

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 30/03/2024.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE  
MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**MARIANA ZANCHETTA E GAVA**

**INFECÇÃO PELO *TOXOPLASMA GONDII* EM PACIENTES  
VIVENDO COM HIV/AIDS: SORORREATIVIDADE E PERFIL  
CLÍNICO**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre(a) em Doenças Tropicais.

Orientador(a): Prof. Dr. Helio Langoni  
Coorientador(a): Prof. Dr. Alexandre Naime Barbosa

**Botucatu  
2022**

Mariana Zanchetta e Gava

Infecção pelo *Toxoplasma Gondii* em Pessoas  
Vivendo com HIV/Aids: Sororreatividade e Perfil Clínico

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina, Universidade Estadual Paulista  
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de  
Botucatu, para obtenção do título de  
Mestre(a) em Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. Helio Langoni  
Coorientador: Prof. Dr. Alexandre Naime Barbosa

Botucatu

2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Gava, Mariana Zanchetta e.

Infecção pelo *Toxoplasma Gondii* em pacientes vivendo com HIV/AIDS : sororreatividade e perfil clínico / Mariana Zanchetta e Gava. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Helio Langoni

Coorientador: Alexandre Naime Barbosa

Capes: 40101096

1. Toxoplasma. 2. Zoonoses. 3. HIV. 4. Síndrome de imunodeficiência adquirida. 5. Testes imunológicos. 6. Biologia molecular.

Palavras-chave: Biologia molecular; Imunodiagnóstico; PVHA; *T.gondii*; Zoonoses.

**Mariana Zanchetta e Gava**

Infecção pelo *Toxoplasma Gondii* em Pessoas Vivendo com HIV/Aids:  
Sororreatividade e Perfil Clínico

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais

Orientador: Prof. Dr. Helio Langoni

Comissão examinadora

---

Prof. Fernando Luiz Tobias  
Laboratório de Microbiologia e Imunologia Veterinária  
Universidade Vila Velha-Vila Velha-ES

---

Profª. Lenice do Rosario de Souza  
Departamento de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu

Botucatu, 30 de março de 2022.

Dedico a todos os  
pacientes, sem eles essa  
pesquisa não seria possível.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus e a Nossa Senhora da Penha, por não me abandonarem nos momentos de frustração e angústia, pelo discernimento, força e sabedoria para entender e aceitar cada momento vivido.

Agradeço ao meu pai, (in memoriam), por todo amor e dedicação para que esse momento acontecesse, por ser minha maior inspiração na vida. Te amo pra sempre.

Agradeço a minha amada mãe, minha melhor amiga e incentivadora, por sempre estar ao meu lado e não medir esforços pra me ver feliz. Obrigada mãe, por sempre estar presente, por todo carinho, amor, conselhos e acolhimento nos momentos mais difíceis. Dedico esse trabalho a você.

Agradeço imensamente ao meu orientador e amigo, Prof. Helio Langoni, por todo carinho, incentivo, conselhos e oportunidades durante os anos de pós-graduação. Obrigada por sempre acreditar em mim, e não medir esforços pro meu sucesso e felicidade.

Agradeço ao meu coorientador, Prof. Alexandre Naime Barbosa por todo apoio, carinho, disponibilidade, boa vontade, ensinamentos e dedicação durante a realização da pesquisa.

Agradeço a Fatinha, minha segunda mãe, por sempre cuidar de mim com tanto amor e carinho, por estar ao meu lado, durante toda minha vida.

Agradeço ao meu irmão, pelos conselhos, carinho e amor durante toda minha vida.

Agradeço aos meus irmãos de coração Natalia Conti e Felipe, por serem os melhores amigos que eu poderia ter, por sempre me entenderem, incentivarem e me acalmarem em todos os momentos da minha vida.

Agradeço aos meus tios Juarez e Marilza Vieira, por todo apoio e amor. Também agradeço as minhas primas Marina, Juana e Carolina, por toda amizade, torcida, companheirismo e apoio.

Agradeço aos meus filhos pets, Rebeca, Hamtaro (in memoriam) e Frida, por todos os momentos vividos, e por tornarem a minha vida mais leve, e me ensinarem o real significado de cuidado, amor, confiança e responsabilidade.

Agradeço aos meus amigos, Noelle, Bruna, Bruna Cury, Paulinha, Nassarah, Mayara, Juliana, Milena, Sâmea, Jonas e Diana pela amizade, risadas, ombro amigo e todo amor durante essa fase.

Agradeço a os funcionários do Laboratório de Sorologia e Endocrinologia que me ensinaram com toda paciência, todas as técnicas realizadas durante o estágio. Em especial ao Dr. Alessandro, Dra. Rita Borges e Dra. Thaiane por toda ajuda e ensinamentos durante a realização da pesquisa.

Agradeço a todos os funcionários do Serviço de Infectologia do Hospital das Clínicas e Serviço de Ambulatórios Especializados de Infectologia “Domingos Alves Meira”, por todo auxílio e paciência. Em especial a Dr<sup>a</sup>. Elisa Ige Kusabara, Dr. Eliaquim Ribeiro e Dra. Karina Alves de Oliveira por todo cuidado e carinho.

Agradeço aos residentes/técnico do Laboratório de Diagnóstico de Zoonoses, pela ajuda, risadas e auxílio na realização das análises. Em especial, ao Benedito Menozzi, Dayane e Caroline pela amizade.

Agradeço aos professores e funcionários da FMVZ e da FMB, pela possibilidade de realizar minhas análises e pelos anos de convivência e amizade.

Agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa concedida desde março de 2019 a setembro de 2021.



Agradeço ao programa de pós-graduação em Doenças Tropicais pelas prorrogações de prazo, e apoio para finalização dessa pesquisa, em especial ao Prof. Carlos Magno Fortaleza pela empatia.

Agradeço ao Escritório de Apoio à Pesquisa (EAP) da FMB/UNESP pelas análises estatísticas, em especial ao Prof. José Corrente pelos ensinamentos e análises realizadas.

## RESUMO

GAVA, M.Z.E. **Infecção pelo *Toxoplasma Gondii* em Pessoas Vivendo com HIV/Aids: Sororreatividade e Perfil Clínico.** 2022. 64 f. Dissertação (Mestrado em Doenças Tropicais) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, 2022.

A toxoplasmose é uma das principais infecções oportunistas que afetam as pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA), levando a alta taxa de morbidade e mortalidade. Diante da importância da toxoplasmose, tornou-se imprescindível o levantamento de dados epidemiológicos referentes à infecção pelo *T. gondii*, principalmente, em relação ao impacto para saúde pública. O presente estudo objetivou avaliar a prevalência de exposição e a presença de doença ativa por *T. gondii* em PVHA, atendidos no Serviço de Infectologia do Hospital das Clínicas (HC-FMBUnesp) e Serviço de Ambulatórios Especializados de Infectologia “Domingos Alves Meira” (SAEI-DAM), unidade do complexo médico-hospitalar da Faculdade de Medicina de Botucatu, no período março de 2020 a janeiro de 2022. Foi realizado um estudo de coorte prospectivo, no qual uma amostragem de conveniência foi estudada, baseando-se no fluxo histórico do Serviço de Infectologia do Hospital das Clínicas, onde os critérios históricos de inclusão foram categorizados por dois grupos, sendo eles: Grupo 01 sintomático para neurotoxoplasmose (NTX) e Grupo 02 Controle e sem sintomatologia para NTX. Foram coletadas amostras de soro, que posteriormente foram encaminhadas ao Laboratório de Diagnóstico de Zoonoses (FMVZ-UNESP), para realização do exame de Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI). A Quimioluminescência foi realizada no Laboratório de Sorologia e Endocrinologia do Hospital das Clínicas (HC-FMB-Unesp). A Reação em Cadeia da Polimerase Convencional foi realizada no Laboratório de Biologia Molecular Aplicada a Zoonoses (FMVZ-UNESP). Dos 10 pacientes, três (30%) não foram sororreagentes para pesquisa de anticorpos anti-*T. gondii*, tanto na RIFI quanto na quimioluminescência. Adicionalmente, 7 (70%) pacientes dos dois grupos (1 e 2), apresentaram anticorpos IgG e IgM anti-*T. gondii* na primeira coleta em ambas as técnicas sorológicas, e seis (60%) foram sororreagentes nas duas técnicas no momento da segunda coleta. No momento da terceira coleta, 3 (30%) reagiram para os dois exames, e mantiveram-se sororreagentes para os dois exames sorológicos na quarta coleta. Na pesquisa de anticorpos IgG anti-*T.gondii* pela RIFI, o título prevalente foi 4096 (50%), seguido por 1024 (30%), e 64 (20%), enquanto que para os anticorpos IgM anti-*T.gondii* foi 1024 (50%), seguido por 4096 (20%), 64 (10%) e 256 (10%). E na pesquisa de anticorpos IgG anti-*T.gondii* pela quimioluminescência, o título prevalente foi  $\geq 3,0$  (40%), seguido por 2,90 (30%), 1,60 (10%), 1,50 (10%) e 1 (10%). E para os anticorpos IgM anti-*T.gondii* foi 0,60 (20%), seguido por 70 (10%), 80 (10%) e 90 (10%). Das 10 amostras de sangue analisadas pela Reação em Cadeia da Polimerase convencional, todas mostraram-se negativas. A realização deste estudo permitiu a determinação do perfil clínico da neurotoxoplasmose em PVHA, podendo contribuir na implementação de estratégias em saúde pública, com a finalidade de prevenir a morbidade e mortalidade associada a essa enfermidade.

**Palavras chaves:** Neurotoxoplasmose, HIV, Reação em Cadeia da Polimerase, Reação de Imunofluorescência Indireta.

## ABSTRACT

GAVA, M.Z.E. ***Toxoplasma Gondii* Infection in People Living with HIV/AIDS: Seroreactivity and Clinical Profile.** 2022. 64 f. Dissertation (Master's in Tropical Diseases) - Botucatu School of Medicine, São Paulo State University "Júlio de Mesquita Filho", Botucatu Campus, 2022.

Toxoplasmosis has the opportunity to increase the birth rate of people living with HIV/PLHA. Given the importance, it became necessary to survey epidemiological data related to *T. gondii* infection, mainly in relation to the impact on public health. The present study aimed to evaluate the prevalence of exposure and presence of active disease by *T. gondii* in PLWHA, treated at the Infectious Diseases Service of Hospital das Clínicas (HC-FMBUnesptórios) and Specialized Infectology Outpatient Service "Domingos Alves Meira" (SAEI DAM medical-hospital unit of the Faculty of Medicine of Bot, in the period of March 202020202. Service of Infectious Diseases Hospital das Clínicas, where the two historical symptoms of inclusion were categorized into two groups, namely: Symptomatic Group 01 (NTX) and Group 02 Control and semtology for NTX. Serum samples were collected, which were later sent to the Zoonoses Laboratory (FMVZ-UNESP), for the Indirect Immunofluorescence (IRFI) test. Chemiluminescence was performed at the Hospital's Serology and Endocrinology Laboratory das Clínicas (HC-FMB-Unesp) The Conventional Polymerase Chain Reaction was performed at the Laboratory of Molecular Biology Applied to Zoo noses (FMVZ-UNESP). Of the 10 patients, three (30%) were not tested for anti-*T. gondii*, both in IFAT and in chemiluminescence. Additionally, 7 (70%) patients in both groups (1 and 2) had IgG and IgM anti-*T. gondii* in the first collection in both serological techniques, and six (60%) were seroreactive in both techniques at the time of the second collection. At the time of collection, 3 (30%) reacted to both tests, and remained seroreactive for both serological tests in the fourth collection. In the search for IgG anti-*T.gondii* by the IFAT, the prevalent titer was 4096 (50%), followed by 1024 (30%), and 64 (20%), and while for IgM anti-*T.gondii* it was 1024 ( 50%), followed by 4096 (20%), 64 (10%) and 256 (10%). And in the search for IgG anti-*T.gondii* by chemiluminescence, the titer was  $\geq 3.0$  (40%), followed by 2.90 (30%), 1.60 (10%), 1.50 (100%) % and 1 (10%). And for anti-*T.gondii* IgM it was 0.60 (20%), followed by 70 (10%), 80 (10%) and 90 (10%). Conventional polymerases, all of them conventional polymerases. The implementation of this metamorphosis study to determine the clinical profile of PLWHA can contribute to the implementation of strategies in public health, in order to prevent morbidity associated with this disease.

**Keywords:** Neurotoxoplasmosis, HIV, Polymerase Chain Reaction, Indirect Immunofluorescence Reaction.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) reagente.....	28
Figura 2- Equipamento ARCHITECT i2000SR®.....	30
Figura 3- Reagentes, diluentes e conjugados utilizados realização de sorologia para toxoplasmose ARCHITECT i2000SR®.....	31
Figura 4- Resultado Reação em Cadeia da Polimerase da 1º coleta, de todos os pacientes do grupo 1 e 2.....	32
Figura 5- Resultado Reação em Cadeia da Polimerase da 1º coleta, de todos os pacientes do grupo 1 e 2.....	33
Figura 6- Resultado Reação em Cadeia da Polimerase da 1º coleta, de todos os pacientes do grupo 1 e 2.....	34
Figura 7- Resultado Reação em Cadeia da Polimerase da 1º coleta, de todos os pacientes do grupo 1 e 2.....	36
Figura 8- Folder informativo utilizado na atividade de Educação em Saúde sobre Infecção pelo <i>T.gondii</i> em PVHA.....	37
Figura 9- Paciente participante do projeto de pesquisa, durante a realização da atividade de Educação em Saúde.....	38
Figura 10- Boxsplot da distribuição de CD4 inicial para os grupos sintomático (1) e controle (2).....	46
Figura 11- Curva sorológica de anticorpos IgG anti- <i>T.gondii</i> pela Reação de Imunofluorescência Indireta para o grupo sintomático (1) e controle (2).....	48

Figura 12- Curva sorológica de anticorpos IgM anti-*T.gondii* pela Reação de Imunofluorescência Indireta para o grupo sintomático (1) e controle (2).....48

Figura 13- Curva sorológica de anticorpos IgG anti-*T.gondii* pela Quimiluminescência para o grupo sintomático (1) e controle (2).....49

Figura 14- Curva sorológica de anticorpos IgM anti-*T.gondii* pela Quimiluminescência para o grupo sintomático (1) e controle (2).....49

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Analise descritiva das variáveis avaliadas, para grupo sintomático (1) e comparação de médias para variáveis contínuas.....	40
Tabela 2. Analise descritiva das variáveis avaliadas para o do grupo controle (2) e comparação de médias para variáveis contínuas.....	41

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>16</b>
2.1 Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana/ Imunodeficiência Adquirida (Aids) .	18
2.2 Neurotoxoplasmose em Pessoas Vivendo com HIV/Aids.....	21
<b>3 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>24</b>
<b>4 OBJETIVOS.....</b>	<b>24</b>
4.1 Objetivo Geral.....	24
4.2 Objetivos específicos.....	25
<b>5 METODOLOGIA .....</b>	<b>25</b>
5.1 Local do Estudo.....	25
5.2 Delineamento do Projeto e Inclusão de Pacientes .....	25
<b>6 EXAMES LABORATORIAIS .....</b>	<b>27</b>
6.1 Coleta das Amostras .....	27
6.2 Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI): .....	27
6.3 Imunoensaio Quimioluminescente de Micropartículas (CMIA): .....	31
6.4 Extração de DNA.....	34
6.5 Reação em Cadeia da Polimerase Convencional:.....	34
<b>7 ATIVIDADE EDUCAÇÃO EM SAÚDE .....</b>	<b>39</b>
<b>8 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS .....</b>	<b>45</b>
<b>9 ASPECTOS ÉTICOS .....</b>	<b>45</b>
<b>10 RESULTADOS.....</b>	<b>45</b>
<b>11 DISCUSSÃO .....</b>	<b>52</b>
<b>12 CONCLUSÕES .....</b>	<b>56</b>
<b>13 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>56</b>
<b>14 ANEXOS .....</b>	<b>61</b>
14.1 Parecer Consubstanciado do CEP.....	61
14.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	66

## 1 INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma zoonose causada pelo *Toxoplasma gondii* (*T.gondii*), protozoário intracelular obrigatório, de ciclo de vida facultativamente heteróxico. É uma das enfermidades mais comuns existentes, e afeta todos os animais homeotérmicos, incluindo humanos. A infecção aguda por *T.gondii* é geralmente subclínica na maioria dos indivíduos imunocompetentes, e raramente está associada a manifestações clínicas graves. Entretanto, a neurotoxoplasmose (NTX) é causada quase que exclusivamente pela reativação de cistos cerebrais latentes e pode causar consequências graves em pacientes imunossuprimidos, especialmente em Pessoas Vivendo com HIV/Aids (PVHA) (KODYM, et. al., 2015; DUNAY, et al., 2018; VIDAL, 2019).

Considerada uma das principais infecções oportunistas do Sistema Nervoso Central (SNC) em indivíduos com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids), sendo responsável por 50% a 70% de todas as lesões cerebrais focais ou disseminadas, podendo levar ao déficit neurológico, coma e morte. A encefalite por *T. gondii* geralmente manifesta-se nos estágios finais da AIDS, quando as contagens de CD4 estão abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>, e os pacientes com contagens de CD4 abaixo de 50 células / mm<sup>3</sup> apresentam maior risco (CDC, 2018; FARD, et al., 2020).

As manifestações clínicas variam de acordo com a topografia e quantidade de lesões cerebrais, bem como com a presença de hipertensão intracraniana. Sendo assim, pacientes com NTX apresentam cefaleia e evolução insidiosa de sinais focais, geralmente dias ou semanas, tais como, febre, convulsões e alteração do estado mental. Sinais focais como hemiparesia, disfasia e outras alterações motoras são comuns, uma vez que as lesões envolvem tipicamente gânglios da base (BRASIL, 2013).

Embora o diagnóstico definitivo da NTX envolva a detecção do agente tecidual em biópsia cerebral, esta fica restrita aos casos que não apresentaram melhora clínica com tratamento empírico, ou melhora em exame de imagem, como por exemplo, a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância nuclear magnética (RNM). Recomenda-se, portanto, que todas as PVHA que apresentem sinais clínicos compatíveis, sorologia reagente e exame de imagem sugestivo de NTX sejam tratadas empiricamente para essa infecção (BRASIL, 2013; FARD, et al., 2020).



A TC de crânio com e sem contraste endovenoso é o exame de imagem preferencial para o diagnóstico de NTX, em razão da sua maior disponibilidade na prática clínica. Entretanto, a RNM é mais sensível para identificar lesões, especialmente quando localizadas em fossa posterior. Sua utilização para diagnóstico de NTX é reservada para casos que apresentem manifestações clínicas de lesões focais, porém com TC de crânio normal. Sendo assim, o diagnóstico de NTX é um desafio na prática clínica (BRASIL, 2016; VIDAL, 2019).

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

*T. gondii* pertence ao filo *Apicomplexa*, classe *Sporozoa*, subclasse *Coccidia*, família *Sarcocystidae*, gênero *Toxoplasma*. Pode parasitar qualquer célula nucleada, contudo, apresenta predileção por macrófagos e monócitos. Apresenta morfologia em forma de arco, como uma meia-lua (OLIVEIRA, 2016; SILVA; SILVA, 2016). Evidências epidemiológicas mostram que um terço da população mundial esteve em contato com o parasita (SHEN, et al., 2016).

Em seu ciclo de vida são identificados dois hospedeiros: os felídeos, que são os hospedeiros definitivos, que apresentam papel epidemiológico de extrema importância, e os humanos, demais mamíferos e aves, que são hospedeiros intermediários. Seu ciclo inclui a fase sexuada do parasita, que ocorre no trato gastrointestinal dos felídeos, e a fase assexuada, nos hospedeiros intermediários. A fase sexuada origina oocistos infectantes, enquanto a assexuada produz taquizoítos (fase proliferativa) e, eventualmente, bradizoítos (forma latente) (FONTOURA, et al., 2016).

Há três diferentes fases infecciosas no ciclo de vida do parasita, sendo elas: taquizoítos, que são encontrados em células nervosas, musculares, pulmonares, hepáticas e sistema fagocítico mononuclear, além de líquidos e excreções. Os bradizoítos são encontrados durante a fase crônica da infecção dentro do vacúolo citoplasmático da célula, cuja membrana configura uma capsula do cisto tecidual. Os cistos teciduais são localizados predominantemente no sistema nervoso central (SNC). Esporozoítos são encontrados dentro dos oocistos esporulados, que são a forma de resistência e de disseminação do parasita para humanos, aves, animais domésticos e selvagens. Os oocistos são produzidos nas células intestinais de

felídeos não imunes e eliminados imaturos junto com as fezes. (FOROUTAN-RAD, et al., 2016; SILVA; SILVA, 2016).

*Toxoplasma gondii*, induz uma resposta imune consistente e duradoura que busca o controle da proliferação dos taquizoítos. A resposta imune inata, representada por macrófagos, células “natural killer” (NK) e células polimorfonucleares atuam na primeira linha de defesa do organismo. A imunidade celular, mediada pelos linfócitos T, atua como mecanismo de defesa contra micro-organismos que sobrevivem dentro de fagócitos ou células não-fagocíticas infectadas, onde estão protegidas da ação de anticorpos. Por ser um parasita intracelular obrigatório, a imunidade adquirida humoral mediada por células é a principal defesa do hospedeiro contra a infecção pelo *T. gondii*. Dessa maneira, a infecção estimula também a produção de anticorpos IgG, IgM, IgA e IgE que, além de serem utilizados para o diagnóstico da infecção pelo parasita, parecem contribuir na primeira barreira de defesa (CORDEIRO, et al., 2010).

A infecção é adquirida principalmente pela ingestão de carne suína e ovina crua ou mal cozida, contendo cistos teciduais, ou pela ingestão de alimentos e água contaminados, manipulação de carne crua, ingestão de leite cru, jardinagem sem uso de luvas, exposição ao solo contaminado, contato com fezes de felídeos contaminadas, e infecção vertical. O curso da infecção primária é geralmente subclínico. A grande maioria da população humana infectada permanece assintomática e alguns pacientes apresentam sintomas leves. No entanto, a infecção pode causar morbidade e mortalidade significativas. A reativação da infecção latente ocorre em pacientes imunocomprometidos, causando doença fatal, especialmente encefalite (COLOMBO, et al., 2010; OLIVEIRA, 2016).

O diagnóstico da infecção aguda ou da exposição previa, pode ser estabelecido por exames sorológicos, uma vez que a produção de anticorpos pelo organismo infectado é intensa e precoce, e estão disponíveis testes de boa sensibilidade e especificidade. Diversas provas sorológicas têm sido preconizadas para o diagnóstico da toxoplasmose, sendo elas: Reação de Sabin-Feldman (SF), reação de imunofluorescência indireta (RIFI), ensaio imunoenzimático (ELISA), método de aglutinação direta modificada (MAT), reação de fixação de complemento (FC) e reação de hemaglutinação indireta (HI) (SILVA; SILVA, 2016). Modernamente podem ser utilizados os testes de quimioluminescência de alta sensibilidade, que detecta anticorpos anti-*T. gondii* por meio de imunoglobulinas anti-IgG ou anti-IgM marcadas com composto luminescente (MARQUES, et al., 2015).

Na toxoplasmose aguda em pacientes imunocompetentes o diagnóstico é realizado pela detecção de anticorpos IgM anti-*T. gondii*, sendo que nesses pacientes a manifestação clínica predominante é da Síndrome da Mononucleose Infecciosa símile (Mono-like), caracterizada por adenomegalia generalizada de caráter agudo ou subagudo, febre, faringite e rash cutâneo (TAMEGA, et al., 2016).

Atualmente, a principal população vulnerável à reativação da infecção latente pelo *Toxoplasma gondii* são as pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA), pelo risco de imunossupressão celular causada pela enfermidade. Nessa população a maior parte dos pacientes que recidiva apresenta-se sororreagente a anticorpos da classe IgG anti-*T. gondii*, sendo assim na suspeita clínica de reativação da doença é necessário a investigação sorológica (ANARADHA; PREETHI, 2014).

O tratamento recomendado pelo Ministério da Saúde (2019) é a associação de antimicrobianos, sendo a primeira opção a sulfadiazina e pirimetamina ou alternativamente sulfametoxazol + trimetoprima. No caso de gestantes, usa-se espiramicina ou clindamicina, e na forma ocular da doença, e utiliza-se prednisolona em associação aos antimicrobianos para reduzir a necrose e a inflamação.

## **2.1 Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana/ Imunodeficiência Adquirida (Aids)**

Os primeiros relatos da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids) foram publicados em meados de 1981 na Califórnia-Estados Unidos, quando foram notificados ao Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) pacientes adultos do sexo masculino, homossexuais que apresentavam sarcoma de Kaposi, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e comprometimento do sistema imune, o que levou à conclusão de que se tratava de uma nova doença, ainda não classificada, de etiologia provavelmente infecciosa e transmissível (GOTTLIEB, et al., 1981; COCK, et al., 2012).

Em 1983, o agente etiológico da imunodeficiência humana (HIV) foi identificado como uma partícula esférica, de 100 a 120 nm de diâmetro, pertencente ao gênero *Lentivirinae* e família *Retroviridae*, apresentando em seu núcleo duas cópias de RNA de cadeia simples, encapsuladas por uma camada proteica ou núcleo-capsídeo, capsídeo e um envelope externo composto por uma bicamada fosfolipídica. O genoma do HIV inclui três principais genes que codificam as proteínas estruturais e enzimas

virais: *gag*, *env* e *pol* (GALLO, et al., 1984; BRASIL, 2016; RACHID; SCHECHTER, 2017).

A maioria das infecções pelo HIV-1 ocorre a partir das mucosas do trato genital ou retal durante a relação sexual. Nas primeiras horas após a infecção pela via sexual, o HIV e células infectadas atravessam a barreira da mucosa, permitindo que o vírus se estabeleça no local de entrada e continue infectando linfócitos T CD4+, além de macrófagos e células dendríticas. Após a transmissão do vírus, há um período de aproximadamente 10 dias, denominado de fase eclipse, antes que o RNA viral seja detectável no plasma (BRASIL, 2016).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde - OMS (2020) até fim de 2019 haviam 37,9 milhões de pessoas vivendo com o HIV em todo o mundo. Além disto, verificou-se 1,7 milhões de novas infecções até o fim de 2018 (Unaid, 2020). Já em relação ao impacto mundial das doenças oportunistas nessas pessoas por ela acometidas, elas foram responsáveis por um total de 32 milhões de mortes desde o início da epidemia, até o fim do ano de 2018 (MELO, et al., 2020). No Brasil, acomete cerca de 966.058 pessoas, sendo que só no ano de 2018 foram diagnosticados 43.941 novos casos da doença (BRASIL, 2019).

Pessoas com infecção pelo HIV sem tratamento podem apresentar um estado de imunodeficiência progressiva que propicia o acometimento por doenças oportunistas indicadoras da Aids. A duração dessa latência é variável, porém, em média, varia entre 8 a 12 anos (BRASIL, 2019; MELO, et al., 2020).

No que diz respeito ao acometimento clínico pela imunossupressão celular, o Sistema Nervoso Central é o segundo local com maior número de manifestações clínicas, atrás apenas do sistema respiratório. Assim é que cerca de 46 % dos pacientes internados com HIV podem apresentar doença neurológica de diferentes etiologias (CHRISTO, 2010). O aspecto epidemiológico das infecções neurológicas no SNC, bem como o das demais afecções oportunistas, está diretamente relacionado com a contagem de linfócitos TCD4 (TAN, et al., 2012).

O HIV desencadeia uma grave disfunção do sistema imunológico, à medida que vão sendo destruídos os linfócitos T CD4+, uma das principais células alvo do vírus. A contagem de linfócitos T CD4+ é um importante marcador dessa imunodeficiência, sendo utilizada tanto para estimar o prognóstico e avaliar a indicação de início de terapia antirretroviral (BRASIL, 2019).

As principais formas de transmissão do HIV são: sexual, transfusão sanguínea ou hemoderivados, usuários de drogas injetáveis, e vertical. Além dessas formas, também pode ocorrer à transmissão ocupacional, ocasionada por acidente de trabalho, em profissionais da área da saúde que sofrem ferimentos com instrumentos pérfuro cortantes contaminados com sangue de PVHA (BRASIL, 2019).

A infecção pelo HIV pode ser diagnosticada por meio da detecção direta de componentes do vírus, como o antígeno p24 ou com testes moleculares que detectam RNA ou DNA pró-viral. A detecção do antígeno p24 do HIV-1, de RNA ou DNA desempenha um papel importante quando a detecção de anticorpos não é possível. São especialmente úteis para o diagnóstico em crianças com idade inferior a 18 meses e na infecção aguda em adultos. É importante ressaltar que a maioria das pessoas com infecção aguda apresenta carga viral elevada e, conseqüentemente, maior risco de transmitir a infecção aos seus parceiros. (BRASIL, 2016).

O diagnóstico sorológico do HIV é amplamente utilizado, pois observa-se que quase a totalidade dos indivíduos infectados desenvolvem anticorpos de seis a doze semanas após a exposição ao vírus. Os testes sorológicos rotineiramente utilizados são: ensaios imunoenzimáticos (ELISA), Western blot, Reação de imunofluorescência indireta (RIFI) e de quimioluminescência. O diagnóstico também pode ser realizado por exames moleculares, como a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) (RACHID; SCHECHTER, 2017).

O tratamento atual do HIV é a terapia antirretroviral (TARV), que com o passar dos anos vem obtendo cada vez mais eficácia em termos de supressão virológica sustentada, com a carga viral do HIV consistentemente indetectável, existe na maioria dos pacientes um aumento linear de recuperação imunológica, com a estimulação de desenvolvimento e proliferação de linfócitos T CD4+, com isso, observa-se uma redução importante na incidência de doenças oportunistas concomitantes ao HIV. Devido a esse fato, pode-se considerar que hoje em dia, que uma PVHA com carga viral indetectável, tem uma expectativa de vida muito semelhante a uma pessoa sem essa enfermidade, entretanto, caso o paciente não tenha uma adesão adequada a TARV a resistência pode levar a uma falha na resposta virológica e conseqüentemente a uma falha na recuperação da resposta imunológica, promovendo a recidiva de infecções oportunistas, como a neurotoxoplasmose (LUNDGREN, et al., 2015).

## 12 CONCLUSÕES

- A maioria dos pacientes integrantes do estudo eram homens (60%), todos com idade superior a 18 anos, residentes no estado de São Paulo.
- A prevalência de exposição e presença de doença ativa pelo *T. gondii*, foi de 70%.
- Dos sete pacientes do grupo sintomático, três tiveram uma boa adesão a TARV e ao tratamento para NTX, apresentando melhora clínica dos sintomas após início dos mesmos, reforçando a importância desta prática no tratamento de NTX.
- Os sete pacientes do grupo sintomático, apresentaram manifestações clínicas sugestivas de NTX, como: cefaleia, confusão mental, hemiparesia dos membros, déficit cognitivo, perda da função motora e crises convulsivas.
- Dos sete pacientes do grupo sintomático, três pacientes (23,07%) não aderiram a TARV, tiveram infecção latente por *T.gondii* e foram a óbito.
- Os sete pacientes com NTX foram tratados com a associação de sulfametoxazol/trimetoprim, e os que se comprometeram com o tratamento da enfermidade e TARV apresentam melhoras significativas quanto as sequelas da doença e em sua vida pessoal, reforçando que a adesão a TARV proporciona melhor qualidade de vida e maior longevidade.
- Os exames sorológicos, como por exemplo, a RIFI e a Quimiluminescência são uma boa opção no diagnóstico da NTX na prática clínica.

## 13 REFERÊNCIAS

- ABNT. NBR 6023: informação e documentação: referências: elaboração. 2.ed. Rio de Janeiro: ABNT, 2018
- ANARADHA, B.; PREETHI, C. Seroprevalence of Toxoplasma IgG Antibodies in HIV Positive Patients in and Around Khammam, Telangana State. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v.8, n. 9, p. 01-02, 2014.

ANTINORI, A. et al. Prevalence, Associated Factors, and Prognostic Determinants of AIDS-Related Toxoplasmic Encephalitis in the Era of Advanced Highly Active Antiretroviral Therapy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 39, p.1681–91, 2004.

ARAUJO, I. R. et al. Déficits motores e preditores de perda de mobilidade ao final da internação em indivíduos com neurotoxoplasmose. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 26, n. 4, p.360 – 365, 2019.

AUN, F.G. **Toxoplasmose cerebral em pessoas que vivem com HIV/aids: perfis epidemiológico, clínico, terapêutico e de neuroimagem**. 2019. Dissertação de Mestrado em Doenças Tropicais-“Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu,2019.

AYOADE, F.; CHANDRANESAN, A.S.J. Toxoplasmose associada ao HIV-1. [Atualizado em 18 de setembro de 2021]. In: StatPearls. **Treasure Island (FL): StatPearls**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441877/>. Acesso em 4 de dez. de 2021.

AZOVTSOVA, O.V. et al. Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients over 2015-2018 (a case study of Russia). **Epidemiol Infect.** v. 4, p. 148-142, 2020.

BOTTEREL, F. et al. Disseminated Toxoplasmosis, Resulting from Infection of Allograft, after Orthotopic Liver Transplantation: Usefulness of Quantitative PCR. **J. Clin. Microbiol.**, v. 40, n. 5, p. 1648–1650, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças Infecciosas e Parasitárias: Guia de bolso**. Brasília, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Manual Técnico para o Diagnóstico de Infecção pelo HIV**. Brasília, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de IST, HIV/AIDS e Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Brasília,2017.

BRASIL. Ministério da Saúde - Secretaria em Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**, 2018.

BRETAGNE, S. Molecular diagnosis in clinical parasitology and mycology: limits of the current polymerase chain reaction (PCR) assays and interest of the real-time PCR assays. **Clin Microbiol Infect**, v. 9, n. 6, p. 505-511, 2003.

CAMARGO, M.E., 1964. Introdução as técnicas de imunofluorescencia. *Rev. Bras. Patol. Clin.* 10, 143–171.

CDC, 2022. Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. **Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease**

**Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America.** Disponível em: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/>. Acesso em 20 de jan de 2022.

CHRISTO, P. P. Alterações cognitivas na infecção pelo HIV e AIDS. **Revista da Associação Médica Brasileira**. v.56, n.2, p.242-247, 2010.

COCK, K. M. D. et al. The evolving epidemiology of HIV/AIDS. **AIDS**, v. 26, p. 1205–1213, 2012.

COLOMBO, F. A. et al. Diagnosis of Cerebral Toxoplasmosis in AIDS Patients in Brazil: Importance of Molecular and Immunological Methods Using Peripheral Blood Samples. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 43, n. 10, p. 5044–5047, 2005.

CORDEIRO, C. A. et al. Immunology of the toxoplasmic retinochoroiditis. **Arq Bras Oftalmol**, v.73, n. 6, p.548-51, 2010.

CORREIA, C.C. et al. Features to validate cerebral toxoplasmosis. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** V. 46, n. 3, p. 373-376, 2013.

DUBEY, J.P., 1990. Neospora caninum: a look at a new Toxoplasma-like parasite of dogs and other animals. **Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.**12, 653–663

DUNAY, I.R. et al. Tratamento da toxoplasmose: perspectiva histórica, modelos animais e prática clínica atual. **Clin Microbiol Ver**, v.31, p. 4, 2018.

FARD, S. A. et al. Fulminant and Diffuse Cerebral Toxoplasmosis as the First Manifestation of HIV Infection: A Case Presentation and Review of the Literature. **Am J Case Rep** v. 26, n. 21, p.919624, 2020.

FONTOURA, J. et al. Soroprevalência da toxoplasmose em pacientes HIV reagentes atendidos pelo SAE/CTA. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, 2016.

FOROUTAN-RAD, M. et al. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in the Iranian pregnant women: A systematic review and meta-analysis. **Acta Tropica**, v.158, p. 160–169, 2016.

GALLO, R. et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. **Science**, v. 224, p. 500-503, 1984.

GOTTLIEB, M. et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: Evidence for a new severe acquired cellular immunodeficiency syndrome. **The New England Journal of Medicine**, p. 1425–1431, 1981.

KODYM, P. et al. Incidence, immunological and clinical characteristics of reactivation of latent *Toxoplasma gondii* infection in HIV-infected patients. **Epidemiol. Infect**, v. 143, n.3, p. 600–607, 2015.



LUFT, B. J; CHUA, A. Central Nervous System Toxoplasmosis in HIV Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. **Curr Infect Dis Rep**, v. 2, n. 4, p. 358-362, 2000.

LUNDGREN, J. et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. **n engl j med nejm.org**, 2015.

MARQUES, B. A, et al. Systematic review of serological methods used in prenatal screening of toxoplasmosis in pregnant women. **Rev Med Minas Gerais**, v. 25, n. 6, p. S68-S81, 2015.

MECHAIN, B. et al. Lack of utility of specific immunoglobulin G antibody avidity for serodiagnosis of reactivated toxoplasmosis in immunocompromised patients. **Clin Diagn Lab Immunol**, v. 7. N. 4, p. 703-705, 2000.

MEIRA, C. S. et al. Use of serum reactivity against *Toxoplasma gondii* excreted-secreted antigens in cerebral toxoplasmosis diagnosis in human immunodeficiency virus-infected patients. **J Med Microbiol**, v. 57, n. 7, p. 845-850, 2008.

MELO, L.M. et al. Neurotoxoplasmose em pacientes portadores de Imunodeficiência Humana e suas sequelas: Uma revisão narrativa. **Braz. J. of Develop.**, Curitiba, v. 6, n. 10, p. 81527-81538,2020.

MESQUITA, R, T. et al. Molecular diagnosis of cerebral toxoplasmosis: comparing markers that determine *Toxoplasma gondii* by PCR in peripheral blood from HIV-infected patients. **Braz J Infect Dis**, v.14, n.4, p.346-350, 2010.

Neves ES, Espíndola OM, Curi A, Amendoeira MR, Rocha DN, Gomes LHF, Guida LC. PCR-based diagnosis is not always useful in the acute acquired toxoplasmosis in immunocompetent individuals. **Parasitol Res**. 2021 Feb;120(2):763-767. doi: 10.1007/s00436-020-07022-6. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33415403.

OLIVEIRA, G.B. et al. Cerebral toxoplasmosis in patients with acquired immune deficiency syndrome in the neurological emergency department of tertiary hospital. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, 2016.

OLIVEIRA, M.G. **Estudo de fatores de risco, sororreatividade e perfil clínico de pacientes HIV/Aids co-infectados com Toxoplasma gondii em Natal, Rio Grande do Norte**. 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte-UFRN, Natal, 2016.

PEREIRA-CHIACCOLA, V. L. et al. *Toxoplasma gondii* infection and cerebral toxoplasmosis in HIV-Infected patients. **Future Microbiol**, v. 4, n. 10, p. 1363-1379, 2009.

ROBERT-GANGNEUX, F; BELAZ, S. Molecular diagnosis of toxoplasmosis in immunocompromised patients. **Curr Opin Infect Dis**, v. 29, n. 4, p. 330–339, 2016.  
ROMAND, S. et al. Usefulness of quantitative polymerase chain reaction in amniotic fluid as early prognostic marker of fetal infection with *Toxoplasma gondii*. **AJOG**, v. 190, n. 3, p. 797–802, 2004.

- ROSTAMI, A. et al. Frequency of *Toxoplasma gondii* in HIV Positive Patients from West of Iran by ELISA and PCR. **Iranian J Parasitol**, v. 9, n. 4, p.474-48, 2014.
- SCHLUTER, D; BARRAGAN, A. Advances and challenges in understanding cerebral toxoplasmosis. **Front Immunol**, v.10, p. 242, 2019.
- TAN, I. L. et al. HIV-associated opportunistic infections of the CNS. **The Lancet Neurology**, 2012.
- SHEN, G.; WANG, X.; GAO, Y. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* Infection among HIV/AIDS Patients in Eastern China. **Korean J Parasitol**, v. 54, n.1, p. 93-96, 2016.
- SILVA, R.C. et al. First identification of *Sarcocystis tenella* (Railliet, 1886) Moule´, 1886 (Protozoa: Apicomplexa) by PCR in naturally infected sheep from Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 165, p. 332–336, 2009.
- SILVA, R.C; SILVA, A. V. **Toxoplasmose em animais domésticos**. Em: MEGID, J. et al. Doenças Infecciosas em animais de produção e de companhia. 1ª edição, Rio de Janeiro, Rocca, p.1040- 1054, 2016.
- VIDAL, J.E. et al. Cerebral toxoplasmosis in HIV-positive patients in Brazil: clinical features and predictors of treatment response in the HAART era. **AIDS Patient Care STDS**, v 19, n.10, p. 626-634, 2005.
- VIDAL, J.E. HIV-Related Cerebral Toxoplasmosis Revisited: Current Concepts and Controversies of an Old Disease. **J Int Assoc Provid AIDS Care**, v. 18, 2019.