

Neurotoxoplasmose em pacientes portadores de imunodeficiência humana: revisão bibliográfica

Neurotoxoplasmosis in patients with human immunodeficiency: bibliographic review

Neurotoxoplasmosis en pacientes con inmunodeficiencia humana: revisión bibliográfica

Recebido: 14/05/2023 | Revisado: 27/05/2023 | Aceitado: 28/05/2023 | Publicado: 01/06/2023

Rebeca Aismiley Beserra Peixoto

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2613-5950>

Faculdade Estácio de Juazeiro, Brasil

E-mail: rebecamilley@gmail.com

Américo Mota

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0477-8330>

Faculdade Estácio de Juazeiro, Brasil

E-mail: americomota@gmail.com

Aquino Santana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8887-9264>

Faculdade Estácio de Juazeiro, Brasil

E-mail: aquino_muf@yahoo.com.br

Rafael Valois

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7871-4175>

Faculdade Estácio de Juazeiro, Brasil

E-mail: rafaelvalois@yahoo.com.br

Resumo

A toxoplasmose é a causa mais frequente de lesão cerebral com efeito de massa no sistema nervoso central (SNC) em pacientes imunocomprometidos. O quadro clínico é caracterizado por sintomas compatíveis com uma encefalite, que é resultante de um processo de reativação da infecção crônica pelo protozoário *Toxoplasma gondii*. Esse estudo em questão trata-se de uma revisão de literatura simples, realizada entre os meses de março e abril de 2023, a partir de pesquisa em base de dados: US National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google Scholar. As palavras-chave utilizadas para a busca foram: "Neurotoxoplasmose HIV" e "Toxoplasmose cerebral HIV". Dessa forma, foram filtrados os artigos de acordo com as principais informações acerca da patologia descrita, com o propósito de suprir informações relacionadas com o tema e que foram discutidos nas seguintes sessões: a) Epidemiologia; b) Manifestações clínicas; c) Diagnóstico; d) Tratamento. Conclui-se que no decorrer do tempo houve uma redução expressiva na incidência de casos de neurotoxoplasmose no nosso país. Todavia, essa doença conserva-se como relevante causadora de morbidade e mortalidade em pessoas com imunodeficiência humana, fazendo-se necessário reconhecer, diagnosticar e tratar tal patogenia de maneira efetiva, uma vez que o período existente entre o diagnóstico e o início do tratamento é decisivo na morbimortalidade.

Palavras-chave: Toxoplasmose cerebral; Lesões encefálicas; Encefalite infecciosa.

Abstract

Toxoplasmosis is the most frequent cause of brain damage with mass effect on the central nervous system (CNS) in immunocompromised patients. The clinical picture is characterized by symptoms compatible with encephalitis, which is the result of a process of reactivation of the chronic infection by the protozoan *Toxoplasma gondii*. This study in question is a simple literature review, carried out between March and April 2023, based on a database search: US National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Google Scholar. The keywords used for the search were: "Neurotoxoplasmosis HIV" and "Cerebral toxoplasmosis HIV". Thus, the articles were filtered according to the main information about the pathology described, with the purpose of supplying information related to the theme and which were discussed in the following sessions: a) Epidemiology; b) Clinical manifestations; c) Diagnosis; d) Treatment. It is concluded that over time, there was a significant reduction in the incidence of cases of neurotoxoplasmosis in our country. The disease remains a relevant cause of morbidity and mortality in people with human immunodeficiency, making it necessary to recognize, diagnose and treat this pathogenesis effectively, since the period between diagnosis and initiation of treatment is decisive in morbidity and mortality.

Keywords: Toxoplasmosis cerebral; Brain injuries; Infectious encephalitis.

Resumen

La toxoplasmosis es la causa más frecuente de daño cerebral con efecto de masa en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes inmunocomprometidos. El cuadro clínico se caracteriza por síntomas compatibles con encefalitis, que es el resultado de un proceso de reactivación de la infección crónica por el protozoo *Toxoplasma gondii*. Este estudio en cuestión es una revisión bibliográfica simple, realizada entre marzo y abril de 2023, basada en una búsqueda en las bases de datos: Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. (PubMed), Scientific Electronic Library Online (Scielo) y Google Scholar. Las palabras clave utilizadas para la búsqueda fueron: "Neurotoxoplasmosis HIV" y "Toxoplasmosis cerebral HIV". Así, los artículos fueron filtrados de acuerdo con las principales informaciones sobre la patología descrita, con el fin de suplir informaciones relacionadas con el tema y que fueron discutidas en las siguientes sesiones: a) Epidemiología; b) Manifestaciones clínicas; c) Diagnóstico; d) Tratamiento. Se concluye que con el tiempo hubo una reducción significativa en la incidencia de casos de neurotoxoplasmosis en nuestro país. La enfermedad sigue siendo una causa relevante de morbilidad en personas con inmunodeficiencia humana, por lo que es necesario reconocer, diagnosticar y tratar eficazmente esta patología, ya que el periodo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento es determinante en la morbilidad.

Palabras clave: Toxoplasmosis cerebral; Lesiones encefálicas; Encefalitis infecciosa.

1. Introdução

Infecção pelo vírus da HIV e sua manifestação clínica em estágio avançado, ou (AIDS), ainda são considerados um problema de saúde pública de grande relevância, devido ao seu caráter pandêmico e à sua transcendência (Gouvêa & Silva, et al., 2019).

A contaminação pela AIDS desde sua detecção em 1981 é uma pandemia global. Existem publicações de artigos com análises de casos em todos os países do mundo. O vírus da HIV induz um processo crônico e progressivo com um enorme espectro de manifestações e complicações, desde infecção primária até infecções oportunistas, tumores e caquexia (Cordovés Molina, et al., 2015).

Com base em dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que até o fim de 2019 havia 37,9 milhões de pessoas vivendo com o HIV em todo o mundo. Ademais, verificou-se 1,5 milhão milhões de novas infecções até o fim de 2021 (Unaid, 2022). Com relação ao impacto mundial das doenças oportunistas nessas pessoas por ela acometidas, elas foram responsáveis por um total de 40,1 milhões de mortes desde o início da epidemia (1983) até o fim do ano de 2021 (Unaid, 2022).

Algumas doenças oportunistas podem acometer os indivíduos com AIDS, dentre elas, as neurológicas se sobressaem, tendo em vista que aproximadamente 50% dos enfermos pela AIDS, em algum momento de sua evolução, apresentam complicações neurológicas, entre elas a neurotoxoplasmose, que é a infecção oportunista neurológica mais frequente, sendo um indicador de AIDS em cerca 5% dos pacientes (Fernández, 2007).

Toxoplasmose ainda é a causa mais frequente de lesão cerebral em pacientes imunocomprometidos. O quadro clínico é caracterizado por sintomas compatíveis com uma encefalite, que é resultante de um processo de reativação do quadro infeccioso crônico por *Toxoplasma gondii*. Em detrimento da imunossupressão, oriunda do processo fisiopatológico da AIDS, tais pacientes são ineficientes no domínio da replicação e diferenciação desse parasita, conseqüentemente levando, na maioria das vezes, a reativação da toxoplasmose. Apesar de que uma pequena parcela dos episódios também possa ser resultante de uma obtenção de forma aguda e desencadear manifestações neurológicas desta enfermidade (De Melo, et al., 2020).

A toxoplasmose do SNC (Sistema Nervoso Central) está associada a diversas manifestações clínicas, que dependem da localização e extensão da lesão, muitas vezes manifestando-se como encefalite difusa, meningoencefalite ou, mais frequentemente, como uma massa afetando a lesão tumoral. Disfunção motora causada por hemiparesia é devido à fraqueza muscular, controle motor, equilíbrio, sensorial déficit e anormalidades do tônus postural (Gouvêa & Silva, et al., 2019).

Nesta perspectiva, deve-se enfatizar que a compreensão da neurotoxoplasmose em pessoas com HIV/Aids representa um importante instrumento para sua abordagem no campo da saúde. Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar o quadro da neurotoxoplasmose em portadores de HIV.

2. Metodologia

O estudo em questão trata-se de uma revisão de literatura narrativa, realizada entre os meses de março e abril de 2023, a partir de pesquisa em base de dados: US National Library of Medicine (PubMed), Scientific Eletronic Library Online (Scielo) e Google Scholar. As palavras-chave utilizadas para a busca foram: "Neurotoxoplasmose HIV" e "Toxoplasmose cerebral HIV". Dessa forma, foram filtrados os artigos de acordo com as principais informações acerca da patologia descrita, com o propósito de suprir informações relacionadas com o tema e que foram discutidos nas seguintes sessões: a) Epidemiologia; b) Manifestações clínicas; c) Diagnóstico; d) Tratamento, além da inclusão de artigos datados nos anos de 1992-2023, nos idiomas português, inglês e espanhol. Os fatores de exclusão foram os estudos fora do filtro de data e que não atendiam aos idiomas relatados.

A revisão da literatura nos permite analisar trabalhos já publicados e a partir desses e de sua depuração, evitar dados equivocados, dúbios, e erros em publicações. Sendo assim filtrados cada vez mais e trazendo contribuições certamente mais confiantes para a comunidade acadêmica (Galvão & Ricarte, 2020).

3. Discussão

Embora tenha ocorrido uma evidente diminuição na relação entre o número de casos de enfermidade ou de morte e o número de habitantes em dado lugar e momento por Toxoplasmose, em pacientes HIV/AIDS, em países que tenham amplo acesso à TARV (Terapia Antirretroviral), as ocorrências de infecção pelo *T.gondii* ainda são considerados um reflexo de um mal prognóstico na história natural do HIV (Ford, et al., 2015).

O protozoário *T. gondii*, agente etiológico da neurotoxoplasmose, caracteriza-se por ser capaz de provocar infecção no SNC de forma congênita ou adquirida. Esse parasita apresenta alta disseminação no Brasil. Pesquisas apontam que a prevalência desse protozoário na população brasileira é de aproximadamente 80%. Em pacientes com HIV, a confirmação para *T. gondii* atinge cerca de 84% dos casos (Martins, et al., 2015).

O percentual de indivíduos, com HIV, acometidos pelo protozoário *T. gondii*, dentre os mais variados climas e condições sociais, varia de 20 a 83% da população mundial, sendo considerado o protozoário mais difundido entre a população humana e animal (Ferreira, et al., 2010).

Com base em estudos realizados, observou-se que em grande parte dos casos, cerca de 50-70%, a toxoplasmose cerebral só é descoberta depois do diagnóstico de HIV. Foi constatado que 20-25% dos portadores dessa patologia vão a óbito, e aproximadamente metade dos pacientes ficam com sequelas neurológicas (Solano Remírez, et al., 2005).

O quadro clínico da neurotoxoplasmose, caracteriza-se por alterações do sensório, letargia e coma. Disfunções focais incluem convulsões, hemiparesia, tremor cerebelar, paralisia dos nervos cranianos, diplopia e cefaléia. A queixa de febre costuma ser relatada de forma corriqueira, cerca de metade dos pacientes (Barsotti & Moraes, 2005). Edema cerebral, vasculite e hemorragia, que podem atuar simultaneamente a infecção ativa, colaboram para o desenvolvimento patológico (Pereira, 2006).

Dessa forma, existem diversos indícios de manifestações clínicas para o quadro de neurotoxoplasmose, sendo apontado a utilização da correlação da sintomatologia com os achados radiológicos como a melhor opção de análise. A característica essencial na observação da tomografia computadorizada que evidencia a toxoplasmose cerebral é o surgimento de lesões de baixa densidade, que aumentam com contraste intravenoso e são cercadas por edema (De Melo, et al., 2020).

A infecção pelo *T. gondii* apresenta-se em dois estágios: agudo (recém-adquirida ou primo-infecção) e crônico (latente). A forma aguda em pessoas com HIV, incluindo adultos, gestantes e crianças, é oligossintomática, autolimitada, passando despercebida, ou cursa com linfadenopatia cervical, occipital ou submandibular, febre, mialgia, exantema eventual, raramente necessitando de terapia diferenciada. Com menor frequência ocorrem toxoplasmose ocular, persistência de linfadenopatia intermitente, evolução grave disseminada ou forma similar à mononucleose (Pereira, 2006).

A princípio, o diagnóstico da toxoplasmose é obtido por meio da sorologia, que aponta os níveis de anticorpos

específicos produzidos em resposta ao *T. gondii*, apresentando elevados índices durante meses e até anos. No entanto, as análises disponíveis mostram apenas que hospedeiro, em algum momento da sua vida, teve contato com o protozoário e não definem a existência de protozoários viáveis à infecção. Desse modo, indica-se que associado ao exame sorológico outros métodos de diagnóstico sejam utilizados, tais como, a biópsia, que permite a constatação de taquizoítos, indicando a infecção ativa ou de cistos teciduais, esses são as formas encontradas na infecção latente, Uma vez que no diagnóstico da neurotoxoplasmose, análise por biópsias não é recomendada em primeira instância, especialmente em pacientes imunocompetentes como em portadores da AIDS, as manifestações clínicas e principalmente os achados em imagiologia médica específicos como a Tomografia Computadorizada (TC) e a Ressonância Magnética (RM) do crânio, constituem a melhor forma de diagnóstico. Sendo a biópsia indicada apenas à pacientes com lesões inconclusivas no diagnóstico por imagem, tais como, nos casos de lesões únicas confirmadas pela RM e quando não há melhora clínica e radiológica após 14 dias de tratamento (Campina & Queiroz-Fernandes, 2018).

Dentre as técnicas de neuroimagem, que possuem valor diagnóstico, as mais utilizadas são a tomografia axial computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM). A TC mostra lesões únicas ou múltiplas, arredondadas, hipodensas, com edema, efeito de massa; costuma captar o contraste em forma de anel e lesões localizadas preferencialmente nos gânglios da base e nos hemisférios cerebrais; ocasionalmente aparecem calcificações e hemorragias. Já a RM que é mais sensível, geralmente demonstra a existência de um maior número de lesões, embora seja possível que apareça apenas uma e mimetize um tumor cerebral metastático ou abscessos. No entanto, dada o indício de uma TC normal, e ainda mais se tiver sido realizada com a técnica de duplo contraste, é muito raro que a RM apresente alterações que sugiram o diagnóstico de toxoplasmose cerebral (Suárez-Rivero & Belaunde-Clausell, 2021).

O tratamento é feito com base na combinação entre pirimetamina, sulfadiazina e ácido fólico. A pirimetamina e a sulfadiazina têm ação no metabolismo de ácido fólico, desempenhando respectivamente: a inibição da de-hidrofolato redutase, que gera ação no DNA do parasito e do ser humano; e atuação apenas no metabolismo do ácido fólico do parasita de forma competitiva. Já o ácido fólico, é utilizado para evitar o desenvolvimento de anemia megaloblástica pelos pacientes. (Nóbrega, 1991).

Ademais, a combinação do esquema supracitado a corticosteroides é indicada para enfermos que apresentem efeito de massa, associado ou não, de edema cerebral difuso, casos com risco iminente de herniação (De Melo, et al., 2020).

O tratamento do toxoplasma, uma vez realizado de forma adequada, possui resultado positivo estimado entre 80-90% dos infectados, no entanto sequelas neurológicas são constatadas entre 30-40% dos casos. Na maior parte das situações, observa-se melhoramento do quadro clínico até o sétimo dia de tratamento e melhora radiológica até o décimo quarto dia de tratamento. Nessa perspectiva, a terapia comumente dura em torno de 6 semanas, esses medicamentos funcionam de forma sinérgica inibindo a proliferação e sobrevivência do parasita através do encerramento do ciclo metabólico do folheto, necessário para síntese do DNA parasitário. Associado a isso, outras abordagens, tais como, como o sulfametoxazol trimetoprim (TMP-SMX) e a clindamicina associada a pirimetamina (PC) podem ser utilizados para pacientes que não se toleram o PS ou quando o mesmo está indisponível (Ferreira Filho, et al., 2022).

4. Considerações Finais

Nesse sentido, observa-se que ao passar do tempo, houve uma redução expressiva na incidência de casos de neurotoxoplasmose no nosso país. Todavia, essa doença conserva-se como relevante causadora de morbidade e mortalidade em pessoas com imunodeficiência humana, fazendo-se necessário reconhecer, diagnosticar e tratar tal patogenia de maneira efetiva, uma vez que o período existente entre o diagnóstico e o início do tratamento é decisivo na morbimortalidade.

Por fim, acreditamos que os esforços científicos dos próximos trabalhos acerca desse tema devem continuar na busca

de novos estudos que avaliem os critérios diagnósticos da toxoplasmose cerebral em pessoas portadoras de AIDS. A tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética de encéfalo são de grande auxílio diagnóstico, principalmente por serem métodos não invasivos. No entanto, o desenvolvimento de novas técnicas e critérios de diagnóstico é imprescindível para a exclusão de outras doenças do SNC.

Referências

- Araujo, I. R., Ferreira, A. C. G., Vento, D. A., & Guimarães, V. A. (2019). Déficit motores e preditores de perda de mobilidade ao final da internação em indivíduos com neurotoxoplasmose. *Fisioterapia e Pesquisa*, 26, 360-365.
- Barsotti, V., & Moraes, A. T. (2005). Neurotoxoplasmose como primeira manifestação da síndrome de imunodeficiência adquirida. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, 7(2), 20-22.
- Brant, W. E., Helms, C. A., Brant, W. E., & Helms, C. A. (2008). Fundamentos de radiología diagnóstica. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
- Campina, M. T., & Queiroz-Fernandes, G. M. D. (2018). Neurotoxoplasmose em pacientes imunocomprometidos e a relevância do diagnóstico por imagem. *Rev. Salusvita (Online)*, 421-435.
- Cordovés Molina, K., Zaldívar Pérez, L. M., Camejo González, N., Ricardo Bermúdez, L., & Cruz Rivas, E. (2015). Neurotoxoplasmosis diagnosticada por tomografía axial computarizada en un paciente con sida. *Correo Científico Médico*, 19(1), 173-179.
- Da Infecção, T. P. M. (2013). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos.
- De Carvalho Silva, V. L. L., Silva, L., dos Santos, T. S., Tavares, C. M., dos Anjos, E. A., de Carvalho Tavares, D. L., & Lessa, L. O. (2016). Perfil epidemiológico dos co-infectados pela neurotoxoplasmose em portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida. *Revista Portal: Saúde e Sociedade*, 1(3), 242-257.
- De Melo, L. M. C., Paulista, M. T., & Sánchez, T. E. G. (2020). Neurotoxoplasmose em pacientes portadores de Imunodeficiência Humana e suas sequelas: Uma revisão narrativa. *Brazilian Journal of Development*, 6(10), 81527-81538.
- Dubey, J. P., Peters, D., & Brown, C. (1992). An unidentified Toxoplasma-like tissue cyst-forming coccidium in a cat (*Felis catus*). *Parasitology research*, 78, 39-42.
- Fernández, J. A. B. (2007). Neurotoxoplasmosis en enfermos con VIH/sida: Revisión bibliográfica. *Medicina*, 12(3), 251-258.
- Ferreira, I. M., de Mattos, C. C. B., Ferreira, A. I. C., Frederico, F. B., Junior, G. C. A., de Matos, L. C., & Pereira-Chioccola, V. L. (2010). Genotipagem de isolados de *Toxoplasma gondii* provenientes de pacientes com toxoplasmose ocular residentes em Sao Jose do Rio Preto, SP. *Revista Saúde-UNG-Ser*, 4(1 Esp), 68.
- Ferreira Filho, V. E., Mourão, M. A. O., Hissi, P. A., Bittencourt, L. A., Caçador, A. A., Soares, B. M., ... & Galhardo, M. E. G. (2022). Neurotoxoplasmose em portadores de síndrome da imunodeficiência humana: revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, 17, e11104-e11104.
- Ford, N., Shubber, Z., Meintjes, G., Grinsztejn, B., Eholie, S., Mills, E. J., ... & Doherty, M. (2015). Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *The lancet HIV*, 2(10), e438-e444.
- Galvão, M. C. B., & Ricarte, I. L. M. (2019). Revisão sistemática da literatura: conceituação, produção e publicação. *Logeion: Filosofia da informação*, 6(1), 57-73.
- Gouvêa-e-Silva, L. F., Lima, C. N. S. D., Fernandes, K. T. L., Takanashi, S. Y. L., & Xavier, M. B. (2019). Quality of life and handgrip strength of HIV patients diagnosed with neurotoxoplasmosis. *Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano*, 21.
- Innes, E. A. (2010). A brief history and overview of *Toxoplasma gondii*. *Zoonoses and public health*, 57(1), 1-7.
- Martins, J. C. M., Cruzeiro, M. M., & Pires, L. A. (2015). Neurotoxoplasmose e neurocisticercose em paciente com AIDS: relato de caso. *Revista Neurociências*, 23(3), 443-450.
- Montoya, J. G. (2002). Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *The Journal of infectious diseases*, 185(Supplement_1), S73-S82.
- Nóbrega, J. P. S. (1991). Tratamento da neurotoxoplasmose com a associação sulfametoxazol-trimetoprim relato de 10 casos. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 49, 279-284.
- Pereira, I. A. E. (2006). Análise das apresentações clínicas da neurotoxoplasmose na era pós-HAART, correlacionadas com o grau de imunossupressão e ao uso ou não de profilaxia primária em pacientes HIV/AIDS ambulatoriais (Master's thesis).
- Suárez-Rivero, B., Belaunde-Clausell, A., Cardoso-García, D., & Piloto-Cruz, A. (2021). La clínica en el diagnóstico de la neurotoxoplasmosis. *Revista Médica Electrónica*, 43(6), 1738-1746.
- Solano Remírez, M., Oliván Ballabriga, A. S., da Costa Rodríguez, G. M., Álvarez Frías, M. T., & González Arencibia, C. (2005, August). Insuficiencia renal por sulfadiazina en paciente VIH con toxoplasmosis cerebral. In *Anales de Medicina Interna (Vol. 22, No. 8, pp. 395-396)*. Arán Ediciones, SL.
- UNAIDS. Programa Conjuntodas Nações Unidas sobre HIV/AIDS. Disponível em: < <https://unaids.org.br/estatisticas/>>. Acesso em: 01 de março 2023.