfico 9 e Gráfico 10). Valores acima significam aumento e abaixo diminuição em relação à análise da admissão:

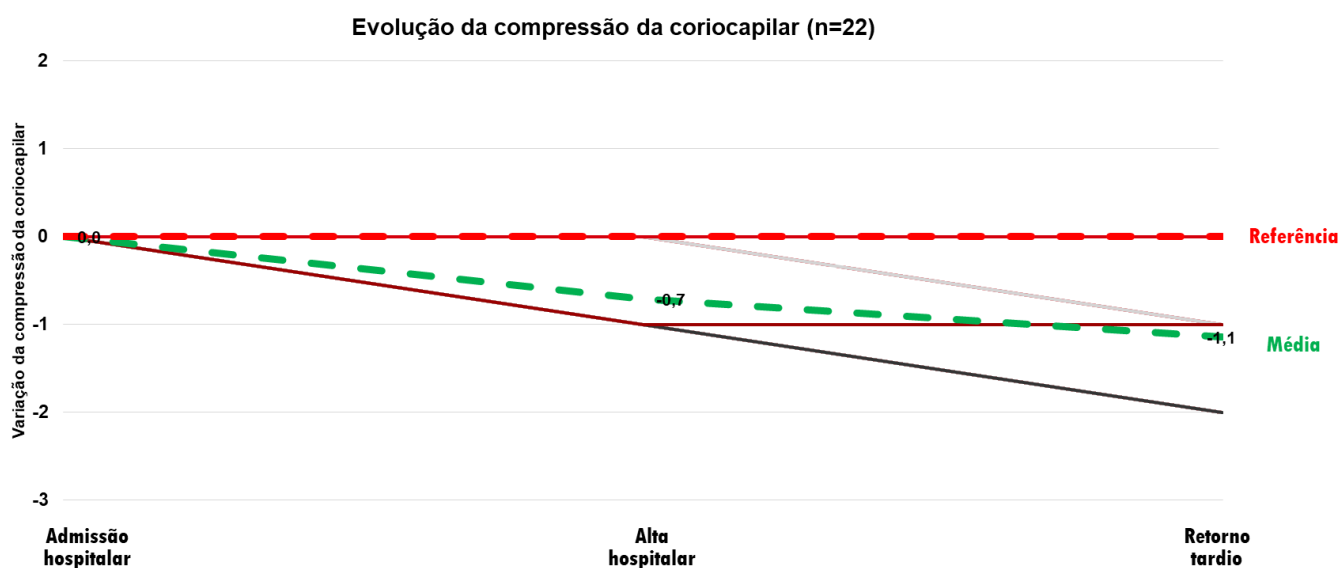


Gráfico 9 – Evolução da compressão da coriocalilar, na Uveíte Sifilítica na admissão hospitalar, alta hospitalar e retorno tardio

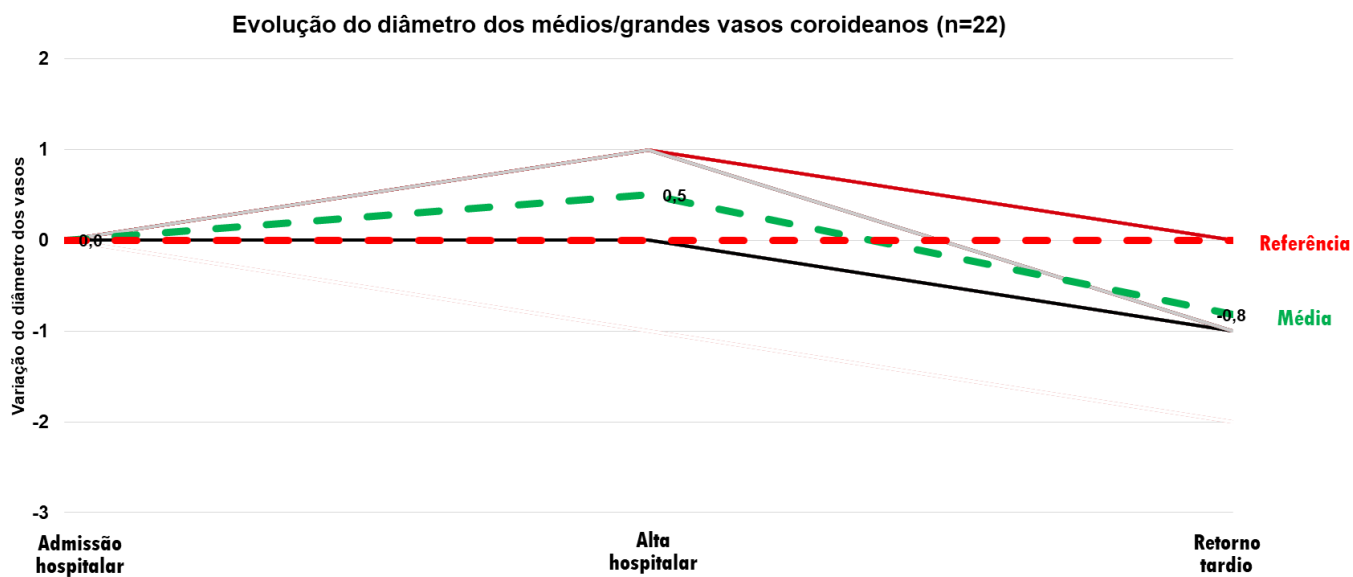
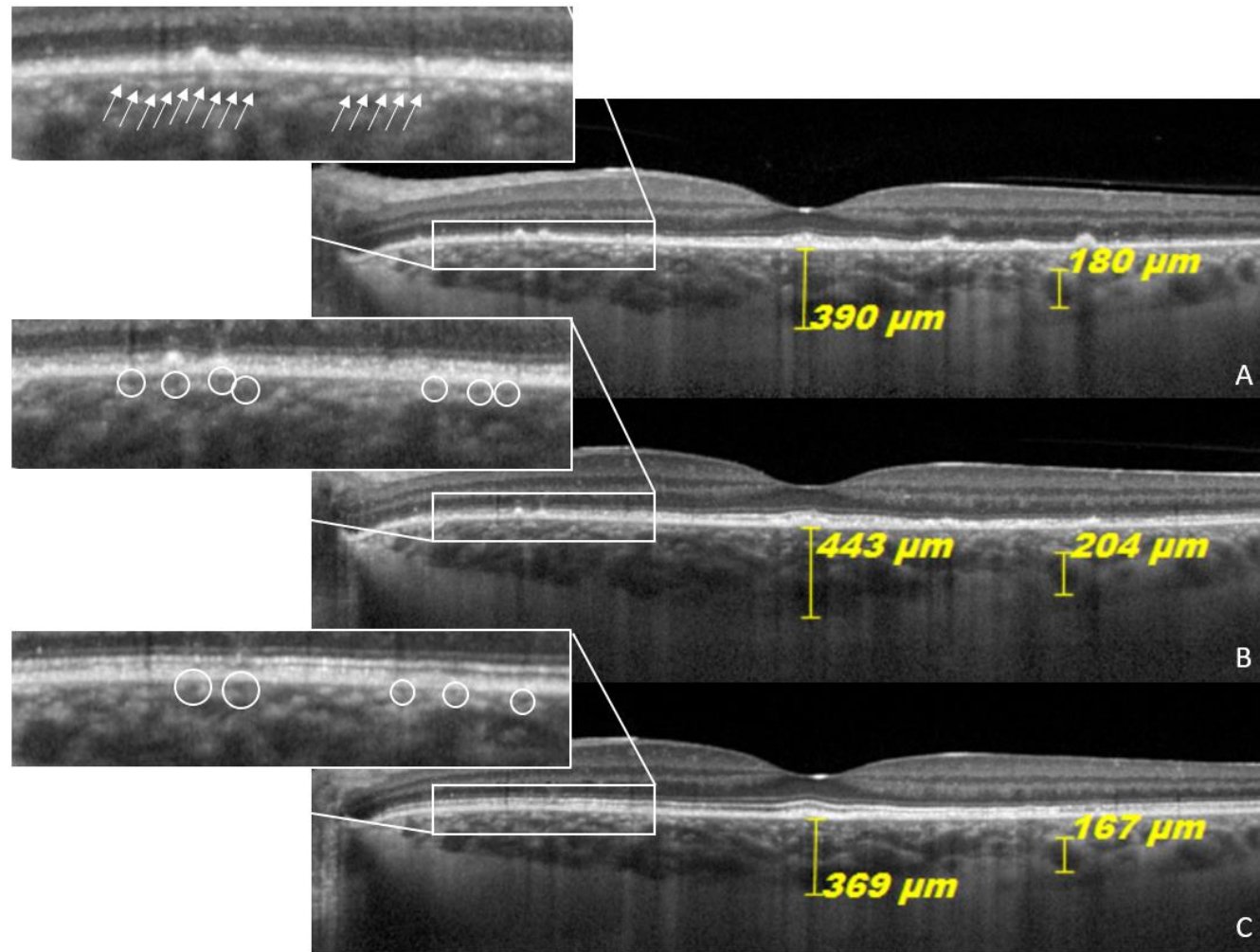


Gráfico 10 – Evolução do diâmetro dos médios/grandes vasos coroídeos, na Uveíte Sifilítica à admissão hospitalar, alta hospitalar e retorno tardio

Abaixo se encontra a ilustração de tais parâmetros na admissão, alta e retorno:



Legenda: A - Admissão hospitalar; B - Alta hospitalar; e C - Retorno tardio.

Notas: Sobre a coriocapilar, em A se percebe coriocapilar comprimida com hiperreflectividade tendendo a formar uma linha (setas no maior aumento). Em B se identificam lúmens vasculares não evidenciados em A e que estão ainda mais evidentes em C (espaço dentro do círculo no maior aumento). Em amarelo a variação da espessura corioideana subfoveal e de um lumen vascular nos 3 momentos.

Figura 22 - Variação de parâmetros à OCT-EDI, na Uveíte Sifilítica à admissão hospitalar, alta hospitalar e retorno tardio

5.6 Fatores prognósticos de pior inflamação ocular, à alta hospitalar

Foram investigadas as variáveis à admissão que poderiam estar relacionados ao pior desfecho ao final do tratamento, usando-se como parâmetro olhos com pior acuidade visual nesse momento. O corte da acuidade visual foi estabelecido em 20/80 sendo os valores menores ou iguais a 20/80 considerados os com pior desfecho, sendo constituído por 10 do total dos 62 olhos.

5.6.1 Dados demográficos

Tabela 28 - Variáveis demográficas possivelmente relacionadas à pior acuidade visual à alta hospitalar, para os 62 olhos

Variáveis	Acuidade visual à alta hospitalar		Valor-p
	>20/80	≤20/80	
Sexo n (%)			
Feminino	10/52 (19)	4/10 (40)	0,155 ¹
Masculino	42/52 (81)	6/10 (60)	
Idade			
Mediana; Mínimo; Máximo	49; 25; 54	43; 19; 68	0,432 ²
Média±Desvio-padrão	44,50±11,56	42,25±13,19	
Orientação sexual n (%)			
Heterossexual	25/43 58	6/8 75	0,026 ¹
Homossexual	16/43** 37	0/8*	
Bissexual	2/43* 5	2/8** 25	

Notas: ¹Teste exato de Fisher com correção mid-p; ²Teste Mann Whitney. *Resíduo ajustado padronizado ≤-1,96; **Resíduo ajustado padronizado ≥+1,96.

Ao nível de 0,05 a variável orientação sexual: Na pior AV da alta o maior percentual foi nos olhos de pacientes bissexuais e menor nos homossexuais. Na melhor AV da alta o maior percentual foi nos olhos de pacientes homossexuais e menor nos bissexuais.

5.6.2 Dados laboratoriais e clínicos

Tabela 29 - Variáveis laboratoriais e clínicas à admissão hospitalar possivelmente relacionadas à pior acuidade visual à alta hospitalar, para os 62 olhos

Variáveis	Acuidade visual à alta hospitalar		Valor-p
	>20/80	≤20/80	
Classificação VDRL sérico n (%)			
≥1:256	28/52 (54)	4/10 (40)	0,402 ¹
Classificação VDRL sérico n (%)			
≥1:512	11/52 (21)	2/10 (20)	0,836 ¹

Variáveis	Acuidade visual à alta hospitalar		Valor-p
	>20/80	≤20/80	
Estágio da Sífilis n (%)			
Latente	27/40 (68)	4/7 (57)	0,535 ¹
Secundário	13/40 (32)	3/7 (43)	
HIV n (%)	15/52 (29)	1/10 (10)	0,348 ¹

Notas: ¹Teste Exato de Fisher com correção mid-p.

Ao nível de significância de 0,05 não houve diferença significativa das variáveis laboratoriais e clínicas em relação à acuidade visual.

5.6.3 Dados da avaliação oftalmológica

Tabela 30 - Variáveis ao exame oftalmológico à admissão hospitalar possivelmente relacionadas à pior acuidade visual à alta hospitalar, para os 62 olhos

Variáveis	Acuidade visual à alta hospitalar		Valor-p
	>20/80	≤20/80	
Acuidade visual à admissão n (%)			
≤20/200	10/52 (19)	8/10 (80)	0,0002¹
Células inflamatórias n (%)	20/52 (38)	5/10 (50)	0,398 ¹
Níveis de células inflamatórias na câmara anterior n (%)			0,531 ¹
0	32/52 (62)	5/10 (50)	
≤ 1+/4+	9/52 (17)	3/10 (30)	
≥2+/4+	11/52 (21)	2/10 (20)	
Haze vítreo n (%)	17/46 (37)	6/9 (67)	0,103 ¹
Níveis do haze vítreo n (%)			0,110 ¹
0	29/46 (63)	3/9 (33)	
≤ 1+/4+	13/46 (28)	4/9 (44)	
≥2+/4+	4/46 (9)	2/9 (22)	
Edema do disco óptico n (%)	34/50 (68)	6/9 (67)	0,852 ¹

Notas: ¹Teste Exato de Fisher com correção mid-p.

Ao nível de 0,05 a variável acuidade visual à admissão apresentou diferença (os olhos com pior AV à admissão tiveram o maior percentual na pior AV à alta e os olhos com melhor AV à admissão também tiveram maior percentual na melhor AV à alta), isto é, ambos melhoraram.

5.6.4 Dados da AMI

Angiografia com indocianina verde

Tabela 31 - Variáveis à ICG à admissão hospitalar possivelmente relacionadas à pior acuidade visual à alta hospitalar, para os 62 olhos

Variáveis	Acuidade visual à alta hospitalar		Valor-p
	≤20/80	>20/80	
Hipocianescência geográfica central n (%)	7/9 (78)	20/49 (41)	0,048¹
Dark dots n (%)	5/6 (83)	28/40 (70)	0,494 ¹

Notas: ¹Teste exato de Fisher com correção mid-p.

Ao nível de significância de 0,05 não houve diferença significativa das variáveis da ICG em relação à acuidade visual.

Angiografia fluoresceínica

Tabela 32 - Variáveis à AGF à admissão hospitalar possivelmente relacionadas à pior acuidade visual à alta hospitalar, para os 62 olhos

Variáveis	Acuidade visual à alta hospitalar		Valor-p
	>20/80	≤20/80	
Extravasamento da fluoresceína no disco óptico n (%)	44/51 (86)	8/9 (89)	0,796 ¹
Forma placóide n (%)	12/52 (23)	4/10 (40)	0,186 ¹
Forma semiplacóide n (%)	9/52 (17)	3/10 (30)	0,288 ¹
Forma puntiforme n (%)	18/52 (35)	0/10 (0)	0,015^{1***}
Vasculite n (%)			
Nenhum	14/51 (27)	1/9 (11)	0,721 ¹
Arterite	2/51 (8)	0/9 (0)	
Flebite	9/51 (18)	2/9 (22)	
Arterite e Flebite	26/51 (51)	6/9 (67)	
Arterite n (%)			
Qualquer arterite	28/48 (58)	6/9 (67)	0,593 ¹
Tipo de Arterite n (%)			
Arterite oclusiva	24/48 (50)	6/9 (67)	0,779 ¹
Flebite n (%)			
Qualquer flebite	35/51 (69)	8/9 (89)	0,339 ¹
Tipo de Flebite n (%)			
Flebite oclusiva	16/51 (31)	5/9 (55)	0,348 ¹

Notas: ¹Teste Exato de Fisher com correção mid-p.

*** Ao nível de significância de 0,05 somente a variável forma puntiforme teve significância estatística. Destaca-se, no entanto, que essa forma não foi uma variável relacionada à pior AV como era o objetivo da tabela, mas à melhor acuidade visual. Os olhos do grupo puntiforme apresentaram melhor AV à alta hospitalar.

Autofluorescência

Tabela 33 - Variáveis à FAF à admissão hospitalar possivelmente relacionadas à pior acuidade visual à alta hospitalar, para os 62 olhos

Variáveis	Acuidade visual à alta hospitalar		Valor-p
	>20/80	≤20/80	
Hiperautofluorescência difusa n (%)	8/43 (19)	3/8 (38)	0,261 ¹

Notas: ¹ Teste Exato de Fisher com correção mid-p.

Ao nível de significância de 0,05 não houve diferença significativa das variáveis da FAF em relação à acuidade visual.

Tomografia de coerência óptica espectral

Tabela 34 - Variáveis à OCT à admissão hospitalar possivelmente relacionadas à pior acuidade visual à alta hospitalar, para os 62 olhos

Variáveis	Acuidade visual à alta hospitalar		Valor-p
	>20/80	≤20/80	
Hiperreflectividade multinodular no EPR n (%)	37/50 (74)	9/9 (100)	0,140 ¹
Interrupções na membrana limitante externa (MLE) n (%)	33/49 (67)	9/9 (100)	0,030¹
Edema macular cistoide n (%)	4/50 (8)	1/9 (11)	0,369 ¹
Espessura coroideana subfoveal >350 micrômetros n (%)	15/52 (29)	7/10 (70)	0,018 ¹
Espessura macular >290 micrômetros n (%)	7/52 (13)	3/10 (30)	0,268 ¹

Notas: ¹ Teste Exato de Fisher com correção mid-p.

Ao nível de significância de 0,05 as variáveis que apresentaram diferença foram interrupções na MLE (em olhos com esse parâmetro o percentual foi maior para pior AV comparado com ausência do

parâmetro) e a medida da espessura coroideana (em olhos com espessura >350 o percentual foi maior para pior AV quando comparado com olhos com espessura ≤ 350).

Segue abaixo a análise da curva ROC, realizada para verificar se seria possível gerar pontos de corte das variáveis espessuras coroideana subfoveal e retiniana macular central na amostra.

Tabela 35 - Análise da Curva ROC das variáveis espessuras levando em conta a acuidade visual à alta hospitalar dos 56 olhos para espessura coroideana subfoveal e 59 para espessura macular central*

Variáveis	Área da curva ROC AUC	IC95% AUC	Valor-p
Espessura coroideana subfoveal	0,686	0,479;0,893	0,094
Espessura macular central	0,467	0,231;0,702	0,752

Corte da acuidade visual igual a 20/80

Ao nível de significância de 0,05, conclui-se que a área da curva ROC é 0,5 e não foi possível encontrar um ponto de corte para estas espessuras.

6 Discussão

A sífilis continua sendo uma causa importante de uveíte. Apesar de esforços da OMS e dos centros de controle de infecções de cada país em erradicar a doença, houve um aumento nas taxas de sífilis primária e secundária na última década, com destaque nessa nova fase de recrudescência para o grupo de homens jovens que fazem sexo com homens (MSM).

As manifestações oculares estão presentes em até 15% dos casos, sendo a uveíte sífilítica a principal delas (7). Esse trabalho foi desenvolvido na atual conjuntura de aumento da incidência da sífilis buscando-se melhor caracterizar o acometimento ocular por meio do estudo da avaliação multimodal de imagem. A AMI se mostra como uma importante ferramenta para tal objetivo. No entanto, ainda não havia sido aplicada de forma sistematizada, em um maior número de pacientes com uveíte sífilítica.

Acreditamos que os achados desse estudo envolvendo as alterações da AMI, bem como a relação dessas alterações com dados demográficos, clínicos, laboratoriais e da avaliação oftalmológica possam contribuir para o melhor entendimento acerca da uveíte sífilítica pelo oftalmologista, e isso se refletir em um diagnóstico mais precoce e tratamento adequado. Além disso, por meio da da AMI, identificamos dados que podem estar associados à fisiopatologia da doença.

6.1 Achados do estudo

Na caracterização da amostra à AMI, a ICG se mostrou ser um exame com potencial importante de fornecer dados sobre a fisiopatologia da uveíte sífilítica. Além de apresentar alterações inflamatórias já consagradas pela literatura, como os *dark dots* e a hipocianescência geográfica (8, 12), identificou hipocianescências pontilhadas em percentual importante dos olhos. A hipocianescência pontilhadas pode ser entendida como uma apresentação puntiforme dos infiltrados inflamatórios numulares já conhecidos, os *dark dots*. Meira-Freitas e colaboradores, em 2009, descreveram lesões pontilhadas em ambos olhos de 1 paciente, acreditando se tratar de exsudados inflamatórios ao nível da coróide interna (14). Eandi e colaboradores, em 2012, descreveram lesões não pontilhadas, mas manchas hipocianescentes periféricas durante a fase tardia em 6 pacientes (12). A detecção de hipocianescências pontilhadas e os *dark dots*, teve relevância também ao identificar o acometimento coroideano em olhos classificados como com “uveíte anterior” ao exame oftalmológico inicial e, em alguns, inclusive, classificados como “sem alterações” à AGF.

A OCT -EDI também acrescentou dados à fisiopatologia da uveíte sífilítica. Até então, estudos da OCT relacionados à coróide detectaram grânulos hiperreflectivos que Zett e colaboradores descreveram como uma possível reação inflamatória na coróide (45). Neste trabalho identificamos, à apresentação da doença, evidências de compressão da coriocapilar, que podem contribuir para a tão conhecida gama de alterações da retina externa (hiperreflectividade multinodular ao nível do

EPR, interrupções na zona elipsoide e interrupções na MLE). À OCT foi identificada a obliteração dos capilares que, em alguns olhos, chegavam a formar uma linha hiperreflectiva na coriicapilar. Essa obliteração capilar pode ser justificada por uma ação mecânica da infiltração inflamatória identificada como faixa isorreflectiva na coriicapilar, próxima à retina externa. Inflamação com aspecto semelhante foi descrita em 2011, por Brito e colaboradores, envolvendo infiltração difusa da vasculatura coroideana (19). Durante o tratamento, foi observado que houve alívio da compressão da coriicapilar, além de aumento dos lúmens de médios e grandes vasos coroideanos e aumento da espessura coroideana subfoveal. Em olhos analisados ao retorno tardio, a coriicapilar se apresentou sem sinais de compressão e os lúmens vasculares e a espessura coroideana diminuíram, talvez retornando à sua condição fisiológica.

Ainda sobre as alterações à OCT, existe um ponto de discussão que é como ocorre o dano ao EPR. Kim e colaboradores cogitam ser um dano direto pela espiroqueta na retina (36). Zett e colaboradores descreveram que a trombose coroideana pode levar à desorganização do EPR representada pela nodularidade hiperreflectiva que sucessivamente leva à disfunção dos fotorreceptores expressa pela interrupção / perda das camadas retinianas externas (45). No entanto, no atual estudo, encontramos maior percentual de olhos com interrupção na elipsoide quando comparados à presença de hipernodularidade em EPR, o que vai de encontro à descrição de outros trabalhos em que o processo isquêmico coroideano causa danos aos fotorreceptores, interrupções na elipsoide e MLE, disfunção do EPR e a hipernodularidade surge no momento em que ocorre a dificuldade de depuração dos metabólitos dos fotorreceptores e fagocitose incompleta dos segmentos externos pelo EPR disfuncional (8, 13). Ainda em relação às alterações da retina externa à OCT descritas acima, todas três apresentaram dados relevantes acerca da uveíte sífilítica. As interrupções na elipsoide, pela sua alta prevalência, representou peso importante a ser usado no diagnóstico da doença. A hiperreflectividade multinodular ao nível do EPR apresentou-se como fator preditivo de pior inflamação ocular à admissão hospitalar. Por fim, interrupções na MLE apresentou-se como fator preditivo de pior inflamação ocular à admissão hospitalar, bem como fator prognóstico de pior inflamação ocular à alta hospitalar. Essas 3 alterações já foram estudadas por *Pichi* e colaboradores quanto a sua cronologia de apresentação, sendo a hiperreflectividade multinodular e as interrupções na zona elipsoide as primeiras a surgirem no processo da uveíte sífilítica, seguidas pelas interrupções na MLE (13).

Esse acometimento da uveíte sífilítica no complexo EPR-coriicapilar levou à sua descrição por alguns autores como uma forma *AZOOR-like*, em referência à *acute zonal occult outer retinopathy* (*AZOOR*). Embora essa retinopatia envolva um complexo de apresentações que variam de exame ocular aparentemente normal (acompanhado de queixas de fopsias, defeitos em campo visual e eletrorretinograma alterado) até a coroidites multifocais e panuveítes, os autores que descreveram a uveíte sífilítica como *AZOOR-like* a definem, geralmente, como sem acometimento significativo da

acuidade visual e com presença de interrupções em retina externa à *OCT*, hiperautofluorescência à *FAF* e com alterações em campo visual e ao eletrorretinograma (35-37). De fato, a uveíte sifilítica compactua de localização e alterações semelhantes à *OCT* e à *FAF*. Mas, pelos dados apresentados no atual trabalho, percebemos que, além dessas alterações em retina externa, a uveíte foi frequentemente acompanhada de papilite e vasculite. Sobre a vasculite retiniana, houve uma tendência de apresentar uma natureza vaso-oclusiva e afetar vasos arteriais e venosos, com predomínio dos venosos, o que vai ao encontro às descrições prévias (8). Nos olhos em que houve o acometimento arteriolar, com afinamento e oclusão, foi gerado um mosqueamento setorial na retina, cujo aspecto fundoscópico pode remeter à *AZOOOR*.

Outro ponto identificado em relação à fisiopatologia da doença à *OCT* é que o processo inflamatório neural parece não se restringir à neurite óptica, já descrita na literatura (8), mas se estende também à CFN. As medidas de espessura da CFN, tanto nasais quanto temporais, apresentavam-se maiores à admissão e depois houve tendência de sua redução durante e após o tratamento. Essa diminuição da espessura chegou a atingir a faixa de risco para o glaucoma, em pequeno percentual da amostra, provavelmente refletindo atrofia tardia consequente ao processo inflamatório na fase aguda. Mesmo tratando-se de uma análise isolada, serve de atenção para acompanhamento e avaliação de propedêutica mais ampla para o glaucoma / neuropatia óptica.

À AGF, houve a identificação de formas de apresentação de uveíte sifilítica que não a placóide, sendo relevante seu conhecimento pelo oftalmologista. Na placóide, forma já estabelecida, ocorre a distribuição geográfica central predominantemente homogênea da fluoresceína à AGF. À *ICG*, todos olhos com a forma placóide apresentaram hipocianescência geográfica central. À *OCT*, as alterações da retina externa (hiperreflectividade multinodular ao nível do EPR, interrupções na zona elipsoide e interrupções na MLE) estiveram presentes também em todos os olhos. À *FAF*, hiperautofluorescência geográfica central foi encontrada em 2/3 da amostra. Na forma semiplacóide, o padrão detectado à AGF foi o extravasamento do contraste insinuando uma área geográfica central, mas de forma mais rarefeita que na placóide. À *ICG*, todos os olhos apresentaram hipocianescência geográfica central e à *OCT*, as 3 alterações da retina externa estudadas também estiveram presentes em todos os olhos. À *FAF*, hiperautofluorescência geográfica central foi pouco prevalente (aproximadamente 1/5 da amostra). Por fim, na terceira forma, a qual denominamos puntiforme, ocorreu a distribuição pontilhada da fluoresceína na região central da retina. À *ICG*, hipocianescência geográfica central esteve presente em apenas 1 olho (6% da amostra). À *OCT*, interrupções na zona elipsoide forma muito frequentes, mas as interrupções na MLE e a hiperreflectividade multinodular foram identificados em pouco mais da metade da amostra. À *FAF*, hiperautofluorescência geográfica central não foi detectada. Essas foram as características dos 3 subgrupos no pólo posterior.

Ainda com o objetivo de caracterizar as 3 formas, foi realizada a análise estatística comparativa entre elas. Essa análise não mostrou diferença para os dados demográficos, clínicos, laboratoriais e da

avaliação oftalmológica entre as três formas. No entanto, ao exame oftalmológico, a acuidade visual à admissão foi pior no grupo placóide e melhor no puntiforme e a presença das células inflamatórias foi maior no placóide e menor no semiplacóide e no puntiforme. À *ICG*, a hipocianescência geográfica central esteve mais presente nos grupos placóide e semiplacóide e menor no puntiforme. À *AGF*, a presença de hipofluorescências móveis pela opacidade dos foi maior na placóide e menor na puntiforme. À *FAF*, hiperautofluorescência geográfica central teve presença maior para placóide e menor para puntiforme. À *OCT*, hiperreflectividade multinodular no EPR e interrupções na MLE estiveram mais presentes no grupo placóide e menor no puntiforme e, analisando-se a espessura retiniana macular maior que 290 micrômetros, o percentual foi maior no placóide do que nos outros grupos. Diante do exposto podemos, através do reconhecimento dessas 3 formas de apresentação da uveíte sífilítica à *AGF*, obter maior rapidez no diagnóstico e implementação do tratamento efetivo. Estudos mostram que a sífilis ocular normalmente se apresenta no estágio latente, chegando a se apresentar 10 anos após exposição (46). O maior domínio sobre as apresentações da doença, pode vir a reconhecer, e até mesmo comprovar, o acometimento ocular se iniciando em período mais precoce.

Quanto às peculiaridades de cada exame da AMI em identificar as alterações da uveíte sífilítica na área central, a *AGF* se mostrou eficaz para a maioria dos olhos (inclusive identificando os subgrupos), e ainda acrescentou informações acerca do acometimento global da retina, incluindo periferia, DO e vasos sanguíneos da retina. A *ICG* se mostrou ser um exame muito sensível, identificando alterações coroideanas até mesmo em casos em que a *AGF* se apresentava normal ou inviável. A *OCT* e a *FAF* também foram úteis ao encontrarem as alterações em retina externa que remetem à uveíte sífilítica, conforme já descrito pela literatura (4, 8, 12). No presente trabalho a *OCT* se mostrou muito sensível na identificação de tais alterações (hiperreflectividade multinodular ao nível do EPR, interrupções na zona elipsoide e interrupções na MLE), o que não aconteceu com as da *FAF* (hiperautofluorescência geográfica e hipo e hiperautofluorescências focais), que parecem sofrer maior interferência da opacidade dos meios. Além disso, a *FAF* reconheceu como normais alguns olhos com alterações aos outros exames.

As vantagens da AMI também se mostraram presentes quando realizadas comparações com o exame oftalmológico. Assim, a AMI foi superior a ele na identificação da lateralidade da uveíte e na comprovação de acometimento do segmento posterior. Logo, sua realização permite ao oftalmologista a percepção mais ampla da extensão da doença. Inclusive, ao identificar acometimento do segmento posterior em grande percentual dos olhos, reforça a necessidade do tratamento da uveíte sífilítica como a neurosífilis com a penicilina cristalina (39).

Além de caracterizar a amostra quanto aos achados demográficos, clínicos, laboratoriais e de exames de imagens à admissão hospitalar, também foi realizada a correlação desses achados com

o maior comprometimento da acuidade visual nesse momento. Na análise, foram considerados estatisticamente significativos a presença e a intensidade das células em CA, intensidade do *haze* vítreo, presença de hipocianescência geográfica central, identificação de forma placóide à AGF, hiperautofluorescência geográfica central à FAF e, à OCT, hiperreflectividade multinodular, interrupções em MLE e espessura macular maior que 290 micra.

Analisando-se o tratamento, foi constatado que ele melhora as alterações inflamatórias identificadas à AMI e à avaliação oftalmológica, no entanto, essa melhora continua, mesmo após finalizado o tratamento. O conhecimento desse comportamento da uveíte sifilítica pode diminuir a ansiedade do médico assistente e do próprio paciente acerca de não considerarem satisfatórios os resultados imediatos dos exames de imagem após o tratamento. Também foi de valia a investigação de fatores preditivos de pior acuidade visual ao final do tratamento, com identificação da acuidade visual à admissão $\leq 20/200$, como já foi bem estabelecido por Queiroz e colaboradores, em 2019 (30). Outros achados relacionados ao pior desfecho foram presença de interrupções em MLE e espessura coroideana maior que 350 micra à OCT. Do que temos conhecimento, esses dois últimos achados ainda não foram descritos pela literatura. Por fim, foi considerado fator de bom prognóstico a apresentação à AGF da forma puntiforme.

6.2 Limitações

As principais limitações do trabalho foram:

- Necessidade de maior amostra para corroborar com os achados acima. Como se trata de análises por vezes novas, um maior número de casos seria favorável à confirmação dos achados, e mesmo a análise estatística com maior poder;
- Falha de aderência pelo paciente em comparecer aos retornos. A falta de alguns pacientes ao retorno causou uma quebra na amostra que pode ter comprometido parte de sua análise.
- Alguns exames da AMI obtidos com nível de qualidade abaixo do esperado para as análises planejadas. Essa dificuldade pode ser justificada pela opacidade dos meios inerentes às uveítes;
- Parte do estudo foi retrospectivo, porém os dados utilizados na análise retrospectiva preenchem os critérios estabelecidos pelos protocolos;
- Não foi utilizada a AGF ou ICG panorâmica, o que permitiria análise de um campo mais amplo da retina e da coroide. No entanto, no protocolo realizado nesse estudo, foram obtidas imagens periféricas nas fases intermediária e tardia da AGF e da ICG, capturando-as com a contribuição das mudanças do olhar do paciente;

- Apesar de o estudo ser prospectivo, não havia AMI de controle prévia (*baseline*), salvo se o paciente já tivesse sido matriculado no serviço e realizado a AMI por outra razão, o que não ocorreu em nenhum caso. Ressalta-se que a principal fonte de pacientes para o estudo foi o Serviço de Urgência do Hospital São Geraldo, com atendimento 24h, de demanda espontânea e de referência para todo o estado de Minas Gerais (e mesmo para alguns estados vizinhos), o que acabou trazendo somente casos novos.
- AGF e a ICG não foram realizadas tardiamente na maior parte dos pacientes, devido aos custos e dificuldades inerentes a esses exames. Isso teria possibilitado a detecção de alterações subclínicas tardias.

7 Conclusões

O presente trabalho descreveu o acometimento ocular pela sífilis, caracterizando as alterações dos pacientes quando da admissão hospitalar, ao longo do tratamento e em retorno tardio. Destacaram-se:

- Coroide como sítio primário de acometimento da uveíte sífilítica, conforme dados apontados pela AMI:

À *ICG* foram identificados *Fuzzy vessels* frequentemente, além de *dark dots* e hipocianescências pontilhadas. À *OCT* foram detectadas alterações microestruturais como compressão da coriocapilar e aumento da espessura coroideana pela doença.

- Extensão da uveíte sífilítica para retina e disco óptico caracterizada pela AMI:

À *OCT* foram constatadas alterações nas estruturas externas da retina como *EPR*, zona elipsoide e *MLE*, além de acometimento das camadas internas, como a *CFN*. À *AGF*, a hiperfluorescência em *DO* foi um achado frequente, assim como a vasculite retiniana. Embora com predomínio venular, chamou a atenção o acometimento arteriolar oclusivo, presente em muitos olhos e ocasionando um aspecto mosqueado na retina.

- Formas de apresentação da uveíte sífilítica caracterizadas pela AMI:

Foram identificadas 3 diferentes apresentações à *AGF*. A *placoide*, forma com maior destaque no espectro inflamatório, a *puntiforme* - mais branda - e a *semiplacoide*, que oscilou entre as outras duas.

- Comparação com exame oftalmológico:

A *AMI* se mostrou superior para identificação da lateralidade da uveíte sífilítica e do envolvimento do seguimento posterior do olho.

- Tratamento:

As alterações inflamatórias coroideanas e retinianas apresentaram melhora durante e após o tratamento.

- Parâmetros clínicos e da *AMI* relacionados à pior inflamação:

À admissão hospitalar se destacaram forma *placoide* à *AGF*, hiperreflectividade multinodular, interrupções em *MLE* e espessura macular maior que 290 micra. À alta hospitalar se destacaram acuidade visual à admissão $\leq 20/200$, interrupções em *MLE* e espessura coroideana maior que 350 micra.

8 Referências bibliográficas

1. Novo Dicionário da Língua Portuguesa. Segunda edição. Rio de Janeiro. 1986: 1 583.
2. Tampa M, Sarbu I, Matei C, et al. Brief history of syphilis. JOURNAL OF MEDICINE AND LIFE. 2014;7(1):4-10.
3. Foster CS, Vitale AT. DIAGNOSIS AND TREATMENT OF UVEITIS. Second Edition. Jaypee Brothers Medical Publishers; 2013.
4. Pichi F, Neri P. Multimodal imaging patterns of posterior syphilitic uveitis: a review of the literature, laboratory evaluation and treatment. INTERNATIONAL OPHTHALMOLOGY. 2020;40(5):1319-29.
5. Report on global sexually transmitted infection surveillance. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2018.
6. Benzaken CA, Beber AMB, et al. BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO DE SÍFILIS. In: Saúde SdVeSMd, editor. Brasília/DF: Núcleo de Comunicação/SVS; 2018.
7. Hoogewoud F, Frumholtz L, Loubet P, et al. Prognostic Factors in Syphilitic Uveitis. OPHTHALMOLOGY. 2017;124(12):1808-16.
8. Rao NA, Schallhorn J, Rodger DC. POSTERIOR UVEITIS. Arun D. Singh Cleveland Clinic Foundation Cole Eye Institute Cleveland O, US, editor 2019: 231.
9. Curi AL, Sarraf D, Cunningham ET. Multimodal Imaging of Syphilitic Multifocal Retinitis. RETINAL CASES & BRIEF REPORTS. 2015;9(4):277-80.
10. de Souza EC, Jalkh AE, Trempe CL, et al. Unusual central chorioretinitis as the first manifestation of early secondary syphilis. AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY. 1988;105(3):271-6.
11. Gass JD, Braunstein RA, Chenoweth RG. Acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis. OPHTHALMOLOGY. 1990;97(10):1288-97.
12. Eandi CM, Neri P, Adelman RA, Yannuzzi LA, Cunningham ET, Jr., International Syphilis Study G. Acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis: report of a case series and comprehensive review of the literature. RETINA. 2012;32(9):1915-41.
13. Pichi F, Ciardella AP, Cunningham ET, et al. Spectral domain optical coherence tomography findings in patients with acute syphilitic posterior placoid chorioretinopathy. RETINA. 2014;34(2):373-84.

14. Meira-Freitas D, Farah ME, Hofling-Lima AL, Aggio FB. Optical coherence tomography and indocyanine green angiography findings in acute syphilitic posterior placoid choroidopathy: case report. *ARQUIVOS BRASILEIROS DE OFTALMOLOGIA*. 2009;72(6):832-5.
15. Cunningham ET, Jr., Eandi CM, Pichi F. Syphilitic uveitis. *OCULAR IMMUNOLOGY AND INFLAMMATION*. 2014;22(1):2-3.
16. Zamani M, Garfinkel RA. Corticosteroid-induced modulation of acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis. *AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY*. 2003;135(6):891-4.
17. Matsumoto Y, Spaide RF. Autofluorescence imaging of acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis. *RETINAL CASES & BRIEF REPORTS*. 2007;1(3):123-7.
18. Baglivo E, Kapetanios A, Safran AB. Fluorescein and indocyanine green angiographic features in acute syphilitic macular placoid chorioretinitis. *CANADIAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY*. 2003;38(5):401-5.
19. Brito P, Penas S, Carneiro A, et al. Spectral-domain optical coherence tomography features of acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis: the role of autoimmune response in pathogenesis. *CASE REPORTS IN OPHTHALMOLOGY*. 2011;2(1):39-44.
20. Joseph A, Rogers S, Browning A, et al. Syphilitic acute posterior placoid chorioretinitis in nonimmuno-compromised patients. *EYE*. 2007;21(8):1114-9.
21. Browning DJ. Posterior segment manifestations of active ocular syphilis, their response to a neurosyphilis regimen of penicillin therapy, and the influence of human immunodeficiency virus status on response. *OPHTHALMOLOGY*. 2000;107(11):2015-23.
22. Herbort CP, LeHoang P, Guex-Crosier Y. Schematic interpretation of indocyanine green angiography in posterior uveitis using a standard angiographic protocol. *OPHTHALMOLOGY*. 1998;105(3):432-40.
23. Yokoi M, Kase M. Retinal vasculitis due to secondary syphilis. *JAPANESE JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY*. 2004;48(1):65-7.
24. Balaskas K, Sergentanis TN, Giulieri S, Guex-Crosier Y. Fluorescein and indocyanine-green angiography in ocular syphilis: an exploratory study. *GRAEFES ARCHIVE FOR CLINICAL AND EXPERIMENTAL OPHTHALMOLOGY*. 2012;250(5):721-30.
25. Aldave AJ, King JA, Cunningham ET, Jr. Ocular syphilis. *CURRENT OPINION IN OPHTHALMOLOGY*. 2001;12(6):433-41.
26. Mathew D, Smit D. Clinical and laboratory characteristics of ocular syphilis and neurosyphilis among individuals with and without HIV infection. *THE BRITISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY*. 2020.

27. Hamze H, Ryan V, Cumming E, et al. HIV seropositivity and early syphilis stage associated with ocular syphilis diagnosis: A case-control study in British Columbia, Canada, 2010-2018. *CLINICAL INFECTIOUS DISEASES : AN OFFICIAL PUBLICATION OF THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA*. 2019.
28. Davis JL. Ocular syphilis. *CURRENT OPINION IN OPHTHALMOLOGY*. 2014;25(6):513-8.
29. Furtado JM, Arantes TE, Nascimento H, et al. Clinical Manifestations and Ophthalmic Outcomes of Ocular Syphilis at a Time of Re-Emergence of the Systemic Infection. *SCIENTIFIC REPORTS*. 2018;8(1):12071.
30. Queiroz RP, Ines DV, Diligenti FT, et al. The ghost of the great imitator: prognostic factors for poor outcome in syphilitic uveitis. *JOURNAL OF OPHTHALMIC INFLAMMATION AND INFECTION*. 2019;9(1):2.
31. Queiroz RP, Diniz AV, Vasconcelos-Santos DV. Fulminant proliferative vitreoretinopathy in syphilitic uveitis. *JOURNAL OF OPHTHALMIC INFLAMMATION AND INFECTION*. 2016;6(1):6.
32. Mora P, Borruat FX, Guex-Crosier Y. Indocyanine green angiography anomalies in ocular syphilis. *RETINA*. 2005;25(2):171-81.
33. Etheridge T, Bowen RC, Raven M, et al. Ocular Syphilis: Clinical Manifestations and Treatment Course. *WMJ : OFFICIAL PUBLICATION OF THE STATE MEDICAL SOCIETY OF WISCONSIN*. 2019;118(4):191-5.
34. Wickremasinghe S, Ling C, Stawell R, et al. Syphilitic punctate inner retinitis in immunocompetent gay men. *OPHTHALMOLOGY*. 2009;116(6):1195-200.
35. Lima BR, Mandelcorn ED, Bakshi N, et al. Syphilitic outer retinopathy. *OCULAR IMMUNOLOGY AND INFLAMMATION*. 2014;22(1):4-8.
36. Kim JA, Park KH, Woo SJ. A case of syphilitic outer retinitis mimicking acute zonal occult outer retinopathy. *KOREAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY: KJO*. 2014;28(6):497-9.
37. Kroloff MJ, Lucier J. Ocular Syphilis Manifesting as Acute Zonal Occult Outer Retinopathy. *CLINICAL VIGNETTE*. 2017; 21:4.
38. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature Working G. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY*. 2005;140(3):509-16.
39. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *CENTERS DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC)*. 2015. p. 1-137.
40. Agostini FA, Queiroz RP, Azevedo DOM, et al. Intravenous Ceftriaxone for Syphilitic Uveitis. *OCULAR IMMUNOLOGY AND INFLAMMATION*. 2018;26(7):1059-65.

41. Wolf-Schnurrbusch UE, Ceklic L, Brinkmann CK, Iliev ME, et al. Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. *INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE*. 2009;50(7):3432-7.
42. Giani A, Cigada M, Choudhry N, et al. Reproducibility of retinal thickness measurements on normal and pathologic eyes by different optical coherence tomography instruments. *AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY*. 2010;150(6):815-24.
43. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY*. 2009;147(5):811-5.
44. Singh R, Invernizzi A, Agarwal A, Kumari N, Gupta A. Enhanced depth imaging spectral domain optical coherence tomography versus ultrasonography B-Scan for measuring retinochoroidal thickness in normal eyes. *RETINA*. 2015;35(2):250-6.
45. Zett C, Lima LH, Vianello S, Ferreira A, de Andrade GC, Farah ME, et al. En-Face Optical Coherence Tomography of Acute Syphilitic Posterior Placoid Chorioretinopathy. *OCULAR IMMUNOLOGY AND INFLAMMATION*. 2018;26(8):1264-70.
46. Moradi A, Salek S, Daniel E, Gangaputra S, Ostheimer TA, Burkholder BM, et al. Clinical features and incidence rates of ocular complications in patients with ocular syphilis. *AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY*. 2015;159(2):334-43 e1.

9 Apêndice

Apêndice A - Formulário da Avaliação Multimodal em Sífilis Ocular (AMI)

À ADMISSÃO

Data:

___/___/___

Iniciais:

Registro:

Data de Nascimento: ___/___/___

Sexo: M F

Cor de pele:

Profissão e escolaridade:

Cidade:

Queixa ocular: _____ OD OE AO

Tempo de sintomas: _____ Dias Meses

Tratamentos prévios para a uveíte: Não Sim ; Quais: _____

Manifestações sistêmicas: Não Sim ; Quais: _____

Comportamento sexual: _____ HIV: Pos Neg Desconhecido CD4: _____

Achados ao exame:

	AV (ETDRS) PH	Tonometria (mmHg)
OD		
OE		

OD	OE
<input type="checkbox"/> Esclerite <input type="checkbox"/> Reação de CA <input type="checkbox"/> Sinéquias posteriores <input type="checkbox"/> Catarata <input type="checkbox"/> Vitreíte <input type="checkbox"/> Papilite <input type="checkbox"/> Retinite <input type="checkbox"/> Coroidite <input type="checkbox"/> Vasculite <input type="checkbox"/> Edema Macular <input type="checkbox"/> Outros: _____	<input type="checkbox"/> Esclerite <input type="checkbox"/> Reação de CA <input type="checkbox"/> Sinéquias posteriores <input type="checkbox"/> Catarata <input type="checkbox"/> Vitreíte <input type="checkbox"/> Papilite <input type="checkbox"/> Retinite <input type="checkbox"/> Coroidite <input type="checkbox"/> Vasculite <input type="checkbox"/> Edema Macular <input type="checkbox"/> Outros: _____

VDRL (admissão): Pos ; Título: ___:___ Neg Desconhecido

Teste treponêmico: Pos Neg Desconhecido Líquor: Pos ; título VDRL: ___/___ Neg Desc

Teste rápido (sangue): Pos Neg Desconhecido Data: ___/___/___

Classificação Anatômica:

OD	OE
<input type="checkbox"/> Anterior <input type="checkbox"/> Intermediária <input type="checkbox"/> Posterior <input type="checkbox"/> Panuveíte <input type="checkbox"/> Esclerite	<input type="checkbox"/> Anterior <input type="checkbox"/> Intermediária <input type="checkbox"/> Posterior <input type="checkbox"/> Panuveíte <input type="checkbox"/> Esclerite

Avaliação multimodal 1

Tratamento (citar dose e duração):

Tópico:

Sistêmico:

Penicilina Benzatina

Penicilina Cristalina EV

Ceftriaxona EV

Outros: _____

Corticóide via oral:

D14 DE TRATAMENTO

Data:

__/__/____

	AV (ETDRS) PH	Tonometria (mmHg)
OD		
OE		

OD	OE
<input type="checkbox"/> Esclerite <input type="checkbox"/> Reação de CA <input type="checkbox"/> Sinéquias posteriores <input type="checkbox"/> Catarata <input type="checkbox"/> Vitreíte <input type="checkbox"/> Papilite <input type="checkbox"/> Retinite <input type="checkbox"/> Coroidite <input type="checkbox"/> Vasculite <input type="checkbox"/> Edema Macular <input type="checkbox"/> Outros: _____	<input type="checkbox"/> Esclerite <input type="checkbox"/> Reação de CA <input type="checkbox"/> Sinéquias posteriores <input type="checkbox"/> Catarata <input type="checkbox"/> Vitreíte <input type="checkbox"/> Papilite <input type="checkbox"/> Retinite <input type="checkbox"/> Coroidite <input type="checkbox"/> Vasculite <input type="checkbox"/> Edema Macular <input type="checkbox"/> Outros: _____

D21 DE TRATAMENTO

Data:

__/__/____

	AV (ETDRS) PH	Tonometria (mmHg)
OD		
OE		

OD	OE
<input type="checkbox"/> Esclerite <input type="checkbox"/> Reação de CA <input type="checkbox"/> Sinéquias posteriores <input type="checkbox"/> Catarata <input type="checkbox"/> Vitreíte <input type="checkbox"/> Papilite <input type="checkbox"/> Retinite <input type="checkbox"/> Coroidite <input type="checkbox"/> Vasculite <input type="checkbox"/> Edema Macular <input type="checkbox"/> Outros: _____	<input type="checkbox"/> Esclerite <input type="checkbox"/> Reação de CA <input type="checkbox"/> Sinéquias posteriores <input type="checkbox"/> Catarata <input type="checkbox"/> Vitreíte <input type="checkbox"/> Papilite <input type="checkbox"/> Retinite <input type="checkbox"/> Coroidite <input type="checkbox"/> Vasculite <input type="checkbox"/> Edema Macular <input type="checkbox"/> Outros: _____

Avaliação multimodal 2

Complicações:

OD	OE
<input type="checkbox"/> Catarata ___/___/___ <input type="checkbox"/> DR regmatogênico/tracional ___/___/___ <input type="checkbox"/> MER ___/___/___ <input type="checkbox"/> Edema Macular ___/___/___ <input type="checkbox"/> Vitreíte ___/___/___ <input type="checkbox"/> Palidez de papila ___/___/___ <input type="checkbox"/> Glaucoma ___/___/___ <input type="checkbox"/> Cicatriz coriorretiniana ___/___/___ <input type="checkbox"/> Neovascularização de Retina ___/___/___ <input type="checkbox"/> Neovascularização de Coróide ___/___/___ <input type="checkbox"/> Persistência de inflamação ___/___/___ <input type="checkbox"/> Outros: _____ ___/___/___	<input type="checkbox"/> Catarata ___/___/___ <input type="checkbox"/> DR regmatogênico/tracional ___/___/___ <input type="checkbox"/> MER ___/___/___ <input type="checkbox"/> Edema Macular ___/___/___ <input type="checkbox"/> Vitreíte ___/___/___ <input type="checkbox"/> Palidez de papila ___/___/___ <input type="checkbox"/> Glaucoma ___/___/___ <input type="checkbox"/> Cicatriz coriorretiniana ___/___/___ <input type="checkbox"/> Neovascularização de Retina ___/___/___ <input type="checkbox"/> Neovascularização de Coróide ___/___/___ <input type="checkbox"/> Persistência de inflamação ___/___/___ <input type="checkbox"/> Outros: _____ ___/___/___

Cirurgia realizada: _____ Data: ___/___/___

1 MÊS APÓS TRATAMENTO HOSPITALAR

Data:

___/___/___

Penicilina benzatina 3 doses: Pos Neg

	AV (ETDRS) PH	Tonometria (mmHg)
OD		
OE		

OD	OE
<input type="checkbox"/> Esclerite <input type="checkbox"/> Reação de CA <input type="checkbox"/> Sinéquias posteriores <input type="checkbox"/> Catarata <input type="checkbox"/> Vitreíte <input type="checkbox"/> Papilite <input type="checkbox"/> Retinite <input type="checkbox"/> Coroidite (<input type="checkbox"/> Multifocal <input type="checkbox"/> Placóide) <input type="checkbox"/> Vasculite <input type="checkbox"/> Edema Macular <input type="checkbox"/> Outros: _____	<input type="checkbox"/> Esclerite <input type="checkbox"/> Reação de CA <input type="checkbox"/> Sinéquias posteriores <input type="checkbox"/> Catarata <input type="checkbox"/> Vitreíte <input type="checkbox"/> Papilite <input type="checkbox"/> Retinite <input type="checkbox"/> Coroidite (<input type="checkbox"/> Multifocal <input type="checkbox"/> Placóide) <input type="checkbox"/> Vasculite <input type="checkbox"/> Edema Macular <input type="checkbox"/> Outros: _____

3 MESES APÓS TRATAMENTO HOSPITALAR

Data:

___/___/_____

VDRL : Pos ; Título: ___:___ Neg Desconhecido Teste treponêmico: Pos Neg DesconhecidoLíquor: Pos ; título VDRL: ___/___ Neg Desc

	AV (ETDRS) PH	Tonometria (mmHg)
OD		
OE		

OD	OE
<input type="checkbox"/> Esclerite <input type="checkbox"/> Reação de CA <input type="checkbox"/> Sinéquias posteriores <input type="checkbox"/> Catarata <input type="checkbox"/> Vitreíte <input type="checkbox"/> Papilite <input type="checkbox"/> Retinite <input type="checkbox"/> Coroidite <input type="checkbox"/> Vasculite <input type="checkbox"/> Edema Macular <input type="checkbox"/> Outros: _____	<input type="checkbox"/> Esclerite <input type="checkbox"/> Reação de CA <input type="checkbox"/> Sinéquias posteriores <input type="checkbox"/> Catarata <input type="checkbox"/> Vitreíte <input type="checkbox"/> Papilite <input type="checkbox"/> Retinite <input type="checkbox"/> Coroidite <input type="checkbox"/> Vasculite <input type="checkbox"/> Edema Macular <input type="checkbox"/> Outros: _____

Avaliação multimodal 3

6 MESES APÓS TRATAMENTO HOSPITALAR

Data:

___/___/_____

VDRL: Pos ; Título: ___:___ Neg Desconhecido Teste treponêmico: Pos Neg Desconhecido

Líquor: Pos ; título VDRL: ___/___ Neg Desc

	AV (ETDRS) PH	Tonometria (mmHg)
OD		
OE		

OD	OE
<input type="checkbox"/> Esclerite <input type="checkbox"/> Reação de CA <input type="checkbox"/> Sinéquias posteriores <input type="checkbox"/> Catarata <input type="checkbox"/> Vitreíte <input type="checkbox"/> Papilite <input type="checkbox"/> Retinite <input type="checkbox"/> Coroidite <input type="checkbox"/> Vasculite <input type="checkbox"/> Edema Macular <input type="checkbox"/> Outros: _____	<input type="checkbox"/> Esclerite <input type="checkbox"/> Reação de CA <input type="checkbox"/> Sinéquias posteriores <input type="checkbox"/> Catarata <input type="checkbox"/> Vitreíte <input type="checkbox"/> Papilite <input type="checkbox"/> Retinite <input type="checkbox"/> Coroidite <input type="checkbox"/> Vasculite <input type="checkbox"/> Edema Macular <input type="checkbox"/> Outros: _____

Análise multimodal 1

Exames:
 ___/___/___

Data:

OD	OE
Retinografia <input type="checkbox"/> Opacidade dos meios <input type="checkbox"/> Papilite <input type="checkbox"/> DO pálido <input type="checkbox"/> Edema macular <input type="checkbox"/> Vasculite <input type="checkbox"/> Retinite <input type="checkbox"/> Coroidite <input type="checkbox"/> Outros: _____	Retinografia <input type="checkbox"/> Opacidade dos meios <input type="checkbox"/> Papilite <input type="checkbox"/> DO pálido <input type="checkbox"/> Edema macular <input type="checkbox"/> Vasculite <input type="checkbox"/> Retinite <input type="checkbox"/> Coroidite <input type="checkbox"/> Outros: _____
Autofluorescência <input type="checkbox"/> Hiperautofluorescência <input type="checkbox"/> Hipoautofluorescência <input type="checkbox"/> Outros: _____	Autofluorescência <input type="checkbox"/> Hiperautofluorescência <input type="checkbox"/> Hipoautofluorescência <input type="checkbox"/> Outros: _____
Angiografia fluoresceínica <input type="checkbox"/> staining em DO <input type="checkbox"/> edema macular	Angiografia fluoresceínica <input type="checkbox"/> staining em DO <input type="checkbox"/> edema macular

<input type="checkbox"/> staining vascular <input type="checkbox"/> staining de lesões retinianas <input type="checkbox"/> leakage capilar <input type="checkbox"/> Placóide; fases: inicial <input type="checkbox"/> hipo <input type="checkbox"/> hiper e tardia <input type="checkbox"/> hipo <input type="checkbox"/> hiper; <input type="checkbox"/> leopardo spots <input type="checkbox"/> hot spots <input type="checkbox"/> Outros: _____	<input type="checkbox"/> staining vascular <input type="checkbox"/> staining de lesões retinianas <input type="checkbox"/> leakage capilar <input type="checkbox"/> Placóide; fases: inicial <input type="checkbox"/> hipo <input type="checkbox"/> hiper e tardia <input type="checkbox"/> hipo <input type="checkbox"/> hiper; <input type="checkbox"/> leopardo spots <input type="checkbox"/> hot spots <input type="checkbox"/> Outros: _____
<p>Angiografia com indocianina verde</p> <input type="checkbox"/> dark dots; fase tardia <input type="checkbox"/> hipofluorescente <input type="checkbox"/> isofluorescente <input type="checkbox"/> hot spots <input type="checkbox"/> fuzzy vessels <input type="checkbox"/> Placóide; fases: inicial <input type="checkbox"/> hipo <input type="checkbox"/> hiper e tardia <input type="checkbox"/> hipo <input type="checkbox"/> hiper <input type="checkbox"/> Outros: _____	<p>Angiografia com indocianina verde</p> <input type="checkbox"/> dark dots; fase tardia <input type="checkbox"/> hipofluorescente <input type="checkbox"/> isofluorescente <input type="checkbox"/> hot spots <input type="checkbox"/> fuzzy vessels <input type="checkbox"/> Placóide; fases: inicial <input type="checkbox"/> hipo <input type="checkbox"/> hiper e tardia <input type="checkbox"/> hipo <input type="checkbox"/> hiper <input type="checkbox"/> Outros: _____
<p><i>OCT</i></p> <input type="checkbox"/> nodularidade hiperreflectiva <input type="checkbox"/> espessamento EPR <input type="checkbox"/> desorganização <input type="checkbox"/> interrupção: <input type="checkbox"/> ELM <input type="checkbox"/> EZ <input type="checkbox"/> IZ <input type="checkbox"/> lesões hiperreflectivas na coroide <input type="checkbox"/> fluido subretiniano: <input type="checkbox"/> foveal <input type="checkbox"/> Outro: _____ <input type="checkbox"/> Outros: _____	<p><i>OCT</i></p> <input type="checkbox"/> nodularidade hiperreflectiva <input type="checkbox"/> espessamento EPR <input type="checkbox"/> desorganização <input type="checkbox"/> interrupção: <input type="checkbox"/> ELM <input type="checkbox"/> EZ <input type="checkbox"/> IZ <input type="checkbox"/> lesões hiperreflectivas na coroide <input type="checkbox"/> fluido subretiniano: <input type="checkbox"/> foveal <input type="checkbox"/> Outro: _____ <input type="checkbox"/> Outros: _____

Análise multimodal 2

Exames:

Data: __/__/__

OD	OE
Retinografia <input type="checkbox"/> Opacidade dos meios <input type="checkbox"/> Papilite <input type="checkbox"/> DO pálido <input type="checkbox"/> Edema macular <input type="checkbox"/> Vasculite <input type="checkbox"/> Retinite <input type="checkbox"/> Coroidite <input type="checkbox"/> Outros: _____	Retinografia <input type="checkbox"/> Opacidade dos meios <input type="checkbox"/> Papilite <input type="checkbox"/> DO pálido <input type="checkbox"/> Edema macular <input type="checkbox"/> Vasculite <input type="checkbox"/> Retinite <input type="checkbox"/> Coroidite <input type="checkbox"/> Outros: _____
Autofluorescência <input type="checkbox"/> Hiperautofluorescência <input type="checkbox"/> Hipoautofluorescência <input type="checkbox"/> Outros: _____	Autofluorescência <input type="checkbox"/> Hiperautofluorescência <input type="checkbox"/> Hipoautofluorescência <input type="checkbox"/> Outros: _____
Angiografia fluoresceínica <input type="checkbox"/> staining em DO <input type="checkbox"/> edema macular <input type="checkbox"/> staining vascular <input type="checkbox"/> staining de lesões retinianas <input type="checkbox"/> leakage capilar <input type="checkbox"/> Placóide; fases: inicial <input type="checkbox"/> hipo <input type="checkbox"/> hiper e tardia <input type="checkbox"/> hipo <input type="checkbox"/> hiper; <input type="checkbox"/> leopardo spots <input type="checkbox"/> hot spots <input type="checkbox"/> Outros: _____	Angiografia fluoresceínica <input type="checkbox"/> staining em DO <input type="checkbox"/> edema macular <input type="checkbox"/> staining vascular <input type="checkbox"/> staining de lesões retinianas <input type="checkbox"/> leakage capilar <input type="checkbox"/> Placóide; fases: inicial <input type="checkbox"/> hipo <input type="checkbox"/> hiper e tardia <input type="checkbox"/> hipo <input type="checkbox"/> hiper; <input type="checkbox"/> leopardo spots <input type="checkbox"/> hot spots <input type="checkbox"/> Outros: _____
Angiografia com indocianina verde <input type="checkbox"/> dark dots; fase tardia <input type="checkbox"/> hipofluorescente <input type="checkbox"/> isofluorescente <input type="checkbox"/> hot spots <input type="checkbox"/> fuzzy vessels <input type="checkbox"/> Placóide; fases: inicial <input type="checkbox"/> hipo <input type="checkbox"/> hiper e tardia <input type="checkbox"/> hipo <input type="checkbox"/> hiper <input type="checkbox"/> Outros: _____	Angiografia com indocianina verde <input type="checkbox"/> dark dots; fase tardia <input type="checkbox"/> hipofluorescente <input type="checkbox"/> isofluorescente <input type="checkbox"/> hot spots <input type="checkbox"/> fuzzy vessels <input type="checkbox"/> Placóide; fases: inicial <input type="checkbox"/> hipo <input type="checkbox"/> hiper e tardia <input type="checkbox"/> hipo <input type="checkbox"/> hiper <input type="checkbox"/> Outros: _____
OCT <input type="checkbox"/> nodularidade hiperreflectiva <input type="checkbox"/> espessamento EPR <input type="checkbox"/> desorganização <input type="checkbox"/> interrupção: <input type="checkbox"/> ELM <input type="checkbox"/> EZ <input type="checkbox"/> IZ <input type="checkbox"/> lesões hiperreflectivas na coroide <input type="checkbox"/> fluido subretiniano: <input type="checkbox"/> foveal <input type="checkbox"/> Outro: _____ <input type="checkbox"/> Outros: _____	OCT <input type="checkbox"/> nodularidade hiperreflectiva <input type="checkbox"/> espessamento EPR <input type="checkbox"/> desorganização <input type="checkbox"/> interrupção: <input type="checkbox"/> ELM <input type="checkbox"/> EZ <input type="checkbox"/> IZ <input type="checkbox"/> lesões hiperreflectivas na coroide <input type="checkbox"/> fluido subretiniano: <input type="checkbox"/> foveal <input type="checkbox"/> Outro: _____ <input type="checkbox"/> Outros: _____

Análise multimodal 3

Exames:

__/__/__

Data:

OD	OE
<p>Retinografia</p> <p><input type="checkbox"/> Opacidade dos meios</p> <p><input type="checkbox"/> Papilite <input type="checkbox"/> DO pálido</p> <p><input type="checkbox"/> Edema macular</p> <p><input type="checkbox"/> Vasculite</p> <p><input type="checkbox"/> Retinite</p> <p><input type="checkbox"/> Coroidite</p> <p><input type="checkbox"/> Outros: _____</p> <p>Autofluorescência</p> <p><input type="checkbox"/> Hiperautofluorescência</p> <p><input type="checkbox"/> Hipoautofluorescência</p> <p><input type="checkbox"/> Outros: _____</p> <p>OCT</p> <p><input type="checkbox"/> nodularidade hiperreflectiva <input type="checkbox"/> espessamento EPR</p> <p><input type="checkbox"/> desorganização <input type="checkbox"/> interrupção: <input type="checkbox"/> ELM <input type="checkbox"/> EZ <input type="checkbox"/> IZ</p> <p><input type="checkbox"/> lesões hiperreflectivas na coroide</p> <p><input type="checkbox"/> fluido subretiniano: <input type="checkbox"/> foveal <input type="checkbox"/> Outro: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Outros: _____</p>	<p>Retinografia</p> <p><input type="checkbox"/> Opacidade dos meios</p> <p><input type="checkbox"/> Papilite <input type="checkbox"/> DO pálido</p> <p><input type="checkbox"/> Edema macular</p> <p><input type="checkbox"/> Vasculite</p> <p><input type="checkbox"/> Retinite</p> <p><input type="checkbox"/> Coroidite</p> <p><input type="checkbox"/> Outros: _____</p> <p>Autofluorescência</p> <p><input type="checkbox"/> Hiperautofluorescência</p> <p><input type="checkbox"/> Hipoautofluorescência</p> <p><input type="checkbox"/> Outros: _____</p> <p>OCT</p> <p><input type="checkbox"/> nodularidade hiperreflectiva <input type="checkbox"/> espessamento EPR</p> <p><input type="checkbox"/> desorganização <input type="checkbox"/> interrupção: <input type="checkbox"/> ELM <input type="checkbox"/> EZ <input type="checkbox"/> IZ</p> <p><input type="checkbox"/> lesões hiperreflectivas na coroide</p> <p><input type="checkbox"/> fluido subretiniano: <input type="checkbox"/> foveal <input type="checkbox"/> Outro: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Outros: _____</p>

Apêndice B – Parecer consubstanciado do CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: MANIFESTAÇÕES OCULARES RELACIONADAS À SÍFILIS

Pesquisador: Daniel Vítor de Vasconcelos Santos

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 97794818.4.0000.5149

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.021.832

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo prospectivo intervencional no qual serão estudados os novos pacientes admitidos para tratamento de sífilis no Hospital das Clínicas da UFMG, nos Serviços de Infectologia e de Oftalmologia do HC-UFMG. Todos serão submetidos aos exames laboratoriais (sorologia para sífilis e HIV) e exame oftalmológico completo. Os pacientes com sinais de inflamação intraocular receberão o tratamento para uveíte sífilítica, que será o regime padrão de Penicilina Cristalina durante 14 a 21 dias, de acordo com o protocolo do serviço e com diretrizes nacionais/internacionais. Além disso, serão submetidos à avaliação multimodal de imagem quando da admissão ao hospital e no dia da alta hospitalar. Dados clínicos do acompanhamento também serão analisados no estudo.

A sífilis é uma doença sexualmente transmissível reemergente causada pela espiroqueta *Treponema pallidum*. O envolvimento ocular ocorre em aproximadamente 5% a 8% dos casos de sífilis e está presente em indivíduos imunocompetentes e imunocomprometidos, destacando-se neste grupo os pacientes com HIV/AIDS. As apresentações mais comuns da sífilis no olho são as uveítes. Estas englobam doenças inflamatórias e/ou infecciosas envolvendo a úvea, esclera, retina e vítreo. A partir de 2000, percebeu-se aumento nas taxas de infecções sífilíticas, principalmente entre homens homossexuais, fato este atribuído a múltiplos parceiros e práticas sexuais inseguras. A Organização Mundial da Saúde estima uma incidência mundial anual de sífilis de aproximadamente 11 milhões em adultos, sendo a maioria destes casos (cerca de 90%) em países

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.021.832

em desenvolvimento. No Brasil, especificamente, esse problema tem sido ainda maior. Em apenas 5 anos o número de casos de sífilis aumentou 5.000%, segundo dados do Ministério da Saúde (de 1.249 em 2010, para 65.878 em 2015). No Serviço de Uveítes do Hospital São Geraldo / HCUFG, a sífilis tem se destacado como a principal etiologia de uveíte em pacientes internados no ano de 2017. Em vista do atual aumento da incidência de sífilis, acreditamos estar no melhor momento para o presente estudo prospectivo, melhorando o conhecimento sobre esta antiga e fascinante doença.

Hipótese: 1. Avaliar se dados demográficos (sexo, idade) e clínicos (coinfecção com HIV) estão relacionados a determinadas alterações oculares; 2. Descobrir, através da avaliação multimodal de imagem, o sítio primário e a extensão do acometimento ocular pela sífilis.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: O objetivo primário do presente estudo é avaliar o acometimento ocular pela sífilis, melhor caracterizando as alterações da retina, coroide e nervo óptico dos pacientes acometidos, tanto à apresentação da doença, quanto ao longo do tratamento. Ademais, pretende-se procurar associações entre estes achados e parâmetros demográficos e clínicos, buscando fatores preditivos de prognóstico e de resposta ao tratamento.

Objetivo Secundário: 1. Caracterizar, pela avaliação multimodal de imagem, o sítio primário e a extensão do acometimento ocular pela sífilis; 2. Detalhar as alterações microestruturais e funcionais na retina, coroide e nervo óptico; 3. Investigar as associações entre estes achados e parâmetros demográficos, clínicos e sorológicos, buscando fatores preditivos de prognóstico e de resposta ao tratamento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os autores:

Riscos: A utilização de dados demográficos e clínicos não provoca riscos à integridade física e psíquica dos sujeitos da pesquisa e será assegurado aos mesmos o sigilo e o uso científico das informações. O paciente pode recusar a participar ou sair do estudo a qualquer momento, se desejar. Mesmo se assim decidir, não haverá nenhuma alteração no seu tratamento e acompanhamento no Hospital. Os riscos relacionados ao acesso venoso para a injeção de AGF e ICG são mínimos, com possibilidade de formação de hematoma local e contaminação. Com o objetivo de minimizar esses riscos, o acesso venoso será realizado por profissionais especializadas e serão utilizados material estéril e descartável. Quanto às reações adversas decorrentes da

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.021.832

administração da fluoresceína, estas são classificadas como mínimas, moderadas e graves. As reações mínimas incluem náuseas, vômitos, resposta vasovagal e prurido. As moderadas são representadas pela urticária e síncope. As reações graves requerem intervenção imediata e incluem edema de laringe, broncoespasmo, anafilaxia, convulsões e IAM, e podem ocorrer em uma frequência de até 0,05% dos casos. Quando comparada à fluoresceína, a indocianina causa reações adversas com menor frequência ainda, sejam elas leves, moderadas ou graves. Para minimizar os riscos decorrentes de efeitos adversos dos contrastes, serão excluídos do projeto os pacientes descritos acima (item Critério de Exclusão) e as instalações do Hospital São Geraldo são adequadas para a solução de quaisquer possíveis eventos adversos, incluindo equipe treinada, equipamento de ressuscitação, fármacos para tratamento de anafilaxia, cadeira reclinável e recipiente para vômito.

Benefícios: Espera-se importante contribuição científica e social, com melhor compreensão da extensão e gravidade das alterações oculares relacionadas à sífilis e de fatores preditivos de prognóstico/resposta ao tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo prospectivo intervencional, para o qual foi elaborado protocolo específico a ser preenchido pelo pesquisador responsável, utilizando dados e informações de novos pacientes acompanhados no Hospital São Geraldo / Hospital das Clínicas da UFMG com diagnóstico de sífilis. Pesquisa relevante para área de Ciências da Saúde, com propósito clínico. Texto bem fundamentado e bem delineado. Projeto com início em junho de 2018 e previsão de término em novembro de 2023.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes documentos:

Informações básicas do projeto;

Folha de rosto;

Parecer emitido pela secretaria do GEP do Hospital das Clínicas da UFMG/Ebserh;

TCLE;

Parecer substanciado emitido pela chefia do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da UFMG;

Parecer favorável à realização da pesquisa emitido pela chefia da Unidade de Oftalmologia e Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da UFMG;

TCLE.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.021.832

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

S.M.J. sou a favor da aprovação do projeto, tendo em vista que as pendências do parecer de número 2.994.020 foram atendidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1156450.pdf	01/11/2018 15:04:58		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1156450.pdf	01/11/2018 15:03:51		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1156450.pdf	01/11/2018 14:58:04		Aceito
Outros	Carta_Resposta.docx	01/11/2018 14:43:53	Daniel Vítor de Vasconcelos Santos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	01/11/2018 14:43:06	Daniel Vítor de Vasconcelos Santos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_Oft_Sifilis.pdf	05/09/2018 12:35:50	Daniel Vítor de Vasconcelos Santos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	recibo_GEPEHC.jpg	05/09/2018 12:34:54	Daniel Vítor de Vasconcelos Santos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ParecerUFHSG_Sifilis.jpg	05/09/2018 12:34:19	Daniel Vítor de Vasconcelos Santos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_sifilis.doc	05/09/2018 12:32:17	Daniel Vítor de Vasconcelos Santos	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.021.832

Folha de Rosto	Folha_de_rosto_sifilis.pdf	05/09/2018 12:26:26	Daniel Vítor de Vasconcelos Santos	Aceito
----------------	----------------------------	------------------------	---------------------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 14 de Novembro de 2018

Assinado por:

**Eliane Cristina de Freitas Rocha
(Coordenador(a))**

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Apêndice C - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

MANIFESTAÇÕES OCULARES E PERFIL CLÍNICO E INFLAMATÓRIO RELACIONADOS À SÍFILIS

Você está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa, mas antes de concordar com a sua participação, é importante que você leia e entenda o que está sendo proposto. Essa participação é livre e não irá interferir no tratamento ou no seu acompanhamento. Além disso, você pode desistir da sua participação, caso assim desejar, a qualquer momento da pesquisa.

Trata-se de um estudo que tem por objetivo entender melhor as alterações associadas à sífilis no interior de seus olhos, com dados do exame clínico, exames laboratoriais e de imagem. É importante esclarecer que todos estes exames são parte da rotina de avaliação de casos de uveíte sífilítica em todo mundo.

As informações registradas serão armazenadas de forma anônima, de modo que seu nome ou qualquer dado que possa identificá-lo não será utilizado no estudo ou nas publicações que poderão originar dele. Assim, garantimos o sigilo das suas informações.

Esta pesquisa será realizada pelos Serviços de Uveítes e de Infectologia / HC-UFMG, que estão entre os mais importantes e reconhecidos no nosso país e possuem grande experiência no tratamento de pacientes com sífilis ocular. Esperamos, ao desenvolver tal pesquisa, melhorar o entendimento dessa doença, que infelizmente é causa de baixa visual e até mesmo mortalidade no nosso país e no mundo.

Para os exames de angiografia da retina, são utilizados contrastes (fluoresceína e/ou indocianina verde), que podem raramente ter efeitos colaterais. Quando acontecem, esses efeitos geralmente são leves como náuseas, vômitos, tonteira e coceira. Outros efeitos, menos comuns, são desmaios e reação alérgica na pele se apresentando como manchas avermelhadas. Mais raramente ainda podem acontecer reações graves como falta de ar, convulsões e infarto. Nesses casos, as instalações do Hospital São Geraldo são adequadas para a solução de quaisquer possíveis eventos adversos, incluindo recipiente para vômito, cadeira reclinável, fármacos, equipamento de ressuscitação e uma equipe treinada para utilizar esses recursos.

Lembramos, mais uma vez, que a sua participação é voluntária e sem nenhuma compensação financeira ou não financeira. Você pode assim recusar de participar ou sair do estudo a qualquer momento, se desejar. Mesmo se decidir assim, não vai haver nenhuma alteração no seu tratamento e acompanhamento no Hospital.

Contato com a Comissão de Ética/ Emergência: Durante o estudo, se você tiver qualquer dúvida ou problema, poderá ser feito contato telefônico com o pesquisador principal, Prof. Daniel V. V. Santos, nos números: (31) 3409-9620 ou (31) 3409-9767 ou ainda com o Comitê de Ética da UFMG, na Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II – Sala 2005, Campus UFMG Pampulha, telefone (31) 3409-4592.

Consentimento: Li e entendi as informações acima. Tive a oportunidade de fazer perguntas e esclarecer todas as minhas dúvidas. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando o meu consentimento para participar do estudo, até que eu mude de ideia.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____.

Nome do paciente: _____ Assinatura _____

Nome/Assinatura da testemunha: _____

Nome/Assinatura do pesquisador: _____

1. Segunda edição ed. Rio de Janeiro 1986. Novo Dicionário da Língua Portuguesa; p. 1 583.
2. Tampa M, Sarbu I, Matei C, Benea V, Georgescu SR. Brief history of syphilis. *Journal of medicine and life*. 2014;7(1):4-10.
3. C Stephen Foster ATV. DIAGNOSIS AND TREATMENT OF UVEITIS SECOND EDITION ed: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2013.
4. Pichi F, Neri P. Multimodal imaging patterns of posterior syphilitic uveitis: a review of the literature, laboratory evaluation and treatment. *International ophthalmology*. 2020;40(5):1319-29.
5. (WHO) WHO. Report on global sexually transmitted infection surveillance, 2018. 2018.
6. Benzaken AS CA, Beber AMB, et al. Boletim Epidemiológico de Sífilis. In: Saúde SdVeSMD, editor. Brasília/DF: Núcleo de Comunicação/SVS; 2018.
7. Hoogewoud F, Frumholtz L, Loubet P, Charlier C, Blanche P, Lebeaux D, et al. Prognostic Factors in Syphilitic Uveitis. *Ophthalmology*. 2017;124(12):1808-16.
8. Narsing A. Rao JS, Damien C. Rodger. Posterior Uveitis. Arun D. Singh Cleveland Clinic Foundation Cole Eye Institute Cleveland O, US, editor 2019. 231 p.
9. Curi AL, Sarraf D, Cunningham ET, Jr. Multimodal Imaging of Syphilitic Multifocal Retinitis. *Retinal cases & brief reports*. 2015;9(4):277-80.
10. de Souza EC, Jalkh AE, Trempe CL, Cunha S, Schepens CL. Unusual central chorioretinitis as the first manifestation of early secondary syphilis. *American journal of ophthalmology*. 1988;105(3):271-6.
11. Gass JD, Braunstein RA, Chenoweth RG. Acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis. *Ophthalmology*. 1990;97(10):1288-97.
12. Eandi CM, Neri P, Adelman RA, Yannuzzi LA, Cunningham ET, Jr., International Syphilis Study G. Acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis: report of a case series and comprehensive review of the literature. *Retina*. 2012;32(9):1915-41.
13. Pichi F, Ciardella AP, Cunningham ET, Jr., Morara M, Veronese C, Jumper JM, et al. Spectral domain optical coherence tomography findings in patients with acute syphilitic posterior placoid chorioretinopathy. *Retina*. 2014;34(2):373-84.
14. Meira-Freitas D, Farah ME, Hofling-Lima AL, Aggio FB. Optical coherence tomography and indocyanine green angiography findings in acute syphilitic posterior placoid choroidopathy: case report. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2009;72(6):832-5.
15. Cunningham ET, Jr., Eandi CM, Pichi F. Syphilitic uveitis. *Ocular immunology and inflammation*. 2014;22(1):2-3.
16. Zamani M, Garfinkel RA. Corticosteroid-induced modulation of acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis. *American journal of ophthalmology*. 2003;135(6):891-4.
17. Matsumoto Y, Spaide RF. Autofluorescence imaging of acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis. *Retinal cases & brief reports*. 2007;1(3):123-7.
18. Baglivo E, Kapetanios A, Safran AB. Fluorescein and indocyanine green angiographic features in acute syphilitic macular placoid chorioretinitis. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie*. 2003;38(5):401-5.
19. Brito P, Penas S, Carneiro A, Palmares J, Reis FF. Spectral-domain optical coherence tomography features of acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis: the role of autoimmune response in pathogenesis. *Case reports in ophthalmology*. 2011;2(1):39-44.
20. Joseph A, Rogers S, Browning A, Hall N, Barber C, Lotery A, et al. Syphilitic acute posterior placoid chorioretinitis in nonimmuno-compromised patients. *Eye*. 2007;21(8):1114-9.
21. Browning DJ. Posterior segment manifestations of active ocular syphilis, their response to a neurosyphilis regimen of penicillin therapy, and the influence of human immunodeficiency virus status on response. *Ophthalmology*. 2000;107(11):2015-23.
22. Herbort CP, LeHoang P, Guex-Crosier Y. Schematic interpretation of indocyanine green angiography in posterior uveitis using a standard angiographic protocol. *Ophthalmology*. 1998;105(3):432-40.
23. Yokoi M, Kase M. Retinal vasculitis due to secondary syphilis. *Japanese journal of ophthalmology*. 2004;48(1):65-7.

24. Balaskas K, Sergentanis TN, Giulieri S, Guex-Crosier Y. Fluorescein and indocyanine-green angiography in ocular syphilis: an exploratory study. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2012;250(5):721-30.
25. Aldave AJ, King JA, Cunningham ET, Jr. Ocular syphilis. *Current opinion in ophthalmology*. 2001;12(6):433-41.
26. Mathew D, Smit D. Clinical and laboratory characteristics of ocular syphilis and neurosyphilis among individuals with and without HIV infection. *The British journal of ophthalmology*. 2020.
27. Hamze H, Ryan V, Cumming E, Lukac C, Wong J, Morshed M, et al. HIV seropositivity and early syphilis stage associated with ocular syphilis diagnosis: A case-control study in British Columbia, Canada, 2010-2018. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019.
28. Davis JL. Ocular syphilis. *Current opinion in ophthalmology*. 2014;25(6):513-8.
29. Furtado JM, Arantes TE, Nascimento H, Vasconcelos-Santos DV, Nogueira N, de Pinho Queiroz R, et al. Clinical Manifestations and Ophthalmic Outcomes of Ocular Syphilis at a Time of Re-Emergence of the Systemic Infection. *Scientific reports*. 2018;8(1):12071.
30. Queiroz RP, Ines DV, Diligenti FT, Schnor VH, Melamed J, Campos WR, et al. The ghost of the great imitator: prognostic factors for poor outcome in syphilitic uveitis. *Journal of ophthalmic inflammation and infection*. 2019;9(1):2.
31. Queiroz Rde P, Diniz AV, Vasconcelos-Santos DV. Fulminant proliferative vitreoretinopathy in syphilitic uveitis. *Journal of ophthalmic inflammation and infection*. 2016;6(1):6.
32. Mora P, Borruat FX, Guex-Crosier Y. Indocyanine green angiography anomalies in ocular syphilis. *Retina*. 2005;25(2):171-81.
33. Etheridge T, Bowen RC, Raven M, Snow KB, Urban AW, Chang JS. Ocular Syphilis: Clinical Manifestations and Treatment Course. *WMJ : official publication of the State Medical Society of Wisconsin*. 2019;118(4):191-5.
34. Wickremasinghe S, Ling C, Stawell R, Yeoh J, Hall A, Zamir E. Syphilitic punctate inner retinitis in immunocompetent gay men. *Ophthalmology*. 2009;116(6):1195-200.
35. Lima BR, Mandelcorn ED, Bakshi N, Nussenblatt RB, Sen HN. Syphilitic outer retinopathy. *Ocular immunology and inflammation*. 2014;22(1):4-8.
36. Kim JA, Park KH, Woo SJ. A case of syphilitic outer retinitis mimicking acute zonal occult outer retinopathy. *Korean journal of ophthalmology : KJO*. 2014;28(6):497-9.
37. Maxwell J. Kroloff MDJLaAMP, M.D. Ocular Syphilis Manifesting as Acute Zonal Occult Outer Retinopathy. *CLINICAL VIGNETTE*. 2017;21:4.
38. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature Working G. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *American journal of ophthalmology*. 2005;140(3):509-16.
39. Centers Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. 2015. p. 1-137.
40. Agostini FA, Queiroz RP, Azevedo DOM, Henriques JF, Campos WR, Vasconcelos-Santos DV. Intravenous Ceftriaxone for Syphilitic Uveitis. *Ocular immunology and inflammation*. 2018;26(7):1059-65.
41. Wolf-Schnurrbusch UE, Ceklic L, Brinkmann CK, Iliev ME, Frey M, Rothenbuehler SP, et al. Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2009;50(7):3432-7.
42. Giani A, Cigada M, Choudhry N, Deiro AP, Oldani M, Pellegrini M, et al. Reproducibility of retinal thickness measurements on normal and pathologic eyes by different optical coherence tomography instruments. *American journal of ophthalmology*. 2010;150(6):815-24.
43. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *American journal of ophthalmology*. 2009;147(5):811-5.
44. Singh R, Invernizzi A, Agarwal A, Kumari N, Gupta A. Enhanced depth imaging spectral domain optical coherence tomography versus ultrasonography B-Scan for measuring retinochoroidal thickness in normal eyes. *Retina*. 2015;35(2):250-6.

45. Zett C, Lima LH, Vianello S, Ferreira A, de Andrade GC, Farah ME, et al. En-Face Optical Coherence Tomography of Acute Syphilitic Posterior Placoid Chorioretinopathy. *Ocular immunology and inflammation*. 2018;26(8):1264-70.
46. Moradi A, Salek S, Daniel E, Gangaputra S, Ostheimer TA, Burkholder BM, et al. Clinical features and incidence rates of ocular complications in patients with ocular syphilis. *American journal of ophthalmology*. 2015;159(2):334-43 e1.