

FERNANDA DO CARMO DE STEFANI

**AVALIAÇÃO DOS MÉTODOS DE IMAGEM E
CRITÉRIOS UTILIZADOS NO DIAGNÓSTICO DE
NEUROTOXOPLASMOSE EM PACIENTES COM AIDS**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal de
Santa Catarina, para a conclusão do Curso de
Graduação em Medicina.**

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2004

FERNANDA DO CARMO DE STEFANI

**AVALIAÇÃO DOS MÉTODOS DE IMAGEM E
CRITÉRIOS UTILIZADOS NO DIAGNÓSTICO DE
NEUROTOXOPLASMOSE EM PACIENTES COM AIDS**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal de
Santa Catarina, para a conclusão do Curso de
Graduação em Medicina.**

Presidente do Colegiado: Dr. Ernani Lange de S. Thiago

Professor: Dr. Osvaldo Vitorino de Oliveira

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2004

De Stefani, Fernanda do Carmo.

Avaliação dos métodos de imagem e critérios utilizados no diagnóstico de neurotoxoplasmose em pacientes com AIDS / Fernanda do Carmo De Stefani. - Florianópolis, 2004

38p

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) – Universidade Federal de Santa Catarina – Curso de Graduação em Medicina

1. Neurotoxoplasmose 2. AIDS 3. Tomografia computadorizada
4. Ressonância Nuclear Magnética

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Osvaldo Vitorino de Oliveira, pela orientação e paciência.

A todos os outros que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, em especial:

- Ao Dr. Alexandre Strudzinski, pela disponibilidade e interesse em avaliar os exames de imagem e pela grande contribuição na interpretação de seus laudos.

- Ao Dr. Paulo Cesar Trevisol Bittencourt, pelo impulso inicial na elaboração do protocolo de pesquisa.

- Aos médicos infectologistas do Hospital Regional de São José, Dr. Luiz Gustavo Escada Ferreira e Dr. Gustavo de Araújo Pinto, pelo grande auxílio científico.

- Ao Dr. Paulo Freitas e aos acadêmicos Daniel Medeiros Moreira e Heitor Tognoli Silva, pela contribuição com seus conhecimentos estatísticos e de informática.

- Ao amigo Gabriel Scalco, pela participação fundamental na coleta dos dados, além do exemplo de dedicação e força de vontade.

Agradeço, ainda, a todos amigos e colegas que marcaram profundamente minha vida acadêmica:

- À Bianca Nicolini Toledo: pelo companheirismo e sincera amizade.

- À Amanda Heinen, Karina Crescimani Silva, Karina Maria Papp, Patrícia Viviane Medeiros: pelos momentos de lazer e muita diversão.

- Aos colegas Charlyston Schmitt, Charles Ramos Souza, Daniel Mello e Marcos Roberto Gomes: pelas boas risadas nos intervalos, almoços e festas.

- Ao acadêmico André Guedes Vieira: pelos conhecimentos compartilhados durante todos estes anos.

Em especial, agradeço a minha querida irmã Daniela do Carmo De Stefani, pelo carinho e incentivo; a meus pais, Zilda Gonçalves do Carmo De Stefani e Dorival De Stefani, pelas grandes oportunidades de minha vida; à Cláudia do Carmo De Stefani, pelo exemplo de espírito empreendedor e a Norival Raulino da Silva Junior, pela compreensão e amor incondicional.

SUMÁRIO

RESUMO.....	iv
ABSTRACT.....	v
1. INTRODUÇÃO.....	01
2. OBJETIVOS.....	05
2.1- Objetivo geral.....	05
2.2- Objetivos específicos.....	05
3. METODOLOGIA.....	06
3.1. Delineamento do estudo.....	06
3.2. Casuística e critérios de inclusão e exclusão.....	06
3.3. Instrumentos e métodos de coleta de dados.....	07
3.4. Variáveis estudadas.....	07
3.5. Pesquisa bibliográfica.....	09
3.6. Análise e processamento dos dados.....	09
3.7. Aspectos éticos.....	09
4. RESULTADOS.....	10
4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	10
4.2. Aspectos radiológicos.....	14
5. DISCUSSÃO.....	18
6. CONCLUSÕES.....	26
7. REFERÊNCIAS.....	27
NORMAS ADOTADAS.....	31
APÊNDICE 1.....	32
APÊNDICE 2.....	34
APÊNDICE 3.....	37

RESUMO

De Stefani, FC. Avaliação dos métodos de imagem e critérios utilizados no diagnóstico de neurotoxoplasmose em pacientes com AIDS.

Objetivos: Analisar os fatores utilizados para diagnóstico de neurotoxoplasmose e descrever as principais características das lesões cerebrais encontradas por TC ou RNM nestes pacientes.

Métodos: Estudaram-se pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida, internados num hospital de referência em infectologia de Santa Catarina, Brasil, no período de setembro de 2003 a abril de 2004, e que realizaram tratamento empírico adequado para neurotoxoplasmose, em virtude de um quadro clínico compatível com a doença.

Resultados/Conclusões: Foram estudados 30 pacientes. Alteração neurológica focal foi encontrada em 53,3%, cefaléia em 30% e alteração do nível de consciência em 16,7%. Anticorpos IgG anti-toxoplasmose foram detectados em 95,2%. Após o tratamento, 70% evoluíram para cura, 16,7% mantiveram seqüela e 13,3% foram a óbito. Nos 27 pacientes que realizaram exame de imagem de crânio, encontraram-se: 14 casos com multiplicidade de lesões (51,9%), localização preferencial nos lobos parietal e frontal, lesões hipodensas em 20 das 21 TC realizadas (95,2%), nódulos que sofrem realce pelo meio de contraste em 18 casos (66,6%), área de edema perilesional em 19 casos (70,3%), efeito de massa ou sinais de hipertensão intracraniana em 15 casos (55,5%). As lesões foram consideradas compatíveis com neurotoxoplasmose em todos os pacientes que realizaram RNM e em 57,1% daqueles que realizaram TC de crânio. A ressonância nuclear magnética demonstrou melhor correlação com a evolução clínica dos pacientes do que a tomografia computadorizada.

ABSTRACT

De Stefani, FC. Evaluation of the imaging methods and the criteria used in the diagnosis of neurotoxoplasmosis in AIDS patients.

Objectives: To analyse the factors used for the diagnosis of neurotoxoplasmosis and to describe the main characteristics of the cerebral lesions found on CT or NMR in these patients.

Methods: Patients with acquired immunodeficiency syndrome, admitted to a reference hospital for infectious diseases in Santa Catarina, Brazil, were studied during the period from September 2003 to April 2004, having undergone empirically appropriate treatment for neurotoxoplasmosis, as a result of a clinical presentation compatible with the condition.

Results/Conclusions: Thirty patients were studied. Focal neurological changes were found in 53.3%, headache in 30% and an altered level of consciousness in 16.7%. Anti-toxoplasmosis IgG antibodies were detected in 95.2%. After treatment, 70% progressed to cure, 16.7% suffered sequelae and 13.3% were deceased. Of the 27 patients submitted to skull imaging, the following were found: 14 cases (51.9%) with multiple lesions, preferentially localised to the parietal and frontal lobes, hypodense lesions in 20 of the 21 CTs performed (95.2%), nodules revealed by the contrast medium in 18 cases (66.6%), perilesional areas of oedema in 19 cases (70.3%), and mass effects or signs of intra-cranial hypertension in 15 cases (55.5%). The lesions were considered compatible with neurotoxoplasmosis in all of the patients submitted to NMR and in 57.1% of those on whom skull CT was performed. Nuclear magnetic resonance exhibited a better correlation with the clinical evolution of the patients than computerised tomography.

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) foi reconhecida em meados de 1981, nos EUA, mas, somente em 1983 foi identificado o agente etiológico, o vírus denominado HIV ou vírus da imunodeficiência humana. O HIV é um retrovírus com genoma RNA, da Família *Retroviridae* (retrovírus) e subfamília *Lentivirinae*. Pertence ao grupo dos retrovírus citopáticos e não-oncogênicos que necessitam, para se multiplicarem, de uma enzima denominada transcriptase reversa, responsável pela transcrição do RNA viral para uma cópia DNA, que pode, então, integrar-se ao genoma do hospedeiro. O HIV infecta principalmente células que apresentam a molécula CD4 em sua superfície, predominantemente linfócitos CD4+ (linfócitos T4 ou T-helper) e macrófagos. A molécula CD4 age como receptor do vírus, mediando a invasão celular¹. Isto traz como consequência a diminuição sérica destas células, resultando em imunossupressão².

A transmissão ocorre durante as relações sexuais, por meio de inoculação de sangue e derivados e da mãe infectada para o concepto. A transmissão nas relações sexuais é bidirecional, tanto nas relações heterossexuais como nas homossexuais¹.

A história natural da infecção pelo HIV apresenta uma ampla variabilidade entre os indivíduos afetados. Esta pode ser dividida em três fases: a fase aguda, também chamada de síndrome de soroconversão, a fase assintomática e a fase sintomática. A maioria das pessoas desenvolve evidência clínica ou laboratorial de imunodeficiência 8 a 10 anos após a soroconversão². Nesta fase mais avançada é que se desenvolvem as doenças oportunistas. Estudos mostram uma forte associação entre o desenvolvimento destas doenças e o número absoluto ou percentual de linfócitos T CD4+. Conforme o número de linfócitos T CD4+ reduz, o risco e severidade das doenças oportunistas aumenta³, sendo, portanto, o seu valor utilizado para guiar o manejo clínico e terapêutico dos pacientes infectados pelo HIV⁴. Baseado no novo sistema de classificação do CDC (Center for Disease Control and Prevention), todos os pacientes HIV-positivos com contagem de CD4 menor que 200 células/mm³ são categorizados como tendo AIDS³. O Ministério da Saúde do Brasil estabelece o diagnóstico de AIDS quando a contagem de CD4 é menor que 350 células/mm³⁵.

As doenças oportunistas são aquelas que se desenvolvem em decorrência de uma alteração imunitária do hospedeiro. Estas são geralmente de origem infecciosa, porém várias neoplasias também podem ser consideradas oportunistas. As infecções oportunistas podem ser causadas por microorganismos considerados usualmente não patogênicos, ou seja, incapazes de desencadear doença em pessoas com sistema imunológico preservado. Entretanto, microorganismos normalmente patogênicos também podem eventualmente causá-las, porém, nesta situação, as infecções necessariamente assumem um caráter de maior gravidade ou agressividade para serem consideradas oportunistas, como é o caso da toxoplasmose⁶.

A toxoplasmose é uma zoonose que infecta o gato e numerosas outras espécies de vertebrados, inclusive o homem. Ela tem por causa uma só espécie de protozoário, o *Toxoplasma gondii*, e ocorre com muita frequência na população humana sob a forma de infecção crônica assintomática. O homem adquire a infecção por três vias: a) a ingestão de oocistos do solo, areia, latas de lixo e em qualquer local onde os gatos defecam em torno das casas e jardins, disseminando-se através de hospedeiros transportadores, tais como moscas, baratas e minhocas; b) ingestão de cistos de carne crua e mal cozida, especialmente de porco e carneiro; c) infecção transplacentária, ocorrendo em 40% dos fetos de mães que adquiriram a infecção durante a gravidez. Na maioria das vezes, a infecção inicial é assintomática e o indivíduo desenvolve a forma crônica latente. No entanto, uma porcentagem pequena apresenta coriorretinite, linfadenite ou, mais raramente, miocardite e polimiosite, após uma infecção aguda⁷⁻⁹.

O curso da toxoplasmose em quase todos os pacientes imunocompetentes é relativamente benigno, mas, nos imunocomprometidos, a doença é grave e é grande o risco de morte^{8, 10}. Um estudo americano mostra a toxoplasmose como sendo um dos fatores que isoladamente aumenta o risco de morte nos pacientes infectados pelo HIV¹¹. Estes podem apresentar quadros de encefalite, coriorretinite, pan-hipopituitarismo, diabetes insipidus, síndrome da secreção inapropriada do hormônio anti-diurético, envolvimento gastrointestinal com dor abdominal, ascite e diarreia e até falência hepática⁸.

Embora a toxoplasmose possa ser causada por uma infecção primária em indivíduos imunocomprometidos, ela é mais comumente resultante da reativação de uma infecção prévia pelo *T. gondii*. Em algumas áreas do Brasil, a prevalência sorológica da infecção pelo *T. gondii* atinge taxas de 50 a 80% na população adulta¹². Segundo estudos feitos na América do Norte, pelo menos 30% dos pacientes com AIDS que são soropositivos para *T. gondii*

desenvolverão encefalite toxoplásmica (TE)⁷. Nos pacientes em vigência de AIDS e toxoplasmose, os títulos de imunoglobulina G (IgG) podem ser relativamente baixos, e testes para detecção de anticorpos das classes IgM, IgA e IgE geralmente são negativos⁸. Nos pacientes infectados pelo HIV e com contagem de células CD4 menor de 200 células/mm³, o título de anticorpos IgG é fator prognóstico na ocorrência de TE, havendo maior risco com títulos acima de 150 IU/ml¹³.

Em pacientes infectados pelo HIV, a incidência de encefalite toxoplásmica (TE), também chamada neurotoxoplasmose ou toxoplasmose cerebral, correlaciona-se diretamente com a prevalência de anticorpos contra o *T. gondii* encontrados na população geral infectada pelo HIV^{8, 13-18}, o grau de imunossupressão do indivíduo infectado pelo HIV^{8, 15, 16} e a instituição de profilaxia adequada contra o desenvolvimento de TE^{8, 19}.

Atualmente, a neurotoxoplasmose é reconhecida como uma doença definidora de AIDS na ausência de evidência laboratorial de infecção pelo HIV e na ausência de outras causas de imunodepressão^{1, 3} e é, dentre as doenças oportunistas que afetam o SNC, a que tem maior possibilidade de cura e a causa mais comum de lesão focal intracerebral nos pacientes com AIDS²⁰.

O diagnóstico definitivo de toxoplasmose no paciente imunodeficiente baseia-se na demonstração histológica do parasita^{5, 8}. Uma vez que a biópsia cerebral ainda é um procedimento pouco disponível na maioria dos serviços hospitalares, utilizam-se os critérios diagnósticos elaborados pelo CDC e pelo Ministério da Saúde (critério CDC modificado) para a definição dos casos de neurotoxoplasmose. São eles: a) aparecimento recente de anormalidade neurológica focal compatível com lesão intracraniana ou redução do nível de consciência; e b) evidência por exame de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética) de lesão com efeito de massa ou lesão realçada por meio de contraste injetado; e c) anticorpos séricos contra o toxoplasma ou resposta a terapia para toxoplasmose^{3, 5}.

Estudos radiológicos são de particular importância nos pacientes com suspeita de toxoplasmose cerebral e AIDS, uma vez que estes se apresentam, na maioria das vezes, com sintomas e sinais neurológicos focais, alteração no nível de consciência e grau elevado de imunodeficiência²¹. São mandatórios quando se pretende fazer diagnóstico diferencial com outras doenças do Sistema Nervoso Central (SNC) que também cursam com estas alterações neurológicas²². As complicações neurológicas observadas nos pacientes com infecção pelo

HIV são freqüentes e variadas, ocorrendo tanto por ação direta do próprio vírus como em decorrência das afecções oportunistas. Dentre elas, as mais freqüentes envolvendo o SNC são a neurotoxoplasmose, a meningite criptocócica, a encefalopatia pelo HIV e o linfoma¹.

A partir disto, surgiu o interesse em estudar os fatores estabelecidos como critérios diagnósticos da neurotoxoplasmose bem como as principais características radiológicas mais freqüentemente encontradas nestes pacientes, analisando a importância dos métodos de imagem como auxílio diagnóstico desta doença tão prevalente nos dias atuais.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos gerais

Em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e suspeita clínica de toxoplasmose cerebral, objetivou-se analisar os fatores utilizados como critérios diagnósticos desta doença e descrever as principais características das lesões cerebrais encontradas através dos métodos de imagem realizados.

2.2. Objetivos específicos

- 1) Caracterizar epidemiologicamente o grupo estudado, quanto ao sexo, idade e categoria de exposição pelo HIV.
- 2) Verificar a principal manifestação neurológica apresentada.
- 3) Avaliar o grau de imunodeficiência, através da contagem de linfócitos T CD4+.
- 4) Verificar a prevalência de anticorpos IgG específicos para toxoplasmose.
- 5) Verificar história prévia de neurotoxoplasmose.
- 6) Avaliar o uso de quimioprofilaxia adequada para a doença.
- 7) Analisar o desfecho clínico dos pacientes após o tratamento adequado.
- 8) Descrever, em relação às lesões encontradas na tomografia computadorizada ou na ressonância magnética de crânio:
 - 8.1) o número de lesões,
 - 8.2) o tamanho dos nódulos únicos,
 - 8.3) a localização preferencial das lesões,
 - 8.4) a frequência de lesões hipodensas encontradas na TC de crânio,
 - 8.5) a frequência de realce pelo meio de contraste,
 - 8.6) a frequência de edema perilesional, e
 - 8.7) a frequência de efeito massa ou sinais de hipertensão intracraniana.
- 9) Verificar a frequência de lesões compatíveis com neurotoxoplasmose na tomografia computadorizada e na ressonância nuclear magnética de crânio.
- 10) Analisar a associação da evolução clínica com as lesões encontradas na tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética de crânio.

3. METODOLOGIA

3.1. Delineamento do estudo:

O presente estudo é do tipo observacional e descreve uma série de casos com diagnóstico presuntivo de neurotoxoplasmose.

3.2. Casuística e critérios de inclusão e exclusão:

A população estudada compreendeu todos os pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida, que foram internados no Hospital Nereu Ramos, em Florianópolis, no período de 1º de setembro de 2003 a 30 de abril de 2004, e que realizaram tratamento empírico adequado para neurotoxoplasmose, em virtude de um quadro clínico compatível com a doença. Este foi definido como:

1) Presença de sinal focal de aparecimento recente ou alteração do nível de consciência, conforme estabelecido pelo Center for Disease Control and Prevention e pelo Ministério da Saúde como sendo o critério clínico para diagnóstico de neurotoxoplasmose^{3, 5};
ou

2) Presença de cefaléia nos pacientes com contagem de linfócitos T CD4+ menor de 200 células/mm³, considerado por alguns autores um importante sinal de alarme para doenças neurológicas focais em pacientes imunocomprometidos^{21, 23}.

Foram excluídos do estudo:

- a) os pacientes que suspenderam o tratamento ou que evoluíram ao óbito antes que se completasse o tempo mínimo para se avaliar a resposta terapêutica, ou seja, 14 dias;
- b) os pacientes que receberam tratamento, empírico ou não, para outras doenças neurológicas centrais, concomitantes ao tratamento para neurotoxoplasmose;
- c) os pacientes que não aceitaram participar do estudo.

3.3. Instrumentos e métodos de coleta dos dados:

A seleção da população foi realizada através da análise da ficha de admissão de todos os pacientes que internaram no Hospital Nereu Ramos, hospital de referência em infectologia em Santa Catarina, no período de setembro de 2003 a abril de 2004 e pelas informações fornecidas pela equipe de enfermagem de cada setor do referido hospital. Os pacientes que apresentaram quadro clínico compatível com neurotoxoplasmose, tanto na admissão, quanto durante a internação por qualquer outra causa, foram submetidos a uma entrevista pelo autor. Foi solicitada autorização por escrito de todos os entrevistados através de um termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 1). Quando os mesmos não estavam aptos a aceitar ou assinar o consentimento, esta foi solicitada ao familiar responsável. Aqueles que concordaram em fazer parte da pesquisa foram avaliados, através de anamnese (com o próprio paciente ou com o responsável) e exame neurológico completo, a fim de preencher o protocolo pré-estabelecido pelo autor (Apêndice 2). Os prontuários foram, então, revisados cuidadosamente, para que se pudesse completar os dados referentes aos exames laboratoriais, confirmação da infecção pelo HIV e diagnóstico prévio de neurotoxoplasmose.

A conduta e tratamento do paciente durante toda a internação ficou a critério do médico assistente. Ao autor coube acompanhar a evolução clínica de cada um, através de duas visitas semanais ao hospital, analisar todos os exames (laboratoriais e de imagem) solicitados durante a internação e, sempre que possível, discutir o caso com o médico responsável.

No que tange à análise dos métodos de imagem solicitados, esta foi realizada baseando-se nos laudos emitidos por médicos radiologistas de diferentes serviços, tanto de Florianópolis, como das outras cidades de onde foram encaminhados alguns pacientes.

Os prontuários foram revisados novamente após a primeira consulta de cada paciente no ambulatório de infectologia do Hospital Nereu Ramos, a fim de completar os dados faltantes do protocolo.

3.4. Variáveis estudadas

- Sexo: feminino ou masculino
- Idade: em anos completos
- Categoria de exposição: forma de contaminação pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Esta pode ser sexual (hetero ou homossexual), uso de drogas injetáveis com

seringas compartilhadas, transfusão sangüínea ou ignorada. A via de contaminação foi referida pelo paciente ou por familiares.

- Recidiva de neurotoxoplasmose: sim ou não. Este dado foi obtido tanto pelas informações contidas no prontuário quanto pelo relato dos pacientes que estavam fazendo profilaxia secundária para a doença.

- Profilaxia para toxoplasmose: sim, não ou irregularmente. Este dado foi relatado pelos próprios pacientes e os medicamentos utilizados foram avaliados pelo pesquisador, baseando-se nas recomendações da literatura para profilaxia primária e secundária⁸.

- Contagem de linfócitos T CD4 +: em números absolutos, valor válido se realizado nos últimos seis meses.

- Anticorpos IgG contra *T. gondii*: reagente ou não reagente, detectados a partir de um dos métodos preconizados na literatura, tendo em vista seus valores de referência padronizados: Sabin-Feldman, ELISA, Imunofluorescência Indireta ou Hemaglutinação Indireta⁸. Os pacientes com anticorpos IgG detectáveis, confirmado em exame prévio anexado ao prontuário, não foram submetidos a novo exame durante a internação.

- Quadro clínico na admissão: manifestação clínica principal detectada pela anamnese ou exame físico. Pode ser: sinal focal, alteração do nível de consciência ou cefaléia isolada.

- Método de imagem utilizado: tomografia computadorizada de crânio, ressonância nuclear magnética de crânio ou nenhum método.

- Número de lesões encontradas: nódulos únicos ou múltiplos

- Tamanho dos nódulos: em centímetros. Valor utilizado somente para nódulos únicos.

- Localização dos nódulos: lobos frontal, parietal, temporal, occipital, gânglios da base, cerebelo, diencéfalo, tronco cerebral e região periventricular, podendo ter mais de uma localização.

- Características das lesões: foram avaliadas quanto a densidade, presença ou não de realce pelo meio de contraste, edema perilesional e sinais de hipertensão intracraniana ou efeito massa. Pôde-se agrupar, então, os pacientes em dois grupos: os com imagem típica de neurotoxoplasmose (os que apresentaram realce pelo contraste ou efeito massa ou de hipertensão intra-craniana^{3,5,8}) e aqueles com imagem duvidosa ou não compatível.

- Tratamento instituído: adequado ou não. Esta variável foi observada através das medicações utilizadas, doses e duração do tratamento e foi considerada adequada aquela que

seguiu os seguintes esquemas preconizados: pirimetamina 50-200mg/dia E sulfadiazina 100mg/kg/dia ou clindamicina 600mg a cada 6 horas, durante 14 dias⁸.

- Evolução clínica: cura, óbito ou seqüela, sendo esta última a persistência ou piora dos sinais e sintomas. Baseado na evolução, obteve-se a confirmação diagnóstica pela cura do paciente. Os casos de óbito ou seqüela foram considerados como diagnóstico de neurotoxoplasmose pouco provável.

3.5. Pesquisa bibliográfica:

Para a realização da pesquisa bibliográfica, foram utilizadas as bases de dados do Medline (literatura internacional na área de médica), Lilacs (literatura latinoamericana e do Caribe em ciências da saúde), Bireme (biblioteca regional de medicina) e livros textos da área pesquisada.

3.6. Análise e processamento dos dados:

Os dados foram digitados a partir do protocolo utilizando o programa Epiinfo 3.01. A distribuição dos casos em relação às categorias de interesse são apresentados com valores absolutos e relativos.

Para a organização das referências bibliográficas foi utilizado o programa EndNote 7.

3.7. Aspectos éticos

O trabalho em questão foi submetido à avaliação e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Nereu Ramos (Apêndice 3)

4. RESULTADOS

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Foram entrevistados 35 pacientes, dos quais 30 fizeram parte do estudo. Os 5 pacientes excluídos receberam tratamento concomitante para outras afecções neurológicas diagnosticadas: neurocriptococose (3), neurotuberculose (1) e neurosífilis (1). Dos 30 pacientes incluídos, todos mantiveram o tratamento adequado para neurotoxoplasmose durante pelo menos 14 dias e todos autorizaram sua inclusão na pesquisa, através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Dentre os casos analisados, 22 eram do sexo masculino e 8 do sexo feminino (Figura 1). A média de idade foi de 35,4 anos (desvio padrão de $\pm 9,4$), variando entre 18 e 62 anos (Figura 2).

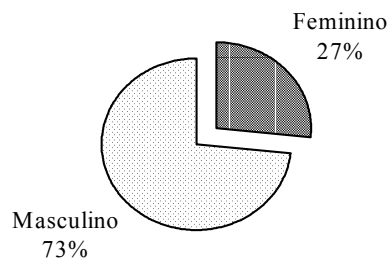


FIGURA 1 – Co-infecção HIV/neurotoxoplasmose segundo o sexo.
Hospital Nereu Ramos, setembro de 2003 a abril de 2004.

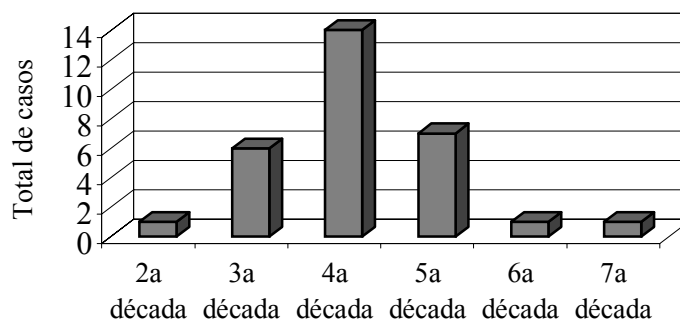


FIGURA 2 – Co-infecção HIV/neurotoxoplasmose segundo idade.
Hospital Nereu Ramos, setembro de 2003 a abril de 2004.

Quanto a categoria de exposição, 12 pacientes relataram ter adquirido a infecção pelo HIV por via sexual, 7 por uso de drogas injetáveis com seringas compartilhadas, 2 através de transfusão sanguínea e 9 desconheciam o modo como foram infectados (Figura 3).

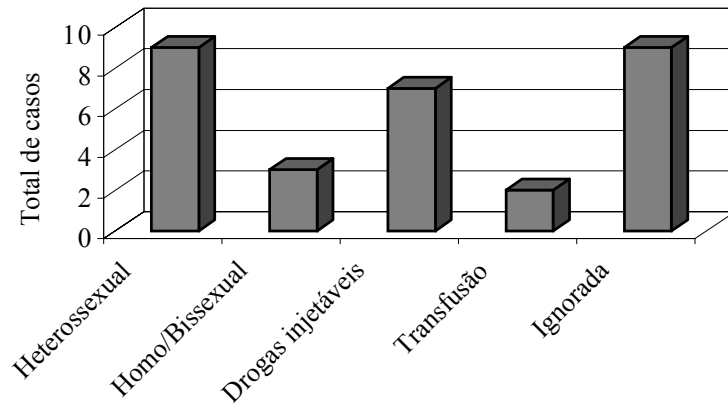


FIGURA 3 - Co-infecção HIV/neurotoxoplasmose segundo categoria de exposição. Hospital Nereu Ramos, setembro de 2003 a abril de 2004.

A neurotoxoplasmose foi a manifestação inicial da infecção pelo HIV e doença definidora da AIDS em 33,3% do total de pacientes ($n = 10$). Do total de casos estudados, 22 eram casos novos, sem história prévia de toxoplasmose (Figura 4).

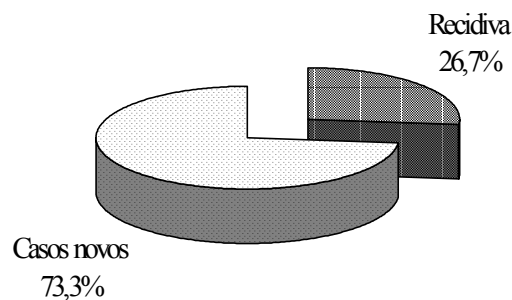


FIGURA 4 - Co-infecção HIV/neurotoxoplasmose segundo história prévia de neurotoxoplasmose. Hospital Nereu Ramos, setembro de 2003 a abril de 2004.

Analisando-se o grau de imunodeficiência, a contagem média do número de linfócitos CD4+ foi de 92 células/mm³ (desvio padrão de \pm 110) em 26 pacientes, valor que variou de 5 a 433. No restante da amostra este dado não pôde ser obtido. A Tabela 1 mostra a distribuição do valor dos linfócitos T CD4+ entre os pacientes.

TABELA 1 – Co-infecção HIV/neurotoxoplasmose segundo valor do CD4. Hospital Nereu Ramos, setembro de 2003 a abril de 2004.

Valor CD4 (células/mm ³)	Número de casos	Porcentagem	
< 100	19	73,1%	73,1%
100 – 200	4	15,4%	88,5%
> 200	3	11,5%	100%
Total	26	100%	100%

A sorologia para toxoplasmose foi realizada em 70% dos pacientes (n = 21). Destes, anticorpos da classe IgG foram detectados em 95,2% dos casos (n = 20). Apenas um paciente apresentou teste não reagente, sendo que este foi realizado durante a internação. A Tabela 2 mostra a distribuição dos pacientes que realizaram contagem de células CD4+ em relação à presença de anticorpos da classe IgG .

TABELA 2 – Co-infecção HIV/neurotoxoplasmose segundo CD4 e IgG específica. Hospital Nereu Ramos, setembro de 2003 a abril de 2004.

Valor CD4	IgG reagente	IgG não reagente	IgG ignorado	Total
<100	13	-	6	19
100 - 200	2	-	2	4
> 200	2	1	-	3
Total	17	1	8	26

Dos 30 pacientes estudados, 2 referiram fazer uso correto dos medicamentos para profilaxia de toxoplasmose (6%), 3 faziam uso de forma irregular (10%) e os 25 restantes não tomavam nenhuma medicação profilática (84%). Dos pacientes que apresentavam quadro recidivante de neurotoxoplasmose (n = 8), 75% não estavam fazendo profilaxia adequada (n = 6). Dentre os casos novos (n = 22), nenhum fazia profilaxia.

Do total de pacientes que tiveram sua contagem de linfócitos CD4+ menor do que 100 células/mm³ e que apresentaram anticorpos IgG reagente (n = 13), nenhum estava realizando profilaxia para neurotoxoplasmose.

Em relação às manifestações clínicas principais apresentadas, as alterações neurológicas focais foram encontradas em 16 casos, cefaléia em 9 e os outros 5 pacientes apresentaram alteração no nível de consciência (Figura 5).

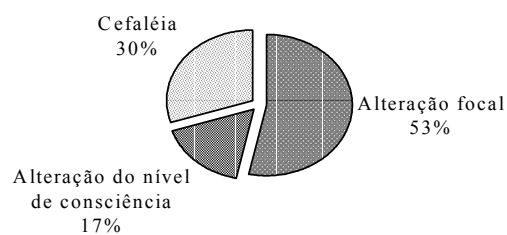


FIGURA 5 - Co-infecção HIV/neurotoxoplasmose segundo quadro clínico.

Hospital Nereu Ramos, setembro de 2003 a abril de 2004.

A Figura 6 mostra a evolução clínica dos pacientes após terapia adequada para toxoplasmose. Do total de pacientes com diagnóstico presuntivo de neurotoxoplasmose, 70% (n = 21) apresentaram melhora com o tratamento e 30% (n = 9) não tiveram evolução favorável.

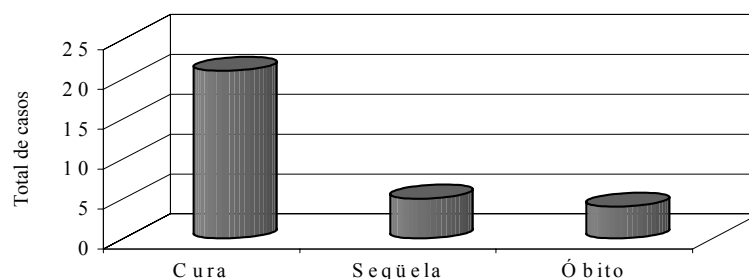


FIGURA 6 – Co-infecção HIV/neurotoxoplasmose segundo evolução clínica.

Hospital Nereu Ramos, setembro de 2003 a abril de 2004.

4.2. Aspectos radiológicos

Quanto ao exame de imagem, 70% (n = 21) dos pacientes realizaram tomografia computadorizada de crânio (TC), 20% (n = 6) ressonância nuclear magnética de crânio (RNM) e 10% (n = 3) não foram avaliados sob este aspecto, sendo, estes últimos, casos de recidiva de neurotoxoplasmose.

Dentre os pacientes que realizaram exame de imagem (n = 27), nódulos únicos foram encontrados em 12 casos, múltiplos em 14, e um paciente não apresentou lesões visualizadas pelo método utilizado, no caso, a tomografia computadorizada (Figura 7).

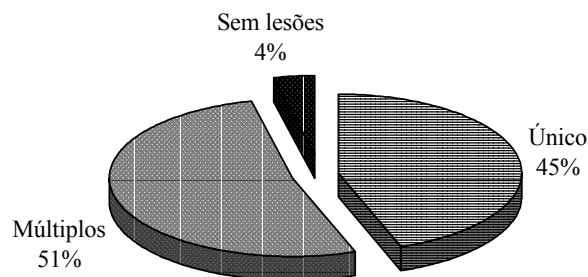


FIGURA 7 - Co-infecção HIV/neurotoxoplasmose segundo número de lesões. Hospital Nereu Ramos, setembro de 2003 a abril de 2004.

Os nódulos únicos que foram mensurados (n = 11) variaram de 1 a 5 cm, com uma média de 2,48 cm (desvio padrão de $\pm 1,15$).

Lesões hipodensas foram observadas em todos os pacientes que apresentaram TC alterada (n = 20).

Em relação às características das lesões, estas são apresentadas nas Tabelas 3 - 5.

TABELA 3 – Frequência de edema perilesional detectado por TC e RNM nos pacientes com co-infecção HIV/neurotoxoplasmose. Hospital Nereu Ramos, setembro 2003 à abril de 2004.

Edema perilesional	TC	RNM	Total
Sim	14	5	19
Não	7	1	8
Total	21	6	27

TABELA 4 – Frequência de lesões com realce pelo meio de contraste detectadas nos pacientes com co-infecção HIV/neurotoxoplasmose. Hospital Nereu Ramos, setembro 2003 à abril de 2004.

Realce pelo contraste	TC	RNM	Total
Sim	12	6	18
Não	8	-	8
Não realizado contraste	1	-	1
Total	21	6	27

TABELA 5 – Frequência de efeito massa ou sinais de hipertensão intra-craniana (HIC) nos pacientes com co-infecção HIV/neurotoxoplasmose. Hospital Nereu Ramos, setembro 2003 à abril de 2004.

Efeito massa ou HIC	TC	RNM	Total
Sim	11	4	15
Não	10	2	12
Total	21	6	27

A distribuição da localização das lesões está representada na Figura 8. Em 55% dos casos (n = 15) foi detectada mais de uma região acometida.

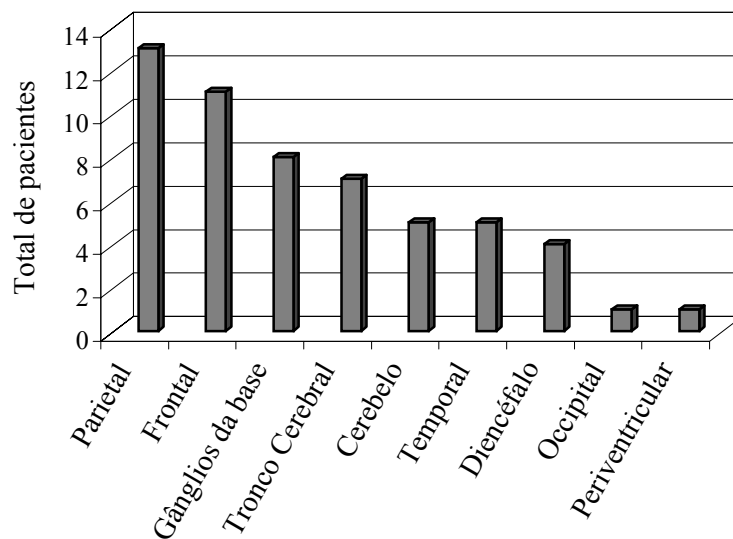


FIGURA 8 - Co-infecção HIV/neurotoxoplasmose segundo localização das lesões cerebrais. Hospital Nereu Ramos, setembro de 2003 a abril de 2004.

Lesões que foram consideradas típicas de neurotoxoplasmose foram encontradas em todos dos pacientes que realizaram RNM e em 57,1% (n = 12) daqueles que realizaram TC.

Correlacionando-se a evolução clínica dos pacientes estudados com as imagens da RNM, 5 dos 6 pacientes (83,3%) com RNM típica evoluíram com boa resposta ao tratamento, enquanto que entre os 12 pacientes com TC compatível, 7 evoluíram para cura (58,3%).

As Tabelas 6 e 7 mostram a evolução clínica dos pacientes relacionando-a com os achados radiológicos.

TABELA 6 – Distribuição dos pacientes com co-infecção HIV/neurotoxoplasmose segundo a evolução clínica e os achados da ressonância nuclear magnética. Hospital Nereu Ramos, setembro 2003 à abril de 2004.

Evolução Clínica	RNM típica	RNM não compatível	Total
Cura	5	-	5
Seqüela / Óbito	1	-	1
Total	6	-	6

TABELA 7 – Distribuição dos pacientes com co-infecção HIV/neurotoxoplasmose segundo a evolução clínica e os achados da tomografia computadorizada. Hospital Nereu Ramos, setembro 2003 à abril de 2004.

Evolução Clínica	TC típica	TC não compatível	Total
Cura	7	6	13
Seqüela / Óbito	5	3	8
Total	12	9	21

5. DISCUSSÃO

A sobrevida mediana no Brasil, dos pacientes com AIDS maiores de 12 anos, no período de 82 a 89, era de apenas 5,1 meses, isto significa dizer que cerca de 50% dos pacientes morriam em menos de seis meses após o diagnóstico da primeira infecção oportunista²⁴. A partir de meados da década de 90, com a garantia de acesso à terapia antiretroviral de alta eficácia, observa-se uma inflexão negativa com relação à letalidade²⁵ e à frequência das doenças oportunistas, aqui incluída a neurotoxoplasmose²⁶. Inicia-se, então, um processo de “envelhecimento” da epidemia de AIDS sendo que atualmente no Brasil a faixa etária entre 35 e 49 anos é a mais acometida em ambos os sexos²⁵. Este fato pôde ser observado na população com AIDS/Neurotoxoplasmose estudada no presente trabalho e em outros estudos que demonstram a quarta década como sendo a mais acometida nesta condição^{27,28}.

Dados do Ministério da Saúde também refletem, além do envelhecimento, um processo de “feminização” dos casos de AIDS, atingindo a proporção de 1,83 homens para cada mulher, em todas as faixas etárias, em 2003²⁵. No atual estudo, essa relação foi de 2,75 homens para cada mulher, dado concordante com outros da literatura que analisam somente os casos de neurotoxoplasmose e que também mostram grande predomínio do sexo masculino²⁸⁻³⁰. No entanto, deve-se levar em conta a natureza pequena da amostra e é importante ressaltar que uma grande parte dos pacientes incluídos no presente estudo tiveram o diagnóstico AIDS confirmado na década de 90, quando a relação homem/mulher atingia taxas de até 4 para 1²⁵.

Quanto a categoria de exposição, a via sexual predomina entre os pacientes com AIDS no Brasil, sendo a exposição heterossexual maior que a homo/bissexual. A transmissão através do uso de drogas injetáveis, por outro lado, vem decrescendo ao longo dos últimos dez anos. A categoria transfusão sanguínea já é pouco significativa para a disseminação do HIV²⁵. Os pacientes com co-infecção HIV/neurotoxoplasmose apresentaram características parecidas no presente estudo. Uma observação importante é o grande número de pacientes que tiveram sua categoria de exposição ignorada (30%), o que pode ter ocorrido pelo fato de muitas delas terem sido relatadas por familiares e não pelo próprio paciente.

A importância do estudo da co-infecção HIV/neurotoxoplasmose se deve, não só a sua alta prevalência, atingindo taxas de até 50% em indivíduos infectados pelo HIV com evidência sorológica de infecção prévia pelo *T. gondii*³¹, mas também ao fato de ser uma das doenças definidoras de AIDS, ou seja, a primeira manifestação desta síndrome em muitos pacientes^{3, 5}. Entre os pacientes adultos com AIDS diagnosticada entre 1995 e 1996, 12% abriram o quadro com esta doença oportunista²⁴. No presente estudo, no total de 30 pacientes com diagnóstico presuntivo de neurotoxoplasmose, 10 (33,3%) apresentaram-na como manifestação inicial de AIDS. Alves e Machiori²⁷, num estudo brasileiro que incluiu 46 pacientes com quadro de neurotoxoplasmose confirmada, encontraram 15 casos (32,6%) em que o diagnóstico de AIDS foi feito após o aparecimento do quadro neurológico.

O diagnóstico definitivo de neurotoxoplasmose continua sendo um desafio para os clínicos que lidam com pacientes com AIDS e manifestações neurológicas. Os métodos de imagem não confirmam o diagnóstico, sendo este definido, na maioria das vezes, pela resposta clínica ao tratamento empírico adequado instituído³². No entanto, dados como o quadro clínico, o grau de imunodeficiência detectado a partir da contagem de linfócitos T CD4+, a presença ou não de IgG específica contra o toxoplasma, o uso de quimioprofilaxia adequada, a história prévia de toxoplasmose do SNC e as características das lesões encontradas nas imagens de crânio podem ajudar na tomada de decisão para início do tratamento empírico anti-toxoplasmose.

Cerca de 90% dos enfermos com toxoplasmose cerebral possuem contagem de linfócitos T CD4+ menor que 200 células/mm³. Quando esta taxa está abaixo de 100 células/mm³, o risco de manifestação da doença aumenta ainda mais³³. Neste último caso, no entanto, há também um aumento na incidência de outras doenças oportunistas do SNC, como a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), o linfoma primário e a encefalite por citomegalovírus³¹. O presente estudo revelou que 88,5% dos pacientes tiveram contagem de células CD4 abaixo de 200/mm³, e 73,1% abaixo de 100 células/mm³, dados compatíveis com outros autores, cujos achados também comprovam que valores acima de 200 células/mm³ não excluem o diagnóstico de neurotoxoplasmose, apenas torna-o menos provável^{29, 34}.

A presença de anticorpos séricos da classe IgG contra o *T. gondii* é o critério laboratorial utilizado pelo CDC e pelo Ministério da Saúde para o diagnóstico presuntivo de neurotoxoplasmose^{3, 5}. O risco da doença desenvolver-se em pacientes HIV-positivos mas soronegativos para anticorpos anti-toxoplasma é quase zero³¹, isto porque em indivíduos

imunocomprometidos esta enfermidade é, na maioria das vezes, resultante da reativação de uma infecção latente⁸. No presente estudo, 20 dos 21 pacientes que realizaram sorologia para toxoplasmose tiveram anticorpos IgG reagentes. Wainstein e cols³⁵ demonstraram uma sensibilidade de 95% deste exame para diagnóstico de neurotoxoplasmose. É importante ressaltar que o único paciente que apresentou anticorpo IgG específico não reagente teve seu exame realizado na vigência da AIDS, o que pode explicar um resultado falso-negativo, devido à imunossupressão^{8, 28}. Porter e Sande³⁴ encontraram uma taxa de IgG não reagente em 22% dos pacientes com neurotoxoplasmose e atribuem este fato à aquisição de uma infecção aguda recente ou à própria insensibilidade do teste sorológico utilizado (no caso, imunofluorescência indireta). De qualquer forma, obviamente o diagnóstico de neurotoxoplasmose deve ser interrogado neste paciente com IgG indetectável e outras hipóteses devem ser elucidadas.

Preconiza-se a realização de quimioprofilaxia primária para toxoplasmose em todos os pacientes com contagem de CD4 abaixo de 100 células/mm³ e que tenham níveis detectáveis de anticorpos IgG específicos no sangue^{8, 36}. Em pacientes com história prévia de neurotoxoplasmose, deve-se instituir profilaxia secundária por prazo indefinido após completar-se o tratamento; esta só poderá ser suspensa criteriosamente naqueles com aumento considerável e prolongado de linfócitos T CD4+ (mínimo seis meses acima de 200 células/mm³) em decorrência de terapia antiretroviral eficaz^{1, 36}. No presente estudo, observou-se que 8 pacientes (26,7%) tinham história prévia de toxoplasmose cerebral e, no entanto, apenas 2 estavam fazendo profilaxia adequada. Dos 13 pacientes com contagem de CD4 menor de 100 células/mm³ e IgG reagente, nenhum realizava profilaxia. A partir destes dados, e da análise de estudos que comprovam a importância da quimioprofilaxia, presume-se a grande probabilidade do diagnóstico de neurotoxoplasmose nestes pacientes³⁷⁻⁴⁰. Antinori e cols³⁹ demonstraram que a probabilidade de toxoplasmose cerebral em pacientes com sorologia positiva para *T. gondii*, lesão intracraniana focal e que não fazem quimioprofilaxia é de 0,87, enquanto que este valor cai para 0,59 se a profilaxia estiver sendo administrada adequadamente.

O presente estudo mostrou que as alterações neurológicas focais foram os achados clínicos mais frequentes (53%), dado concordante com outros da literatura^{27, 30, 34, 35}. No entanto, em um estudo que objetivou definir os fatores associados ao diagnóstico de neurotoxoplasmose em pacientes com AIDS³⁷, sinais focais não foram mais frequentes nestes

pacientes do que nos pacientes com outras doenças do SNC e mostrou que febre, convulsões e cefaléia estão mais relacionados com neurotoxoplasmose do que com os outros diagnósticos. A cefaléia é um achado muito freqüente nos pacientes com neurotoxoplasmose^{22, 28, 29, 34, 41}, mas como sintoma isolado raramente é relatado na literatura. Observou-se uma freqüência de 30% de cefaléia como único sintoma nos pacientes estudados. Gifford e cols²¹ estabeleceram que os pacientes HIV-positivos com cefaléia, sem outras manifestações neurológicas focais, alteração do estado mental ou convulsões e com contagem de CD4 menor de 200 células/mm³ têm risco intermediário para lesões intracranianas e, portanto, devem realizar tomografia computadorizada de crânio para descartar doenças oportunistas do SNC, em especial, a neurotoxoplasmose. Alterações do nível de consciência foram manifestações clínicas pouco freqüentes no presente estudo (17%), o que também foi verificado por Alves e Machiori²⁷.

A maioria dos pacientes estudados evoluiu clinicamente bem após o tratamento instituído (70%), o que fala a favor do diagnóstico de neurotoxoplasmose nestes pacientes, conforme definido pelos critérios do CDC e do Ministério da Saúde^{3, 5}. A resposta terapêutica encontrada em outros estudos, que incluíram somente pacientes que preencheram os critérios diagnósticos pré-estabelecidos para neurotoxoplasmose, variou de 58 a 71%^{29, 41, 42}. Skiest²², num estudo de revisão sobre doenças oportunistas que causam lesões neurológicas focais, afirmou que 95% dos pacientes com neurotoxoplasmose devem obter melhora clínica com 14 dias de tratamento e aqueles que não o fazem devem ter um outro diagnóstico considerado, o que ocorreu em 9 dos 30 pacientes incluídos no presente estudo.

O CDC e o Ministério da Saúde consideram obrigatória a evidência por exame de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética) de lesão com efeito de massa ou lesão realçada por meio de contraste injetado, para que se estabeleça o diagnóstico de toxoplasmose cerebral^{3, 5}. No entanto, a toxoplasmose pode manifestar-se como uma encefalite difusa, conforme verificado em autópsias, e neste caso a imagem pode parecer normal ou revelar achados sugestivos de encefalopatia pelo HIV. Isto é de particular importância quando só se dispõe da tomografia computadorizada do paciente, por ser este um método menos sensível que a ressonância nuclear magnética para o diagnóstico das lesões⁸. Knobel e cols³² afirmaram que até 3% dos pacientes com neurotoxoplasmose têm TC normal e RNM alterada, fato também observado anteriormente por Porter e Sande³⁴. No presente estudo, apenas 1 dos 27 pacientes (4%) apresentou TC normal, não tendo sido realizado RNM, e, no entanto, houve evolução para cura dos sinais e sintomas após o tratamento deste

paciente. Preconiza-se que se inicie o tratamento quando a suspeita clínica é grande, mesmo que a TC ou RNM sejam normais ou quando não for possível realizá-las^{1, 32}.

Na neurotoxoplasmose são freqüentemente vistas lesões múltiplas, hipodensas à TC, com reforço pelo contraste e edema perilesional, envolvendo preferencialmente os gânglios da base, podendo ou não deslocar as estruturas adjacentes ou apresentar sinais de hipertensão intracraniana^{1, 8}.

Estima-se que 27 a 43% dos pacientes com neurotoxoplasmose tenham lesão única detectada pelos estudos de imagem²². Alves e Machiori²⁷ encontraram 28,2% de lesões únicas, resultado bastante próximo ao de Porter e Sande³⁴ e de Ciricillo e Roseblum⁴³, cujos achados foram de 27% e 20% respectivamente. O presente estudo constatou 45% de lesões únicas. Diante de uma lesão solitária, o maior desafio é estabelecer o diagnóstico diferencial entre a neurotoxoplasmose e o linfoma. Se for confirmado pela RNM, pacientes com lesões solitárias devem ser submetidos à biópsia cerebral⁸.

Quanto ao tamanho das lesões, Alves e Machiori²⁷ encontraram lesões que variaram de 1 a 4 cm sendo que 42,6% estiveram entre 2 e 3 cm. Este resultado foi semelhante ao encontrado no presente estudo, cujo tamanho médio foi de 2,48 cm, variando de 1 a 5 cm, embora somente as lesões únicas tenham sido mensuradas.

Topograficamente, Porter e Sande³⁴, em seu estudo de 103 casos, encontraram como principais localizações das lesões: núcleos da base e lobo frontal (48% cada), lobo parietal (37%), lobo occipital (19%), lobo temporal (18%), cerebelo (15%) e tálamo (10%). Alves e Machiori²⁷ encontraram predominância de lesões nos núcleos da base (24,8%) e, em seguida, em lobos frontais (21,9%) e parietais (13,3%). Arendt e cols³⁰ encontraram gânglios basais e tálamo como as principais localizações. No presente estudo, 13 pacientes (48,1%) apresentaram lesões no lobo parietal, 11 (40,7%) no lobo frontal e apenas 8 (29,6%) nos gânglios da base.

Lesões hipodensas puderam ser observadas em todos os pacientes estudados através de tomografia computadorizada por Duran²⁹, o mesmo ocorrendo no presente estudo. Alves e Machiori²⁷ encontraram esta característica em 90,5% das lesões. Embora a toxoplasmose dificilmente seja a causa de abscessos hemorrágicos, estes autores atribuíram a presença de lesões hiperdensas aos depósitos de hemossiderina que são formados após o início do tratamento no interior de alguns focos.

Edema perilesional é um achado bastante comum na neurotoxoplasmose. Foi observado em todas as lesões realçadas encontradas por Alves e Machiori²⁷ e em 78% dos casos estudados por Porter e Sande³⁴. No presente estudo, esta característica pôde ser evidenciada em 70% dos casos (19 pacientes). É importante ressaltar que na ausência de realce pelo meio de contraste pode haver dificuldade na distinção entre a lesão hipodensa e a área de edema circunjacente.

Realce pelo meio de contraste injetado é uma importante característica das lesões cerebrais causadas pela toxoplasmose, principalmente porque auxilia no diagnóstico diferencial com a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), que geralmente produz realce mínimo ou ausente⁴⁴. A forma de realce em anel, típica da neurotoxoplasmose, ajuda também na diferenciação com o linfoma, que usualmente apresenta captação nodular do contraste; contudo, essa diferenciação não foi realizada neste estudo pois, na maioria das vezes, este aspecto não foi relatado nos laudos dos exames de imagem. Alves e Machiori²⁷ encontraram realce em 73,3% das lesões estudadas e Porter e Sande³⁴ em 91%, valor este semelhante ao de Raffi e cols³⁷. No presente estudo, 18 dos 26 pacientes que realizaram exame contrastado (69,2%) apresentaram lesões realçadas.

Lesões com efeito de massa foram encontradas em 55% dos pacientes estudados por Porter e Sande³⁴ mas em apenas 6,32% dos casos avaliados por Hernández-González e cols²⁸. No presente estudo, 55,5% dos pacientes apresentaram efeito de massa ou sinais de hipertensão intracraniana ao exame de imagem. Esta característica das lesões, da mesma forma que o realce pelo contraste, é de grande importância para diferenciar a neurotoxoplasmose da LEMP, pois esta última geralmente não cursa com efeito de massa⁴⁴.

Com base nos critérios radiológicos estabelecidos pelo CDC³ e pelo Ministério da Saúde⁵ para definição dos casos de neurotoxoplasmose, observa-se que lesões compatíveis foram encontradas em todos dos pacientes que realizaram RNM e em 57,1% daqueles que realizaram TC. Esperava-se que estes pacientes com imagens sugestivas, ou pelo menos a maior parte deles, evoluíssem bem após o tratamento adequado instituído, o contrário ocorrendo nos casos dos pacientes com imagens normais ou com lesões atípicas. Esta associação pôde ser observada nos pacientes que realizaram RNM, porém não naqueles que realizaram TC. Várias hipóteses podem ser levantadas a fim de tentar elucidar esta situação:

- 1) A tomografia computadorizada de crânio, por ser um método menos sensível, pode ter deixado de diagnosticar lesões que seriam típicas de neurotoxoplasmose à ressonância

nuclear magnética. Infelizmente, os pacientes que realizaram TC e não cumpriram os critérios radiológicos para o diagnóstico de neurotoxoplasmose não foram submetidos à RNM para confirmação.

2) Nem todos os pacientes foram tratados com o esquema de primeira escolha para toxoplasmose cerebral (pirimetamina e sulfadiazina). A resposta ao tratamento pode ter sido reduzida nos pacientes que fizeram uso de pirimetamina e clindamicina, como já foi relatado por alguns autores²², porém esta diferenciação não foi feita no presente trabalho.

3) O tempo de tratamento para que se observe melhora clínica dos pacientes é de 14 dias, porém, está comprovado que alguns pacientes podem levar mais tempo para obter resposta adequada (até 6 semanas), conforme dados da literatura³⁴, e este tempo não foi observado no presente estudo.

4) O grau de imunodeficiência dos pacientes é tão severo que o óbito se tornaria inevitável em alguns pacientes, ainda que o diagnóstico clínico e radiológico de neurotoxoplasmose esteja correto e o tratamento adequado.

5) Alguns pacientes, apesar do quadro clínico compatível, podem ter outra lesão do SNC que não a neurotoxoplasmose, ainda que a imagem seja sugestiva desta doença. Em especial, esta hipótese deve ser suspeitada nos pacientes que fazem quimioprofilaxia adequada para toxoplasmose, são soronegativos para o *T. gondii* ou naqueles que não apresentam melhora clínica após 2 semanas de tratamento³⁹.

A leucoencefalopatia multifocal progressiva e o linfoma primário do SNC devem ser investigados nestes últimos casos. Embora ainda pouco disponível, a detecção do DNA de alguns microorganismos pelo método de reação em cadeia de polimerase (PCR) no líquido céfalo-raquidiano é um método altamente sensível e específico para diagnóstico de doenças oportunistas do sistema nervoso central (SNC) na AIDS, como o linfoma primário de SNC (pela detecção do vírus Epstein-Barr), a leucoencefalopatia multifocal progressiva (JC vírus) e a própria encefalite toxoplásmica (*T. gondii*)³⁹. A biópsia cerebral estereotáxica, embora invasiva, tem suas indicações em muitos pacientes com AIDS e sintomas neurológicos e aqui incluem-se os pacientes com suspeita de neurotoxoplasmose que não respondem bem ao tratamento^{45, 46}.

Não resta dúvidas quanto à necessidade de novos estudos que avaliem os critérios diagnósticos da toxoplasmose cerebral nos pacientes com AIDS. A tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética de crânio são de grande auxílio

diagnóstico, principalmente por serem métodos disponíveis em nosso meio; no entanto, novas técnicas devem ser empregadas para exclusão de outras doenças do SNC.

6. CONCLUSÕES

1) Dos 30 pacientes, 22 (73%) eram do sexo masculino. A média de idade foi de 35,4 anos. A principal via de contaminação pelo HIV foi a sexual, com 12 casos (40%).

2) Alteração neurológica focal foi encontrada em 16 pacientes (53,3%), seguida pela cefaléia em 9 (30%) e alteração do nível de consciência em 5 pacientes (16,7%).

3) Grau severo de imunodeficiência ($CD4 < 200$ células/mm³) foi encontrado em 23 pacientes (88,5%), sendo a média de linfócitos T CD4+ igual a 92 células/mm³.

4) Anticorpos IgG específicos para toxoplasmose foram detectados em 20 casos (95,2% dos pacientes que tiveram este exame realizado).

5) Oito dos 30 pacientes tinham história prévia de neurotoxoplasmose, perfazendo um total de 26,6% dos casos.

6) Dois pacientes (6%) relataram fazer quimioprofilaxia adequada.

7) Vinte e um dos 30 pacientes obtiveram cura (70%), 5 mantiveram seqüela neurológica (16,7%) e 4 foram a óbito (13,3%).

8) Nos 27 pacientes que realizaram exame de imagem de crânio, encontraram-se:

8.1) Quatorze casos com multiplicidade de lesões (51,9%).

8.2) Tamanho dos nódulos únicos variando entre 1 e 5 cm e média de 2,48 cm.

8.3) Localização preferencial nos lobos parietal (13 casos) e frontal (11 casos).

8.4) Lesões hipodensas em 20 das 21 tomografias realizadas (95,2%).

8.5) Nódulos que sofrem realce pelo meio de contraste em 18 casos (66,6%).

8.6) Área de edema perilesional presente em 19 casos (70,3%).

8.7) Efeito de massa ou hipertensão intracraniana em 15 casos (55,5%).

9) As lesões foram consideradas compatíveis com neurotoxoplasmose em todos os pacientes que realizaram RNM e em 57,1% daqueles que realizaram TC de crânio.

10) A ressonância nuclear magnética demonstrou melhor correlação com a evolução clínica dos pacientes do que a tomografia computadorizada, apesar de ter sido realizada na minoria dos pacientes. Dos 6 pacientes que apresentaram RNM compatível com neurotoxoplasmose, 5 evoluíram clinicamente bem (83,3%), enquanto que dos 12 pacientes com TC compatível, 7 apresentaram melhora clínica (58,3%).

7. REFERÊNCIAS

1. Rachid M, Schechter M. Manual de HIV/AIDS. 6 ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2001.
2. Burger S, Poles MA. Natural history and pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Semin Liver Dis* 2003;23(2):115-24.
3. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992;41(RR-17):1-19.
4. Fernandez-Cruz E, Desco M, Garcia Montes M, Longo N, Gonzales B, Zabay J. Immunological and serological markers predictive of progression to AIDS in a cohort of HIV-infected drug users. *AIDS* 1990;4:987-94.
5. Brasil, Ministério da Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS. Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.
6. Brasil, Ministério da Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS. Aids: etiologia, clínica, diagnóstico e tratamento. Brasília: Ministério da Saúde; 2001.
7. Rey L. Parasitologia. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991.
8. Montoya JG, Remington JS. *Toxoplasma gondii*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5 ed. London: Churchill Livingstone; 2000.
9. Pena GO. Doenças Infecciosas e parasitárias: aspectos clínicos, vigilância epidemiológica e medidas de controle - guia de bolso. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde: Fundação Nacional de Saúde; 2000.
10. Pueyo S, Salmi LR, Chene G, Leport C, Morlat P, Dequae L, et al. Survival after AIDS-defining events in patients with < 200 lymphocytes $CD4^+ \times 10^6/L$ who are toxoplasmosis antibody positive. ANRS 005/ACTG 154 Trial Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997;14(5):459-64.
11. Chaisson RE, Gallant JE, Keruly JC, Moore RD. Impact of opportunistic disease on survival in patients with HIV infection. *Aids* 1998;12(1):29-33.

12. Bahia-Oliveira LM, Jones JL, Azevedo-Silva J, Alves CC, Orefice F, Addiss DG. Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2003;9(1):55-62.
13. Belanger F, Derouin F, Grangeot-Keros L, Meyer L. Incidence and risk factors of toxoplasmosis in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients: 1988-1995. HEMOCO and SEROCO Study Groups. *Clin Infect Dis* 1999;28(3):575-81.
14. Derouin F, Leport C, Pueyo S, Morlat P, Letrillart B, Chene 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.
15. Stellbrink HJ, Fuhrer-Burow R, Raedler A, Albrecht H, Fenske S. Risk factors for severe disease due to *Toxoplasma gondii* in HIV-positive patients. *Eur J Epidemiol* 1993;9(6):633-7.
16. Oksenhendler E, Charreau I, Tournerie C, Azihary M, Carbon C, Aboulker JP. *Toxoplasma gondii* infection in advanced HIV infection. *Aids* 1994;8(4):483-7.
17. Grant IH, Gold JW, Rosenblum M, Niedzwiecki D, Armstrong D. *Toxoplasma gondii* serology in HIV-infected patients: the development of central nervous system toxoplasmosis in AIDS. *Aids* 1990;4(6):519-21.
18. 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.
19. Jacobson MA, Besch CL, Child C, Hafner R, Matts JP, Muth K, et al. Primary prophylaxis with pyrimethamine for toxoplasmic encephalitis in patients with advanced human immunodeficiency virus disease: results of a randomized trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *J Infect Dis* 1994;169(2):384-94.
20. Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis* 1992;15(2):211-22.
21. Gifford AL, Hecht FM. Evaluating HIV-infected patients with headache: who needs computed tomography? *Headache* 2001;41(5):441-8.
22. Skiest DJ. Focal neurological disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2002;34(1):103-15.
23. Graham CB, 3rd, Wippold FJ, 3rd. Headache in the HIV patient: a review with special attention to the role of imaging. *Cephalalgia* 2001;21(3):169-74.

24. Martins JRP, Jamalw LF, Chen S, Hudes ES, Junior AB, Barros MBA, et al. Sobrevivência atual dos pacientes com aids no Brasil. Evidência dos resultados de um esforço nacional. In: Boletim Epidemiológico AIDS: Ministério da Saúde; 2002.
25. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS. Boletim epidemiológico AIDS. Brasília: Ministério da Saúde; 2003.
26. Maschke M, Kastrup O, Esser S, Ross B, Hengge U, Hufnagel A. Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69(3):376-80.
27. Alves RCF, Marchiori E. Toxoplasmose cerebral na SIDA - avaliação por tomografia computadorizada. *Radiologia Brasileira* 1999;32(3):109-17.
28. Hernández-González E, Zamora F, Barnés J, Bender J, Rodríguez-Delgado F, Millán-Marcelo J. Manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis cerebral en pacientes cubanos con sida. *Rev Neurol* 2002;34(7):618-21.
29. Duran E, Mirazo I, Combol A. Toxoplasmosis cerebral en pacientes con Sida. *Parasitologia al dia* 1997;21(3-4).
30. Arendt G, von Giesen HJ, Hefter H, Neuen-Jacob E, Roick H, Jablonowski H. Long-term course and outcome in AIDS patients with cerebral toxoplasmosis. *Acta Neurol Scand* 1999;100(3):178-84.
31. Nitrini R, Bacheschi LA. *A neurologia que todo médico deve saber*. 2 ed. São Paulo: Atheneu; 2003.
32. Knobel H, Guelar A, Graus F, Miro JM, Padro S, Mercader JM. Toxoplasmic encephalitis with normal CT scan and pathologic MRI. *Am J Med* 1995;99(2):220-1.
33. Sotolongo PC, Carrillo PC, Carrillo CC. Toxoplasmosis cerebral durante la infección por el virus de inmunodeficiencia humana. *Revista Cubana de Medicina* 2002;41(5).
34. Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;327(23):1643-8.
35. Wainstein MV, Wolffenbuttel L, Lopes DK, Gonzalez HE, Golbspan L, Ferreira L, et al. Sensibilidade e especificidade do diagnóstico clínico, sorológico e tomográfico da encefalite por *Toxoplasma gondii* na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). *Rev Soc Bras Med Trop* 1993;26(2):71-5.
36. Vasa CV, Tang I, Glatt AE. Prophylaxis of opportunistic infections in the HIV-infected patients in the HAART era. *Infect Med* 2002;19(10):452-60.

37. Raffi F, Aboulker JP, Michelet C, Reliquet V, Pelloux H, Huart A, et al. A prospective study of criteria for the diagnosis of toxoplasmic encephalitis in 186 AIDS patients. The BIOTOXO Study Group. *Aids* 1997;11(2):177-84.
38. Ammassari A, Scoppettuolo G, Murri R, Pezzotti P, Cingolani A, Del Borgo C, et al. Changing disease patterns in focal brain lesion-causing disorders in AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;18(4):365-71.
39. Antinori A, Ammassari A, De Luca A, Cingolani A, Murri R, Scoppettuolo G, et al. Diagnosis of AIDS-related focal brain lesions: a decision-making analysis based on clinical and neuroradiologic characteristics combined with polymerase chain reaction assays in CSF. *Neurology* 1997;48(3):687-94.
40. Antinori A. Evaluation and management of intracranial mass lesions in AIDS: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1998;51(4):1233-4.
41. Passos LN, Araujo Filho OF, Andrade Junior HF. Toxoplasma encephalitis in AIDS patients in Sao Paulo during 1988 and 1991. A comparative retrospective analysis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000;42(3):141-5.
42. Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, Leport C, Antoniskis D, Bosler EM, et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Members of the ACTG 077p/ANRS 009 Study Team. *N Engl J Med* 1993;329(14):995-1000.
43. Ciricillo SF, Rosenblum ML. Use of CT and MR imaging to distinguish intracranial lesions and to define the need for biopsy in AIDS patients. *J Neurosurg* 1990;73(5):720-4.
44. Wilson BG. CT assessment of CNS complications of AIDS. *Radiol Technol* 2002;73(5):424-37; quiz 38-40.
45. Feiden W, Bise K, Steude U, Pfister HW, Moller AA. The stereotactic biopsy diagnosis of focal intracerebral lesions in AIDS patients. *Acta Neurol Scand* 1993;87(3):228-33.
46. Nasser JA, Confort CI, Ferraz A, Esperança JC, Duarte F. Biópsia cerebral estereotáxica em pacientes com AIDS com sintomas neurológicos. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56(2):212-7.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão de curso de graduação em Medicina, resolução no 001/2001, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina em 05 de julho de 2001.

APÊNDICE 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Me chamo Fernanda do Carmo Destefani e estou desenvolvendo a pesquisa “*Avaliação dos métodos de imagem e dos critérios utilizados para diagnóstico de neurotoxoplasmose em pacientes com AIDS*”, com o objetivo de identificar como essa doença se manifesta e os possíveis fatores que possam estar envolvidos no seu prognóstico. Este estudo se faz necessário visto que o diagnóstico de neurotoxoplasmose está entre as doenças neurológicas do sistema nervoso central entre os mais prevalentes, apesar de o diagnóstico definitivo ser de difícil realização. Se você tiver alguma dúvida em relação ao estudo ou não quiser mais fazer parte do mesmo, pode entrar em contato pelo telefone 234 2809 (Fernanda). Se você estiver de acordo em participar, posso garantir que as informações fornecidas serão confidenciais e só serão utilizados neste trabalho.

Assinaturas:

Pesquisador principal _____

Pesquisador responsável _____

Eu, _____ fui esclarecido sobre a pesquisa sobre neurotoxoplasmose e concordo que meus dados sejam utilizados na realização da mesma.

Data: ____/____/____

Assinatura: _____ RG: _____

APÊNDICE 2

**NEUROTOXOPLASMOSE E AIDS
PROTOCOLO PARA COLETA DE DADOS**

Data da coleta: ___/___/____.

Registro nº:

Nome (iniciais):

Dia de internação: ___/___/____.

Leito:

Médico responsável: _____

Critérios de inclusão:

- HIV+
- suspeita clínica de toxoplasmose cerebral

Critérios de exclusão:

- tratamento para outras afecções do SNC. Qual? _____
- interrupção do tratamento para neurotoxoplasmose antes de 14 dias
- não assinou termo de consentimento livre e esclarecido

Identificação e História Progressiva

- A. sexo: ()M ()F
- B. idade: _____
- C. via de contaminação: () sexual heterossexual () sexual homossexual
() drogas injetáveis () transfusão sanguínea () Ignorada
- D. tempo de HIV (em meses ou anos): _____
- E. profilaxia para doenças oportunistas: () sim () não () irregularmente
- F. medicamentos para profilaxia: _____
- G. recidiva de neurotoxoplasmose: () sim () não

Quadro Clínico

- A. Queixa Principal: () cefaléia () convulsão () redução de força
() náuseas e vômitos () confusão mental () tontura
() falta de equilíbrio () afasia () febre () adenomegalia
() outras: _____
- B. Sintomas Associados: () cefaléia () convulsão () redução de força
() náuseas e vômitos () ataxia () afasia () confusão mental ()
febre () tontura () disartria
() outros: _____
- C. Exame Neurológico:

<ul style="list-style-type: none"> () alteração pares cranianos () paresia () alteração sensibilidade () alterações cerebelares () alterações da marcha () alteração dos reflexos 	<ul style="list-style-type: none"> () alteração no nível de consciência GL: _____ () alteração cognitiva – MMS: _____ () sinais meníngeos () fundoscopia alterada () sinais extrapiramidais
---	---

Laboratório

- A. contagem CD4 (válido valor dos últimos 6 meses) : _____
- B. IgG+ toxoplasmose: ()sim ()não

Imagem

- A. método de imagem utilizado: () TC () RNM () não realizado
- B. laudo do exame de imagem:
Data: ___/___/___ Médico Radiologista: _____

- C. nódulos: () único () múltiplos
- D. localização dos nódulos: () frontal () temporal () parietal () occipital
() gânglios da base () cerebelo () tronco cerebral
() periventricular () diencéfalo
- E. tamanho do maior nódulo (em mm): _____
- F. características das lesões: () hipodensas () realce anular pós-contraste
() efeito massa/sinais de HIC () edema perilesional
- G. imagem compatível: () sim () não () duvidosa

Tratamento:

- H. tratamento instituído: _____
- I. evolução clínica pós-tratamento: () cura () óbito
() seqüela (persistência dos s/s)

Diagnóstico:

- L. Diagnóstico definitivo de neurotoxoplasmose: () sim () não

APÊNDICE 3