

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Instituto de Biologia
Programa de Pós-Graduação em Parasitologia



Dissertação

**Toxoplasmose aguda em pacientes HIV/aids no extremo sul
do Brasil**

Fabiane Campos da Silva

Pelotas, 2017

Fabiane Campos da Silva

Toxoplasmose aguda em pacientes HIV/aids no extremo sul do Brasil

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Parasitologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial á obtenção do título de Mestre em Ciências (área do conhecimento: Parasitologia).

Orientadora: Prof^a Dr^a Nara Amélia Farias

Pelotas, 2017

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

S586t Silva, Fabiane Campos da

Toxoplasmose aguda em pacientes HIV/Aids no extremo sul do Brasil / Fabiane Campos da Silva ; Nara Amélia da Rosa Farias, orientadora. — Pelotas, 2017.

73 f.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Parasitologia, Instituto de Biologia, Universidade Federal de Pelotas, 2017.

1. Toxoplasma gondii. 2. HIV. 3. Neurotoxoplasmose. 4. Toxoplasmose ocular. 5. Epidemiologia. I. Farias, Nara Amélia da Rosa, orient. II. Título.

CDD : 616.9792

Elaborada por Ubirajara Buddin Cruz CRB: 10/901

Fabiane Campos da Silva

Toxoplasmose aguda em pacientes HIV/aids no extremo sul do Brasil

Dissertação aprovada, como requisito parcial, para obtenção do grau de Mestre em Ciências Biológicas (área de conhecimento: Parasitologia), Programa de Pós-Graduação em Parasitologia, Instituto de Biologia, Universidade Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 20 de fevereiro de 2017

Banca examinadora:

.....
Prof.^a Dr.^a Nara Amélia da Rosa Farias (Orientadora)
Doutora em Biologia Parasitária pela Fundação Oswaldo Cruz

.....
Dr.^a Cibele Velleda dos Santos
Doutora em Parasitologia pela Universidade Federal de Pelotas

.....
Dr.^a Dulce Stauffert
Doutora em Parasitologia pela Universidade Federal de Pelotas

.....
Dr.^a Tatiana da Silva Ramos
Doutora em Parasitologia pela Universidade Federal de Pelotas

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais, Osvaldir e Neivaci, por sempre estarem presentes e nunca terem medido esforços para minha formação intelectual.

Agradecimentos

A “Deus”, pelo constante amparo.

Aos meus pais, Neivaci e Osvaldir, pelo apoio e presença constantes em todos os momentos da minha vida.

À minha irmã, Marina, pelo companheirismo.

À minha orientadora, Profª Drª Nara Farias, por ter me recebido de portas abertas. Obrigada pelo incentivo e confiança na execução deste trabalho.

Às minhas colaboradoras Dulce e Marília, pela ajuda dispensada durante o desenvolvimento deste trabalho.

À colega e colaboradora Mirian, pela disponibilidade e ajuda em todos os momentos que precisei.

Aos colegas do Laboratório de Parasitologia, pela acolhida.

À minha tia/dinda Loiraci, pelas orações.

Aos colegas do Grupo de Apometria Fraternidade e Amor, pelo amparo energético de sempre.

À minha colega Simone Scheer, pela amizade e companheirismo durante todo o curso.

Aos professores do PPG- Parasitologia, pelo conhecimento transmitido.

À CAPES, pelo apoio financeiro durante o meu Mestrado.

Por fim, a todos que, de uma forma ou outra, contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

SILVA, Fabiane Campos. **Toxoplasmose aguda em pacientes HIV/aids no extremo sul do Brasil.** 2017. 73f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Parasitologia. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

A infecção por *Toxoplasma gondii* em indivíduos imunossuprimidos pelo HIV pode evoluir para doença oportunista. A neurotoxoplasmose tende a ser a forma mais prevalente, levando a quadros mais ou menos graves, a depender do grau de imunossupressão. Este trabalho objetivou analisar os aspectos clínico-epidemiológicos da toxoplasmose aguda em pacientes HIV/aids atendidos no Serviço de Assistência Especializada da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas. Os dados foram coletados através da análise de prontuários de todos os pacientes que estiveram em tratamento no período de 1998 a 2016, após a implantação do uso da terapia antirretroviral (HAART). A prevalência de toxoplasmose aguda foi de 3,65%. Destes, os índices foram de 77,6% para neurotoxoplasmose, 13% para toxoplasmose ocular e 9,3% para títulos elevados de IgG. Hemiparesia e diminuição de acuidade visual foram os sinais clínicos mais comuns de neurotoxoplasmose e toxoplasmose ocular, respectivamente. Foram constatados como fatores de risco para o desenvolvimento de infecção aguda por *T. gondii*, através do modelo de regressão logística: níveis baixos de linfócitos T CD4⁺ (OR=6,65), baixa relação CD4/CD8 (OR=8,03), uso irregular de antirretrovirais (OR=2,83; IC95% =2,34 -12,73) e o não uso dos mesmos (OR=1,13). Os resultados indicam a frequência de infecção aguda por *T. gondii* entre esses pacientes, com lesões predominantemente neurológicas, e que sua ocorrência está diretamente relacionada ao não uso ou uso inadequado da terapia específica antirretroviral, que resulta em grave imunossupressão, permitindo a agudização da infecção pelo protozoário, até então latente.

Palavras-chave: *Toxoplasma gondii*. HIV. Neurotoxoplasmose. Toxoplasmose ocular. Epidemiologia

ABSTRACT

SILVA, Fabiane Campos. Acute toxoplasmosis in HIV/AIDS patients in the far south of Brazil. 2017. 73f. Dissertation (Master's Degree) - Graduate Program in Parasitology. Federal University of Pelotas, Pelotas.

Toxoplasma gondii infection in HIV-immunocompromised individuals may progress to opportunistic diseases. Neurotoxoplasmosis tends to be the most prevalent form leading to more or less severe immunosuppression, depending on the degree of immunosuppression. This study aimed to analyze the clinical and epidemiological aspects of acute toxoplasmosis in HIV/AIDS patients who have been treated at the Specialized Assistance Service in the School of Medicine in Federal University of Pelotas. Data were collected through the medical records analysis of all patients who underwent treatment from 1998 to 2016, after the implementation of antiretroviral therapy (HAART). The prevalence of acute toxoplasmosis was 3.65%. From them, the rates were 77.6% for neurotoxoplasmosis, 13% for ocular toxoplasmosis and 9.3% for increased IgG titers. Hemiparesis and decreased visual acuity were the most common clinical signs of neurotoxoplasmosis and ocular toxoplasmosis, respectively. Low CD4⁺T lymphocytes (OR=6.65), low CD4/CD8 ratio (OR=8.03), irregular use of antiretrovirals (OR=2.83, 95% CI=2.34-12.73) and non-use (OR=1.13) have been found as risk factors for the development of acute toxoplasmosis using a logistic regression model. The findings show the frequency of clinical toxoplasmosis among the patients with predominantly neurological lesions, and occurrence of them is directly related to the inadequate use or non-use at all of specific antiretroviral therapy, which leads to severe immunosuppression, allowing exacerbation of infection by the protozoan, latent until then.

Key words: *Toxoplasma gondii*.HIV.Neurotoxoplasmosis.Toxoplasmosis ocular. Epidemiology

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Vias de transmissão da infecção por *Toxoplasma gondii*.....21

LISTA DE FIGURAS ARTIGO 2

Figura 1: Distribuição temporal dos casos de toxoplasmose aguda em pacientes HIV/aids atendidos pelo SAE (FAMED-UFPel), em Pelotas, RS, Brasil, no período de 1998 a 2016 (n=161)42

LISTA DE TABELAS

Lista de Tabelas Artigo 1

Tabela 1: Variáveis demográficas e clínicas e relação com a toxoplasmose aguda em pacientes HIV positivos, atendidos pelo SAE (FAMED-UFPel), em Pelotas, RS, Brasil, no período de 1998 a 2016.....	31
Tabela 2: Associação entre toxoplasmose aguda e possíveis fatores de risco, em pacientes HIV positivos, atendidos pelo SAE (FAMED-UFPel), em Pelotas, RS, Brasil, no período de 1998 a 2016.....	32
Tabela 3: Fatores de risco para a toxoplasmose aguda em HIV positivos: análise de regressão logística múltipla, em pacientes atendidos pelo SAE (FAMED-UFPel), em Pelotas, RS, Brasil, no período de 1998 a 2016.....	33

Lista de Tabelas Artigo 2

Tabela 1: Ocorrência de sinais clínicos de neurotoxoplasmose entre pacientes HIV/aids atendidos pelo SAE (FAMED-UFPel), em Pelotas, RS, Brasil, no período de 1998 a 2016 (n=125).....	43
Tabela 2: Ocorrência de sinais clínicos de toxoplasmose ocular entre pacientes HIV/aids atendidos pelo SAE (FAMED-UFPel), em Pelotas, RS, Brasil, no período de 1998 a 2016 (n=21).....	43
Tabela 3: Ocorrência de sequelas entre os pacientes HIV/aids com diagnóstico de toxoplasmose clínica atendidos pelo SAE (FAMED-UFPel), em Pelotas, RS, Brasil, no período de 1998 a 2016 (n=27).....	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Aids	Acquired Immunodeficiency Syndrome
BR	Brasil
CAAE	Certificação de Apresentação para Apreciação Ética
CD4	Agrupamento de Diferenciação 4
CD8	Agrupamento de Diferenciação 8
Céls	Células
FAMED	Faculdade de Medicina
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IC 95%	Intervalo de Confiança 95%
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
mm ³	Milímetros cúbicos
N	Número descritivo da amostra
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase Chain Reaction
SAE	Serviço de Atendimento Especializado
SNC	Sistema Nervoso Central
TARV	Terapia Antirretroviral
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

T. gondii

Toxoplasma gondii

UFPel

Universidade Federal de Pelotas

°C

Graus Celsius

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
2 OBJETIVOS.....	18
2.1 Objetivo Geral.....	18
2.2 Objetivos Específicos.....	18
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	19
3. 1 <i>Toxoplasma gondii</i>	19
3.1.1 Taxonomia.....	19
3.1.2 Morfologia.....	19
3.1.3 Transmissibilidade	20
3.2 Toxoplasmose e a infecção pelo HIV.....	21
3.3 Métodos diagnóstico para a infecção por <i>Toxoplasma gondii</i>	22
3.4 Prevenção, controle e tratamento da toxoplasmose clínica em pacientes HIV/aids.....	23
4 Artigo 1 – Fatores de risco associados ao desenvolvimento de toxoplasmose aguda em pacientes HIV/aids no extremo sul do Brasil: um estudo de caso-controle	
4.1 Resumo.....	25
4.2 Abstract.....	26

4.3 Introdução.....	27
4.4 Metodologia.....	28
4.5 Resultados.....	29
4.6 Discussão.....	33
4.7 Conclusões.....	34
4.8 Agradecimentos.....	34
4.9 Referências Bibliográficas.....	35
5 Artigo 2 – Toxoplasmose aguda em pacientes HIV/aids no extremo sul do Brasil: aspectos clínicos na era HAART	
5.1 Resumo.....	38
5.2 Abstract.....	39
5.3 Introdução.....	40
5.4 Metodologia.....	41
5.5 Resultados.....	41
5.6 Discussão.....	44
5.7 Conclusão.....	46
5.8 Agradecimentos.....	47
5.9 Referências Bibliográficas.....	47
6 CONCLUSÕES GERAIS	50
8 REFERÊNCIAS.....	51
ANEXOS	
Anexo 1: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	57

Anexo 2: Norma para submissão de trabalhos da revista Panamericana de Salud Pública.....60

Anexo 3: Normas para submissão de trabalhos da revista Brasileira de Saúde Pública.....68

1 INTRODUÇÃO

A infecção por *Toxoplasma gondii* apresenta alta prevalência em humanos e animais (DUBEY; JONES, 2008). Estima-se que mais da metade da população humana mundial já teve contato com este parasito e apresenta anticorpos detectáveis (HILL; DUBEY, 2002; MONTOYA; LIESENFELD, 2004). No entanto, as manifestações clínicas desta infecção são geralmente ausentes ou inespecíficas, estando geralmente relacionadas com a imunidade dos hospedeiros (HILL; DUBEY, 2002).

Em contrapartida à infecção por *T. gondii* auto-limitante em quase todos os indivíduos imunocompetentes, a mesma pode ser fatal naqueles que são imunocomprometidos. Em pacientes HIV positivos, devido à imunossupressão causada pelo vírus, a infecção por *T. gondii* pode se manifestar como doença oportunista e quase sempre ocorre como resultado de reativação das formas latentes do parasito (MONTOYA; LIESENFELD, 2004; BARSOTTI; MORAES, 2005).

Em pacientes HIV/aids, o Sistema Nervoso Central (SNC) é o local tipicamente mais atingido pelo protozoário (HILL; DUBEY, 2002). Dessa forma, a neurotoxoplasmose é a manifestação mais prevalente nesses pacientes e está dentre as doenças definidoras de aids, desenvolvendo-se geralmente quando os níveis de linfócitos T CD4⁺ estão abaixo de 200 células/mm³ de sangue (DUBEY; JONES, 2008; HO; JAY, 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). A toxoplasmose ocular é a segunda forma clínica em frequência, que apesar de ser menos prevalente nesses indivíduos, é uma manifestação importante por ser uma causa tratável que pode acometer significativamente a função visual (AHMED et al., 2005; LIBRELOTTO et al., 2012; XAVIER et al., 2013; SOARES et al., 2014).

A introdução da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), a partir de 1996, reduziu consideravelmente a incidência de doenças oportunistas, como a toxoplasmose (VITTINGHOFF et al., 1999; SAKAE et al., 2006; CANDIANI et al., 2007). No entanto, estas moléstias ainda constituem um

importante problema em alguns pacientes, pois a necessidade de adesão contínua à TARV, os seus efeitos colaterais e sua toxicidade, além da resistência viral, fazem com que alguns pacientes desistam da terapia ou a façam de forma irregular (SETHI et al., 2003; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003; ABBAS; LICHTMAN, 2006).

Neste contexto, os estudos epidemiológicos são extremamente necessários, pois contribuem com informações relevantes para a saúde pública, favorecendo uma visão perceptível da realidade através da constante atualização de dados. Desta forma, este estudo visou apontar as correlações epidemiológicas da infecção por *Toxoplasma gondii*, como parasitose oportunista, em indivíduos imunodeprimidos pelo vírus HIV, após a implantação do uso da HAART. Este estudo retrospectivo também permitiu conhecer fatores como prevalência, formas clínicas, sinais clínicos e sequelas, causadas pela toxoplasmose, bem como a distribuição desta moléstia neste grupo de risco.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar os aspectos clínico-epidemiológicos da toxoplasmose aguda em pacientes HIV/aids, atendidos no Serviço de Assistência Especializada da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas, após a introdução da terapia antirretroviral altamente ativa.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conhecer a frequência de toxoplasmose aguda em pacientes HIV/aids, bem como a sua distribuição temporal ao longo dos últimos 18 anos;
- Determinar as principais formas clínicas da infecção, sinais clínicos e sequelas;
- Identificar os fatores de risco associados à ocorrência da infecção aguda nesse grupo de risco.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 *Toxoplasma gondii*

3.1.1 Taxonomia

Posição taxonômica segundo Kawazoe (2002):

Reino: Protista

Sub-reino: Protozoa

Filo: Apicomplexa

Classe: Sporozoa

Sub-classe: Coccidea

Ordem: Eucoccidiida

Sub-ordem: Eimeriina

Família: Sarcocystidae

Sub-família: Toxoplasmatinae

Gênero: *Toxoplasma*

Espécie: *T. gondii* (Nicolle e Manceaux, 1908)

3.1.2 Morfologia

Toxoplasma gondii é um parasito intracelular obrigatório, que apresenta morfologias múltiplas, dependendo do habitat e do estágio evolutivo. São encontradas três formas infectantes deste parasito durante o seu ciclo de vida: taquizoítos, bradizoítos e esporozoítos (DUBEY, 2010; KAWASOE, 2007).

Os taquizoítos são formas infectantes de proliferação rápida, encontradas durante a fase aguda da infecção (DUBEY; LINDSAY; SPEER, 1998). Multiplicam-se assexuadamente por repetidas divisões binárias em células nucleadas de hospedeiros definitivos e intermediários, levando ao rompimento das mesmas e à liberação de milhares deles para a corrente sanguínea ou linfática, e através deste mecanismo chegam a diversos órgãos

(DUBEY; BEATTIE, 1988; MONTOYA; LIESENFELD, 2004). Com o desenvolvimento da imunidade do hospedeiro, inicia-se a fase crônica e assintomática da infecção, caracterizada pelo encistamento dos taquizoítos em diversos tecidos, passando estes a serem denominados bradizoítos (TENTER et al., 2000).

Os bradizoítos se multiplicam lentamente, por divisões binárias, no interior de cistos contidos em tecidos dos hospedeiros (DUBEY; BEATTIE, 1988). Se a imunidade do hospedeiro ficar comprometida, os bradizoítos podem se transformar em taquizoítos, causar destruição tecidual e levar ao estabelecimento de infecção aguda (DUBEY, 1997).

O oocisto é o zigoto, originado do processo de reprodução sexuada que ocorre nas células epiteliais do intestino delgado de felídeos não imunes contra *T. gondii*; os mesmos são eliminados não esporulados (não infectantes) juntamente com as fezes dos felídeos, onde no ambiente passam pelo processo de esporulação, o que os torna infectantes (DUBEY, 2004).

O oocisto esporulado (infectante) apresenta os esporozoítos no interior de esporocistos (ACHA; SZYFRES, 2003). Os oocistos são envoltos por uma membrana dupla que lhes confere resistência às condições adversas do ambiente; dessa forma, podem permanecer viáveis por meses ou anos (DUBEY; LINDSAY; SPEER 1998; TENTER; HECKROTH; WEISS, 2000).

3.1.3 Transmissibilidade

Os felídeos, especialmente os gatos domésticos, desempenham papel fundamental na epidemiologia dessa infecção, ao atuarem como hospedeiros definitivos (FRENKEL, 1988). No entanto, a transmissão por contato direto com esses animais é muito pouco provável (CADERMATORI, FARIAS; BROD, 2008; XAVIER et al., 2013). Pesquisas realizadas evidenciam que os principais fatores de risco relacionados a essa infecção estão ligados principalmente à via oral, através da ingestão de água e alimentos contaminados por oocistos esporulados, ou por meio do consumo de carne crua ou mal cozida contendo cistos com bradizoítos (BAHIA-OLIVEIRA et al., 2003; MONTOYA; LIESENFELD, 2004; CADERMATORI, FARIAS; BROD, 2008; XAVIER et al., 2013). O contato com o solo contaminado por oocistos

esporulados pode também ser uma via importante de infecção (XAVIER et al., 2013). Contudo, ainda existem outros mecanismos de transmissão: via transplacentária e raramente através de transplante de órgãos e por transfusão sanguínea (TENTER; HECKEROT; WEISS, 2000; HILL; DUBEY, 2002).

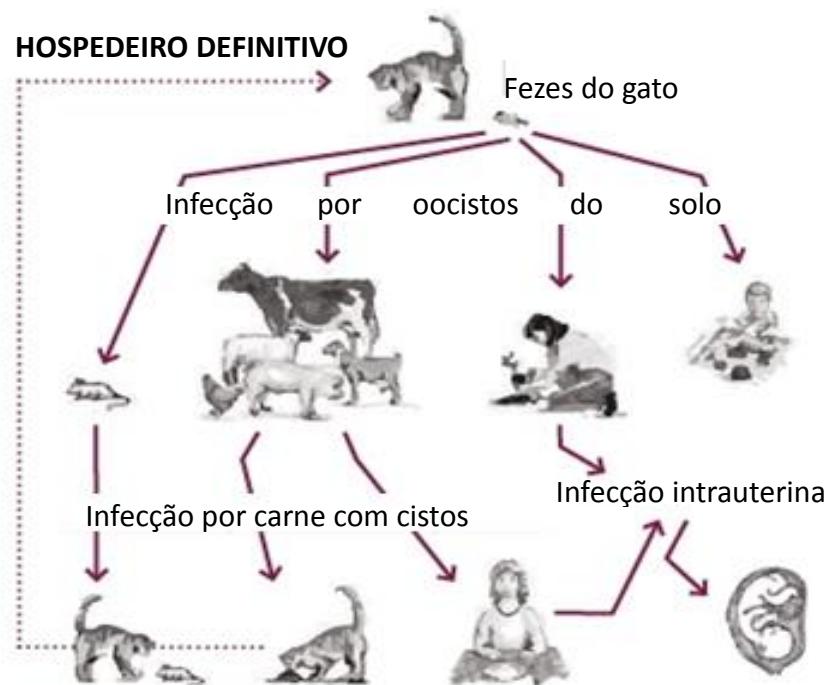


Figura 1: Vias de transmissão da infecção por *Toxoplasma gondii*

3. 2 Toxoplasmose e a infecção pelo HIV

O retrovírus da imunodeficiência adquirida (HIV) foi oficialmente reconhecido em 1981 (BRITO; CASTILHO; SZWARCWALD, 2000). Esse vírus infecta as células T CD4⁺, macrófagos e células dendríticas, causando a destruição progressiva das mesmas, sendo os linfócitos T CD4⁺ o principal tipo de célula atingido (FERREIRA; AVILA, 2009).

O HIV está presente no sangue, sêmen, secreções vaginais e leite materno. Dessa forma, a sua transmissão pode ocorrer por meio de relações sexuais desprotegidas, por contato direto com sangue (compartilhamento de agulhas; transfusões de sangue e/ou hemoderivados; acidentes com materiais biológicos que ocasionem contato direto destes com mucosas, com pele não

íntegra e com tecidos profundos do corpo), como também por meio de transmissão vertical (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

A infecção por *T.gondii* em indivíduos imunodeprimidos pelo vírus HIV é facilitada pela redução do número de linfócitos T CD4⁺ e pela alteração do funcionamento dos linfócitos citotóxicos (T CD8⁺). As células T CD8⁺ são ativadas e coordenadas pelas células T CD4; portanto, na infecção pelo HIV, os linfócitos T CD4⁺ são cruciais na defesa contra *T. gondii* e a reagudização da infecção por este parasito está associada ao desequilíbrio deste subconjunto de células T (ABBAS; LICHTMAN, 2007; LEJEUNE et al., 2011).

A introdução da terapia antirretroviral (HAART), a partir de 1996, causou significativo impacto na evolução da infecção pelo HIV e na sua correlação com outras infecções; o declínio dos casos de reativação de infecção latente por *T. gondii* deve-se à eficácia progressiva dos antirretrovirais, tendo em vista que essa terapia restaura a imunidade mediada por células T (VITTINGHOFF et al., 1999; SAKAE et al., 2006; CANDIANI et al., 2007; LEJEUNE et al., 2011). Além disso, o uso sistemático de quimioprofilaxia para toxoplasmose clínica em pacientes HIV positivos, estabelecido pelo Ministério da Saúde, também contribuiu para a redução acentuada da incidência desta doença oportunista (FURRER et al., 2000; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

3.3 Métodos diagnósticos da infecção por *Toxoplasma gondii*

A infecção por *T. gondii* pode ser diagnosticada indiretamente por métodos sorológicos e diretamente por PCR (“polymerase chain reaction”), bioensaio, isolamento em cultura de células, como também pelos métodos anatomo-patológico e imunohistoquímico (MONTOYA; LIESENFELD, 2004).

Rotineiramente, o diagnóstico laboratorial da toxoplasmoseclínica mais utilizado é o sorológico, o qual é baseado na pesquisa de anticorpos das classes IgG e IgM (GOMES, 2004; COSTA et al., 2007; COSTA et al., 2008).

Os anticorpos da classe IgM anti-*T. gondii* são encontrados cerca de 15 dias após a primoinfecção, atingem titulação máxima em aproximadamente 30 dias e desaparecem entre 6 a 12 meses. Os anticorpos IgG anti-*T. gondii* podem ser detectados entre 8 a 12 dias após infecção, e geralmente ficam

positivos por toda a vida, com titulação baixa e estável (1:2 a 1:500), indicando infecção crônica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004; KAWASOE, 2007).

Para que se estabeleça o diagnóstico sorológico de toxoplasmose aguda é necessária a presença de anticorpos IgM anti-*T.gondi* no soro, aumento dos títulos de anticorpos IgG anti-*T.gondii* acima de 1:2048 no soro ou soroconversão (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004; ORÉFICE et al., 2010). Em imunodeprimidos pelo vírus HIV, frequentemente pode ocorrer aumentos elevados nos níveis de anticorpos da classe IgG, sugerindo reagudização da infecção (DEROUIN et al., 1992; HELLERBRAND; GOEBEL; DISKO, 1996; VIDAL et al., 2011; TUON, 2012).

A sorologia para toxoplasmose, com a pesquisa de anticorpos da classe IgG, faz parte dos exames laboratoriais recomendados para portadores do vírus HIV e deve ser solicitada como parte da avaliação inicial do paciente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

3.4 Prevenção, controle e tratamento da toxoplasmose clínica em pacientes HIV/aids

A prevenção da toxoplasmose consiste em ações de educação em saúde, que devem ser direcionadas às vias de transmissão e medidas profiláticas, a fim de evitar ou reduzir a incidência da infecção. Nesse contexto, a profilaxia primária fundamenta-se em não consumir carne crua ou mal cozida, além de ter cuidado na manipulação destas carnes. Recomenda-se ingerir apenas água filtrada ou fervida e proteger alimentos contra vetores mecânicos. A higienização correta das mãos, utensílios e hortaliças ou frutas, como também o uso de luvas para lidar com jardinagem, caixa de areia ou outras atividades que tenham contato com o solo também são medidas profiláticas (HILL; DUBEY, 2002).

Os gatos domésticos devem ser mantidos dentro de casa e alimentados com ração ou alimentos cozidos, sendo necessária a realização de limpeza diária da caixa de areia e destino adequados das fezes desses animais, considerando importante que imunodeprimidos não façam essa higienização, para evitar possível contato com oocistos esporulados (GANGNEUX; DARDÉ, 2012).

O congelamento da carne também consiste em uma medida para a redução da transmissão de *T. gondii*. Estudos demonstraram que o congelamento (-13°C) e o cozimento (67°C) de carnes de animais que atuam como hospedeiros intermediários de *T. gondii* inviabilizam cistos (DUBEY et al., 1990; KOTULA et al., 1991).

Em se tratando de pacientes HIV positivos, a triagem sorológica é de suma importância, para que se possa identificar aqueles que estão em risco de adquirir a primoinfecção por *T. gondii* e para monitorar, conforme o grau de imunodeficiência, aqueles que já a adquiriram e que podem estar suscetíveis à reagudização (GANGNEUX; DARDÉ, 2012).

A prevenção secundária da toxoplasmose consiste de quimioprofilaxia. No entanto, os medicamentos existentes contra toxoplasmose são eficazes apenas na fase aguda, pois só atuam contra taquizoítos. Além disso, são recomendados apenas em casos agudos de toxoplasmose ocular e para imunodeprimidos, pelo fato de serem tóxicos em usos prolongados (KAWASOE, 2007).

Para portadores do vírus HIV com IgG positivo para *T. gondii* e que estejam com linfócitos T CD4 abaixo de 100 células/mm³ de sangue, o tratamento consiste na associação de sulfametoxazol e trimetoprim (800/160mg) uma vez por dia, visando evitar o desenvolvimento de neurotoxoplasmose; em situações de alergia ou intolerância ao tratamento acima citado, um esquema alternativo pode ser realizado com dapsona 50mg/dia + pirimetamina 50mg/semana + ácido folínico 10mg três vezes por semana ou clindamicina 600mg 3 vezes por dia + pirimetamina 25-50mg/dia + ácido folínico 10mg três vezes por semana. Este tratamento pode ser suspenso quando o paciente apresentar boa resposta à TARV e níveis de linfócitos T CD4⁺ >200 céls/mm³ de sangue por mais de três meses. Se houver nova queda de linfócitos T CD4⁺ para valores inferiores a 100 células/mm³, este tratamento deve ser reiniciado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

4 ARTIGO 1 - Submetido à revista Panamericana de Salud Pública

Fatores de risco associados ao desenvolvimento de infecção aguda por *Toxoplasma gondii* em HIV positivos/aids no extremo sul do Brasil: estudo de caso-controle

Risk factors associated with the development of acute *Toxoplasma gondii* infection in positives for HIV/AIDS in the far south of Brazil: case-control study

Fabiane Campos da Silva¹; Mirian Pinheiro Bruni², Dulce Stauffert³, Marília Arndt Mesenburg⁴, Nara Amélia Farias⁵

¹Mestranda em Ciências/Parasitologia, Universidade Federal de Pelotas-RS, Brasil.

²Doutoranda em Ciências/Parasitologia, Universidade Federal de Pelotas-RS, Brasil.

³Doutora em Ciências/Parasitologia, Farmacêutica-Bioquímica - Universidade Federal de Pelotas-RS, Brasil.

⁴Doutoranda em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas-RS, Brasil.

⁵Prof^a Dr^a em Biologia Parasitária - Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Instituto de Biologia, Universidade Federal de Pelotas-RS, Brasil.

Correspondência:

Universidade Federal de Pelotas - Instituto de Biologia - Departamento de Microbiologia e Parasitologia - Laboratório de Parasitologia – sala nº 13.
Avenida Eliseu Maciel, sem nº - Campus Universitário
CEP 96010-900 - Capão do Leão, RS - Brasil - Caixa-Postal: 354
E-mail: fabiane-campos@hotmail.com

4. 1 RESUMO

OBJETIVO: Analisar a ocorrência de infecção aguda por *Toxoplasma gondii* em portadores do vírus HIV, relacionando-a a dados clínicos e epidemiológicos.

MÉTODOS: realizou-se um estudo de caso-controle na proporção de

pacientes HIV cronicamente soropositivos para *Toxoplasma gondii* (controles) e pacientes HIV positivos com manifestações de infecção aguda por *T. gondii* (casos), totalizando 161 casos e 161 controles. As variáveis analisadas foram: demográficas (idade e sexo) e clínicas (diagnóstico de toxoplasmose, resultados laboratoriais de contagem de linfócitos T CD4⁺ e da relação CD4/CD8, quantificação da carga viral, utilização terapêutica antirretroviral e tempo de infecção pelo HIV. RESULTADOS: Os fatores de risco para infecção aguda por *T. gondii* em portadores do HIV, após análise de regressão logística múltipla, foram: níveis baixos de linfócitos T CD4⁺ (OR=6,65; IC95%=3,88-11,41), baixa relação CD4/CD8 (OR=8,03; IC95%=1,69-38,14), uso irregular de antirretrovirais (OR=2,83; IC95%=2,34 -12,73) e o não uso dos mesmos (OR=1,13; IC95%=0,63- 2,01). CONCLUSÃO: A análise ajustada para a variável idade, revelou que pacientes com relação CD4/CD8 abaixo de 1 possuem mais chances de desenvolver toxoplasmose aguda, assim como aqueles que apresentam linfócitos T CD4⁺ abaixo de 350 células/mm³ de sangue, bem como aqueles que fazem uso irregular de antirretrovirais ou não o utilizam possuem, respectivamente, maior suscetibilidade para o desenvolvimento desta doença oportunista, o que sugere que as campanhas de conscientização sobre o uso correto da HAART devam ser constantes.

Palavras-chave: *Toxoplasma gondii* - HIV - epidemiologia

4.2 ABSTRACT

OBJECTIVE: This study aims to analyze the occurrence of acute *T. gondii* infection in patients with HIV, relating it to clinical and epidemiological data. METHODS: In order to achieve this, a case-control study was carried out in the proportion of chronically seropositive HIV-infected patients to *Toxoplasma gondii* (controls) and HIV-positive patients with *T. gondii* acute infections (cases), totaling 161 cases and 161 controls. The analyzed variables were: demographic (age and sex) and clinical (toxoplasmosis diagnosis, laboratory results of CD4⁺T lymphocytes counts, the CD4/CD8 ratio, quantification of viral load, antiretroviral therapy and time of HIV infection). RESULTS: The risk factors for acute *T. gondii* infection in HIV patients after multiple logistic regression analysis were: low CD4⁺T lymphocyte levels (OR=6.65, 95% CI 3.88-11.41), low CD4/CD8 ratio (OR=8.03, 95% CI=1.69-38.14), irregular use of

antiretrovirals (OR=2.83, 95% CI=2.34-12.73) and non-use of them (OR=1.13, 95% CI=0.63-2.01). CONCLUSION: After adjusting the analysis for the age variable, it was found that patients with CD4/CD8 ratio below 1 (one) are more likely to develop acute toxoplasmosis, as well as those with CD4⁺T lymphocytes below 350 cells/mm³ of blood, as well as Those who use irregular antiretrovirals or do not use them, respectively, are more susceptible to the development of this opportunistic disease, suggesting that awareness campaigns on the correct use of HAART should be constant.

KEY WORDS: *Toxoplasma gondii*; HIV; epidemiology

4.3 INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma zoonose, de ocorrência mundial, que tem por agente etiológico o protozoário *Toxoplasma gondii* (1). A infecção por esse parasito apresenta alta prevalência em humanos e animais (2). Estima-se que mais da metade da população humana mundial apresenta soropositividade para *T. gondii*, embora essa prevalência varie amplamente de acordo com a região geográfica (3,4). Apesar da infecção ser auto-limitante para quase todos os indivíduos imunocompetentes, a mesma pode acarretar sérios agravos para aqueles que são imunocomprometidos. Em indivíduos infectados pelo vírus HIV, devido à imunossupressão, a infecção pelo protozoário pode evoluir para doença oportunista, quase sempre ocorrendo pela reativação das formas latentes do parasito (4,5).

Na imunossupressão causada pelo vírus HIV, os linfócitos T CD4⁺ são o principal tipo de célula atingido. O vírus causa destruição progressiva dessas células e declínio da contagem sanguínea das mesmas (6). A redução no número dos linfócitos T CD4⁺ resultam em alterações funcionais dos linfócitos T CD8⁺, uma vez que essas células requerem a ativação pelos linfócitos T CD4⁺; esta condição torna os pacientes HIV positivos suscetíveis a patógenos oportunistas (7). Dessa forma, a contagem desses linfócitos constitui um importante marcador de imunodeficiência, sendo utilizada para avaliar a condição imunológica do paciente (8).

As manifestações clínicas da toxoplasmose são geralmente ausentes ou inespecíficas e estão relacionadas à imunidade dos hospedeiros (3). Em pacientes HIV/aids, o Sistema Nervoso Central (SNC) é o local mais tipicamente atingido (3).

Dessa forma, a neurotoxoplasmose é a manifestação mais prevalente nesses pacientes e está dentre as doenças definidoras de aids, desenvolvendo-se geralmente quando os níveis de linfócitos T CD4⁺ estão abaixo de 200 células/mm³ de sangue (2, 9, 10). A segunda manifestação clínica em frequência é toxoplasmose ocular, que apesar de ser menos prevalente nesses indivíduos, é uma manifestação importante por ser uma causa tratável que pode acometer significativamente a função visual (11,12,13,14).

A introdução da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), a partir de 1996, causou significativo impacto na evolução da infecção pelo HIV e na sua correlação com outras infecções (15,16,17). A TARV pode efetivamente controlar o HIV e reduzir significativamente a morbimortalidade, pois a sua utilização apropriada leva à supressão da replicação viral, para abaixo do limite de detecção, e um aumento das células T CD4⁺ (18).

Rotineiramente, o diagnóstico laboratorial da toxoplasmose mais utilizado é o sorológico, o qual é baseado na pesquisa de anticorpos das classes IgG e IgM (19, 20, 21). Em imunodeprimidos pelo HIV, frequentemente pode ocorrer aumento elevado nos níveis de anticorpos da classe IgG, sugerindo reagudização da infecção (21, 22, 23). Portanto, para que se estabeleça o diagnóstico sorológico de toxoplasmose aguda é necessária a presença de anticorpos IgM anti-*T. gondii*, aumento dos títulos de anticorpos IgG ($\geq 1:2048$) ou soroconversão (24, 25).

Este estudo teve como objetivo, analisar a ocorrência de infecção aguda por *Toxoplasma gondii* em portadores do vírus HIV, relacionando-a a dados clínicos e epidemiológicos de pacientes atendidos no Serviço de Assistência Especializada da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas (UFPel).

4.4 METODOLOGIA

Realizou-se um estudo epidemiológico analítico, do tipo caso-controle, no Serviço de Assistência Especializada (SAE) da Faculdade de Medicina (FAMED) da UFPel, em Pelotas (RS), no período de dezembro de 2015 a agosto de 2016. O SAE atende em torno de 4.413 pacientes HIV positivos atualmente, sendo considerado centro de referência para tratamento de portadores do HIV na região. Foram analisados os prontuários de todos os 4.413 pacientes atendidos após a criação do SAE, em 1998, até agosto de 2016. O número de casos clínicos de infecção aguda por *T. gondii* determinou o tamanho da amostra, ou seja, para cada paciente com manifestações de

infecção aguda por *T. gondii* (caso), foi feito sorteio randômico de outro paciente HIV positivo, cronicamente soropositivo para *Toxoplasma gondii* (controle). Cada grupo foi constituído por 161 pacientes, totalizando 322 análises. As variáveis de interesse incluídas neste estudo foram: demográficas (sexo e idade) e clínicas (diagnóstico de toxoplasmose, resultados laboratoriais de contagem de linfócitos T CD4⁺ e da relação CD4\CD8, quantificação da carga viral, utilização terapêutica antirretroviral e tempo de infecção pelo HIV).

A análise dos dados foi realizada, inicialmente, por uma análise descritiva das características da amostra e da proporção de casos e controles, segundo as categorias das variáveis de exposição. Para verificação de fatores associados à manifestação de infecção aguda por *T. gondii*, primeiramente, foi feita análise univariada através de regressão logística. A seguir, foi realizada análise multivariada, também através de regressão logística, buscando determinar as variáveis mais relevantes ou mais fortemente associadas com o desenvolvimento de infecção aguda por *T. gondii* no grupo de risco estudado. A idade apresentou valor-p menor do que 0,20 na análise univariada e, portanto, foi utilizada para controle. Todas as análises foram conduzidas no programa Stata 13. Considerou-se o nível de significância de 0,05.

O protocolo deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da FAMED - UFPel (CAAE: 49907415.6.0000.5317). Foi solicitada a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), sendo esta aceita pelo referido Comitê de Ética em Pesquisa, visto à impossibilidade de obtenção do TCLE de todos os indivíduos incluídos na pesquisa.

4.5 RESULTADOS

Os dados demográficos e clínicos dos 322 pacientes soropositivos para *T. gondii* e HIV, analisados, encontram-se na Tabela 1.

A idade variou entre 15 e 75 anos, sendo a faixa etária de 30 a 39 anos a mais frequente, e entre estes pacientes, ocorreram 49% dos casos que manifestaram infecção aguda por *T. gondii*. Em relação ao sexo, a distribuição dos analisados foi similar entre homens e mulheres (179 e 143, respectivamente). Embora a infecção aguda por *T. gondii* tenha ocorrido em maior número de pacientes do sexo masculino, esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,251$).

Os níveis de linfócitos T CD4⁺ dos pacientes analisados variaram entre 3 e 1533 células/mm³ de sangue. Esta variável foi estatisticamente significativa ($p=0,001$), pois, entre os pacientes que manifestaram infecção aguda por *T. gondii*, 83,8% estavam com índices inferiores a 350 céls/mm³.

A relação CD4/CD8 teve uma variação de 0,01 a 2,63 entre todos os pacientes participantes da pesquisa, sendo menor naqueles com manifestações de infecção aguda por *T. gondii* ($p=0,035$).

A carga viral variou de <50 a 7.634.883 cópias/ml. O tempo de infecção pelo HIV entre os pacientes estudados variou de 1 a 29 anos. Foi verificado que não houve relação estatisticamente significativa entre essas variáveis e a ocorrência de infecção aguda por *T. gondii* ($p=0,326$ e $0,230$, respectivamente).

Em se tratando do uso da HAART, mais da metade dos pacientes ainda não fazia uso da mesma, no momento da detecção de soropositividade para *T. gondii*. A regularidade desse tratamento apresentou chance menor de desenvolver infecção aguda por *T. gondii*, entre os pacientes analisados ($p=0,013$).

Tabela 1: Variáveis demográficas e clínicas e relação com a infecção aguda por *T. gondii* em pacientes HIV positivos, atendidos pelo SAE (FAMED-UFPEL), em Pelotas, RS, Brasil, no período de 1998 a 2016.

Variável	n(%)	n(%) casos*	n(%) controles**	Valor-p
Sexo				
Feminino	143 (44,4)	68 (42,2)	75 (46,6)	0,251
Masculino	179 (55,6)	93 (57,8)	86 (53,4)	
Idade				
Até 29	62 (19,3)	31 (19,3)	31 (19,3)	<0,000
30 a 39	121 (37,6)	79 (49,0)	42 (26,1)	
40 a 49	70 (21,7)	33 (20,5)	37 (23,0)	
50 ou mais	69 (21,4)	18 (11,2)	51 (31,6)	
CD4				
<350	208 (64,6)	135 (83,8)	73 (45,3)	<0,001
>350	114 (35,4)	26 (16,2)	88 (54,7)	
Carga Viral				
<50	43 (13,4)	18 (11,2)	25 (15,5)	0,326
>50	279 (86,6)	143 (88,8)	136 (84,5)	
Relação CD4/CD8				
<1	310 (96,3)	159 (98,8)	151 (93,8)	0,035
>1	12 (3,7)	2 (1,2)	10 (6,2)	
Tempo HIV				
Até 5 anos	77 (23,9)	31 (19,3)	46 (28,6)	0,230
6 a 10 anos	75 (23,3)	40 (24,8)	35 (21,7)	
11 a 15 anos	91 (28,3)	46 (28,6)	45 (28,0)	
16+ anos	79 (24,5)	44 (27,3)	35 (21,7)	
Uso de HAART				
Regular	65 (20,2)	28 (17,4)	37 (23,0)	0,013
Irregular	46 (14,3)	32 (19,9)	14 (8,7)	
Não uso	211 (65,5)	101 (62,7)	110 (68,3)	

*casos – com manifestações de infecção aguda por *T. gondii*

** controles – sem manifestações de infecção aguda por *T. gondii*

A associação entre infecção aguda por *T. gondii* segundo cada categoria de exposição evidenciou que persistiram como fatores de risco associados à manifestação de infecção aguda por *T. gondii* em imunossuprimidos pelo HIV, as variáveis: nível de linfócitos T CD4⁺, relação CD4/CD8, e uso irregular de antirretrovirais ou o não uso dos mesmos (Tabela 2).

Tabela 2 – Associação entre infecção aguda por *T. gondii* e possíveis fatores de risco, em pacientes HIV positivos, atendidos pelo SAE (FAMED-UFPEL), em Pelotas, RS, Brasil, no período de 1998 a 2016.

Variável	OR bruta	IC95%
Sexo	0,432	
Feminino	1,0	
Masculino	1,19	0,77 - 1,85
Idade	<0,001	
Até 29	2,83	1,36 - 5,89
30 a 39	5,33	2,77 - 10,25
40 a 49	2,53	1,24 - 5,16
50 ou mais	1,0	1,0
CD4	<0,001	
<350	6,26	3,71 - 10,55
>350	1,0	
Carga Viral	0,250	
<50	1,0	
>50	1,46	0,7 - 2,80
Relação CD4/CD8	0,014	
<1	5,27	1,14 - 24,42
>1	1,0	
Tempo HIV	0,229	
Até 5 anos	1,0	
6 a 10 anos	1,70	0,89 - 3,23
11 a 15 anos	1,52	0,82 - 2,80
16+ anos	1,87	0,99 - 3,52
Uso de HAART	0,011	
Regular	1	
Irregular	3,02	1,36 - 6,70
Não uso	1,21	0,69 - 2,13

No modelo final, a análise de regressão logística múltipla, ajustada para a variável idade, apresentada na Tabela 3, revelou que pacientes com relação CD4/CD8 <1 tiveram 8,03 mais chances de manifestar infecção aguda por *T. gondii*; aqueles que apresentaram linfócitos T CD4⁺<350 células/mm³ de sangue tiveram 6,65 maiores riscos; os que faziam uso irregular de antirretrovirais ou não o utilizavam, tiveram 2,83 e 1,13 maior suscetibilidade, respectivamente.

Tabela 3 - Fatores de risco para a infecção aguda por *T. gondii* em HIV positivos: análise de regressão logística múltipla, em pacientes atendidos pelo SAE (FAMED-UFPEL), em Pelotas, RS, Brasil, no período de 1998 a 2016.

Variável	OR ajustada*	IC95%
CD4	<0,001	
<350	6,65	3,88 - 11,41
>350	1,0	
Relação CD4/CD8	<0,001	
<1	8,03	1,69 - 38,14
>1	1,0	
Uso de HAART	0,023	
Regular	1,0	1,25 - 6,40
Irregular	2,83	
Não uso	1,13	

*ajustada para variável idade

4.6 DISCUSSÃO

Na imunodeficiência ocasionada pelo HIV, observa-se a queda rápida e progressiva de linfócitos T CD4+ com o passar dos anos. Quando os níveis destas células se torna inferior a 350 céls/mm³, a funcionalidade do sistema imune diminui, favorecendo a reativação de patógenos oportunistas, como é o caso de *T. gondii* (10). O alto percentual (83,8%) de pacientes que desenvolveram a infecção aguda causada por *T. gondii*, com linfócitos T CD4+ abaixo de 350 células/mm³ de sangue, encontrado neste trabalho, reafirma esta associação entre a contagem destes linfócitos e a prevalência de infecção aguda causada por este protozoário neste grupo de risco. Em trabalho realizado em São Paulo, a média de linfócitos T CD4+ encontrada em pacientes com neurotoxoplasmose e toxoplasmose ocular, foi de 256 céls/mm³ (26). Na República Tcheca, foi verificado que pacientes com níveis de linfócitos T CD4+ abaixo de 300 céls/mm³ apresentaram mais chances de reativar a infecção (27). Na Índia, a média de linfócitos T CD4+ encontrada foi de 283,6 céls/mm³ (intervalo 43-504) (28). Todas essas médias, são inferiores a 350 céls/mm³, confirmando o verificado neste estudo.

A HAART é indicada para pacientes HIV positivos assintomáticos que estejam com os níveis de linfócitos T CD4+ \leq 500 células/mm³. O uso irregular dos antirretrovirais (OR=3,02; IC95%=1,36-6,70) verificado neste estudo, levou ao maior risco de desenvolvimento de toxoplasmose aguda, reafirmando outros estudos que

demonstraram que o uso apropriado da HAART pode reduzir este risco, visto que este tratamento suprime a replicação viral para abaixo dos limites de detecção e, consequentemente, leva a um aumento nos níveis de linfócitos T CD4⁺ (29, 30, 18, 31). O alto percentual do não uso de HAART no grupo controle deve-se ao fato de que os dados coletados destes pacientes correspondem aos momentos iniciais do diagnóstico de HIV, quando ainda não deram início à terapia, considerando também que o exame sorológico anti-*T. gondii* é solicitado como parte da avaliação inicial do paciente (32, 10).

Embora a frequência de infecção aguda por *T. gondii* tenha decrescido após a introdução da HAART, esta patogenia pode constituir um importante problema em alguns pacientes, pois a necessidade de adesão elevada à terapia, a disciplina por ela exigida e os seus efeitos colaterais, além da resistência viral e sua toxicidade, fazem com que alguns pacientes desistam do tratamento ou o façam de forma irregular (10, 7).

O vírus HIV também ocasiona consequências marcantes em linfócitos T CD8⁺. Entre pacientes que desenvolveram toxoplasmose aguda no presente estudo, a relação CD4/CD8 constituiu-se como fator de risco, onde 98,8% dos casos, apresentaram esta relação <1. A relação CD4/CD8, normalmente acima 1, sofre redução gradativa durante o curso clínico da infecção pelo HIV, inicialmente pelo aumento de linfócitos T CD8⁺ e, após, principalmente pela redução intensa de linfócitos T CD4⁺, ocorrendo inversão dos valores (33, 8).

4.7 CONCLUSÃO

Este estudo permite concluir que indivíduos HIV positivos e soropositivos para *T. gondii*, possuem maior risco de apresentar infecção aguda por *T. gondii*, quando tiverem baixos níveis de linfócitos T CD4+, baixa relação CD4/CD8 e fizerem uso irregular ou não uso dos antirretrovirais, o que sugere que as campanhas de conscientização sobre o uso correto da HAART devam ser constantes.

4.8 AGRADECIMENTOS

Ao Serviço de Assistência Especializada (SAE) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas.

4.9 REFERÊNCIAS

- 1 Frenkel JK. Pathophysiology of Toxoplasmosis. *Parasitol Today* 1988; 4(10): 273-8.
- 2 Dubey J. P, Jones JL. *Toxoplasma gondii* infection in humans and animals in the United States. *Int J Parasitol* 2008; 38(11): 1257-78.
- 3 Hill D, Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8(10): 634-40.
- 4 Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *The Lancet* 2004; 363(9425): 1965-76.
- 5 Barsotti V, Moraes AT. Neurotoxoplasmoses: Como Primeira Manifestação da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba* 2005; 7(2): 20 -22.
- 6 Ferreira AW, Ávila SLM. Diagnóstico laboratorial das principais doenças infecciosas e auto-imunes. 2^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 2009.
- 7 Abbas AK, Lichtman, AH. Imunologia Básica – Funções e Distúrbios do Sistema Imunológico. 2^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.
- 8 Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. O Manejo da Infecção pelo HIV na Atenção Básica. Ministério da Saúde: Brasília; 2015.
- 9 Ho EL, Jay CA. Altered Mental Status in HIV-Infected Patients. *Emerg Med Clin. North Am.* 2010; 28(2): 311-23.
- 10 Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Adultos vivendo com HIV/aids. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
- 11 Ahmed , Ai E, Change E, Luckie A. Ophthalmic manifestations of HIV [Internet]. San Francisco: UCSF Center for HIV Information; 2005 - [atualizado em 2006 Ago; citado em 2017 Jan 11]. Disponível em: <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-04-01->
- 12 Librelotto CS, Moreira PR, Ceccon RC, Santos T. Perfil epidemiológico dos portadores de HIV/AIDS do SAE de Cruz Alta, RS. *Rev. Bras Anal Clin* 2012; 44(2):101-6.
- 13 Soares MT, Pinheiro JBF, Freitas CHSM, Smith AAF, Moreira EFR. Prevalência de Coinfecções em Pacientes Notificados com Aids no Centro de Referência na Paraíba. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde* 2014; 18(1):5-12.
- 14 Xavier GA, Cadermatori BG, Farias NA. Evaluation of seroepidemiological toxoplasmosis in HIV/AIDS patients in the south of Brazil. *Rev Inst Med Trop* 2013; 55(1): 25-30.

- 15 Vittinghoff E, Scheer S, O'Malley P, Colfax G, Holmberg S, Buchbinder SP. Combination antiretroviral therapy and recent declines in AIDS incidence and mortality. *J. Infect. Dis.* 1999; 179(3): 717-720.
- 16 Sakae TM, Medeiros LS, Peres MAA, Santos R. Perfil da mortalidade por aids em Santa Catarina – 2000 a 2004. *Arquivos Catarinenses de Medicina* 2006; 35(2): 21-27
- 17 Candiani TMS, Pinto J, Cardoso CAA, Carvalho IR, Dias ACM, Carneiro M, Goulart A. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the incidence of opportunistic infections, hospitalizations and mortality among children and adolescents living with HIV/AIDS in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública* 2007; 23(3): 414-23.
- 18 Chen LF, Hoy J, Lewin S. Ten years of highly active antiretroviral therapy for HIV infection. *Med J Aust* 2007, 186(3): 146-151.
- 19 Gomes MCO. Sorologia para toxoplasmose. *Rev Fac Ciênc Méd* 2004;6(2): 8-11.
- 20 Costa T.L, Silva MG, Rodrigues IMX, Barbaresco AA, Avelino MM, Castro AM. Diagnóstico clínico e laboratorial da toxoplasmose. *Newslab* 2007; 85: 88-104.
- 21 Costa T. L, Silva MG, Avelar JB, Amaral WN, Avelino MM, Castro NA. *Toxoplasma gondii*: toxoplasmose com ênfase no diagnóstico. *Revista de Patologia Tropical* 2008; 37(3): 191-207.
- 22 Rao B. Seronegative central nervous system toxoplasmosis in HIV/AIDS. *The Internet Journal of Internal Medicine* 2005; 5(2).
- 23 Derouin F, Leport C, Pueyo S, Morlat P, Letrillart B, Chêne G, et al. Predictive value of *Toxoplasma gondii* antibody titres on the occurrence of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *ANRS 005/ACTG 154 Trial Group*. *AIDS* 1996; 10(13):1521-7
- 24 Hellerbrand C, Goebel FD, DiskoR. High predictive value of *Toxoplasma gondii* IgG antibody levels in HIV-infected patients for diagnosis of cerebral toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15(11): 869-72.
- 25 Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.
- 26 Zajdenweber M, Muccioli C, Belfort JR. Acometimento ocular em pacientes com AIDS e toxoplasmose do sistema nervoso central – antes e depois do HAART. *Arq Bras Oftalmol* 2005; 68(6): 773-5.
- 27 Kodyn P, Malý M, Beran O, Jilich D, Rozsypal H, Machala L, et al. Incidence, immunological and clinical characteristics of reactivation of latent *Toxoplasma gondii* infection in HIV-infected patients. *Epidemiol Infect* 2015; 143(3): 600–7.

- 28 Meisheri YV, Mehta S, Patel U.A prospective study of seroprevalence of toxoplasmosis in general population, and in HIV/AIDS patients in Bombay, India. Journal of Postgraduate Medicine 1997; 43(4):93-7.
- 29 Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era. Clin Infect Dis. 2001; 33: 1747-1755.
- 30 Antinori A, Larussa D, Cingolani A, Lorenzini P, Bossolasco S, Finazzi MG. 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(11): 1681–169.
- 31 Mayor AM, Santos DMF, Dworkin MSD, Ríos-Olivares E, Hunter-Mellado RF. Toxoplasmic Encephalitis in an AIDS Cohort at Puerto Rico before and after Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). Am J Trop Med Hyg 2011;84: 838–841.
- 32 Kawazoe U. *Toxoplasma gondii*. In: Neves DP. Parasitologia Humana. 11 ed. São Paulo: Atheneu; 2007. p.147-156.
- 33 Laurence J. T-cell subsets in health, infectious disease, and idiopathic CD4 T lymphocytopenia. Ann Intern Med 1993; 119(1): 55-6

5 ARTIGO 2 – Submetido à revista Cadernos de Saúde Pública (FIOCRUZ)

TOXOPLASMOSE AGUDA EM PACIENTES HIV/AIDS NO EXTREMO SUL DO BRASIL: ASPECTOS CLÍNICOS NA ERA HAART

Fabiane Campos da Silva¹; Mirian Pinheiro Bruni², Dulce Stauffert³, Marília Arndt Mesenburg⁴, Nara Amélia Farias⁵

¹Mestranda em Ciências/Parasitologia, Universidade Federal de Pelotas-RS, Brasil.

²Doutoranda em Ciências/Parasitologia, Universidade Federal de Pelotas-RS, Brasil.

³Doutora em Ciências/Parasitologia, Farmacêutica-Bioquímica - Universidade Federal de Pelotas-RS, Brasil.

⁴Doutoranda em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas-RS, Brasil.

⁵Prof^a Dr^a em Biologia Parasitária - Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Instituto de Biologia, Universidade Federal de Pelotas-RS, Brasil.

Correspondência:

Universidade Federal de Pelotas - Instituto de Biologia - Departamento de Microbiologia e Parasitologia - Laboratório de Parasitologia – sala nº 13.

Avenida Eliseu Maciel, sem nº - Campus Universitário

CEP 96010-900 - Capão do Leão, RS - Brasil - Caixa-Postal: 354

E-mail: fabiane-campos@hotmail.com

5.1 Resumo

O presente trabalho teve como objetivo descrever os aspectos clínicos e epidemiológicos da infecção aguda por *Toxoplasma gondii* em pacientes HIV/aids do extremo sul do Brasil. Métodos. Foi realizado um estudo transversal retrospectivo, em 4.413 prontuários de pacientes atendidos em um centro de referência para o tratamento de portadores do HIV, no período de 1998 a 2016. Os resultados foram determinados através de cálculo de prevalência. Resultados. Foram encontrados 161 pacientes

HIV/aids com diagnóstico confirmatório de infecção aguda por *T. gondii*, o que representa uma frequência de 3,65%. Entre estes, a neurotoxoplasmose foi o tipo de manifestação mais prevalente (77,6%), seguida de infecção ocular (13%) e 9,3% apresentaram níveis de anticorpos IgG anti-*T. gondii* elevados sem sinais clínicos de toxoplasmose. Entre os sinais clínicos, a hemiparesia (56,8%) e a diminuição da acuidade visual (95,2%) foram, respectivamente, os mais prevalentes nos casos de neurotoxoplasmose e de toxoplasmose ocular. Sequelas foram evidenciadas em 16,8%, onde a amaurose bilateral foi constada em 100% dos pacientes com infecção ocular e a hemiparesia (64%) foi a mais prevalente entre os pacientes que desenvolveram neurotoxoplasmose. Recidivas foram evienciadas em 13,7%. Conclusão. O estudo nos permite concluir que a infecção aguda por *T. gondii* está presente entre os pacientes acometidos pelo vírus HIV, afetando com maior frequência o Sistema Nervoso Central, sendo requeridas medidas efetivas de diagnóstico e tratamento.

Palavras-chave: *Toxoplasma gondii*; neurotoxoplasmose; toxoplasmose ocular; HIV

5.2 Abstract

Objective: The objective of this study was to describe the clinical and epidemiological aspects of acute *Toxoplasma gondii* infection in HIV/AIDS patients in the far south of Brazil. **Methods:** A retrospective cross-sectional study was carried out on 4,413 medical records of patients who were treated at a referral center for the treatment of HIV patients, from 1998 to 2016. The results were found using a prevalence calculation. **Results:** A total of 161 HIV/AIDS patients with positive diagnosis for acute *T. gondii* infection were found, representing a frequency of 3.65%. Among them, neurotoxoplasmosis was the most prevalent type of manifestation (77.6%), followed by ocular infection (13%) and 9.3% of the patients presented high levels of IgG anti-*T. gondii* antibodies without clinical signs of toxoplasmosis. Considering neurotoxoplasmosis and ocular toxoplasmosis, the most prevalent clinical signs were hemiparesis (56.8%) and decreased visual acuity (95.2%). Sequelae were observed in 16.8%, bilateral amaurosis was present in 100% of the patients with ocular infection and hemiparesis (64%) was the most prevalent consequence among patients who developed neurotoxoplasmosis. Recurrences were observed in 13.7%. **Conclusion:** This study allows us to conclude that acute *T. gondii* infection is present among HIV-positive

patients who have the Central Nervous System affected more frequently, requiring effective diagnostic and treatment measures.

5.3 Introdução

A toxoplasmose é uma zoonose, de ocorrência mundial, que tem por agente etiológico o protozoário *Toxoplasma gondii*¹. A infecção por esse parasito apresenta alta prevalência em humanos e animais². Apesar de a infecção ser auto-limitante para quase todos os indivíduos imunocompetentes, a mesma pode acarretar sérios agravos para aqueles que são imunocomprometidos^{3,4}.

Para que se estabeleça o diagnóstico sorológico de infecção aguda por *T. gondii* é necessária a presença de anticorpos IgM anti-*T. gondii* no soro, aumento dos títulos de anticorpos IgG anti-*T. gondii* no soro ou soroconversão^{5,6}. Em imunodeprimidos pelo vírus HIV, frequentemente pode ocorrer aumentos elevados nos níveis de anticorpos da classe IgG, sugerindo reagudização da infecção quando estes estiverem iguais ou acima de 1:2048^{5,7,8,9,10}.

Em indivíduos infectados pelo vírus HIV, devido à imunossupressão, a infecção causada por esse protozoário pode evoluir para doença oportunista e quase sempre ocorre como resultado de reativação das formas latentes do parasito, sendo o Sistema Nervoso Central (SNC) o local mais tipicamente atingido pelo protozoário^{3,11,12}. Dessa forma, a neurotoxoplasmose está entre as doenças definidoras de aids, desenvolvendo-se geralmente quando os níveis de linfócitos T CD4⁺ estão abaixo de 200 células/mm³ de sangue^{2,13,14}. A neurotoxoplasmose apresenta-se como doença subaguda, com déficits neurológicos focais geralmente combinados com sintomas encefalíticos não focais¹³. Na prática clínica, o diagnóstico dessa moléstia baseia-se na combinação de teste sorológico positivo para *T. gondii* (presença de anticorpos IgG com títulos elevados fortalecem o diagnóstico) com achados clínicos e radiológicos, como também por meio da resposta favorável ao tratamento específico anti-*T. gondii*^{4,15,16}.

A toxoplasmose ocular, apesar de ser menos prevalente em indivíduos HIV/aids, é uma manifestação importante por ser uma causa tratável que pode acometer significativamente a função visual¹⁷. A infecção ocular acomete primeiramente a retina, havendo o desenvolvimento de lesões branco-floconosas na mesma, sendo as lesões cicatriciais pouco pigmentadas; em segundo plano pode haver o acometimento da coroide e do segmento anterior do olho^{17,18,19}. O diagnóstico da toxoplasmose ocular é

feito a partir de associações do quadro clínico oftalmológico, exame de oftalmoscopia indireta e sorologia positiva para *T. gondii*¹².

A avaliação da frequência, formas clínicas e sequelas de toxoplasmose em pacientes HIV/aids, desde a criação do SAE (Serviço de Assistência Especializada) da Faculdade de Medicina da UFPel até os dias atuais, foi efetuada no presente trabalho.

5.4 Metodologia

Realizou-se um estudo epidemiológico do tipo transversal retrospectivo, no Serviço de Assistência Especializada (SAE) da Faculdade de Medicina (FAMED) da UFPel, em Pelotas (RS), no período de dezembro de 2015 a agosto de 2016. O SAE atendeu 4.413 pacientes HIV positivos desde sua criação, em 1998, até agosto de 2016, sendo considerado centro de referência para tratamento de portadores do HIV na região. Para a obtenção da amostra, foram analisados os prontuários de todos os 4.413 pacientes atendidos após a criação do SAE. Foram avaliados, neste estudo, todos os prontuários de pacientes HIV positivos com diagnóstico confirmatório de infecção aguda por *Toxoplasma gondii*, e posteriormente foram realizados cálculos de prevalência. As variáveis de interesse foram: sinais clínicos, recidivas, sequelas e distribuição temporal, sendo esta última calculada com base no número de pacientes HIV positivos atendidos por ano no SAE. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da Faculdade de Medicina da UFPel (CAAE: 49907415.6.0000.5317). Foi solicitada a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), sendo esta aceita pelo referido Comitê de Ética em Pesquisa, visto à impossibilidade de obtenção do TCLE de todos os indivíduos incluídos na pesquisa.

5.5 Resultados

A frequência de pacientes que manifestaram toxoplasmose clínica foi de 3,65% (n=161). Destes, a neurotoxoplasmose foi a manifestação de infecção aguda mais prevalente, evidenciada em 77,6% (n=125) dos pacientes analisados. A toxoplasmose ocular foi encontrada em 13% (n=21). Níveis elevados de IgG foram encontrados em 9,4% (n=15), com uma variação de 1:2048 a 1:16384, porém sem apresentação de sinais clínicos.

A distribuição temporal dos casos de toxoplasmose clínica entre o grupo de risco estudado revelou pequenas oscilações entre os anos, com tendência a redução a partir de 2009 (Figura 1).

Os sinais clínicos mais prevalentes de neurotoxoplasmose, conforme mostra a Tabela 1, foram hemiparesia (56,8%; n=71) e cefaleia (35,2%; n=44) seguidos de desorientação (31,2%; n=39). Em relação à toxoplasmose ocular, a diminuição da acuidade visual foi encontrada em 95,2% (n=20) dos pacientes, uveíte foi evidenciada em 42,8% (n=9) e 38,1% (n=8) manifestaram dor e embaçamento (Tabela 2). Conforme apresenta a Tabela 3, sequelas foram evidenciadas em 16,8% (n=27), sendo que as mais frequentes nos casos de neurotoxoplasmose e toxoplasmose ocular foram, respectivamente, hemiparesia (64%) e amaurose bilateral (100%). Recidivas foram constatadas em 13,7% dos casos.

Figura 1: Distribuição temporal dos casos de toxoplasmose aguda em pacientes HIV/aids atendidos pelo SAE (FAMED-UFPel), em Pelotas, RS, Brasil, no período de 1998 a 2016 (n=161).

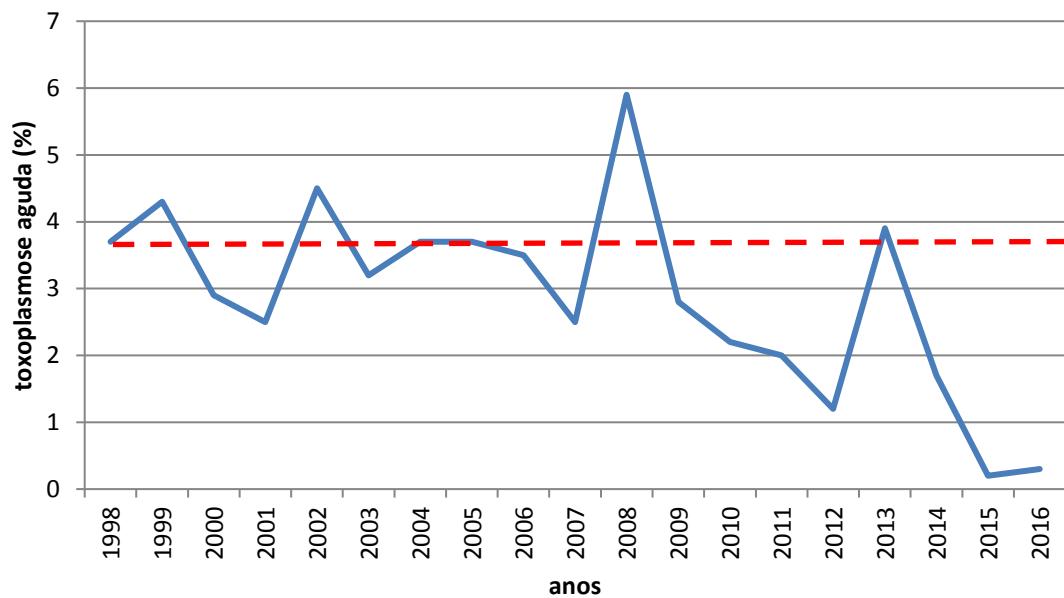


Tabela 1: ocorrência de sinais clínicos de neurotoxoplasmose entre pacientes HIV/aids atendidos pelo SAE (FAMED-UFPel), em Pelotas, RS, Brasil, no período de 1998 a 2016 (n=125).

Sinais Clínicos	(n)	(%)
Hemiparesia	71	56,8
Cefaleia	44	35,2
Desorientação	39	31,2
Convulsão	36	28,8
Déficit visual	24	19,2
Tontura	20	16,0
Disfasia	19	15,2
Febre	18	14,4
Parestesia	15	12,0
Hemiplegia	12	9,6
Incontinência fecal/urinária	10	8,0
Amnésia	9	7,2
Ataxia	9	7,2
Desmaio	7	5,6
Alteração do comportamento	6	4,8
Déficit auditivo	6	4,8

Tabela 2: ocorrência de sinais clínicos de toxoplasmose ocular entre pacientes HIV/aids atendidos pelo SAE (FAMED-UFPel), em Pelotas, RS, Brasil, no período de 1998 a 2016 (n=21).

Sinais Clínicos	(n)	(%)
Diminuição da acuidade visual	20	95,2
Uveíte	9	42,8
Dor	8	38,1
Embaçamento	8	38,1
Lacrimejamento	7	33,3
Forma bilateral	5	23,8
Fotofobia	3	14,3

Tabela 3: ocorrência de sequelas entre os pacientes HIV/aids com diagnóstico de toxoplasmose clínica atendidos pelo SAE (FAMED-UFPel), em Pelotas, RS, Brasil, no período de 1998 a 2016 (n=27)

Sinais Clínicos	(n)	(%)
<i>Neurotoxoplasmose</i>		
Hemiparesia	16	64
Amaurose bilateral	5	20
Alteração da consciência	2	8
Amnésia	2	8
Déficit auditivo	2	8
Déficit visual	2	8
Afasia	1	4
Parestesia	1	4
<i>Toxoplasmose ocular</i>		
Amaurose bilateral	2	100

5.6 Discussão

Os dados mostram que a prevalência de toxoplasmose clínica entre pacientes HIV/aids encontrada neste estudo foi similar ao relatado em pesquisa conduzida na China (3,5%) e na Coreia (4,04%), e um pouco inferior ao que foi encontrado em estudos realizados no estado do Paraná – Brasil (6,25%)^{20, 21, 22}.

A introdução da HAART, a partir de 1996, reduziu consideravelmente a incidência de toxoplasmose clínica, visto que este tratamento suprime a replicação viral para abaixo dos limites de detecção e, consequentemente, ocorre um aumento dos níveis de linfócitos T CD4+^{9, 14, 23}.

Nos Estados Unidos, a incidência de toxoplasmose cerebral em pacientes com aids diminuiu de 2,1/100 HIV positivos em 1992 para 0,7/100 HIV positivos em 1997²⁴. Em estudos realizados em Porto Rico e na República Tcheca também foi constatada a redução da prevalência de toxoplasmose clínica na era pós-HAART^{25, 26}. Este trabalho corrobora em demonstrar que a baixa prevalência de toxoplasmose clínica está relacionada com a implementação da HAART, pois a frequência desta moléstia oportunista, observada a partir de 1998, embora tenha oscilado entre os anos, revelou uma tendência a redução ao final do período estudado, talvez à adesão mais precoce e correta ao tratamento.

A necessidade de adesão contínua ao tratamento, os seus efeitos colaterais, a resistência viral, além da toxicidade dos medicamentos, podem fazer com que alguns pacientes abandonem o tratamento ou o façam de forma irregular ^{5, 18, 28}. Estes fatores podem, eventualmente, favorecer o desenvolvimento e a reativação de doenças oportunistas, como a toxoplasmose. Em estudo realizado com pacientes HIV positivos que desenvolveram neurotoxoplasmose, foi evidenciado que a adesão apropriada à HAART reduziu a morbidade causada por esta doença e evitou recidiva ⁹, o que também foi verificado neste trabalho.

Titulos elevados de IgG anti-*T.gondii* associados a baixos níveis de linfócitos T CD4⁺ podem ser observados em 88% de pacientes imunossuprimidos pelo HIV vários meses antes dos primeiros sinais clínicos e radiológicos de neurotoxoplasmose ⁸. Altos títulos de IgG anti-*T.gondii* conferem maiores riscos ao desenvolvimento de toxoplasmose cerebral (RO=3,3; valor-p <0,003) ⁷. Neste estudo, 9,4% apresentaram anticorpos IgG anti-*T.gondii* elevados (acima de 1:2048), indicando que pode ter ocorrido reagudização da infecção, sem manifestações de sinais clínicos evidentes, porque foram tratados.

Dor de cabeça, hemiparesia e desorientação são os sintomas mais recorrentes em pacientes HIV/aids que desenvolvem neurotoxoplasmose ¹¹. No presente estudo, todos os pacientes que apresentaram esta doença, evidenciaram uma combinação de sintomas, sendo esse três os mais frequentes. Achados similares foram evidenciados em pesquisas conduzidas na Malásia e no estado de São Paulo, onde hemiparesia e cefaleia também foram os principais sinais clínicos ^{9, 29}.

A apresentação de sinais focais é bastante comum, sendo a hemiparesia o mais prevalente deles ³⁰. A desorientação pode ser evidenciada em 15 a 52% dos pacientes ³¹. A prevalência de manifestações de desorientação encontrada neste estudo foi similar ao registrado na Itália (33,6%) e superior ao encontrado em Berlim (17,1%) ^{32, 33}.

A maioria dos pacientes apresenta a cefaleia como primeiro sintoma de neurotoxoplasmose, condição esta que se não for tratada precocemente poderá dar lugar à complicações mais graves, como distúrbios do movimento e desorientação ¹¹. A predominância de sinais neurológicos focais deve-se à predileção do protozoário pelos glânglios da base, onde há formação de lesões necróticas focais decorrentes da parasitemia ^{11, 13}. Isso pode explicar o porquê dos déficits motores, como a hemiparesia, serem bastante recorrentes nesta moléstia, podendo permanecer até mesmo como

sequela, pois os glânglios da base estão envolvidos no processo de controle dos movimentos.

A amaurose bilateral apresentou-se como a sequela mais prevalente após a hemiparesia; este déficit visual associado à neurotoxoplasmose decorre do acometimento do nervo óptico, sendo que a gravidade do quadro clínico será influenciada pela condição imunitária do paciente, podendo persistir alterações sequelares da função visual ³⁴.

Em pacientes HIV/aids que manifestam infecção ocular por *T. gondii*, a lesão da retina é extensa e pode acarretar grave acometimento visual ³⁵. Dessa forma, a diminuição da acuidade visual geralmente estará presente nestes casos, conforme verificado neste estudo. A retinocoroidite é uma das principais manifestações da toxoplasmose ocular e o tipo mais comum de uveíte posterior de origem infecciosa ³⁶. Essa inflamação do trato uveal resultou no segundo sinal clínico mais recorrente verificado neste estudo, resultado similar ao encontrado em estudo realizado em São Paulo (BR), onde a uveíte por toxoplasmose foi uma das principais manifestações oculares em pacientes HIV positivos ³⁷. Comumente, neste grupo de risco, a toxoplasmose ocular pode manifestar-se em forma bilateral, extensiva ou multifocal ^{18, 37}. Neste estudo foi evidenciado que 23,8% apresentou amaurose bilateral, sendo esta a manifestação evidenciada nos indivíduos que permaneceram com sequela.

5.7 Conclusão

Os resultados indicam que a infecção aguda por *T. gondii* está presente entre os pacientes acometidos pelo vírus HIV, ao longo dos últimos 18 anos, afetando com maior frequência o Sistema Nervoso Central, sendo requeridas medidas efetivas de diagnóstico e tratamento.

Sugere-se o acompanhamento periódico de anticorpos da classe IgG anti-*T. gondii* em pacientes imunossuprimidos pelo vírus HIV, a fim de monitorar o risco daqueles pacientes cronicamente infectados por este protozoário reativaram a infecção, conforme o grau de imunossupressão; como também em pacientes HIV⁺ soronegativos para *T. gondii*, a fim de evitar possíveis complicações naqueles que, por ventura, adquiriram a primo-infecção, com medidas quimiprofiláticas precoces.

5.8 Agradecimentos

Ao Serviço de Assistência Especializada (SAE) da Faculdade de Medicina da UFPel.

5.9 Referências

- 1 Frenkel JK. Pathophysiology of Toxoplasmosis. *Parasitol Today* 1988; 4(10): 273-8.
- 2 Dubey J. P, Jones JL. *Toxoplasma gondii* infection in humans and animals in the United States. *Int J Parasitol* 2008; 38(11): 1257-78.
- 3 Barsotti V, Moraes AT. Neurotoxoplasmose Como Primeira Manifestação da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba* 2005; 7(2): 20 -22.
- 4 Portegies P, Solod L, Cinque P, Chaudhuri A, Begovac J, Everall I, et al. Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. *Eur J Neurol* 2004; 11:297-304.
- 5 Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.
- 6 Oréfice F, Filho RC, Barbosa AL, Oréfice JL, Calluci D. Toxoplasmose ocular adquirida e Toxoplasmose ocular pós-natal. *Revista Brasileira de Oftalmologia* 2010; 69(3).
- 7 Derouin F, Leport C, Pueyo S, Morlat P, Letrillard B, Chêne G, et al. Predictive value of *Toxoplasma gondii* antibody titres on the occurrence of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. ANRS 005/ACTG 154 Trial Group). *AIDS* 1996; 10(13):1521-7.
- 8 Hellerbrand C, Goebel FD, Disko R. High predictive value of *Toxoplasma gondii* IgG antibody levels in HIV-infected patients for diagnosis of cerebral toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15(11): 869-72.
- 9 Vidal JE, Hernandez AV, 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 and STDs* 2005; 19(10):626-34.
- 10 TUON, F. F. Toxoplasmose. MedicinaNET [periódicos na Internet]. 2005 Out [acesso em 05 mar 2016]. Disponível em: <http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/1270/toxoplasmose.htm>
- 11 Hill D, Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. *ClinMicrobiol Infect* 2002; 8(10): 634-40.

- 12 Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *The Lancet* 2004; 363(9425): 1965-76.
- 13 Ho EL, Jay CA. Altered Mental Status in HIV-Infected Patients. *Emerg Med Clin North Am* 2010; 28(2): 311-23.
- 14 Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Adultos vivendo com HIV/aids. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
- 15 Mamidi A, Desimone JA, Pomerantz RJ. Central nervous system infections in individuals with HIV-1 infection. *Journal Neurovirologia* 2002; 8(3):158-167.
- 16 Pereira-Chioccola VL, Vidal JE, Su C. *Toxoplasma gondii* infection and cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients. *Future Microbiol* 2009; 4(10):1363-79.
- 17 Holland GN, O'Connor GR, Belfort R, Remington JS. Toxoplasmosis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR. Ocular infection and immunity. Philadelphia: Mosby; 1995. p.183-223.
- 18 Cunningham ET, Margolis TP. Ocular manifestations of HIV infection. *The New England Journal of Medicine* 1998; 339(4):236-44.
- 19 Moshfeghi DM, Dodds EM, Couto CA, Santos CI, Nicholson DH, Lowder CY, Davis JL. Diagnostic approaches to severe, atypical toxoplasmosis mimicking acute retinal necrosis. *Ophthalmology*, Rochester 2004; 111(4):716-25.
- 20 Fagundes VHV, Oliveira JHT, Vieira S, Junior MS, Pupulin ART. Infecções oportunistas em indivíduos com infecção pelo HIV e relação com uso de terapia antirretroviral. *Acta Scientiarum. Health Sciences* 2010; 32(2):141-5.
- 21 Xiǎo J, Gao G, Li Y, Zhang W, Tian Y, Huang Y, et al. Spectrums of Opportunistic Infections and Malignancies in HIV-Infected Patients in Tertiary Care Hospital, China. *PLOS ONE* 2013; 8(10).
- 22 Kim YJ, Woo JH, Kim MJ, Park DW, Song JY, Kim SW, et al. Opportunistic diseases among HIV-infected patients: a multicenter-nationwide Korean HIV/ AIDS cohort study, 2006 to 2013. *The Korean Journal of Internal Medicine* 2016; 31(5): 953-960.
- 23 Chen LF, Hoy J, Lewin S. Ten years of highly active antiretroviral therapy for HIV infection. *Medical Journal of Australia* 2007; 186(3):146-151.
- 24 Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, Alderton DL, Fleming PL, Kaplan JE, Ward J. Surveillance for AIDS-defining opportunistic illnesses, 1992 – 1997. *MMWR CDC Surveill Summ* 1999, 48(2): 1 – 22.
- 25 Mayor AM, Santos DMF, Dworkin MS, Ríos-Olivares E, Hunter-Mellado RF. Toxoplasmic Encephalitis in an AIDS Cohort at Puerto Rico before and after Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). *Am J Trop Med Hyg* 2011, 84(5): 838-841.

- 26 Kodym P, Malý M, Beran O, Jilich D, Rozsypal H, Machala L, Holub M. Incidence, immunological and clinical characteristics. *Epidemiol Infect* 2015; 143: 600–607.
- 27 Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE. Association between to antiretroviral therapy and e human immunodeficiency virus drug resistance. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 37 (4): 1112-1118.
- 28 Abbas AK, Lichtman, AH. *Imunologia Básica – Funções e Distúrbios do Sistema Imunológico*. 2^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.
- 29 Nissapatorn V, Mahmud R, Abdullah K. Toxoplasmosis in HIV/AIDS patients: a current situation. *Jpn J Infect Dis* 2004; 57:160-5.
- 30 Porter SB, Sande M.A. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327:1643–48.
- 31 Skiest DJ. Focal Neurological Disease in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34:103–15.
- 32 Antinori A, Larussa D, Cingolani A, Lorenzini P, Bossolasco S, Finazzi MG, 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(11): 1681–169.
- 33 Kiderlen TR, Liesenfeld O, Schurmann D, Schneider T. Toxoplasmic encephalitis in AIDS-patients before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30:1521–25.
- 34 Fonseca A. Neuropatias ópticas infecciosas. In: *Neurooftalmologia Baseada na Evidência*. 1^a ed. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Oftalmologia; 2014. p. 57-67.
- 35 Zajdenweber M, Muccioli C, Belfort JR. Acometimento ocular em pacientes com AIDS e toxoplasmose do sistema nervoso central – antes e depois do HAART. *Arq Bras Oftalmol* 2005; 68(6): 773-5.
- 36 Vasconcelos-Santos D. Ocular manifestations of systemic disease: toxoplasmosis. *Current Opinion in Ophthalmology* 2012; 23(6): 543-50.
- 37 Fernandez DG, Nascimento H, Nascimento C, Muccioli C, Jr BR. Uveitis in São Paulo, Brazil: 1053 New Patients in 15 Months. *Ocular Immunology & Inflammation* 2016, 00(00): 1–6.

6 CONCLUSÕES GERAIS

- Entre pacientes HIV/aids do extremo sul do Brasil, após a implantação da HAART, 3,65% desenvolvem toxoplasmose aguda.
- Pacientes com níveis de linfócitos T CD4 <350 céls/mm³ apresentam 6,65 mais chances de desenvolver toxoplasmose clínica.
- Pacientes com baixa relação CD4/CD8 (<1) apresentam 8,03 maiores riscos de manifestar toxoplasmose clínica.
- Pacientes que fazem uso irregular ou não usam antirretrovirais possuem, respectivamente, 2,83 e 1,13 maior suscetibilidade para desenvolver toxoplasmose aguda.
- A neurotoxoplasmose é a forma clínica de maior frequência neste grupo de risco.
- Os principais sinais clínicos de neurotoxoplasmose são hemiparesia, cefaleia e desorientação.
- A forma ocular da doença é caracterizada por diminuição da acuidade visual e uveíte.
- As sequelas mais prevalentes foram hemiparesia e amaurose bilateral, respectivamente, nos casos de neurotoxoplasmose e toxoplasmose ocular.

7 REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A.H. **Imunologia Básica – Funções e Distúrbios do Sistema Imunológico**. 2 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

ACHA, P. N.; SZYFRES, B. Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. **Parasitos**, v. 3, p. 88-99, 2003.

AHMED, I.; AI, E.; CHANGE, E.; LUCKIE, A . **Ophthalmic manifestations of HIV**. UCSF: Center for HIV Information. Disponível em: <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-04-01-12>. Acesso em: 05 jul. 2015.

BAHIA-OLIVEIRA, L.M.; JONES, J.L.; AZEVEDO-SILVA, J.; ALVESI C.C.; OREFICE, F., ADDIS, D. G. Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro State, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, vol. 9, p. 55-62, 2003.

BARSOTTI, V.; MORAES, A. T. Neurotoxoplasmosse Como Primeira Manifestação da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas**, v. 7, n.2, p. 20 -22, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. Aids: etiologia, clínica, diagnóstico e tratamento. Brasília, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. Brasília, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV. Brasília, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Adultos vivendo com HIV/aids. Brasília, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Profilaxia de infecções oportunistas. Brasília, 2014.

- BRASIL. Ministério da Saúde. O manejo da infecção pelo HIV na atenção básica. Brasília, 2015.
- BRITO, A.M.; CASTILHO, E.A.; SZWARCWALD, C.L. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 34, n. 2, p. 207-17, 2000.
- CADERMATORI, B. G.; FARIAS, N. A.; BROD, C. S. Soroprevalência e fatores de risco à infecção por *Toxoplasma gondii* em gestantes de Pelotas, sul do Brasil. **Revista Panamericana de Infectologia**, vol. 10, n.4, p. 30-35, 2008.
- CANDIANI T. M. S.; PINTO J.; CARDOSO C. A. A.; CARAVALHO I. R.; DIAS A. C. M.; CARNEIRO M.; GOULART E. A. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the incidence of opportunistic infections, hospitalizations and mortality among children and adolescents living with HIV/AIDS in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública Rio de Janeiro**, vol.23, p. 414-23, 2007.
- COSTA, T.L.; SILVA, M. G.; RODRIGUES, I. M. X.; BARBARESCO, A. A.; AVELINO, M. M.; CASTRO, A. M. Diagnóstico clínico e laboratorial da toxoplasmose. **Newslab**, vol. 85, p. 88-104, 2007.
- COSTA, T. L.; SILVA, M. G.; AVELAR, J. B.; AMARAL, W. N.; AVELINO, M. M.; CASTRO, N. A. *Toxoplasma gondii*: toxoplasmose com ênfase no diagnóstico. **Revista de Patologia Tropical**, vol. 37, n. 3, p. 191-207, 2008.
- DEROUIN, F.; GARIN, Y.J.F. Isolement de *T. gondii* par culture cellulaire chez lessujets infecté par le VIH. **La Presse Médicale**, vol. 21, 1992.
- DUBEY, J.P.; BEATTIE, C.P. Toxoplasmosis of Animals and Man. **CRC Press**, p. 1-220, 1988.
- DUBEY, J. P.; KOTULA, A. W.; SHARAR, A.; ANDREWS, C. D.; LINDSAY, D. S. Effect of high temperature on infectivity of *Toxoplasma gondii* tissue cysts in pork. **Journal of Parasitology**, v.76, p.201–4, 1990.
- DUBEY, J. P. Bradyzoite-induced murine toxoplasmosis: stage conversion pathogenesis, and tissue cyst formation in mice fed bradyzoites of different strains of *Toxoplasma gondii*. **Journal of Eukaryotic Microbiology**, v.44, p.592–602, 1997.
- DUBEY, J. P.; LINDSAY, D. S.; SPEER, C. A. Structures of *Toxoplasma gondii* Tachozoites, bradyzoites, and Sporozoites and Biology and Development of Tissue Cysts. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 2, p. 267-299, 1998.
- DUBEY, J.P. Toxoplasmosis - a waterborne zoonosis. **Veterinary Parasitology**, v.126, n.1-2, p.57-72, 2004.

- DUBEY, J. P.; JONES, J. L. *Toxoplasma gondii* infection in humans and animals in the United States. **International Journal Parasitology**, v.38, n.11, p.1257-1278, 2008.
- DUBEY, J. P. 2010. Toxoplasmosis of animals and humans. **CRC Press**, 1-5, p. 63-64, 2010.
- FERREIRA, A.W; ÁVILA, S.L.M. **Diagnóstico laboratorial das principais doenças infecciosas e auto-imunes**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2009.
- FRENKEL, J. K. Pathophysiology of Toxoplasmosis. **Parasitology Today**, vol. 4, n. 10, 1988.
- FURRER, H; OPRAVIL, M; BERNASCONI, E; TELENTI, A; EGGER, M. Stopping primary prophylaxis in HIV-1-infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. **Swiss HIV Cohort Study**, vol. 355, p. 2217-8, 2000.
- GANGNEUX, F. R.; DARDÉ, M. L. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. **Clinical Microbiology Reviews**, vol. 29, n. 2, p. 264-96, 2012.
- GOMES, M. C. O. Sorologia para toxoplasmose. **Rev. Fac. Ciênc. Méd**, v. 6, n. 2, p. 8-11, 2004.
- HELLERBRAND, C; GOEBEL, F. D.; DISKO, R. High predictive value of *Toxoplasma gondii* IgG antibody levels in HIV-infected patients for diagnosis of cerebral toxoplasmosis. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, vol.15, p. 869-872, 1996.
- HILL, D.; DUBEY, J. P. *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. **Clinical Microbiology and Infection**, v.8, n.10, p.634-640, 2002.
- HO, E. L.; JAY, C. A. Altered Mental Status in HIV-Infected Patients. **Emergency Medicine Clinics of North America**, vol. 28, n. 2, p. 311-23, 2010.
- KAWAZOE, U. *Toxoplasma gondii*. In: Neves D. P. **Parasitologia Humana**. 11 ed. São Paulo: Atheneu, 2007; p.147-156.
- KOTULA, A. W.; DUBEY, J. P.; SHARAR, A. K.; ANDREW, C. D.; SHEN, S. K.; LINDSAY, D. S. Effect of freezing on infectivity of *Toxoplasma gondii* tissue cysts in pork. **Journal of Food Protection**, v.54, p.687-690, 1991.
- LEJEUNE, M.; MIR'O, J. M.; LAZZARI, E. D. et al. Restoration of T cell responses to *Toxoplasma gondii* after successful combined antiretroviral therapy in patients with AIDS with previous toxoplasmic encephalitis. **Clinical Infectious Diseases**, vol. 52, n. 5, p. 662–670, 2011.

LIBRELOTTO, C.S. et al. Perfil epidemiológico dos portadores de HIV/AIDS do SAE de Cruz Alta, RS. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, vol. 44, n.2, p. 101-106, 2012.

MONTOYA, J.G.; LIESENFELD, O. Toxoplasmosis. **The Lancet**, vol. 363, p. 1965-76, 2004.

ORÉFICE, F.; FILHO, R. C.; BARBOSA, A. L.; ORÉFICE, J. L.; CALLUCI, D. Toxoplasmose ocular adquirida e Toxoplasmose ocular pós-natal. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, vol.69, n. 3, 2010.

SAKAE T. M.; MEDEIROS L. S.; PERES M. A. A.; SANTOS R. Perfil da mortalidade por aids em Santa Catarina – 2000 a 2004. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, vol. 35, n. 2, 2006.

SETHI, A. K. et al. Association between to antiretroviral therapy and e human immunodeficiency virus drug resistance. **Clinical Infectious Diseases**, v. 37, n. 4, p. 1112-18, 2003.

SOARES, M.T.; PINHEIRO, J. B. F; FREITAS, C. H. S. M.; SMITH, A. A. F.; MOREIRA, E. F. R. Prevalência de Coinfecções em Pacientes Notificados com Aids no Centro de Referência na Paraíba. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, vol. 18, p. 5-12, 2014.

TENTER, A. M.; HECKROTH A. R.; WEISS, L. M., *Toxoplasma gondii*: from animais to humans **International Journal of Parasitology**, v. 30, p.1217-58, 2000.

TUON, F. F. Toxoplasmose. Disponível em <<http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/1270/toxoplasmose.htm>>. Acesso em: 05 de mar. 2016.

VIDAL, J. E.; OLIVEIRA, A. C.; DAUAR, A. F.; COLOMBO, F. A.; PEREIRA-CHIOCILLA, V. L. Importance of high IgG anti-*Toxoplasma gondii* titers and PCR detection of *T. gondii* DNA in peripheral blood samples for the diagnosis of AIDS-related cerebral toxoplasmosis: a case-control study. **Braz J Infect Dis**, vol. 15, n. 4, p. 356-9, 2011.

VITTINGHOFF, E.; SCHEER S.; O'MALLEY, P.; COLFAX, G., HOLMBERG, S.; BUCHBINDER, S. P. Combination antiretroviral therapy and recent declines in AIDS incidence and mortality. **Journal of Infections Diseases**, vol. 179, p. 717-20, 1999.

XAVIER, G. A.; CADERMATORI, B. G.; CUNHA FILHO, N. A.; FARIAS, N. A. R. Evaluation of seroepidemiological toxoplasmosis in HIV/AIDS patients in the south of Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop**, n. 55, vol. 1, p. 25-30, 2013.

ANEXOS

ANEXO 2

PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PELOTAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Prevalência de toxoplasmose aguda em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida no Sul do Brasil

Pesquisador: FABIANE CAMPOS DA SILVA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 49907415.8.0000.5317

Instituição Proponente: Instituto de Biologia

Patrocinador Principal: Universidade Federal de Pelotas

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.330.117

Apresentação do Projeto:

Será um estudo de prevalência que visará apontar as correlações da infecção por *Toxoplasma gondii*, como parasitose oportunista, em indivíduos imunodeprimidos pelo vírus HIV. Para isso, será feita uma análise transversal retrospectiva dos prontuários de todos os pacientes HIV positivos atendidos, nos últimos dez anos, no Serviço de Assistência Especializada da Faculdade de Medicina da UFPel. O objetivo será determinar a prevalência de toxoplasmose aguda nestes pacientes, correlacionando uso regular/irregular dos antirretrovirais. Os dados obtidos sobre as frequências dos grupos infectados por *T. gondii* e não infectados por *T. gondii* serão comparados através do Teste Exato de Fisher. E a análise das correlações estatísticas será feita através do programa Epi Info (Versão 6.04, Center for Disease Control, Atlanta, USA), com intervalo de confiança de 95%. Espera-se que este trabalho contribua com informações relevantes referentes às manifestações da infecção por *Toxoplasma gondii* em indivíduos com síndrome da imunodeficiência adquirida. E, que os resultados obtidos sejam divulgados em encontros, congressos, publicações em revistas e periódicos científicos nacionais e internacionais especializados na área de parasitologia, com o intuito de atualizar os dados de prevalência sobre a correlação SIDA/toxoplasmose.

Endereço:	Rua Prof Araújo, 465 sala 301	CEP:	96.020-360
Bairro:	Centro		
UF:	RS	Município:	PELOTAS
Telefone:	(53)3284-4960	Fax:	(53)3221-3554
		E-mail:	cep.famed@gmail.com

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PELOTAS



Continuação do Parecer: 1.330.117

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Determinar a prevalência de toxoplasmose aguda em indivíduos com imunodeficiência adquirida atendidos no Serviço de Assistência Especializada (SAE) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas.

Objetivo Secundário:

Analizar a ocorrência de manifestações clínicas de toxoplasmose aguda em portadores do vírus HIV, relacionado-as ao uso regular/irregular dos antirretrovirais. Estudar aspectos clínico-epidemiológicos da toxoplasmose em pacientes com SIDA.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os autores a proposta não apresenta riscos ao paciente.

Quanto aos benefícios os mesmos afirmam que os resultados obtidos neste estudo visam apontar informações relevantes sobre a epidemiologia da infecção por *Toxoplasma gondii* em indivíduos com síndrome da imunodeficiência adquirida.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A proposta tem grande relevância. Recolherá dados de prontuários de forma retrospectiva para observar a influência e relação entre toxoplasmose e SIDA.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A autora solicita a dispensa do TCLE, justificando que é um estudo retrospectivo. Assim, como o projeto tem como público alvo pacientes crônicos, e que muitos deles ainda estarão em tratamento, com esta dispensa o acesso será restrito aos prontuários. Nenhum tipo de acompanhamento, exames complementares, ou quaisquer outras ações poderão ser realizadas.

Recomendações:

OK

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

OK

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Rua Prof Araujo, 465 sala 301	CEP: 96.020-360
Bairro: Centro	
UF: RS	Município: PELOTAS
Telefone: (53)3284-4960	Fax: (53)3221-3554
	E-mail: cep.famed@gmail.com

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PELOTAS



Continuação do Parecer: 1.330.117

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	SAE.pdf	19/11/2015 14:50:29	Patricia Abrantes Duval	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJECTO_593742.pdf	18/09/2015 12:58:23		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcl.pdf	18/09/2015 12:57:18	FABIANE CAMPOS DA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	18/09/2015 12:31:56	FABIANE CAMPOS DA SILVA	Aceito
Folha de Rosto	images.pdf	18/09/2015 12:30:28	FABIANE CAMPOS DA SILVA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PELOTAS, 19 de Novembro de 2015

Patricia Abrantes Duval

Assinado por:

Patricia Abrantes Duval
(Coordenador)

ANEXO 2

NORMAS PARA ENVIO DE ARTIGOS REVISTA PANAMERICANA DE SALUD PUBLICA

The Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health (RPSP/PAJPH) is a free-access, peer-reviewed, monthly journal, published as the flagship scientific and technical publication of the Pan American Health Organization (PAHO), headquartered in Washington, D.C., United States of America.

Its mission is to serve as an important vehicle for disseminating scientific public health information of international significance, mainly in areas related to PAHO's essential mission to strengthen national and local health systems and improve the health of the peoples of the Americas.

To this end, the RPSP/PAJPH publishes materials that reflect PAHO's main strategic objectives and programmatic areas: health and human development, health promotion and protection, prevention and control of communicable and chronic diseases, maternal and child health, gender and women's health, mental health, violence, nutrition, environmental health, disaster management, development of health systems and services, social determinants of health, and health equity.

The RPSP/PAJPH aims to bridge the gap between policy-makers, researchers, health professionals, and practitioners.

Contents

The RPSP/PAJPH will accept the following contributions for the journal: articles based on original research, reviews, special reports, opinion and analysis, brief communications, current topics, and letters.

Original research articles

Original research reports focus on substantive studies conducted on public health topics of interest to the Region of the Americas. Experimental or observational research must follow the IMRAD format (Introduction, Materials and methods, Results, and Discussion).

Language

Manuscripts are accepted in English, Portuguese or Spanish. Authors are strongly urged to write in their native language. An inadequate command of a second language can obscure the meaning of the text and is frequently at odds with the scientific precision that high-quality research articles require.

Formal names of institutions, either in texts or in the author affiliation data, should not be translated unless an officially accepted translation exists. Also, titles in references should be left in their original language.

Guidelines & research protocols

The RPSP/PAJPH follows the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, which was developed and is maintained by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), and it is listed among the journals that follow these requirements. These guidelines include ethical considerations, authorship and contributorship, peer review, conflicts of interest, privacy and confidentiality, protection of human subjects and animals, as well as editorial and publishing issues such as advertising, overlapping publications, references, and registering clinical trials.

Ethics

The RPSP/PAJPH is committed to the highest ethical standards for the conduction of research. When reporting research with human subjects, authors must indicate that they have abided by international ethical guidelines such as those set by the Declaration of Helsinki (español) and CIOMS. Authors should also abide to ethical standards for the use of animals in research.

Authors must also include the information about the ethics review committee(s) that approved a study with human subjects prior to its initiation. Studies must be approved in the country where they were conducted. If a study was deemed

exempt from ethics review, authors must provide the documentation for such exemption.

Conflict of interests

Authors must fully disclose information about any grant or subsidy to cover research costs received from a commercial or private entity, national or international organization, or research support agency. These disclosures help the reader to better understand the relationship between the authors and various commercial entities that may have an interest in the information reported in the published article.

Copyright

The RPSP/PAJPH endorses the principles of the free access model to maximize the access and benefit to scientists, scholars, and the general public throughout the world. Therefore, PAHO (as copyright holder) and the authors agree to grant free, worldwide, perpetual right of access to all users in order to copy, distribute, transmit and display the work publicly, in any digital medium, for any responsible purpose, provided that authorship is properly attributed.

Authors are solely responsible for obtaining permission to reproduce any copyrighted material contained in the manuscript as submitted. The manuscript must be accompanied by an original letter explicitly granting such permission in each case. The letter(s) should specify the exact table(s), figure(s), or text being cited and how it/they is/are being used, together with a complete bibliographic reference to the original source.

In the case of papers containing translations of quoted material, a link or copy of that text in the original language must be clearly identified and included as part of the manuscript's submission.

Dissemination

The RPSP/PAJPH is published in electronic format only on the journal's website, which enables the free access, unrestricted distribution, interoperability, and long-term archiving of all published issues.

The RPSP/PAJPH deposits a complete version of the accepted manuscript in electronic format in PAHO Institutional Repository for Information Sharing, SciELO Public Health, and other major scientific databases. Users may register

on the journal's website to receive monthly the table of contents of published articles.

Database links lead directly to full-text versions of all published articles.

Journal manuscripts are also disseminated through a mailing list and the journal's Twitter account.

GUIDELINES FOR MANUSCRIPT SUBMISSION

General criteria for manuscript acceptance

The selection of material for publication in the RPSP/PAJPH is based on the following criteria:

Suitability for the journal's subject scope;

Scientific soundness, originality, currency, and timeliness of the information;

Applicability beyond its place of origin and across the Region of the Americas;

Compliance with the standards of medical ethics governing experimentation with human and animal subjects;

Compliance with specific research reporting protocols;

Coherence of the research design and methodology;

The need to strike a balance in topical and geographical coverage.

Manuscript specifications

Manuscripts must be prepared using Microsoft Word or similar Open Office software, in double-space, single column, using 12-pt. characters in Times New Roman or Arial script.

For figures and tables, .xls (Excel), .ppt (PowerPoint) or .eps formats must be used. Figures may be in color or black and white.

Once articles are accepted for publication, authors may be asked to send figures and tables in a more clear and readable format.

Formatting requirements

The general formatting for the RPSP/PAJPH's various sections is presented as follows:

Section	Words ¹	References	Tables, figures
Original research articles	3 500 max	Upto 35	Upto 5

¹ Excluding abstract, tables, figures, and references.

Title

The manuscript's title should be clear, precise, and concise and include all the necessary information to identify the scope of the article. A good title is the first entry point to the article's content and facilitates its retrieval in databases and search engines.

If possible, titles should not exceed 15 words. Ambiguous words, jargon, and abbreviations should be avoided. Titles separated by periods or divided into parts should also be avoided.

Abstract and keywords page

The abstract is the second point of entry for an article and must enable readers to determine the article's relevance and decide whether or not they are interested in reading the entire text. Abstract words are normally included in text word indexes and can facilitate retrieval in databases and search engines.

Original research articles or systematic reviews must be accompanied by a structured abstract of up to 250 words, divided into the following sections:

- (a) Objectives;
- (b) Methods;
- (c) Results; and
- (d) Conclusions

The abstract should not include any information or conclusions that do not appear in the main text. It should be written in the third person and should not contain footnotes, unknown abbreviations, or bibliographic citations.

Body of the article

Original research articles and systematic reviews are usually organized according to the IMRAD (Introduction, Materials and methods, Results, and Discussion) format.

While subheadings may be needed throughout the body, typically the paragraph that begins the body does not need to be titled “Introduction” as this is usually eliminated during the editing process. However, the article’s objective should be clearly stated at the end of the introductory section.

The “Results and Discussion” sections may require subheadings. And “Conclusions”, which must be included at the end of the “Discussion” session, may also be identified by a subheading.

When using abbreviations, give the full term the first time an abbreviation or acronym is mentioned in the text followed by the abbreviation or acronym in parentheses. As much as possible, abbreviations should be avoided. In general, abbreviations should reflect the expanded form in the same language as that of the manuscript. Exceptions to this rule include abbreviations known internationally in another language.

Footnotes are clarifications or marginal explanations that would interrupt the natural flow of the text; therefore, their use should be kept to a minimum.

Footnotes are numbered consecutively and appear at the bottom of the page on which they are cited. Links or references to cited documents must be included in the references list.

Citations are essential to the manuscript and must be relevant and current. Citations serve to identify the original sources of the referred-to concepts, methods, and techniques resulting from earlier research, studies, and experiences. They also support facts and opinions stated by the author and provide the reader with the bibliographic information needed to consult the primary sources.

The RPSP/PAJPH follows the ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals style for references (known as "Vancouver Style"), which is based largely on an American National Standards Institute style adapted by the U.S. National Library of Medicine for its databases. Recommended formats for a variety of document types and examples are available in *Citing Medicine*, 2nd Ed and [here](#).

References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text, and identified by Arabic numerals in parentheses in text, tables, and legends.

References cited only in table or figure legends should be numbered in accordance with the sequence established by the first identification in the running text of the particular table or figure.

The referenced journal titles should be abbreviated according to the style used in the Journals Database created and maintained by the U.S. National Library of Medicine.

The list of references must be numbered consecutively and should begin on a separate sheet placed at the end of the manuscript. All electronic references should include the access date.

Original research articles and systematic reviews are usually organized according to the IMRAD (Introduction, Materials and methods, Results, and Discussion) format. The Results and Discussion sections may require subheadings. Conclusions must be included at the end of the Discussion session and may be identified as a subheading.

Tables & Figures

TABLES present information—usually numerical—in an ordered, systematic arrangement of values in rows and columns. The presentation should be easy for the reader to grasp, supplementing, without duplicating, the information in the text. Too much statistical information may also be hard to interpret. Tables should be uploaded separately from text files and left in an editable format (preferably an Excel file) and not as objects extracted from other files or embedded in Word documents. Each table should have a brief, but complete title, including place, date, and source of the information. The column headers should also be as brief as possible and indicate the unit of measure or the relative base (percentage, rate, index).

Missing information should be indicated by an ellipsis (...). If the data do not apply, the cell should be marked "NA" (not applicable). If either or both of these devices are used, their meaning should be indicated with a footnote to the table. Vertical rules (lines) should not be used in tables. There should only be three full horizontal rules: one under the title, a second under the column heads, and a third at the end of the table, above any footnotes.

Footnotes to a table should be indicated with superscript lowercase letters, in alphabetical order, in this way: a, b, c, etc. The superscript letters in the body of the table should be in sequence from top to bottom and left to right.

Authors must be sure to include “call-outs”—points of reference in the text that correspond to the data—for all of the tables in the text.

Tables or data from another published or unpublished source must be acknowledged and authors must obtain prior permission to include them in the manuscript.

When including units of measure, authors must use the International System of Units (SI), based on the metric system and organized by the International Committee for Weights and Measures (Bureau International des Poids et Mesures).

Abbreviations of units are not pluralized (for example, use 5 km, not 5 kms), nor are they followed by a period (write 10 mL, not 10mL.), except at the end of a sentence. Numbers should be grouped in sets of three to the left and to the right of the decimal point in English manuscripts (decimal comma in Spanish and Portuguese manuscripts), with each set separated by a blank space.

ANEXO 3

NORMAS PARA ENVIO DE ARTIGOS CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA

Cadernos de Saúde Pública/Reports in Public Health (CSP) publica artigos originais com elevado mérito científico, que contribuem com o estudo da saúde pública em geral e disciplinas afins. Desde janeiro de 2016, a revista adota apenas a versão on-line, em sistema de publicação continuada de artigos em periódicos indexados na base SciELO. Recomendamos aos autores a leitura atenta das instruções antes de submeterem seus artigos a CSP.

Artigo: resultado de pesquisa de natureza empírica (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações). Dentro dos diversos tipos de estudos empíricos, apresentamos dois exemplos: artigo de pesquisa etiológica na epidemiologia e artigo utilizando metodologia qualitativa;

CSP publica somente artigos inéditos e originais, e que não estejam em avaliação em nenhum outro periódico simultaneamente. Os autores devem declarar essas condições no processo de submissão. Caso seja identificada a publicação ou submissão simultânea em outro periódico o artigo será desconsiderado. A submissão simultânea de um artigo científico a mais de um periódico constitui grave falta de ética do autor.

- Não há taxas para submissão e avaliação de artigos.
- Serão aceitas contribuições em Português, Inglês ou Espanhol.
- Notas de rodapé, de fim de página e anexos não serão aceitos.
- A contagem de palavras inclui somente o corpo do texto e as referências bibliográficas.
- Todos os autores dos artigos aceitos para publicação serão automaticamente inseridos no banco de consultores de CSP, se comprometendo, portanto, a ficar à disposição para avaliarem artigos submetidos nos temas referentes ao artigo publicado.

FONTES DE FINANCIAMENTO

- Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo.
- Fornecedores de materiais ou equipamentos, gratuitos ou com descontos, também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo a origem (cidade, estado e país).
- No caso de estudos realizados sem recursos financeiros institucionais e/ou privados, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

CONFLITO DE INTERESSES

- Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

COLABORADORES

- Devem ser especificadas quais foram as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo.
- Lembramos que os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do ICMJE, que determina o seguinte: o reconhecimento da autoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada; 4. Ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra. Essas quatro condições devem ser integralmente atendidas.
- Os autores mantém o direito autoral da obra, concedendo à publicação Cadernos de Saúde Pública, o direito de primeira publicação.

AGRADECIMENTOS

- Possíveis menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os critérios para serem coautores.

REFERÊNCIAS

- As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos (p. ex.: Silva 1). As referências citadas somente em tabelas e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto. As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos (Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos). Não serão aceitas as referências em nota de rodapé ou fim de página.
- Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).
- No caso de usar algum software de gerenciamento de referências bibliográficas (p. ex.: EndNote), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.

NOMENCLATURA

- Devem ser observadas as regras de nomenclatura zoológica e botânica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

ÉTICA EM PESQUISAS ENVOLVENDO SERES HUMANOS

- A publicação de artigos que trazem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos está condicionada ao cumprimento dos princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 e 2008), da Associação Médica Mundial.
- Além disso, deve ser observado o atendimento a legislações específicas (quando houver) do país no qual a pesquisa foi realizada.
- Artigos que apresentem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos deverão conter uma clara afirmação deste cumprimento (tal afirmação deverá constituir o último parágrafo da seção Métodos do artigo).
- Após a aceitação do trabalho para publicação, todos os autores deverão assinar um formulário, a ser fornecido pela Secretaria Editorial de CSP, indicando o cumprimento integral de princípios éticos e legislações específicas.

- O Conselho Editorial de CSP se reserva o direito de solicitar informações adicionais sobre os procedimentos éticos executados na pesquisa.

ENVIO DO ARTIGO

- A submissão on-line é feita na área restrita de gerenciamento de artigos <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/index.php>. O autor deve acessar a "Central de Autor" e selecionar o link "Submeta um novo artigo".
- A primeira etapa do processo de submissão consiste na verificação às normas de publicação de CSP. O artigo somente será avaliado pela Secretaria Editorial de CSP se cumprir todas as normas de publicação.
- Na segunda etapa são inseridos os dados referentes ao artigo: título, título resumido, área de concentração, palavras-chave, informações sobre financiamento e conflito de interesses, resumos e agradecimentos, quando necessário. Se desejar, o autor pode sugerir potenciais consultores (nome, e-mail e instituição) que ele julgue capaz de avaliar o artigo.
- O título completo (no idioma original do artigo) deve ser conciso e informativo, e conter, no máximo, 150 caracteres com espaços.
- O título resumido poderá ter máximo de 70 caracteres com espaços.
- As palavras-chave (mínimo de 3 e máximo de 5 no idioma original do artigo) devem constar na base da Biblioteca Virtual em Saúde BVS.
- Resumo. Com exceção das contribuições enviadas às seções Resenha, Cartas ou Perspectivas, todos os artigos submetidos deverão ter resumo no idioma original do artigo, podendo ter no máximo 1.700 caracteres com espaço. Visando ampliar o alcance dos artigos publicados, CSP publica os resumos nos idiomas português, inglês e espanhol. No intuito de garantir um padrão de qualidade do trabalho, oferecemos gratuitamente a tradução do resumo para os idiomas a serem publicados. Não se aceitam equações e caracteres especiais (por ex: letras gregas, símbolos) no resumo.
- Como o resumo do artigo alcança maior visibilidade e distribuição do que o artigo em si, indicamos a leitura atenta da recomendação específica para sua elaboração. (leia mais)
- Agradecimentos. Possíveis agradecimentos às instituições e/ou pessoas poderão ter no máximo 500 caracteres com espaço.

- Na terceira etapa são incluídos o(s) nome(s) do(s) autor(es) do artigo, respectiva(s) instituição(ões) por extenso, com endereço completo, telefone e e-mail, bem como a colaboração de cada um. O autor que cadastrar o artigo automaticamente será incluído como autor de artigo. A ordem dos nomes dos autores deve ser a mesma da publicação.
- Na quarta etapa é feita a transferência do arquivo com o corpo do texto e as referências.
- O arquivo com o texto do artigo deve estar nos formatos DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open DocumentText) e não deve ultrapassar 1MB.
- O texto deve ser apresentado em espaço 1,5cm, fonte Times New Roman, tamanho 12.
- O arquivo com o texto deve conter somente o corpo do artigo e as referências bibliográficas. Os seguintes itens deverão ser inseridos em campos à parte durante o processo de submissão: resumos; nome(s) do(s) autor(es), afiliação ou qualquer outra informação que identifique o(s) autor(es); agradecimentos e colaborações; ilustrações (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).
- Na quinta etapa são transferidos os arquivos das ilustrações do artigo (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas), quando necessário. Cada ilustração deve ser enviada em arquivo separado clicando em "Transferir".
- Ilustrações. O número de ilustrações deve ser mantido ao mínimo, conforme especificado no item 1 (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).
- Os autores deverão arcar com os custos referentes ao material ilustrativo que ultrapasse esse limite.
 - Os autores devem obter autorização, por escrito, dos detentores dos direitos de reprodução de ilustrações que já tenham sido publicadas anteriormente.
 - Tabelas. As tabelas podem ter até 17cm de largura, considerando fonte de tamanho 9. Devem ser submetidas em arquivo de texto: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text). As tabelas devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e devem ser citadas no corpo do mesmo. Cada dado na tabela deve ser inserido em uma célula separadamente, e dividida em linhas e colunas.
 - Figuras. Os seguintes tipos de figuras serão aceitos por CSP: Mapas, Gráficos, Imagens de Satélite, Fotografias e Organogramas, e Fluxogramas.

- Os mapas devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsulated PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics). Nota: os mapas gerados originalmente em formato de imagem e depois exportados para o formato vetorial não serão aceitos.
- Os gráficos devem ser submetidos em formato vetorial e serão aceitos nos seguintes tipos de arquivo: XLS (Microsoft Excel), ODS (Open Document Spreadsheet), WMF (Windows Meta File), EPS (Encapsulated PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).
- As imagens de satélite e fotografias devem ser submetidas nos seguintes tipos de arquivo: TIFF (TaggedImage File Format) ou BMP (Bitmap). A resolução mínima deve ser de 300dpi (pontos por polegada), com tamanho mínimo de 17,5cm de largura. O tamanho limite do arquivo deve ser de 10Mb.
- Os organogramas e fluxogramas devem ser submetidos em arquivo de texto ou em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format), ODT (Open DocumentText), WMF (Windows Meta File), EPS (Encapsulated PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).
- As figuras devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e devem ser citadas no corpo do mesmo.
- Títulos e legendas de figuras devem ser apresentados em arquivo de texto separado dos arquivos das figuras.
- Formato vetorial. O desenho vetorial é originado a partir de descrições geométricas de formas e normalmente é composto por curvas, elipses, polígonos, texto, entre outros elementos, isto é, utilizam vetores matemáticos para sua descrição.
- Finalização da submissão. Ao concluir o processo de transferência de todos os arquivos, clique em "Finalizar Submissão".
- Confirmação da submissão. Após a finalização da submissão o autor receberá uma mensagem por e-mail confirmando o recebimento do artigo pelos CSP. Caso não receba o e-mail de confirmação dentro de 24 horas, entre em contato com a secretaria editorial de CSP por meio do e-mail: csp-artistos@ensp.fiocruz.br.