

# TOXOPLASMOSE CEREBRAL: PREVALÊNCIA, FATORES PREDISPONENTES, IMUNOLÓGICOS E EVOLUÇÃO

MENDOZA, M. D. R.\*  
SASSI, M. G. M.\*\*  
SASSI, R. A. M.\*\*\*  
SILVEIRA, J.\*\*\*  
SILVA, C. M.\*\*\*  
GONZAGA, M. R.\*\*\*  
MARTINEZ, A. M. B.\*\*\*\*

## RESUMO

**Introdução:** A toxoplasmose cerebral (CT) é uma das infecções oportunistas nos pacientes HIV+. Em 1996, foi introduzida a terapia de alta potência (HAART), aumentando a sobrevida e diminuindo as infecções oportunistas.

**Objetivos:** O objetivo deste trabalho foi determinar a prevalência da toxoplasmose cerebral e os fatores clínicos, epidemiológicos e imunológicos a ela associados e avaliar a evolução após o seu diagnóstico.

**Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo de todos os casos de toxoplasmose cerebral diagnosticados no Hospital Universitário (HU), durante o período de janeiro de 1996 a dezembro de 1999.

**Resultados:** 496 pacientes HIV+ foram tratados nesse período. Vinte e oito deles (5,64%) tiveram diagnóstico CT. Em 11 deles, a CT foi a primeira manifestação da infecção por HIV. Entre os 17 pacientes que tinham um diagnóstico prévio, 11 faziam uso irregular da profilaxia primária. A média de linfócitos CD4+ foi de  $65 \pm 57,48$  (7-224).

Seis pacientes apresentaram recaídas por não aderir à profilaxia secundária. Ao final do estudo (31/12/99), 19 pacientes estavam vivos, 7 tinham evoluído ao óbito e dois não retornaram ao serviço. A probabilidade mediana de sobrevida foi de 616 dias.

**Conclusões:** A prevalência da CT nos pacientes HIV+ é de 5,64%. Programas de adesão ao tratamento e o diagnóstico precoce da infecção por HIV podem reduzir sua prevalência.

**PALAVRAS-CHAVES:** Toxoplasmose cerebral 2) AIDS 3) Inibidores da protease

## ABSTRACT

**Introduction:** Cerebral toxoplasmosis (CT) is one of the most frequent opportunistic infections in HIV+ patients. In 1996, highly active antiretroviral treatment was introduced in the therapeutic, increasing the survival and

---

\* Médica – FURG.

\*\* Professor do Dep. Materno-Infantil – FURG.

\*\*\* Professores do Dep. de Medicina Interna – FURG.

\*\*\*\* Professor do Dep. Patologia – FURG.

diminishing the opportunistic infections.

**Objectives:** The aim of the study was to assess the prevalence of cerebral toxoplasmosis and its clinical, epidemiological and immune related factors, as well as to evaluate the evolution after diagnosis.

**Methods:** The study design was a retrospective analysis of all cases of cerebral toxoplasmosis at FURG Hospital, from January 1996 to December 1999.

**Results:** 496 patients were seen during the period. Twenty eight of them (5,64%) were diagnosed as CT. In eleven of them, this disease was the first manifestation of the HIV infection. Among the 17 patients that have had HIV diagnosis previously, eleven had irregular use of primary prophylaxis. The mean of CD4+ lymphocyte was 67,65  $\pm$ 57,48 (7-224). Six patients had relapse because of no adherence to secondary prophylaxis. At December, 31<sup>th</sup> 1999, nineteen patients were alive, seven died and two didn't follow appointment. The median survival probability was 616 days.

**Conclusion:** Prevalence of CT in HIV+ patients is 5,64%. Therapeutic adherence programs and early diagnosis of HIV infection can decrease the prevalence.

**KEYWORDS:** 1) Cerebral toxoplasmosis 2) AIDS 3) Protease inhibitors.

## 1 – INTRODUÇÃO

As infecções oportunistas são a principal causa de morbidade e mortalidade entre as pessoas infectadas pelo HIV, reduzindo a qualidade de vida e aumentando consideravelmente os custos com tratamento<sup>1,7</sup>. O risco de infecções oportunistas aumenta de forma marcante quando a contagem de linfócitos T CD4+ é < 200 céls/ $\mu$ L.<sup>2,6,14</sup>

A toxoplasmose cerebral é uma das infecções oportunistas mais freqüentes nos pacientes HIV+, sendo a principal causa de manifestações neurológicas focais. A infecção crônica (latente) é o termo usado para a persistência assintomática do *Toxoplasma gondii* na forma de cisto. A reativação dos cistos no sistema nervoso central com resultante toxoplasmose cerebral ocorre quase exclusivamente em pacientes severamente imunocomprometidos<sup>3,6,16,17</sup>, isto é, com contagem de linfócitos CD4 <100 céls/ $\mu$ L.

Desde o início da epidemia da AIDS, muito progresso tem sido alcançado, com a melhora da duração e qualidade de vida dos indivíduos infectados. O pronto reconhecimento e tratamento das infecções oportunistas, o uso de quimioprofilaxias e, mais recentemente, a introdução dos anti-retrovirais de alta potência, que reduziram a incidência de infecções oportunistas e de internações hospitalares, retardaram a progressão da doença, o que aumentou substancialmente a sobrevida destes pacientes.<sup>2,4,5,9,10,12,14</sup>

Este estudo tem como objetivo determinar a prevalência de toxoplasmose cerebral na era dos anti-retrovirais de alta potência; determinar os fatores predisponentes clínicos e imunológicos e a evolução

após o diagnóstico, nos pacientes HIV+ acompanhados no Hospital Universitário - FURG, no período de 1/1/96 a 31/12/99.

## **2 – MATERIAL E MÉTODOS**

Foi realizada uma análise retrospectiva dos casos de toxoplasmose cerebral (TC) nos pacientes HIV+ atendidos no Hospital Universitário – FURG, no período de 1/96 a 12/99. A população consistia de 496 pacientes.

Para o diagnóstico de toxoplasmose cerebral nos pacientes infectados pelo HIV considerou-se:

1. A sorologia positiva para o HIV (Elisa e Imunofluorescência Indireta confirmatória);
2. Sinais e sintomas neurológicos focais ou de hipertensão intracraniana;
3. Tomografia computadorizada cerebral com demonstração de área hipodensa com impregnação anelar de contraste e edema cerebral;
4. Resposta ao tratamento para toxoplasmose.

## **3 – ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Foi realizada a distribuição de frequência para as variáveis sexo, fator de risco para o HIV, sorologia para toxoplasmose (IgG), infecção oportunista prévia, toxoplasmose cerebral inaugural, uso de anti-retrovirais, profilaxia, recidiva de toxoplasmose, e condição do paciente em 31/12/99 (vivo, morto ou não-retorno ao serviço). Para análise das variáveis sexo versus CD4 e idade versus sexo foi utilizado o teste de Mann-Whitney (teste não-paramétrico para efetivos inferiores a 30). A probabilidade de sobrevida após o diagnóstico de toxoplasmose cerebral foi estimado pelo método de Kaplan-Meier.

## **4 – RESULTADOS**

No período de 1/96 a 12/99 foram atendidos 496 pacientes HIV+. Vinte e oito pacientes tiveram diagnóstico de toxoplasmose cerebral. Dezoito pacientes (64,29%) eram do sexo masculino e 10 (35,71%) do sexo feminino (figura 1). A média de idade foi de 34,81 anos (20,04-62,34) e mediana de 31,88 anos, não apresentando diferença significativa entre os dois sexos ( $p = 0,17$ ) (figura 2). Nove pacientes (32,14%) eram usuários de drogas endovenosas e 19 (67,86%) haviam se contaminado através do ato sexual.

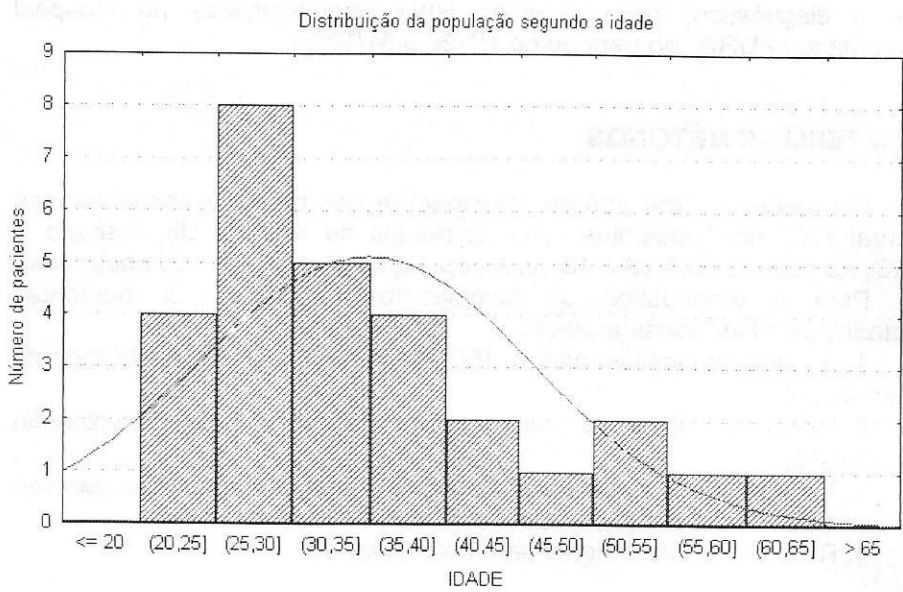


FIGURA 1

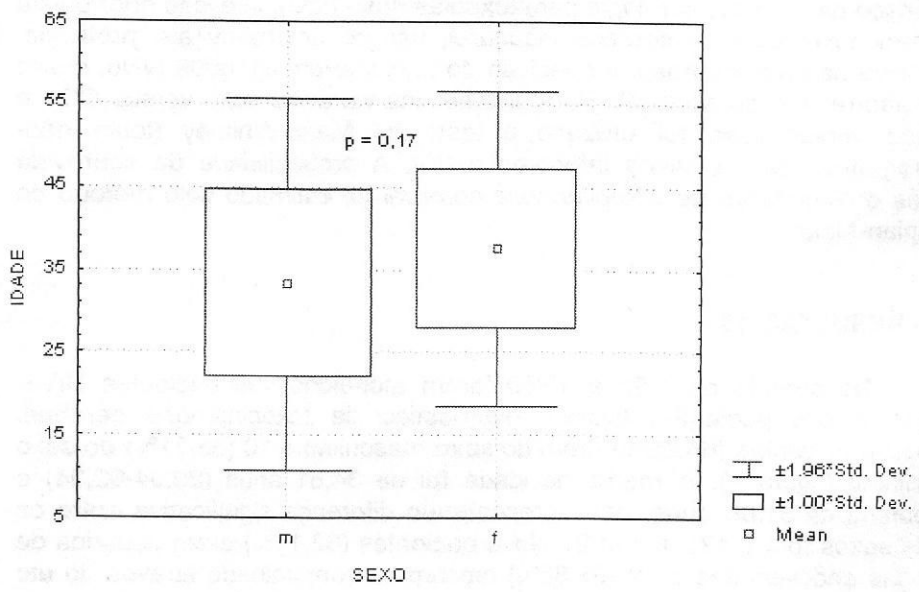


FIGURA 2

A média de linfócitos CD4 + foi de  $67,65 \pm 57,48$  (7-224), com mediana igual a 48. A contagem de linfócitos CD4+ apresentou diferença significativa entre homens e mulheres ( $p = 0,04$ ), sendo de  $39,6 \pm 29,3$  entre as mulheres e de  $82,6 \pm 63,8$  no grupo masculino (figura 3).

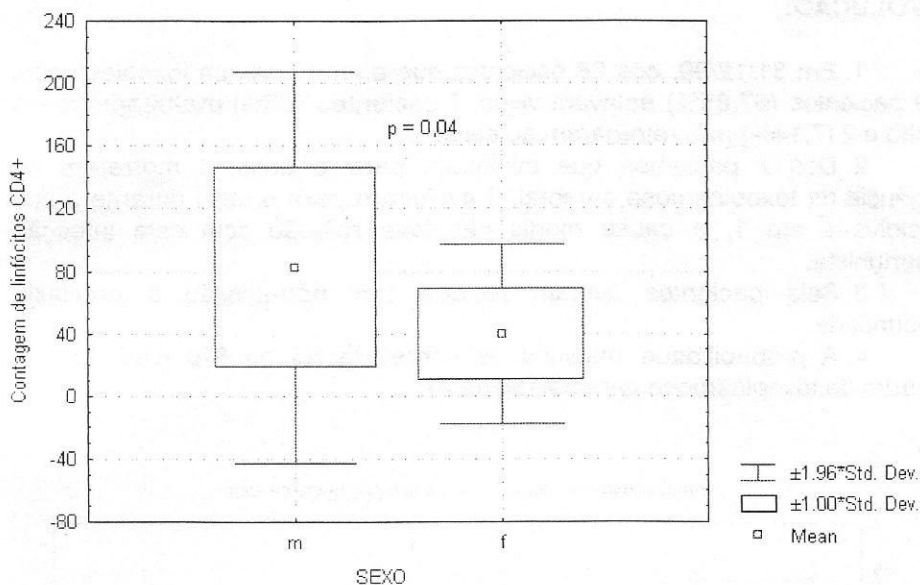


FIGURA 3

Dez dos 28 pacientes que desenvolveram toxoplasmose cerebral tinham diagnóstico de AIDS: 6 (21,43%) haviam apresentado tuberculose; 2 (7,14%) tinham antecedentes de retinite por CMV; 1 (3,57%) tinha pneumocistose prévia e 1 (3,57%) meningite criptocócica. Dezoito pacientes (64,29%) não tinham antecedentes de infecção oportunista; nestes, a toxoplasmose foi a doença definidora de AIDS. Onze (39,28%) destes pacientes desconheciam sua soropositividade para o HIV, sendo a toxoplasmose a primeira manifestação da infecção pelo HIV. Vinte e três pacientes (82,14%) apresentavam sorologia para toxoplasmose positiva e 5 (17,85%) não realizaram a sorologia durante o período da infecção oportunista. Dos dezessete pacientes (60,71%) que tinham diagnóstico prévio de infecção pelo HIV, 11 faziam uso irregular da quimioprofilaxia primária e 7 não tinham qualquer acompanhamento médico. Seis apresentaram recidiva da toxoplasmose por não-adesão à quimioprofilaxia secundária.

Cinco pacientes (17,85%) faziam uso de anti-retrovirais. Em 23

(82,75%), os anti-retrovirais não foram prescritos: em 11 (39,28%) por desconhecimento da soropositividade para o HIV, e em 12, por consultarem de forma irregular, sem qualquer acompanhamento médico, sem indicação na última consulta ambulatorial ou por recusa do paciente.

## EVOLUÇÃO:

1. Em 31/12/99, dos 28 pacientes que desenvolveram toxoplasmose, 19 pacientes (67,85%) estavam vivos, 7 pacientes (25%) evoluíram para o óbito e 2 (7,14%) não retornaram ao serviço.

2. Dos 7 pacientes que evoluíram para o óbito, 4 morreram na vigência da toxoplasmose cerebral, 2 evoluíram para o óbito durante a sua recidiva e em 1, a causa mortis não teve relação com esta infecção oportunista.

3. Seis pacientes tiveram recidiva por não-adesão à profilaxia secundária.

4. A probabilidade mediana de sobrevida foi de 616 dias após o quadro de toxoplasmose cerebral (figura 4).

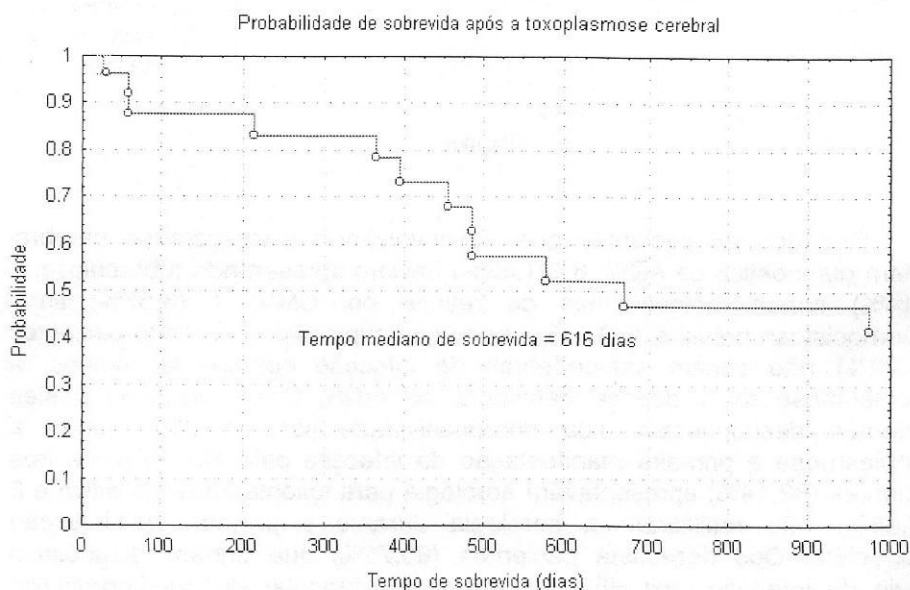


FIGURA 4

## 5 – DISCUSSÃO

Esta análise retrospectiva da prevalência de toxoplasmose cerebral, seus fatores predisponentes clínicos e imunológicos e a evolução dos 496 pacientes HIV+ acompanhados no HU ofereceu uma oportunidade de determinar a história natural da infecção pelo toxoplasma durante a progressão da doença causada pelo HIV.

Entre estes pacientes foram observados 28 casos de toxoplasmose cerebral, com uma taxa de prevalência de 5,645%. Valor semelhante tem sido relatado nos EUA<sup>(3)</sup>, embora tenha sido descrita em São Paulo<sup>(11)</sup> a ocorrência de toxoplasmose em 15-48% dos adultos com AIDS. Isto demonstra que a prevalência da toxoplasmose varia amplamente com a área geográfica.

Dos 28 pacientes que desenvolveram toxoplasmose cerebral, 23 (82,14%) apresentavam sorologia positiva para toxoplasmose (IgG). O risco de toxoplasmose pode ser estimado com base no estado sorológico específico do paciente, identificando aqueles que estão sob risco de reativação da infecção latente<sup>2,3,7,8,17</sup>. Recente estudo afirma que o desenvolvimento de toxoplasmose cerebral também estaria sob regulação genética, identificando marcadores genéticos de susceptibilidade (HLA-DQ3) e de resistência (HLA-DQ1) em modelos animais<sup>16</sup>. Cinco pacientes não realizaram o exame. É recomendado que a sorologia para toxoplasmose seja realizada logo após o diagnóstico da infecção pelo HIV para detectar infecção latente pelo *Toxoplasma gondii*, identificando assim os pacientes sob risco de reativação, além do aconselhamento sobre as várias fontes de infecção pelo toxoplasma principalmente para os pacientes IgG negativos<sup>2,6,7</sup>.

Em 11 pacientes (39,28%), a toxoplasmose cerebral foi a primeira manifestação da infecção pelo HIV, ou seja, estes pacientes desenvolveram a infecção oportunista sem o conhecimento de sua soropositividade para o HIV. O diagnóstico precoce da infecção pelo HIV poderia reduzir em aproximadamente 40% a prevalência de toxoplasmose cerebral em nosso meio.

A toxoplasmose cerebral foi observada no estágio avançado da infecção pelo HIV, quando a mediana da contagem de linfócitos CD4+ foi de apenas 48, demonstrando que a queda de CD4 é um fator predisponente potente de toxoplasmose nos pacientes infectados pelo HIV<sup>6,11</sup>. Na literatura encontramos que 75% dos casos de toxoplasmose em pacientes soropositivos ocorrem com uma contagem de CD4<50/mm<sup>3</sup><sup>8,14</sup>. Em nosso meio, os pacientes do sexo feminino desenvolveram toxoplasmose cerebral com contagens de linfócitos CD4+ inferiores às do sexo masculino (p = 0,04).

Para 11 pacientes que desenvolveram toxoplasmose cerebral havia sido prescrita a quimioprofilaxia. Embora neste estudo não tenha sido

avaliada a adesão ao tratamento, tal falência poderia ser atribuída ao uso irregular da medicação (SMZ-TMP). Seis pacientes apresentaram recidiva por não-adesão à quimioprofilaxia secundária. Por esta razão, seria conveniente a associação da quimioprofilaxia com estratégias que visem o aumento da adesão ao tratamento (programas), motivando e envolvendo o paciente no seu próprio cuidado<sup>12</sup>. Estudos retrospectivos têm estabelecido a eficácia dos ARV e da quimioprofilaxia no prolongamento da vida dos pacientes HIV+, reduzindo o risco do desenvolvimento de infecções oportunistas.<sup>2,3,9,10</sup>

Até 31/12/99, 19 pacientes (67,85%) estavam vivos, 7 pacientes (25%) evoluíram para o óbito e 2 (7,14%) não retornaram ao serviço. Dos 7 pacientes que evoluíram para o óbito, 4 morreram na vigência da toxoplasmose cerebral, 2 evoluíram para o óbito durante a sua recidiva e em 1 a causa mortis não teve relação com esta infecção oportunista, confirmando que as infecções oportunistas são causas comuns de mortalidade relacionada ao HIV, como encontrado amplamente na literatura.

A probabilidade mediana de sobrevida após a toxoplasmose foi de 616 dias.

É importante investir em estratégias que levem ao desenvolvimento de uma boa adesão aos anti-retrovirais e às quimioprofilaxias primária e secundária, reduzindo assim o risco do desenvolvimento e recidiva de infecções oportunistas, prolongando e proporcionando uma melhor qualidade de vida aos pacientes HIV+. Embora nem todas as estratégias sejam efetivas em todos os pacientes, devido a vários fatores, tais como diversidades culturais e sócioeconômicas<sup>18</sup>, a percepção de cada indivíduo sobre a sua doença, influência familiar e da comunidade, depressão<sup>12</sup>, etc., é importante induzir o aumento da adesão com informação adequada sobre a doença, motivar para a participação ativa no tratamento e apoio multidisciplinar.

## 6 – CONCLUSÃO

1. Foram atendidos 496 pacientes HIV+ no HU – FURG, no período de 1/96 a 12/99.

2. A prevalência de toxoplasmose cerebral foi de 5,64%.

3. A média de linfócitos CD4+ foi de 67,65 ±57,48 (7-244) e mediana igual a 48.

4. O diagnóstico precoce da infecção pelo HIV auxiliaria na redução da prevalência de toxoplasmose cerebral em nosso meio.

5. A sorologia para toxoplasmose deve ser solicitada logo após o diagnóstico da infecção pelo HIV.

6. A toxoplasmose cerebral é consequência da não-adesão ao tratamento.



7. Os pacientes do sexo feminino desenvolveram toxoplasmose com contagens de linfócitos CD4+ inferiores às do sexo masculino.

8. Campanhas de adesão ao tratamento poderiam reduzir a prevalência de toxoplasmose.

## REFERÊNCIAS

- 1 JONES J. L. et al. Related opportunistic infections among men who have sex with men and among injecting drugs users, 1991-1996. *H. D.*, n. 178, p. 114-119, July 1998.
- 2 U. S. PUBLIC HEALTH SERVICE. Infectious Diseases Society of America. *Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus*, 1999.
- 3 MERIGAN T. C., BARTLETT J. G., BOLOGNESI, D. *Textbook of AIDS medicine*. 2. ed. 1999.
- 4 MICHELET C. et al. Opportunistic infection occurring during highly active antiretroviral treatment. *AIDS*, n. 12, p. 1815-1822, 1998.
- 5 CHÈNE G. et al. Changes in CD4+ and the risk of opportunistic infection or death after highly active antiretroviral treatment. *AIDS*, n. 12, p. 2313-2320, 1998.
- 6 BELANGER F. et al. Incidence and risk factors of toxoplasmosis in a cohort of human immunodeficiency virus - infected patients: 1988-1995. *Clinical Infectious Diseases*, p. 575-821, 1999.
- 7 HARRINGTON, R., DOBKIN, J. Opportunistic infections in HIV disease. *Current Practice of Medicine*, v. 2, n. 4, p. 641-648, 1999.
- 8 LUFT BJ et al. Risk factors for development of cerebral toxoplasmosis. *Natl Conf Hum Retroviruses Relat Infect*, Paris, n. 12-16, p. 139, 1993.
- 9 PAUL S. et al. The impact of potent antiretroviral therapy on the characteristics of hospitalized patients with HIV infection. *AIDS*, n. 13, p. 415-418, 1999.
- 10 McNAGHTEN A. D. et al. Effects of antiretroviral therapy and opportunistic illness primary chemoprophylaxis on survival after AIDS diagnosis. *AIDS*, n. 13, p. 1687-1695, 1999.
- 11 GRINHBAUM, R., LEVI, G., MENDONÇA, J. S. Serology for toxoplasmosis in HIV positive patients. *Natl Conf Hum Retroviruses Relat Infect*, n. 12-16, p. 139, Dec. 1993.
- 12 VITÓRIA, A. M. A. *Conceitos e recomendações básicas para melhorar a adesão ao tratamento anti-retroviral*. Ministério da Saúde.
- 13 MANUAL of HIV therapeutics. William G. Powderly, M. D., 1997.
- 14 BARTLETT, J. G. *Tratamento clínico da infecção pelo HIV*. 1999.
- 15 MALINVERNI R, FURRER H. CNS-infections in HIV patients. *Ther Umsch.*, v. 56, n. 11, p. 670-674, Nov. 1999.
- 16 SUZUKI, Y. Host susceptibility and immune response to *Toxoplasma gondii*. *Keystone Symp Mol Cell Biol Opportunist Infect AIDS*, n. 2-8, p.109, Apr. 1998.
- 17 POWDERLY, W. G. *Manual of HIV therapeutics*, 1997.
- 18 GORDILLO, V. et al. Sociodemographic and psychological variables influencing to antiretroviral therapy. *AIDS*, n. 13, p. 1763-1769, 1999.

Recebido: 30/10/00

Aceito: 07/11/00