



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

Fernanda Garcia Aun

**Toxoplasmose cerebral em pessoas que vivem com
HIV/aids: perfis epidemiológico, clínico, terapêutico
e de neuroimagem**

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

Orientadora: Profa. Associada Lenice do Rosário de Souza
Co-orientador: Prof. Dr. Seizo Yamashita

**Botucatu
2019**

Fernanda Garcia Aun

Toxoplasmose cerebral em pessoas que vivem
com HIV/aids: perfis epidemiológico, clínico,
terapêutico e de neuroimagem

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

Orientadora: Profa. Associada Lenice do Rosário de Souza
Coorientador: Prof. Dr. Seizo Yamashita

Botucatu
2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Aun, Fernanda Garcia.

Toxoplasmose cerebral em pessoas que vivem com HIV/aids
: perfis epidemiológico, clínico, terapêutico e de
neuroimagem / Fernanda Garcia Aun. - Botucatu, 2019

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

Orientador: Lenice do Rosário de Souza

Coorientador: Seizo Yamashita

Capes: 40100006

1. AIDS (Doença) - Complicações e sequelas. 2.
Tomografia. 3. Toxoplasmose cerebral.

Palavras-chave: aids; sequela pós tratamento; tomografia
computadorizada; toxoplasmose cerebral.

Dedicatória

*À **Deus** por me dar força, saúde, coragem e serenidade guiando meus passos para os caminhos certos, minhas escolhas e decisões e por colocar pessoas especiais em minha vida e por permitir que eu vencesse mais esta etapa de minha vida.*

*Dedico este trabalho aos meus pais **Pedro e Ivany**, sinônimo de caráter, honestidade e perseverança, responsáveis pela minha formação e pela pessoa que sou. Sempre apoiando minhas decisões, me acolhendo nos momentos difíceis e vibrando com minhas conquistas.*

As pessoas mais importantes da minha vida. Sem vocês eu não seria nada. Amo vocês.

*À minha irmã **Aline** que sempre me incentivou, sendo uma fonte inspiradora em muitos momentos e minha melhor amiga. Por nunca me deixar desistir e por sempre me fazer olhar a vida com outros olhos. Obrigada por cada conselho, por cada palavra e gesto. Nossa amizade e união são e sempre serão o pilar da nossa relação. Você é uma metade de mim que bate fora do peito. Amo você.*

*Ao meu noivo **Bernardo**, que esteve comigo desde o início, me incentivando, me ajudando, nunca me deixando desistir, me fazendo sorrir quando eu queria apenas chorar, por ser meu parceiro, amigo e meu amor, obrigada por ser assim e por dividir sua vida comigo. Amo você.*

*À minha querida orientadora Doutora **Lenice do Rosário de Souza**, por tudo que me proporcionou a partir do momento em que me recebeu, acreditando apenas na minha vontade em fazer pesquisa e me confiou uma tarefa que passou a ser um dos meus maiores orgulhos em realizar. Obrigada pela confiança, ensinamentos, paciência, puxões de orelha, risadas, por sempre me dizer que “vai dar tempo”, por ser sempre está pessoa tão gentil e principalmente por sua amizade. Obrigada por acreditar em mim e por me proporcionar mais esta realização. Você sempre será uma inspiração para mim.*

*Ao meu coorientador Doutor **Seizo Yamashita**, por toda sua disponibilidade e paciência com o estudo, me auxiliando e me explicando cada exame de diagnóstico por imagem utilizados no decorrer desse projeto. Obrigada por compartilhar comigo todo seu conhecimento e experiência.*

“Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina”.

Cora Coralina

Agradecimentos

Aos colaboradores do Hospital Domingos Alves Meira (SAE-DAM), por me receberem sempre de braços abertos, me ajudando nos momentos em que precisava.

Aos colegas do Departamento de Doenças Tropicais que eu tive o prazer em conhecer e dividir algumas experiências, histórias, risadas e conhecimento ao longo desses dois anos. Obrigada por fazerem parte dessa jornada.

Meu agradecimento em especial a todos os pacientes que fizeram parte desta pesquisa, mesmo não tendo o contato pessoal, sem vocês nada seria possível, e obrigada por me mostrarem muito além daquilo que os olhos podem ver e o coração pode sentir.

Aos professores que tive o prazer de conhecer ao longo desses anos, obrigada por todo ensinamento e dedicação que vocês têm com todos nós alunos.

Ao querido professor Luiz Eduardo Betting, pelo qual tive o privilégio de conhecer e participar de uma de suas aulas. Por sempre me receber tão bem, por ser tão gentil e educado, por ter aceitado participar da minha qualificação e agora novamente na minha defesa, e por sempre me oferecer seu apoio em qualquer dúvida que houvesse no estudo, meu muito obrigada. Você é sensacional professor!!!

A querida professora Ida Foschiani, por sempre ser esta pessoa alegre, de bem com a vida. Por todos os ensinamentos, dicas e por participar da minha qualificação e por todas suas colaborações, meu muito obrigada.

“Quem elegeu a busca não pode recusar a travessia”

Guimarães Rosa

Resumo

Introdução: A aids caracteriza-se por comprometimento do sistema nervoso central, cujas células são importantes alvos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Alterações neurológicas acometem cerca de 40% a 70% das pessoas que vivem com HIV/aids, chegando a 90% ou mais em estudos de necropsia. A toxoplasmose cerebral é a infecção mais comum, acomete cerca de 3% a 40% dos pacientes com aids e é a causa mais comum de lesão expansiva focal. Alguns critérios clínicos e radiológicos são utilizados para definição de seu diagnóstico. **Objetivo:** avaliar os dados epidemiológicos, clínicos, terapêuticos e as alterações cerebrais tomográficas no diagnóstico presuntivo de toxoplasmose cerebral em indivíduos com aids. **Casuística e métodos:** foram estudados, retrospectivamente, 28 pacientes com diagnóstico presuntivo de toxoplasmose cerebral, que realizaram exames de imagem a partir da suspeita clínica, atendidos no período de junho de 2012 a dezembro de 2018 e que realizaram tratamento específico para a infecção oportunista. A coleta de dados foi realizada por meio de consulta aos prontuários médicos dos pacientes que apresentaram critérios de inclusão para o estudo. Os exames de imagem foram avaliados com auxílio de médico radiologista do Serviço. As análises foram descritivas com cálculo de médias e desvios padrão para variáveis quantitativas e frequências e percentuais para variáveis categorizadas. Os sintomas pré e pós-tratamento foram comparados pelo teste qui-quadrado. **Resultados:** a maioria dos pacientes era composta por homens (53,6%), com média de idade de 39,8 anos. Cefaleia foi o principal sintoma (46,4%) e a maioria apresentava lesões múltiplas (82,1%), em núcleos da base e região córtico-subcortical (69,6%). O esquema terapêutico mais utilizado foi associação de sulfametoxazol/trimetoprim (71,5%). A maioria dos pacientes permaneceu com encefalomalácia supratentorial (50,0%) e calcificações residuais (35,0%). **Conclusão:** a toxoplasmose cerebral ocorreu principalmente em

homens brancos, heterossexuais, casados e com baixa escolaridade; as alterações tomográficas foram localizadas na sua maioria em núcleos da base e região córtico-subcortical com efeito de massa e todos que realizaram controle de imagem pós-tratamento permaneceram com alguma sequela tomográfica.

Palavras-chave: Aids; toxoplasmose cerebral; tomografia computadorizada; sequela pós tratamento.

Abstract

Introduction: AIDS is characterized by impairment of the central nervous system, whose cells are important targets for the human immunodeficiency virus (HIV). Neurological changes affect about 40% to 70% of people living with HIV / AIDS, reaching 90% or more in necropsy studies. Cerebral toxoplasmosis is the most common infection, affecting about 3% to 40% of AIDS patients and is the most common cause of focal expansive lesion. Some clinical and radiological criteria are used to define its diagnosis.

Objective: to evaluate epidemiological, clinical, therapeutic and tomographic brain changes in the presumptive diagnosis of cerebral toxoplasmosis in individuals with AIDS. **Patients and Methods:** 28 patients with a presumptive diagnosis of cerebral toxoplasmosis, who underwent imaging from the clinical suspicion, were studied retrospectively from June 2012 to December 2018 and who underwent specific treatment for the opportunistic infection. The data collection was done by consulting the medical records of the patients who presented inclusion criteria for the study. The imaging exams were evaluated with the assistance of the radiologist of the Service. The analyzes were descriptive with calculation of means and standard deviations for quantitative variables and frequencies and percentages for categorized variables. Pre and post-treatment symptoms were compared by the chi-square test. **Results:** the majority of the patients were men (53.6%), with a mean age of 39.8 years. Headache was the main symptom (46.4%) and most had multiple lesions (82.1%) in basal and cortico-subcortical regions (69.6%). The most commonly used therapeutic regimen was sulfamethoxazole / trimethoprim (71.5%). The majority of the patients remained with supratentorial encephalomalacia (50.0%) and residual calcifications (35.0%). **Conclusion:** Cerebral toxoplasmosis occurred mainly in white, heterosexual, married and low education men; the tomographic changes were mostly located in basal and cortical-subcortical nuclei with mass effect, and all who underwent post-

treatment imaging control remained with some tomographic sequelae.

Keywords: AIDS, cerebral toxoplasmosis, computed tomography, sequela post treatment

Sumário

Introdução	1
1.1 Infecção pelo HIV/aids.....	1
1.2 Aids e sistema nervoso central.....	4
1.3 Aids, toxoplasmose cerebral e neuroimagem	6
Justificativa	10
Objetivos	11
3.1 Objetivo Geral.....	11
3.2 Objetivos Específicos	11
Casuística e Métodos	11
4.1 Casuística	11
4.2 Local do Estudo.....	12
4.3 Métodos.....	12
4.3.1 Critérios de inclusão e exclusão	12
4.3.2 Coleta de dados	13
4.3.3 Análise estatística dos dados.....	14
4.3.4 Aspectos éticos	15
Resultados	15
5.1 Caracterização da casuística	15
5.2 Dados clínicos e laboratoriais	17
5.3 Alterações tomográficas no momento do diagnóstico de toxoplasmose cerebral.....	18
5.4 Sequelas tomográficas pré e pós – tratamento de acordo com os esquemas terapêuticos	19
Discussão	24
Conclusão	29
Referências	30
Anexo 1	37

1. Introdução

1.1 Infecção pelo HIV/Aids

A aids é uma doença caracterizada pelo enfraquecimento do sistema imunológico, principalmente da imunidade celular causada por um retrovírus, vírus da imunodeficiência humana (HIV), que leva ao aparecimento de infecções oportunistas (IO) e neoplasias.¹

O HIV foi isolado pela primeira vez em 1983, por Luc Montagnier e Barré Sinoussi, no Instituto Pasteur em Paris. É um RNA vírus, que pertence à família *Retroviridae* e gênero *Lentivirus*, que possui dois tipos de HIV (HIV-1 e HIV-2).¹

Apesar de apresentarem diversas semelhanças, o que inclui os mecanismos intracelulares de replicação, modos de transmissão e consequências clínicas, há grandes diferenças entre as infecções causadas por esses vírus, sendo a principal que o HIV-2 apresenta progressão para a imunodeficiência mais lentamente, estando associado a cargas virais mais baixas.¹

Geograficamente, o HIV-1 ocorre em todo o mundo, e o HIV-2 é mais comum na região da África subsaariana. Esta diferença na epidemiologia está relacionada com a maior infectividade do HIV-1.²

O ciclo replicativo do HIV, mostrado na figura 1, ocorre quando o complexo de glicoproteínas do invólucro viral, gp41 e gp120, liga-se à célula hospedeira, mais especialmente à molécula CD4 e a um correceptor de quimiocinas, CCR5 ou CXCR4.^{3,4}

Após introdução do material genético na célula e a transcriptase reversa transformar o RNA viral em DNA (dupla fita), o que será incorporado no genoma do hospedeiro com auxílio da enzima integrase. Este DNA do HIV integrado é chamado de pró-vírus, sendo que de acordo com a latência da célula, ele pode permanecer inativo em termos de transcrição, durante

meses ou anos, com pouca ou nenhuma produção de novas proteínas virais ou *virions*, o que caracteriza a fase assintomática da infecção.^{3,4}

Após reativação celular e transcrição destes genes, a enzima protease auxilia na montagem de um novo *virion*, que brotará da célula hospedeira e, depois da maturação, estará novamente em sua forma infectante.^{3,4}

Os avanços no tratamento antirretroviral (TARV) ocasionaram enorme mudança na história natural da infecção pelo HIV, sendo que antigamente a aids era uma doença conhecida por sua progressão rápida e fatal e, hoje em dia, já pode ser considerada uma doença crônica gerenciável.⁵ A TARV combinada e potente teve seu início em 1995, com introdução dos inibidores de protease, o que ocorreu a partir de 1997 no Brasil. Com isso, ela é muito mais eficaz na supressão da replicação do vírus. Com má adesão ou ausência da terapia, e conseqüente aumento da replicação viral, há também, diminuição das contagens das células T CD4+, imunodeficiência progressiva e aids.⁶

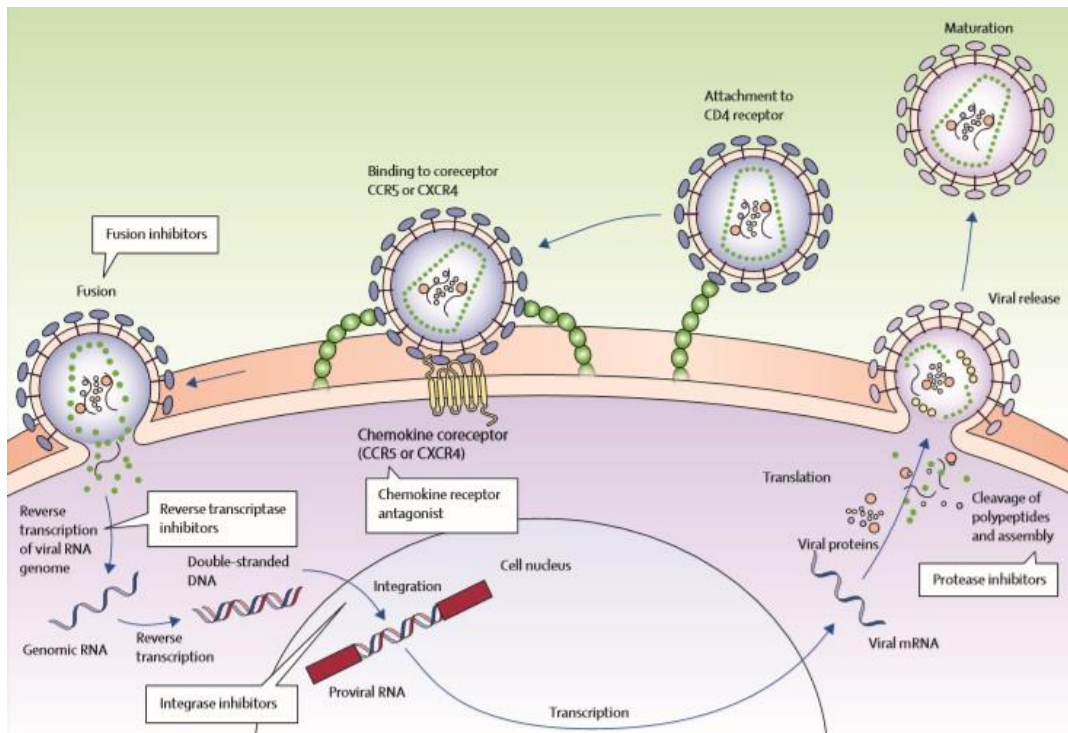


Figura 1. Ciclo e replicação do HIV

Fonte: Maartens, 2014

De acordo com o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (UNAIDS), em 2017, cerca de 36,9 milhões de pessoas viviam com HIV/aids (PVHA), sendo 35,1 milhões em adultos e 1,8 milhão em menores de 15 anos,⁷ conforme apresentado na figura 2.

	2010	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Pessoas vivendo com HIV	32,4 milhões [27,4 milhões– 38,5 milhões]	33,7 milhões [28,4 milhões– 40,0 milhões]	34,3 milhões [29,0 milhões– 40,8 milhões]	35,0 milhões [29,5 milhões– 41,6 milhões]	35,6 milhões [30,1 milhões– 42,4 milhões]	36,3 milhões [30,6 milhões– 43,1 milhões]	36,9 milhões [31,1 milhões– 43,9 milhões]
Novas infecções por HIV (total)	2,2 milhões [1,7 milhão– 2,9 milhões]	2,1 milhões [1,6 milhão– 2,7 milhões]	2,0 milhões [1,6 milhão– 2,7 milhões]	2,0 milhões [1,5 milhão– 2,6 milhões]	1,9 milhão [1,5 milhão– 2,5 milhões]	1,9 milhão [1,4 milhão– 2,4 milhões]	1,8 milhão [1,4 milhão– 2,4 milhões]
Novas infecções por HIV (com idade 15+)	1,9 milhão [1,5 milhão– 2,5 milhões]	1,8 milhão [1,4 milhão– 2,4 milhões]	1,8 milhão [1,4 milhão– 2,4 milhões]	1,8 milhão [1,4 milhão– 2,3 milhões]	1,7 milhão [1,3 milhão– 2,3 milhões]	1,7 milhão [1,3 milhão– 2,2 milhões]	1,6 milhão [1,3 milhão– 2,1 milhões]
Novas infecções por HIV (com idade 0–14)	270 000 [170 000– 400 000]	230 000 [150 000– 340 000]	220 000 [140 000– 320 000]	200 000 [120 000– 290 000]	190 000 [120 000– 280 000]	180 000 [110 000– 270 000]	180 000 [110 000– 260 000]
Mortes relacionadas à AIDS	1,4 milhão [1,0 milhão– 2,0 milhões]	1,2 milhão [880 000– 1,7 milhão]	1,2 milhão [820 000– 1,6 milhão]	1,1 milhão [770 000– 1,5 milhão]	1,0 milhão [730 000– 1,5 milhão]	990 000 [700 000– 1,4 milhão]	940 000 [670 000– 1,3 milhão]
Pessoas com acesso à terapia antirretroviral	8,0 milhões [7,1 milhões– 8,3 milhões]	11,4 milhões [10,1 milhões– 11,9 milhões]	13,2 milhões [11,6 milhões– 13,8 milhões]	15,1 milhões [13,3 milhões– 15,7 milhões]	17,2 milhões [15,2 milhões– 17,9 milhões]	19,4 milhões [17,1 milhões– 20,2 milhões]	21,7 milhões [19,1 milhões– 22,6 milhões]
Recursos disponíveis para HIV (países de baixa - e média - renda)	US\$ 15,9 bilhões*	US\$ 18,8 bilhões*	US\$ 19,5 bilhões**	US\$ 19,2 bilhões**	US\$ 19,0 bilhões**	US\$ 19,1 bilhões**	US\$ 21,3 bilhões**

Figura 2. Dados Globais da infecção pelo HIV/Aids.

Fonte: UNAIDS 2018

1.2 Aids e sistema nervoso central

A neuroinfecção é responsável por significativas morbidade e mortalidade em todo o mundo, e é observada em todas as faixas etárias, desde neonatos até idosos. É descrita por apresentar diversos sintomas que incluem febre e cefaleia, além de formas mais graves, tais como, hipertensão intracraniana e danos irreversíveis ao sistema nervoso central (SNC), que quando não são fatais podem estar relacionadas a déficits residuais permanentes.⁸

Em pacientes com HIV/aids algumas neuroinfecções são comuns e cursam com encefalite, que é uma inflamação/infecção do parênquima cerebral, podendo ser causada por protozoários, fungos, bactérias e vírus, sendo estes dois últimos responsáveis por cerca de 90% dos casos, que podem ser fatais.⁹

Apesar do HIV ser mais conhecido por seus efeitos destrutivos no sistema imunológico, ele também pode alterar a permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE).¹⁰

Quase todos os sistemas, portanto, são vulneráveis, incluindo o SNC, cujas células são importantes alvos para o HIV. Nessas células, são múltiplos e complexos os mecanismos de entrada do vírus durante o estágio inicial da infecção. Assim, o HIV tem sido regularmente detectado no líquido cefalorraquidiano (LCR) e tecido cerebral desde o começo da infecção e mantido por toda evolução da doença, o que origina diversos distúrbios neurocognitivos.¹¹

No cérebro, o vírus infecta as células gliais que segregam neurotoxinas que levam ao dano e possível morte neuronal resultando em comprometimentos cognitivos, motores, emocionais e comportamentais.¹²

O comprometimento do SNC pode ser classificado em três categorias: infecção primária pelo próprio HIV, infecções oportunistas por parasitas, fungos, bactérias e outros vírus e, neoplasias.¹³

Assim, além do impacto da ação direta do vírus, diversos distúrbios, focais ou multifocais, podem ocorrer em razão da infecção por agentes oportunistas.¹⁴

As alterações neurológicas acometem cerca de 40% a 70% dos pacientes com HIV/aids e em estudos de necropsia esta porcentagem pode chegar a mais de 90%. Dos pacientes que são internados com aids, cerca de 46% podem apresentar doença neurológica como motivo principal da admissão hospitalar ou como intercorrência durante a internação.¹⁵

Para o diagnóstico do comprometimento do SNC, a neuroimagem tem se mostrado muito útil com técnicas que fornecem imagens com nitidez cada vez maior. Pode ser realizada tanto para investigações de aspectos anatômicos estruturais, com o uso da RM, quanto funcionais, utilizando-se a TC por emissão de pósitrons e fóton único, além das técnicas de RM espectroscópica e funcional.¹⁶

Com esses métodos, têm sido demonstradas alterações tênues, mas

consistentes da estrutura e do metabolismo de áreas cerebrais específicas em diversos transtornos mentais. Também tem sido possível estudar mudanças dinâmicas do funcionamento cerebral durante tarefas de estimulação mental ou exacerbação de sintomas, assim como investigar alterações em vias neuroquímicas antes e depois da administração de tratamentos farmacológicos. Sendo assim, a neuroimagem é um forte recurso de pesquisa que auxilia na compreensão dos correlatos cerebrais dos sintomas mentais e das diferentes formas de tratamento usadas para aliviá-los.¹⁷

1.3 Aids, toxoplasmose cerebral e neuroimagem

A toxoplasmose cerebral é a infecção mais frequente que acomete o SNC e ocorre em cerca de 3% a 40% dos pacientes com aids, ocasionando comprometimento encefálico, sendo a causa mais comum de lesão expansiva focal.¹⁸

A doença é causada pelo *Toxoplasma gondii* e normalmente se estabelece de forma insidiosa progredindo em dias ou semanas e em geral resulta da reativação de uma infecção latente, agregado aos níveis de linfócitos T CD4+ inferiores a 200 células/mm³, ou seja, em estágio avançado da imunossupressão. A toxoplasmose cerebral pode ser a primeira manifestação clínica da aids.^{18,19}

Mesmo com o advento da TARV, a neurotoxoplasmose continua sendo a causa predominante de comprometimento neurológico em pacientes com aids, sendo sobretudo grave entre aqueles com ausência da profilaxia medicamentosa.²⁰

Os sinais e sintomas mais frequentes da toxoplasmose cerebral são o déficit motor focal, confusão mental, cefaleia, febre, crises epilépticas, alterações motoras e na fala, podendo ocorrer afasia.^{18,19}

A demonstração do agente etiológico não é realizada na rotina, visto

que o parasita não costuma crescer em meios de cultura e os métodos sorológicos são de difícil interpretação, por se tratar de reativação de infecção em indivíduo imunossuprimido, tendo valor limitado, pois a positividade não torna o diagnóstico mais provável.²¹ Além disso, a biópsia cerebral, para demonstração histológica do parasita, é um procedimento invasivo e pouco disponível na prática clínica. Com isso, alguns critérios clínicos, laboratoriais e radiológicos são utilizados para definição de seu diagnóstico.¹⁹

Esses critérios são o aparecimento recente de anormalidades neurológicas focais, evidência por exames de imagem, tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética (RM), de lesão com efeito de massa ou realçada por meio de contraste intravenoso, envolvendo principalmente núcleos da base, presença de anticorpos séricos e líquóricos contra o toxoplasma. Além disso, a resposta à terapia específica para toxoplasmose pode ser também associada aos critérios diagnósticos.^{19,22,23}

Alterações líquóricas podem ser encontradas, mas são inespecíficas, tais como, pleocitose mononuclear moderada, elevação de proteínas e glicorraquia normal ou diminuída.^{19,22,23}

A maioria dos pacientes apresenta sorologia reagente, detectada em geral por métodos de imunofluorescência indireta (IFI) e ensaio imunoenzimático (ELISA).²⁴ Os anticorpos presentes são da classe IgG, evidenciando que a doença é secundária à reativação de infecção latente.²⁵

No Quadro 1 é possível observar as características dos principais diagnósticos diferenciais da toxoplasmose cerebral, tais como, linfoma primário do SNC (não-Hodgkin), leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) e demência associada à aids.²⁴

Quadro 1. Principais características dos diagnósticos diferenciais da toxoplasmose cerebral em doentes com aids.

Principais diagnósticos diferenciais do SNC					
Doença	Evolução	Consciência	Nº de lesões	Tipo de lesão	Local das lesões
Linfoma 1^{ário} SNC	Dias a semanas	Variável	Únicas ou múltiplas	Aumento difuso, efeito de massa	Periventricular, substância branca
LEMP	Semanas	Preservada	Múltiplas	Sem aumento, sem efeito de massa	Substância branca, adjacente ao córtex
Complexo aids/demência	Semanas a meses	Preservada	Nenhuma, múltiplas ou difusas	Sem aumento ou efeito de massa	Substância branca, núcleos da base

Fonte: Price & Brew – AIDS. 4 ed. 1997. p. 331-353.

Outras neuroinfecções, tais como, tuberculose, doença de Chagas, criptococose, histoplasmose, coccidioidomicose, aspergilose, herpes, cisticercose e abscesso amebiano devem ser consideradas.²⁴

A neuroimagem atualmente tem papel cada vez mais importante e fundamental na avaliação do comprometimento do SNC na infecção pelo HIV/aids, em pacientes com sintomatologia neurológica. Quanto mais precoce se faz o diagnóstico diferencial dessas doenças por técnicas avançadas de TC ou RM, mais correta será a resposta terapêutica.²⁶

Embora a neuroimagem tenha cada vez mais importante papel na identificação de lesões cerebrais, a TC do crânio ganha destaque e vantagens em relação a outras modalidades por estar mais disponível e capaz de adquirir rapidamente diversas imagens e de cortes finos, tendo

especificidade e sensibilidade muito altas para detecção de lesões com alta resolução.^{27,28,29,30}

A procura contínua de novas formas para demonstrar alterações morfológicas e estruturais, assim como a procura por melhoria na qualidade das informações fornecidas pelas variedades de imagens médicas fizeram com que a TC aparecesse como uma das mais importantes técnicas de imagem dos tempos modernos.³¹

A TC foi introduzida na imagiologia médica em 1972 por Hounsfield e Cormack. É um método de diagnóstico que utiliza raios-X para captação de imagens, portanto, não invasivo e é uma importante ferramenta, representando 15% de exames de imagem realizados.³¹

Diagnóstico por imagem que diferencie a toxoplasmose cerebral de outras doenças encefálicas do paciente com aids não é fácil, apesar dos grandes avanços tecnológicos.³⁰

Nesse sentido, o Ministério da Saúde considera obrigatória a evidência por exame de imagem, para que se determine o diagnóstico presuntivo da toxoplasmose cerebral, sendo a TC a técnica mais utilizada.

23

Nesta neuroinfecção, a TC de crânio pode mostrar lesões hipodensas, únicas ou múltiplas, ovaladas, com efeito de massa que captam contraste de forma anelar ou nodular, geralmente localizadas na região córtico-subcortical, na junção córtico-medular e nos núcleos da base. Podem ocorrer focos de hemorragias no interior das lesões encefálicas.^{32,33}

O tamanho das lesões varia, em geral, de um a três centímetros, podendo apresentar-se com efeito de massa. Tais achados são muito sugestivos da toxoplasmose cerebral e são encontrados em cerca de 90% dos casos, entretanto, não são patognomônicos.³⁴

Em pacientes com aids que apresentem rebaixamento do nível de consciência, sinais neurológicos focais e TC com imagens dentre as descritas acima, a principal hipótese diagnóstica é a toxoplasmose, devendo-se iniciar o mais rápido possível o tratamento empírico e

específico.³³

Na ausência de melhora clínica após sete a 14 dias de tratamento, a biópsia cerebral é recomendada.³⁵

Quando o resultado da TC não é conclusivo é necessária a utilização da RM, que é mais sensível em termos de definição do número e extensão das lesões, porém, é um exame com maiores restrições de acesso.^{32,36}

Segundo alguns autores, a toxoplasmose cerebral pode se manifestar como encefalite difusa, cuja imagem pode ter aspecto normal ou revelar achados sugestivos de encefalopatia pelo próprio HIV. Sugerem, ainda, que até 3% dos pacientes com toxoplasmose cerebral apresentam TC normal, com alteração apenas ao exame de RM.³⁷

Para tratamento específico da toxoplasmose cerebral as principais indicações são as associações de sulfametoxazol/trimetoprim ou sulfadiazina e pirimetamina, com duração de quatro a seis semanas.^{38,39}

2. JUSTIFICATIVA

Por ser a toxoplasmose cerebral uma infecção oportunista muito comum em doentes com aids no Brasil, poucos foram os estudos relacionados a esse tema em nível local, principalmente com enfoque na resposta terapêutica específica para a neuroinfecção e nas alterações de neuroimagem. Apesar da eficácia da TARV, ainda são observados diagnósticos da infecção pelo HIV/aids em estágio avançado da doença ou mesmo indivíduos com adesão inadequada ao tratamento. Assim, acreditou-se que no Serviço de Ambulatórios Especializados de Infectologia “Domingos Alves Meira” (SAEI-DAM), ainda seria relevante estudar pacientes com apresentação de neurotoxoplasmose e diagnóstico diferencial de outras doenças neurológicas.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

O objetivo geral deste estudo foi avaliar, retrospectivamente, os indivíduos com aids e toxoplasmose cerebral, em relação aos aspectos epidemiológico, clínico, terapêutico e tomográfico.

3.2 Objetivos específicos

- 1- Caracterizar a casuística quanto aos dados demográficos, clínicos e laboratoriais.
- 2- Comparar a evolução clínica de acordo com o esquema terapêutico específico.
- 3- Analisar as características das lesões cerebrais nas imagens de TC no momento do diagnóstico e pós-tratamento.
- 4- Analisar as imagens após o tratamento por diferentes esquemas de drogas.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Casuística

Foram revisados, retrospectivamente, 1.191 prontuários de todos os pacientes com infecção pelo HIV/aids atendidos no período de junho de 2012 a dezembro de 2018, com identificação de 28 com diagnóstico de toxoplasmose cerebral.

4.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no Serviço de Ambulatórios Especializados de Infectologia “Domingos Alves Meira” (SAEI-DAM), complexo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP (HCFMB-UNESP), que é centro de referência regional para atendimento de indivíduos com infecção pelo HIV/aids em Botucatu e cidades vizinhas. É também palco de ensino e pesquisa, que mantém vínculos com a Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB)-UNESP. Esse complexo é responsável pelo atendimento de 1,8 milhão de pessoas de 68 municípios do centro-oeste paulista, mas, principalmente, dos 30 municípios da região de Botucatu, correspondente ao Polo Cuesta e ao Vale do Jurumirim, com cerca de 600 mil habitantes.

4.3 Métodos

4.3.1 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram: ter idade igual ou superior a 15 anos, infecção confirmada pelo HIV/aids, com manifestações neurológicas sugestivas de toxoplasmose cerebral e que realizaram exames de TC de crânio pré e pós-tratamento específico, em uso ou não de TARV e independentemente se ainda estão ou não em seguimento.

Os critérios de exclusão foram pacientes que não realizaram TC de crânio para diagnóstico presuntivo de toxoplasmose cerebral.

4.3.2 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada pela própria pesquisadora por meio de consulta aos prontuários médicos, utilizando o sistema eletrônico de prontuários disponível no Serviço, com acesso também às imagens tomográficas por sistema digital. Os exames tomográficos foram realizados com sequência volumétrica, aquisições com cortes 5 x 5 e volume 1 x 0,8. Os cortes foram axiais com reconstrução axial órbito-meatal. Foi preenchida uma planilha em programa Excel® elaborada especificamente para esta pesquisa. Foram estudadas as seguintes variáveis: sexo, procedência, idade, estado civil, escolaridade, orientação sexual, uso de drogas, ano do diagnóstico da infecção pelo HIV/aids, uso ou não de TARV, sorologia para pesquisa de toxoplasmose, contagens de linfócitos T CD4+ e quantificações das cargas virais plasmáticas do HIV. Estes dados laboratoriais e os referentes à idade foram considerados no momento do diagnóstico da toxoplasmose cerebral. Foram avaliados os exames de tomografia computadorizada de crânio dos indivíduos que apresentaram alterações cerebrais sugestivas de toxoplasmose cerebral, realizados no HCFMB-UNESP. Os resultados dos exames tomográficos foram analisados com auxílio de médico radiologista, docente do Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem da FMB-UNESP.

As contagens de linfócitos T CD4+ foram realizadas por citometria de fluxo e as quantificações das cargas virais plasmáticas do HIV, por reação em cadeia de polimerase (PCR) em tempo real, respectivamente, nos Laboratórios de Citometria de Fluxo e de Biologia Molecular, do Hemocentro de Botucatu-UNESP, na rotina do atendimento ambulatorial de indivíduos infectados pelo HIV/aids. Os testes sorológicos para toxoplasma, IgM e IgG, foram realizados utilizando-se técnicas de quimioluminescência.

Os esquemas de tratamento específico para toxoplasmose e a TARV foram realizados de acordo com as indicações dos médicos assistentes.

A figura 3 representa o fluxograma utilizado para coleta de dados, critérios de inclusão e exclusão.

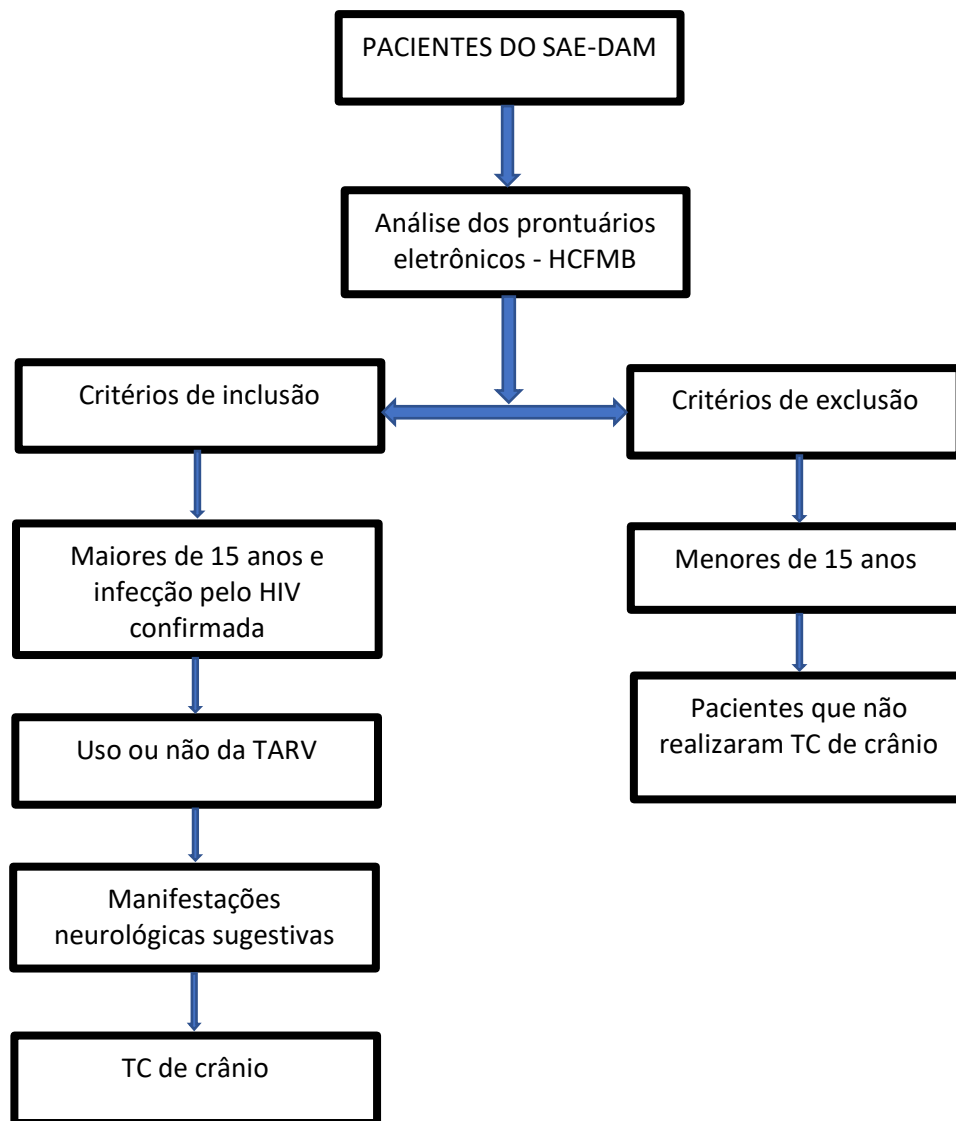


Figura 3. Fluxograma de coleta de dados.

4.3.3 Análise estatística dos dados

Inicialmente foram feitas análises descritivas com o cálculo de médias e desvios padrão para variáveis quantitativas e frequências e

percentuais para variáveis categorizadas.

Os sintomas pré e pós-tratamento foram comparados pelo teste qui-quadrado de tendência. Em todos os testes, foi considerado nível de significância de 5% ou p valor correspondente.

Todas as análises foram feitas pelo programa SAS for Windows, v.9.4, com auxílio de profissionais do Escritório de Apoio à Pesquisa (EAP) da FMB/UNESP.

4.3.4 Aspectos Éticos

Os aspectos éticos referentes à pesquisa seguiram as recomendações da Resolução 466/12, a qual dispõe sobre as normas e diretrizes de pesquisa envolvendo seres humanos. Desse modo, o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FMB-UNESP (n. 2.367.921), com dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido, uma vez que os dados se referem à análise de prontuários. (ANEXO 1)

5. RESULTADOS

5.1 Caracterização da casuística

Foram estudados 28 pacientes, cujas características sociodemográficas e comportamentais estão descritas na tabela 1. Eram 15 (53,5%) do sexo masculino, com média de idade, no momento do diagnóstico da toxoplasmose cerebral, de 39,8 ($\pm 9,9$) anos, sendo que 24 (85,7%) eram procedentes de Botucatu e região. Dezesseis (57,1%) pacientes eram casados e 22 (78,6%) tinham ensino fundamental, completo ou incompleto. Na avaliação quanto ao uso de drogas, lícitas ou ilícitas, apenas cinco (17,9%) revelaram apresentar consumo excessivo de álcool, enquanto 11 (39,3%) pacientes eram fumantes e dois (7,1%) alegaram não

possuir qualquer tipo de vício. Em relação à orientação sexual, 26 (92,9%) declaram-se heterossexuais e apenas dois (7,1%) eram homossexuais.

Tabela 1: Caracterização dos 28 pacientes com infecção pelo HIV/aids e toxoplasmose cerebral, de acordo com os dados sociodemográficos e comportamentais. Botucatu, 2019.

Características	N	%
Sexo		
<i>Masculino</i>	15	53,6
Procedência		
<i>Botucatu e região</i>	24	85,7
<i>Outras regiões</i>	4	14,2
Idade/toxoplasmose cerebral		
<i>Média ± DP</i>	39,8 ± 9,9	
<i>Mínima</i>	22	
<i>Máxima</i>	59	
Estado civil		
<i>Solteiro</i>	12	42,9
<i>Casado</i>	16	57,1
Escolaridade*		
<i>Fundamental completo e/ou incompleto</i>	22	78,6
<i>Médio</i>	5	17,9
<i>Superior</i>	1	3,6
Orientação Sexual		
<i>Heterossexual</i>	26	92,9
<i>Homo/bissexual</i>	2	7,1
Uso de drogas**		
<i>Nenhuma</i>	2	7,1
<i>Álcool</i>	5	17,9
<i>Cigarro</i>	11	39,3
<i>Drogas ilícitas</i>	10	35,7

N: número; DP: desvio padrão. *Escolaridade: Fundamental -1ª à 9ª séries; Médio – 1º ao 3º anos; Superior: Graduação.

**O mesmo indivíduo apresentava mais de uma condição.

5.2 Dados clínicos e laboratoriais

As manifestações clínicas e laboratoriais dos pacientes estudados encontram-se na tabela 2. Observou-se que 15 (53,6%) pacientes tinham tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV menor ou igual a cinco anos, 12 (42,9%) possuíam esse diagnóstico há 10 ou mais anos e apenas um tinha diagnóstico entre cinco e 10 anos.

Em 13 (46,4%) dos pacientes, a toxoplasmose cerebral foi a primeira manifestação da aids.

Em relação às manifestações clínicas, 13 (46,4%) pacientes queixavam-se de cefaleia, 11 (39,3%) apresentavam hemiparesia e quatro (14,3%) apresentavam crises epiléticas.

Dos 28 pacientes do estudo, cinco (17,9%) tinham as contagens de linfócitos T CD4+ abaixo de 200 células/mm³, e 23 (82,1%) tinham essas contagens abaixo de 100 células/mm³. As cargas virais plasmáticas do HIV encontravam-se acima do limite de detecção em todos (100,0%) os pacientes, sendo o limite mínimo de 40 cópias de RNA/mL.

No que se refere à sorologia para pesquisa de toxoplasmose, 26 (92,8%) pacientes apresentavam IgG reagente e em dois (7,2%) não havia essa informação nos prontuários.

Tabela 2. Distribuição dos 28 pacientes com aids e toxoplasmose cerebral, de acordo com os dados clínicos e laboratoriais.

Dados clínicos e laboratoriais	N	%
CD4+ momento toxoplasmose cerebral		
<i>Abaixo de 200 células/mm³</i>	5	17,9
<i>Abaixo de 100 células/mm³</i>	23	82,1
Carga viral momento toxoplasmose cerebral		
<i>Detectável</i>	28	100
Toxoplasmose cerebral 1º manifestação da aids		
<i>Sim</i>	13	46,4
<i>Não</i>	15	53,6
Manifestações neurológicas pré-tratamento**		
<i>Cefaleia</i>	13	46,4
<i>Hemiparesia</i>	11	39,3
<i>Crise epiléptica</i>	4	14,3
Toxoplasma IgG		
<i>Reagente</i>	26	92,8
<i>Sem informação</i>	2	7,2

N: número. **O mesmo indivíduo apresentava mais de uma condição clínica.

5.3 Alterações tomográficas no momento do diagnóstico de toxoplasmose cerebral

Os 28 pacientes realizaram TC de crânio no momento do diagnóstico de toxoplasmose cerebral, dos quais, 26 (92,9%) utilizaram contraste intravenoso. Dois (7,1%) pacientes realizaram a TC somente na fase sem contraste, provavelmente, por ter sido a toxoplasmose a principal hipótese diagnóstica, optando-se por considerar apenas as lesões hipodensas nas imagens.

Em todos (100,0%) os casos em que o contraste foi utilizado houve realce anelar e edema perilesional. Foram encontradas, também, hidrocefalia em cinco (17,8%), calcificações patológicas em quatro (14,2%)

e atrofia córtico-subcortical em três (10,7%) pacientes.

A tabela 3 apresenta a casuística de acordo com a localização das lesões tomográficas.

Tabela 3. Distribuição dos 28 pacientes com aids e toxoplasmose cerebral, de acordo com a localização das lesões tomográficas.

Localização das lesões múltiplas	Sem contraste	Com contraste	Total	%
<i>Núcleos da base + córtico-subcortical</i>	2	16	18	69,6
<i>Córtico-subcortical</i>	0	4	4	17,4
<i>Núcleos da base</i>	0	2	2	8,7
<i>Parênquima cerebelar + córtico-subcortical</i>	0	1	1	4,3
Total			23	100
Localização das lesões únicas				
<i>Núcleos da base</i>	0	4	4	80
<i>Córtico-subcortical</i>	0	1	1	20
Total			5	100

5.4 Sequelas tomográficas pré e pós-tratamento de acordo com os esquemas terapêuticos

O tratamento da toxoplasmose cerebral foi realizado com dois esquemas de drogas, sendo que 20 (71,5%) pacientes receberam sulfametoxazol + trimetoprim e oito (28,5%), sulfadiazina e pirimetamina. Todos realizaram tratamento de ataque por seis semanas.

A figura 4 mostra TC de crânio de um dos pacientes no momento do diagnóstico da toxoplasmose cerebral, evidenciando lesões em núcleos da base e córtico-subcortical do parênquima cerebral, nas fases sem (A) e com contraste (B), podendo-se observar nas imagens C e D, a evolução

tomográfica com o esquema composto por sulfametoxazol/ trimetoprim.

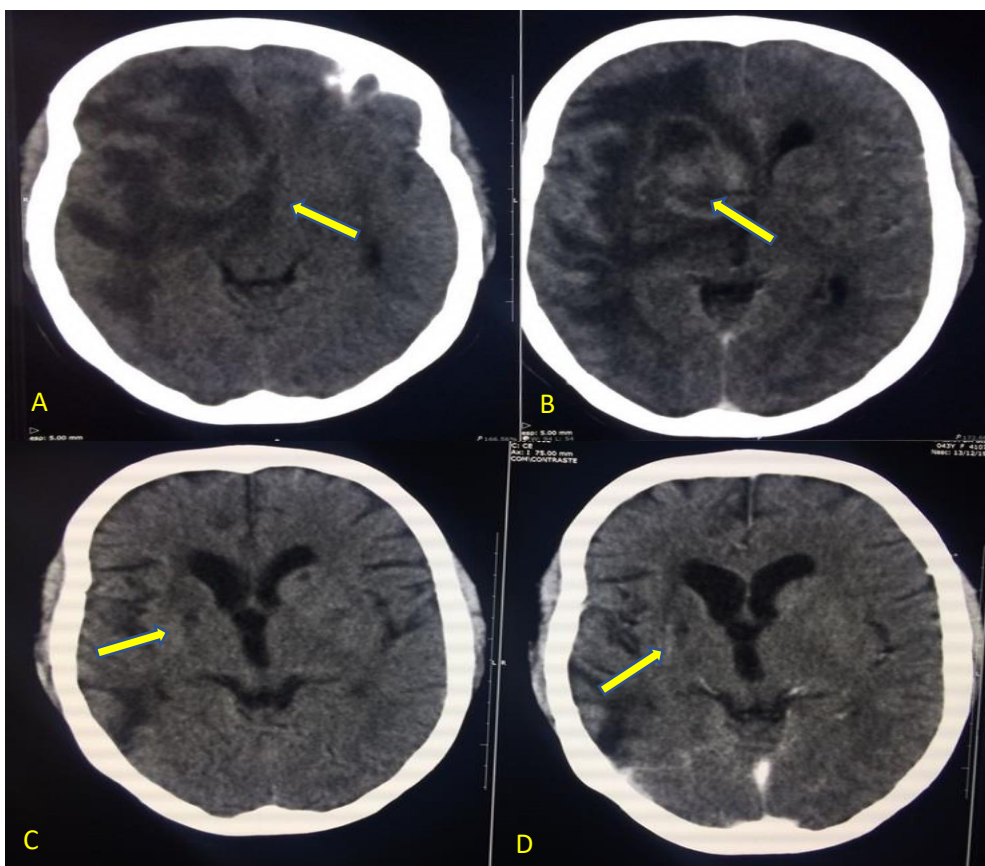


Figura 4. TC de crânio sem contraste (A) e com contraste (B) no momento do diagnóstico da toxoplasmose cerebral e TC sem contraste (C) e com contraste (D) após tratamento com sulfametoxazol/trimetoprim. As quatro imagens são do mesmo paciente. As setas apontam em A e B, lesão nodular, com realce periférico irregular após injeção de contraste endovenoso e importante edema perilesional na região capsulo-nuclear à direita. Nas imagens C e D, após tratamento, houve regressão da lesão mantendo pequena gliose.

A figura 5 mostra TC de crânio de outro paciente, também, no momento do diagnóstico da toxoplasmose cerebral, evidenciando lesões nas mesmas localizações do caso acima citado, nas fases sem (A) e com contraste (B), com as imagens C e D mostrando a evolução tomográfica com esquema composto por sulfadiazina e pirimetamina.

Após os tratamentos realizados, observa-se que o paciente com tratamento

com sulfametoxazol/trimetoprim, figura 4 (C e D), permaneceu com encefalomalácia cerebral, enquanto o paciente com o tratamento com sulfadiazina e pirimetamina, figura 5 (C e D), permaneceu com calcificações residuais.

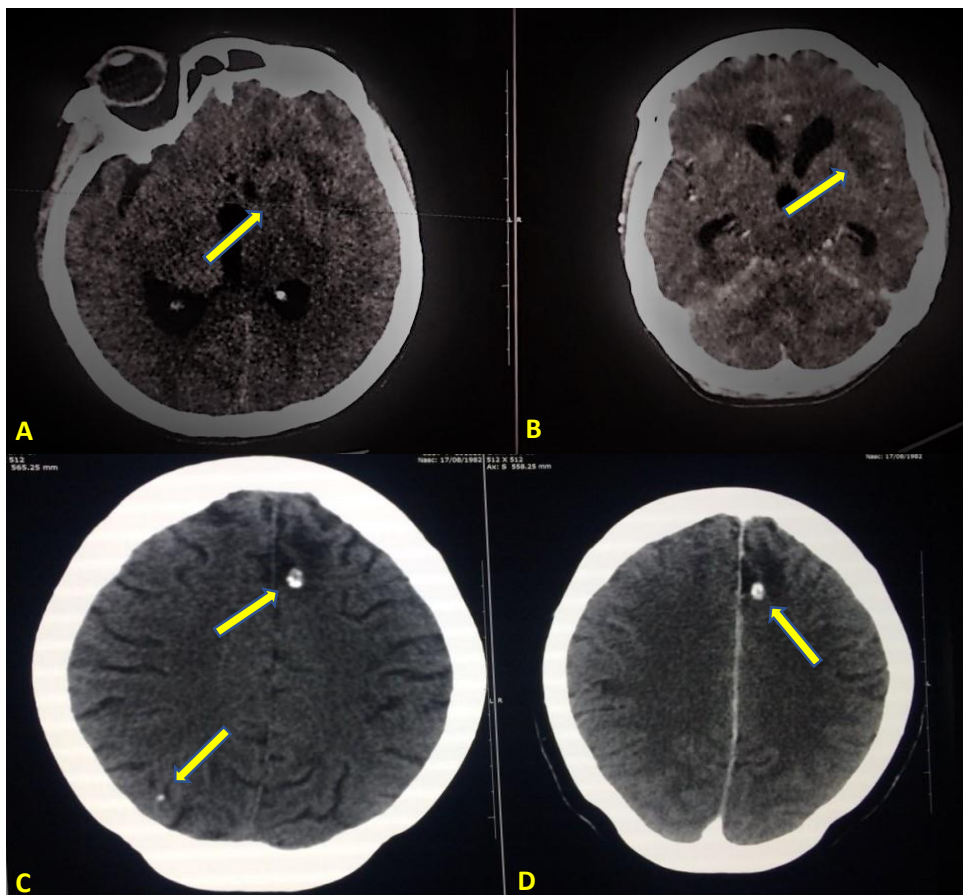


Figura 5. TC de crânio sem contraste (A) e com contraste (B) momento do diagnóstico da toxoplasmose cerebral e TC sem contraste (C) e com contraste (D) após tratamento com sulfadiazina e pirimetamina. As imagens são do mesmo paciente. As setas apontam em (A e B), lesão nodular com realce incompleto após injeção de contraste endovenoso, em região frontal esquerda e halo de edema ao redor e leve hidrocefalia. Nas imagens C e D após tratamento, observa-se lesão residual calcificada.

O quadro comparativo da evolução das manifestações neurológicas está apresentado na figura 6, na qual se observa que após seis semanas de tratamento houve melhora completa da cefaleia em todos os pacientes, permanência da hemiparesia na mesma proporção de pacientes e diminuição na frequência de crises epilépticas em metade dos casos.

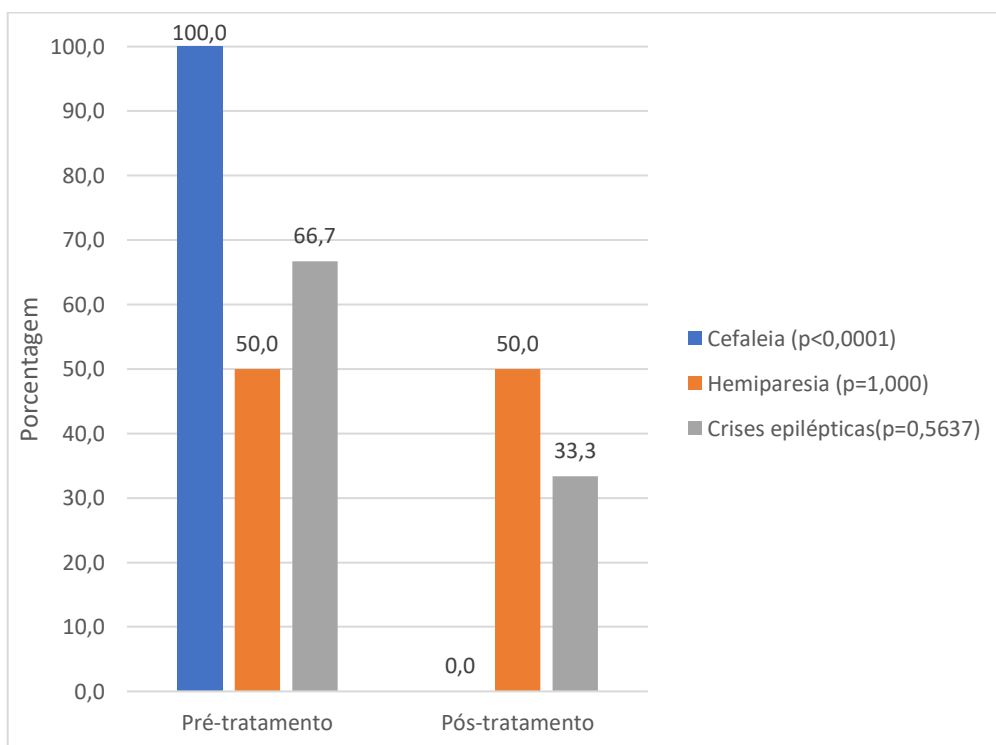


Figura 6. Comparação das manifestações neurológicas dos 28 pacientes, pré e pós-tratamento.

A evolução tomográfica dos pacientes estudados encontra-se na tabela 4, cujos dados foram obtidos considerando os últimos exames realizados, variando de dois meses a quatro anos. Dos 28 pacientes estudados, oito (28,6%) não possuíam evolução tomográfica. Dos 20 que realizaram TC de controle pós-tratamento, todos permaneceram com alguma sequela tomográfica.

Tabela 4. Evolução tomográfica de 20 pacientes de acordo com o esquema terapêutico.

<i>Sulfadiazina/Pirimetamina</i>	N	%
<i>Calcificações residuais</i>	3	15
<i>Encefalomalácia supratentorial</i>	2	10
<i>Sulfametoxazol/Trimetoprim</i>	N	
<i>Calcificações residuais</i>	4	20
<i>Encefalomalácia supratentorial</i>	10	50
<i>Ausência de lesões</i>	1	5

N: número

6. DISCUSSÃO

Com o passar dos anos e com a introdução da terapia antirretroviral houve diminuição significativa da ocorrência de infecções oportunistas e distúrbios do SNC em doentes com aids.⁴⁰

Com isso, o número de casos de toxoplasmose cerebral no Brasil e no mundo também reduziu. No entanto, ela ainda é a infecção oportunista mais comum do SNC⁴⁰ no Brasil e a terceira doença definidora de aids mais comum em São Paulo.⁴¹

No estudo aqui apresentado, foram analisados 28 pacientes vivendo com HIV/aids e com diagnóstico de toxoplasmose cerebral. De forma semelhante aos dados oficiais do Brasil⁴², foi observado que a maioria era do sexo masculino, heterossexuais, com média de idade de 39,8 anos e com baixa escolaridade.

No Brasil, no período de 2007 a 2018, a taxa de detecção de HIV/aids foi de 48,9% entre os homens na faixa etária de 20 a 39 anos. No mesmo período, no entanto, houve aumento da taxa de detecção entre homens que fazem sexo com homens, sendo sua proporção de 59,4% *versus* 36,9% entre heterossexuais.⁴²

Em relação à escolaridade, 78,5% dos indivíduos do presente estudo tinham ensino fundamental completo ou incompleto, enquanto os dados brasileiros mostram proporção menor (58,1%) entre os notificados desde o início da epidemia com esse grau de escolaridade.⁴²

Fontoura *et al*⁴³, em estudo de soroprevalência para toxoplasmose em indivíduos infectados pelo HIV, no interior do estado do Paraná, também encontraram maior prevalência de baixa escolaridade, além de observarem falta de conhecimento sobre a infecção pelo *T. gondii*, mostrando assim a necessidade de melhor divulgação sobre essa infecção.

No presente estudo, foi encontrado que, mais de um terço dos pacientes eram fumantes e faziam ou fizeram uso de drogas ilícitas. Estudos^{44,45} mostram que indivíduos usuários de qualquer tipo de drogas

apresentam contagens mais baixas de células T CD4+ e mais altas de cargas virais do HIV, além de terem menor adesão à TARV e apresentarem maior chance de sinais e sintomas de depressão em relação àqueles que não fazem uso de drogas.

A infecção pelo HIV/aids possui diversas apresentações clínicas, desde sua fase aguda até a fase avançada da doença, sendo na sua evolução natural, o tempo estimado entre o contágio e o desenvolvimento da doença, em torno de 10 anos.⁴⁶

A fase avançada da doença caracteriza-se por imunossupressão grave com surgimento de infecções e/ou neoplasias oportunistas, dentre elas a toxoplasmose cerebral.⁴⁷

A toxoplasmose cerebral tem ocorrido em 25,0% dos indivíduos com aids, sendo a infecção oportunista mais frequente em SNC no Brasil.^{48,49}

Além disso, Martins *et al*⁵⁰, observaram ser esta a infecção mais comum em pacientes com contagens de T CD4+ abaixo de 200 células/mm³.

Entretanto, alguns autores^{51,52} destacam a ocorrência da toxoplasmose cerebral em pacientes que apresentam T CD4+ abaixo de 100 células/mm³, o que também foi observado no presente estudo, no qual a grande maioria encontrava-se nessa condição. Como esperado, todos os pacientes apresentavam suas cargas virais acima do limite de detecção.

Ainda no presente estudo, a toxoplasmose cerebral foi a primeira manifestação da aids em quase 50,0% dos casos, dado semelhante aos de Oliveira *et al*⁵³ que realizaram estudo na cidade de Recife, em Pernambuco, no período de 2013 a 2015, e também observaram que mais da metade dos participantes apresentaram esta infecção como primeira manifestação da aids.

Todos os 26 pacientes que realizaram pesquisa sorológica para toxoplasmose, no presente trabalho, apresentaram IgG reagente, o que também foi encontrado por Correia *et al*⁵⁴ em estudo brasileiro realizado com 85 pacientes com aids na cidade de Recife, Pernambuco.

No que se referem às manifestações neurológicas, alguns estudos^{51,52} descrevem como principais, a cefaleia, hemiparesia e crises epiléticas, assim como observado no presente estudo. A toxoplasmose cerebral baseia-se no diagnóstico presuntivo, considerando-se sinais e sintomas clínicos, exames sorológicos e de líquido e, também, na neuroimagem, que a cada dia se faz mais presente, tornando-se uma ferramenta de grande utilidade na prática clínica.⁵⁵

Na presente casuística, foram encontradas, em alta proporção dos pacientes, lesões múltiplas, localizadas em núcleos da base e região córtico-subcortical do parênquima cerebral, enquanto em pequena porcentagem houve lesões únicas, a maioria em núcleos da base. Esses resultados são corroborados por diversos estudos^{56,57,58} que também referem maior propensão para lesões múltiplas com localização preferencial em núcleos da base e região córtico-subcortical.

A TC foi o exame utilizado para colaborar com o diagnóstico presuntivo da toxoplasmose cerebral no presente estudo, sendo que a grande maioria foi realizada com contraste, cujo realce melhora muito a visualização das lesões, facilitando sua caracterização.

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos, do Ministério da Saúde, de 2018, a TC é o exame de imagem mais frequentemente indicado, em razão da sua maior disponibilidade na rede pública.⁵⁶

No Brasil, de acordo com dados de janeiro de 2019, do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), do Ministério da Saúde, no estado de São Paulo, existem 1.155 tomógrafos contra 651 aparelhos de RM.⁵⁹ Embora menos disponível, a RM é mais sensível na identificação de lesões pequenas ou localizadas em fossa posterior, especialmente, quando o exame tomográfico apresenta-se normal.⁵⁶

Nesse sentido, no presente estudo, a RM do encéfalo foi realizada somente em cinco pacientes e somente algumas semanas após o início do

tratamento, tendo sido esses dados, então, excluídos da análise.

O tratamento da toxoplasmose cerebral é bem eficaz em relação a outras IO, entretanto, a doença ainda representa possibilidade de mau prognóstico em pacientes com imunodeficiência grave.^{60,61,62} Embora o primeiro caso de toxoplasmose cerebral associada ao HIV, tenha sido descrito em 1980, existem poucos ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte comparando diferentes esquemas de drogas para o tratamento da infecção.^{63,64}

Hernandez *et al*⁶⁵ citam em seu estudo que o esquema mais utilizado pelas diretrizes do *Department of Health and Human Services of the USA* (DHHS) é a combinação de sulfadiazina e pirimetamina. Já em relação ao sulfametoxazol/trimetoprim, os autores relatam que é a primeira opção na África e em outras regiões em desenvolvimento, particularmente onde outros regimes não estão disponíveis ou onde há experiências com esta combinação.

Assim, o tratamento da toxoplasmose cerebral dos pacientes do presente estudo foi principalmente realizado com sulfametoxazol/trimetoprim, numa proporção de 67,9%, seguido da associação de sulfadiazina e pirimetamina, escolha feita pelos médicos assistentes no momento do diagnóstico da IO, caracterizada também pela experiência de cada um. Para alguns autores,^{66,67,68,69} as duas associações de drogas não diferem em sua eficácia.

Em contrapartida, Belk *et al*⁷⁰, em estudo retrospectivo e multicêntrico realizado nos Estados Unidos da América, no período de 2011 a 2017, encontraram melhor resposta terapêutica com tratamento com sulfadiazina e pirimetamina, considerando vários aspectos, em comparação à associação de sulfametoxazol/trimetoprim, sugerindo a preferência pelo primeiro esquema, deixando o segundo como alternativa.

Nóbrega⁷¹, em uma série de casos da cidade de São Paulo, em 1991, também mostrou resposta adequada ao tratamento da toxoplasmose cerebral com sulfametoxazol/trimetoprim, ressaltando semelhança ao

esquema com sulfadiazina e pirimetamina em relação à eficácia, mas com maiores tolerabilidade e facilidade de administração da primeira associação.

Autores ^{72,73,74} mostram que 74,0% a 86,0% dos pacientes com toxoplasmose cerebral, apresentam melhora clínica no sétimo dia de tratamento e que em 91,0% a 95,0% ela ocorre no décimo quarto dia, com diminuição ou mesmo ausência dos sintomas. No entanto, no presente trabalho não foi avaliado este aspecto evolutivo.

Na avaliação das manifestações neurológicas após tratamento específico da toxoplasmose, houve, no presente estudo, regressão das mesmas, permanecendo apenas sintomas sequelares, tais como, hemiparesia e crises epiléticas. Dos 28 pacientes estudados, três (10,7%) evoluíram para óbito, sendo um devido à toxoplasmose cerebral, confirmada em exame de autópsia, e dois morreram provavelmente por outras causas. Somente um paciente teve o diagnóstico confirmado por biópsia cerebral e mantém seguimento ambulatorial.

Espera-se melhora tomográfica após cerca de duas a três semanas do início do tratamento ⁷⁵, porém podem ocorrer também sequelas que se caracterizam principalmente por calcificações.^{76,77,78}

De forma semelhante, dos pacientes do presente estudo que tiveram evolução tomográfica após o tratamento, todos apresentaram sequelas, identificadas como encefalomalácia supratentorial, na sua maioria, e calcificações residuais em menor proporção dos casos.

7. CONCLUSÕES

- 1- A maioria dos pacientes estudados eram homens, heterossexuais, casados e com baixa escolaridade.
- 2- A maioria apresentou melhora clínica dos sintomas após tratamento com ambos os esquemas terapêuticos.
- 3- A maioria apresentou alterações tomográficas com lesões múltiplas localizadas em núcleos da base e região córtico-subcortical e com efeito de massa, no momento do diagnóstico.
- 4- Apenas um indivíduo não apresentou sequelas tomográficas com encefalomalácia supratentorial e/ou calcificações residuais após o tratamento.
- 5- A maioria dos indivíduos foi tratada com a associação de sulfametoxazol/trimetoprim, sem, no entanto, ter sido estudado a diferença nas respostas terapêuticas e nas sequelas tomográficas.

8. REFERÊNCIAS

1. Collier L, Oxford J. Human Virology. 3th ed. Oxford University Press. 2006. 179-183.
2. Nyamweya S, Hegedus A, Jaye A, Rowland-Jones S, Flanagan KL, Macallan DC, et al. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. *Rev Med Virol.* 2013;23:221–40.
3. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia celular e molecular.* 6ª edição. Elsevier; 2006.
4. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia celular e molecular.* 5ª edição. Elsevier; 2005.
5. Cañizares S, Cherner M, Ellis RJ. HIV and aging: effects on the central nervous system. *Semin Neurol* 2014;34:27-34.
6. Suvada J. Neuropathic and neurocognitive complications of antiretroviral therapy among HIV infected patients. *Neuroendocrinol Lett.* 2013;34(Suppl 1):5-11. Pubmed PMID: 24013599.
7. Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS [internet] Disponível em: unaids.org.br/estatísticas Acesso em 11/09/2018.
8. Leibovitch EC, Jacobson S. Vaccinations for neuroinfectious disease: a global health priority. *Neurotherapeutics* 2016;13:562-70.
9. Kennedy P. Viral encephalitis: causes, differential diagnosis, and management. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* 2004;75(Suppl1):I10-15. doi: 10.1136/jnnp.2003.034280.
10. Zhang YL, Ouyang YB, Liu LG, Chen DX. Blood-brain barrier and neuro-AIDS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19:4927–39.
11. Palacio M, Álvarez S, Muñoz-Fernández MÁ. HIV-1 infection and neurocognitive impairment in the current era. *Rev Med Virol.* 2012;22:33–45.
12. McArthur JC, Steiner J, Sacktor N, Nath A. Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders: Mind the gap. *Ann Neurol.* 2010;67(6):699-714.
13. Ramsey RG, Geremia GK. CNS complications of AIDS: CT and MR

- findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1988;151:449-54.
14. Christo PP. Alterações cognitivas na infecção pelo HIV e aids. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56:242-7.
 15. Barsotti V, Moraes AT. Neurotoxoplasmose como primeira manifestação da síndrome de imunodeficiência adquirida. *Rev Fac Cienc Med Sorocaba.* 2005;7:20-2.
 16. Busatto GF, Soares JC, Bressan RA. Neuroimagem em psiquiatria. *Rev Bras Psiquiatr.* 2001;23 Supl 1:1.
 17. Gomes BC, Nunes J, Pinto J, Gouveia P, Pais RP. Neuroimagem na infecção vírus da imunodeficiência humana. *Acta Med Port.* 2012;25:7-12.
 18. Sakaie KE, Gonzalez RG. Imaging of neuroaids. *NeuroAids.* 1999;2:1-10.
 19. Jayawardena S, Singh S, Burzyantseva O, Clarke H. Cerebral Toxoplasmosis in Adult Patients with HIV Infection. *Hosp Physician.* 2008;44:17-24.
 20. Antinori A, Larussa D, Cingolani A, Lorenzini P, Bossolasco S, Finazzi MG, et al. Italian Registry Investigative NeuroAIDS. Prevalence, associated factors, and prognostic determinants of AIDS-related toxoplasmic encephalitis in the era of advanced highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2004 Dec 1;39(11):1681-91.
 21. Scalco G. Perfil Epidemiológico e clínico de pacientes com a coinfeção HIV e toxoplasmose cerebral [conclusão de curso]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2004.
 22. Center for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR.* 1992;41:1-19.
 23. Ministério da Saúde. Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
 24. Skiest DJ. Focal neurological disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis.* 2002;34:103-15.

25. Collazos J. Opportunistic infections of the CNS in patients with AIDS. *CNS Drugs*. 2003;17:869-87.
26. Provenzale J. CT and MR imaging of acute cranial trauma. *Emerg Radiol*. 2007; 14:1-12.
27. Winegar BA, Murillo H, Tantiwongkosi B. Spectrum of critical findings on complex facial skeleton trauma. *Radiographics*. 2013;33:3-19.
28. Wei SC, Ulmer S, Lev MH, Pomerantz SR, Gonzalez RG, Henson JW. Value of coronal reformations in the CT evaluation of acute head trauma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31:334–9.
29. Cihangiroglu M, Ramsey RG, Dohrmann GJ. Brain injury: analysis of imaging modalities. *Neurol Res*. 2002; 24:7 –18.
30. Nasser JA, Confort CI, Ferraz A, Esperança JC, Duarte F. Biópsia cerebral estereotáxica em pacientes com aids com sintomas neurológicos. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 1998;56:212-7.
31. Lima JJP. Técnicas de diagnóstico com raios x: aspectos físicos e biofísicos. 2a ed. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra; 2009.
32. Daras M, Koppel BS, Samkoff L, Marc J. Brainstem toxoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Neuroimaging*. 1994;4:85-90.
33. Silva MFB, Silva ML, Mello MAR, Guedes MS, Pontes BCN, Lisboa JPR. Diferentes aspectos de imagem das lesões pseudo tumorais no encéfalo. *Rev Imagem*. 2008;30:15-22.
34. Skiest DJ, Erdman WC, Chang WE, Oz OK, Ware A, Fleckenstein J. SPECT thallium-201 combined with Toxoplasma serology for the presumptive diagnosis of focal central nervous system mass lesions in patients with AIDS. *J Infect*. 2000;40:274-81. [doi:10.1053/jinf.2000.0664](https://doi.org/10.1053/jinf.2000.0664).
35. Nath A, Sinai AP. Cerebral Toxoplasmosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2003;5:3-12.
36. Gomes BC, Nunes J, Pinto J, Gouveia P, Pais RP. Neuroimagem na infecção vírus da imunodeficiência humana. *Acta Med Port*. 2012;25:7-12.
37. Satishchandra P, Sinha S. Relevance of neuroimaging in the

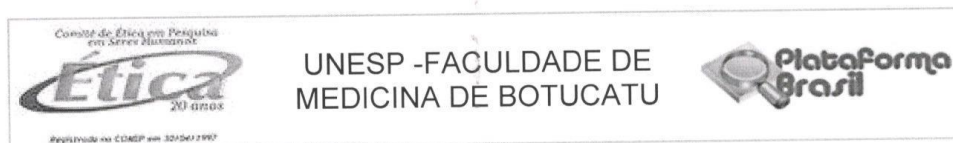
- diagnosis and management of tropical neurologic disorders. *Neuroimaging Clin N Am.* 2011;21:737-56.
38. Nobrega JPS. Tratamento da neurotoxoplasmose com associação sulfametoxazol-trimetoprim. *Neuro Psiquiatr.* 1991;v.49.n.3.279-84. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X1991000300008>.
 39. Hernandez AV, Thota P, Pellegrino D, Pasupuleti V, Benites-Zapata VA, Deshpande A, *et al.* A systematic review and meta-analysis of the relative efficacy and safety of treatment regimens for HIV associated cerebral toxoplasmosis: is trimethoprim-sulfamethoxazole a real option?. *HIV Medicine.* 2017;18:115-24. doi: 10.1111/hiv.12402.
 40. Xavier GA, Cademartori BG, Cunha Filho NA, Farias NAR. Evaluation of seroepidemiological toxoplasmosis in HIV/aids patients in the South of Brazil. *Rev Inst Trop São Paulo.* 2013;55(1): 25-30. doi: 10.1590/S0036-46652013000100005.
 41. Dubey JP, Lago EG, Gennari SM, Su C, Jones JL. Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology. *Parasitology.* 2012; 139:1375-424. doi:10.1017/S0031182012000765.
 42. Boletim Epidemiológico DST/AIDS. Ministério da Saúde. vol.49, n.53, Junho 2018 [internet] Acesso em 07/03/2019.
 43. Fontoura JL, Lara RM, Borges CRM, Miné JC. Soroprevalência da toxoplasmose em pacientes HIV reagentes atendidos pelo SAE/CTA. *RBCA.* 2016;48(3):268-72.
 44. Cardoso LRD, Malbergier A, Figueiredo TFB. O consumo de álcool como fator de risco para a transmissão das DSTs/ HIV/Aids. *Rev. psiquiatr. clín.* [online], v. 35, suppl. 1, 2008.
 45. Reid SD, Malow RM, Rosenberg R. Alcohol, Drugs, Sexual Behavior, and HIV in Trinidad and Tobago: The Way Forward. *J. Int. Assoc. Physicians AIDS Care (Chic)*, v. 4, 2011.
 46. Bacchetti P. Incubation period of AIDS in San Francisco. *Nature*, [S.l.], 1989;v.338,n.6212, p.251-253.
 47. Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL. *et al.* Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *BMJ*, [S.l.], 1989; v.299, p.154.

48. Oliveira JF, Greco DB, Oliveira GC et al. Neurological disease in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment: a Brazilian experience. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39:146-51.
49. Vidal JE, Penalva de Oliveira AC, Fink MC, Pannuti CS, Trujillo JR. AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy: a retrospective study in a referral center in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2008;50:209-12.
50. Martins JCM, Cruzeiro MM, Pires LA. Neurotoxoplasmose e Neurocisticercose em Paciente com AIDS – Relato de Caso. *Rev Neurocienc.* 2015; 23(3):443-50. doi: 10.4181/RNC.2015.23.03.1043.08.p.
51. Holland GN, Engstrom RE Jr, Glasgow BJ, Berger BB, Daniels SA, Sidikaro Y, et al. Ocular toxoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1988;106(6):653-67.
52. Su Y, Zao QX. Clinical analysis of AIDS cases complicated by toxoplasmic encephalitis. *Chin J Practical Neruous Dis.* 2006;9:85-6.
53. Oliveira GB, Silva MAL, Wanderley LB, Correia CC, Ferreira ECB, Medeiros CC, et al. Cerebral toxoplasmosis in patients with acquired immune deficiency syndrome in the neurological emergency department of tertiary hospital. *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2016;150:23-26. doi:10.1016/j.clineuro.2016.08.014.
54. Correia CC, Melo HRL, Costa VMA, Brainer AM. Features to validate cerebral toxoplasmosis. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2013;46(3):373-376. dx.doi.org/10.1590/0037-8682-1202-2013.
55. Thurnher MM, Donovan Post MJ. Neuroimaging in the Brain in HIV1-Infected Patients. *Neuroimaging Clin N Am.* 2008;18:93-117.
56. 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.
57. Gomes BC, Nunes J, Pinto J, Gouveia P, Pais RP. Neuroimagem na Infecção Vírus da Imunodeficiência Humana. *Acta Med Port.* 2012;25(S1):7–12.
58. Nishijima T, Gatanaga H, Teruya K, Tajima T, Kikuchi Y, Hasuo K,

- et al. Brain Magnetic Resonance Imaging Screening Is Not Useful for HIV-1-Infected Patients Without Neurological Symptoms. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014;30(10):970–4.
59. BRASIL. Ministério da Saúde. Datasus: CNES. 2015a. Disponível em:<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?cnes/cnv/equiposp.d ef>. Acesso em: 12 mar. 2019.
60. Antinori A, Larussa D, Cingolani A *et al*. Prevalence, associated factors, and prognostic determinants of AIDS related toxoplasmic encephalitis in the era of advanced highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1681–1691.
61. Riveiro-Barciela M, Falco V, Burgos J *et al*. Neurological opportunistic infections and neurological immune reconstitution syndrome: impact of one decade of highly active antiretroviral treatment in a tertiary hospital. *HIV Med*. 2013;14:21-30.
62. Vidal JE, Hernandez AV, de Oliveira AC, Dauar RF, Barbosa SP Jr, Focaccia R. Cerebral toxoplasmosis in HIV-positive patients in Brazil: clinical features and predictors of treatment response in the HAART era. *AIDS Patient Care STDS*. 2005;19:626-634.
63. Dedicoat M, Livesley N. Management of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected adults (with an emphasis on resource-poor settings). *Cochrane Database Syst Rev*. 2006. doi: 10.1002/14651858.CD005420.pub2.
64. Yan J, Huang B, Liu G *et al*. Meta-analysis of prevention and treatment of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *Acta Trop*. 2013;127:236-244.
65. Hernandez AV, Thota P, Pellegrino D, Pasupuleti V, Benites-Zapata VA, Deshpande A, *et al*. A systematic review and meta-analysis of the relative efficacy and safety of treatment regimens for HIV associated cerebral toxoplasmosis: is trimethoprim-sulfamethoxazole a real option?. *HIV Medicine*. 2017;18:115-24. doi: 10.1111/hiv.12402.
66. Brumfitt W, Hamilton-Miller JMT, Kosmidis J. Trimethoprim-sulfamethoxazole: the present position. *J Inf Dis*. 1973;128(Suppl):778.
67. Feldman HA. Effects of trimethoprim and sulfisoxazole alone and in combination on murine toxoplasmosis. *J Inf Dis*. 1973;128 (Suppl):774.

68. Gordin FM, Simon GL, Wofsy CB, Mills J. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med.* 1984;100:495.
69. Gossman PL, Remington JS. The effect of trimethoprim and sulfamethoxazole on *Toxoplasma gondii* in vitro and in vivo. *Am J Trop Med Hyg.* 1979;28:445.
70. Belk K, Connolly MP, Schlesinger L, Harari RRB. Patient and Treatment pathways for toxoplasmosis in the United States: data analysis of the Vizient Health Systems Data from 2011 to 2017. *Pathogens and Global Health.* 2018;v.112.n.8.428-37. doi: <https://doi.org/10.1080/20477724.2018.1552644>.
71. Nobrega JPS. Tratamento da neurotoxoplasmose com associação sulfametoxazol-trimetoprim. *Neuro Psiquiatr.* 1991;v.49.n.3.279-84. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X1991000300008>.
72. Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, Leport C, Antoniskis D, Bosler EM, *et al.* Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1993;329:995-1000.
73. Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med.* 1992;327:1643-8.
74. American Academy of Neurology. Evaluation and management of intracranial mass lesions in AIDS: report of the quality standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 1998;50:21-6.
75. Basavaraju A. Toxoplasmosis in HIV infection: An overview. *Tropical Parasitology.* 6(2):129-135. 2016.
76. Monteiro M, Almeida A, Tavares L. Aspectos neuroimagiológicos associados à SIDA. *Acta Med Portuguesa.* 2001;14:489-95.
77. Gomes BC, Nunes J, Pinto J, Gouveia P, Pais RP. Neuroimagem na infecção virus da imunodeficiência humana. *Acta Med Port.* 2012;25(S1):7-12.
78. Grossman RI, Yousem DM. *Neuroradiology: the requisites.* 2nd ed. Philadelphia, Pa: Mosby, 2003.

9. ANEXO 1



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Diagnóstico de toxoplasmose cerebral por neuroimagem em indivíduos portadores de HIV/aids

Pesquisador: FERNANDA GARCIA AUN

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 77347317.5.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.367.921

Apresentação do Projeto:

O projeto "Diagnóstico de toxoplasmose cerebral por neuroimagem em indivíduos portadores de HIV/aids" tem relevância clínica para os pacientes portadores de HIV. É exequível e factível de ser realizado no período proposto para o estudo. Trata-se de dissertação de mestrado, estudo retrospectivo que avalia a neuroimagem dos pacientes com HIV e neurotoxoplasmose cerebral.

Objetivo da Pesquisa:

Tem o objetivo de avaliar, retrospectivamente, as alterações cerebrais por técnicas de TC e/ou RM no diagnóstico presuntivo de toxoplasmose cerebral em indivíduos com aids, assim como caracterização da casuística quanto aos dados demográficos, clínicos e laboratoriais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos. Os benefícios são relacionados a uma melhor compreensão da fisiopatologia e neuroimagem nessa doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

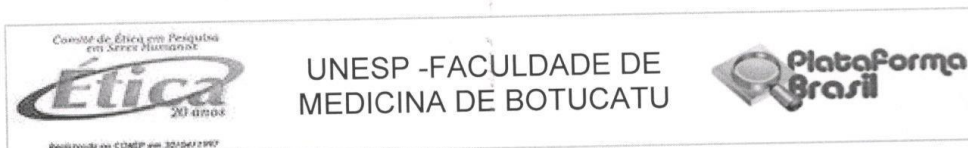
Pesquisa de mestrado com relevância clínica, boa estruturação, porém com metodologia não tão clara quanto a sua execução nas etapas da pesquisa proposta.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios foram postados, incluindo o novo termo de dispensa do TCLE,

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior
UF: SP
Telefone: (14)3880-1608

CEP: 18.618-970
Município: BOTUCATU
E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.367.921

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa aprovado em reunião de 06/11/2017, sem necessidade de envio à CONEP.

O CEP, no entanto, solicita aos pesquisadores que ao final da execução desta pesquisa, seja enviado o respectivo "Relatório Final de Atividades", que deverá ser enviado via Plataforma Brasil, na forma de "Notificação".

Att,

Equipe CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_925641.pdf	15/09/2017 14:50:53		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DispensaTCLEnovo.docx	15/09/2017 14:37:24	FERNANDA GARCIA AUN	Aceito
Outros	AnuencialInstitucional.pdf	13/06/2017 17:19:50	FERNANDA GARCIA AUN	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOMESTRADO27052017.doc	13/06/2017 17:13:06	FERNANDA GARCIA AUN	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderostopreenchida.pdf	13/06/2017 17:12:16	FERNANDA GARCIA AUN	Aceito

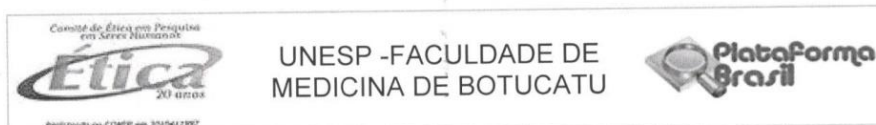
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1608 E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.367.921

BOTUCATU, 07 de Novembro de 2017

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1608 **CEP:** 18.618-970
E-mail: capellup@fmb.unesp.br