



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA
MEDICINA**

**REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA SOBRE
A COINFECÇÃO DE HIV E TOXOPLASMOSE EM ADULTOS**

LUCAS RAPOSO MENDES

Parnaíba/ Piauí

2021

LUCAS RAPOSO MENDES

**REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA SOBRE A
COINFECÇÃO DE HIV E TOXOPLASMOSE EM ADULTOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Federal do
Delta do Parnaíba, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina. Sob orientação de Karina
Rodrigues dos Santos

Parnaíba/ Piauí

2021

RESUMO

A síndrome da imunodeficiência adquirida, ou Aids (da sigla em inglês), é causada pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), que ataca o sistema imunológico e deixa o organismo do indivíduo, propenso a aquisição de novas. O indivíduo infectado perde progressivamente a capacidade de combater infecções oportunistas. Dentre essas infecções uma das mais importantes é a coinfeção com toxoplasmose. Essa coinfeção é responsável por acometimento neural importante e, se não tratada, pode evoluir para óbito. Esse trabalho busca avaliar qualitativamente a literatura com intuito de compreender a epidemiologia, os fatores de risco, o quadro clínico e o tratamento. Isso, com intuito de evidenciar a melhor abordagem para prevenir esse quadro e sua melhor forma de conduzi-lo.

Palavras-chave/Descritores: HIV; Toxoplasmose; Adulto

ABSTRACT

AIDS is an acquired immunodeficiency syndrome caused by HIV infection. Once infected, the individual progressively loses the ability to fight against opportunists infections. Among these infections, one of the most important is the co-infection with toxoplasmosis. This co-infection is responsible for important neural commitment and, if left untreated, it can progress to death. This work seeks to qualitatively assess the literature in order to understand the epidemiology, risk factors, clinical condition and treatment. This, in order to highlight the best approach to prevent this disease and the best way to manage it.

Keywords: HIV; Toxoplasmosis; Adult

SUMÁRIO

RESUMO / ABSTRACT-----	03
1. INTRODUÇÃO -----	05
2. OBJETIVOS-----	06
2.1 Objetivos gerais -----	06
2.2 Objetivos específicos -----	06
3. JUSTIFICATIVA -----	07
4. METODOLOGIA -----	08
5. REFERENCIAL TEÓRICO -----	09
5.1 HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA NO BRASIL -----	09
5.1.2 ETIOLOGIA, ESTRUTURA E TRANSMISSÃO-----	10
5.1.3 CICLO CELULAR E FISIOPATOLOGIA -----	13
5..1.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA, DIAGNÓSTICO E ABORDAGEM TERAPÊUTICA -----	15
5.2 TOXOPLASMOSE, UMA VISÃO GERAL -----	19
5.3 COINFECÇÃO HIV E TOXOPLASMOSE – NEUROTOXOPLASMOSE-----	23
6. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES -----	25
7. REFERÊNCIAS -----	27

1 INTRODUÇÃO

A sigla HIV é uma abreviação de “Human immunodeficiency Virus” ou, em português, “Vírus da imunodeficiência humana”. O HIV é um vírus pertencente à família dos *Retroviridae* e da subfamília dos *Lentivirinae*, e se divide em duas formas distintas: o HIV-1 e o HIV-2, sendo a primeira a sua forma mais disseminada no mundo (BRASIL, 2006) (FAUCI et al., 2020).

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é capaz de infectar humanos. Essa infecção, em adultos, se dá principalmente pela transmissão via sexual, por meio de sexo vaginal, oral ou anal e via sanguínea, sendo pelo contato direto com o sangue, ou, por meio de objetos contaminados (BRASIL, 2006).

Uma vez transmitido, o vírus tem preferência pelas células de defesa do organismo, sendo a principal o linfócito T-CD4+. A medida que essas células são infectadas e, conseqüentemente destruídas, o indivíduo evolui com perda progressiva da capacidade de se defender de infecções oportunistas. Desse modo, temos o aparecimento dessas infecções, que ocorre, normalmente, quando a contagem de linfócitos T-CD4+ é inferior a 200 células/mm³, como definidor da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (aids) (RÁPIDA, 2017) (FAUCI et al., 2020).

Dentre estas infecções oportunistas, a infecção por toxoplasmose é a principalmente responsável por lesões neurológicas focais com efeito de massa. A toxoplasmose é uma doença causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, transmitida ao ser humano por meio de fezes de animais contaminadas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010; MARTINS, 2015).

Em indivíduos imunocompetentes a infecção por *Toxoplasma gondii* é normalmente assintomática ou com poucas repercussões sistêmicas, como exantemas. Porém, em pacientes portadores de aids, a doença evolui para um quadro neurológico importante. Esse quadro clínico se caracteriza pela presença de cefaleia, febre, convulsões e alteração do estado mental. Essa condição, se não tratado a tempo,

pode evoluir para sequelas permanentes e óbito (RÁPIDA, 2017; FAUCI et al., 2020; MARTINS, 2015).

Nesse sentido, é de extrema relevância compreender essa coinfeção, como intuito de avaliar e elaborar estratégias de prevenção e tratamento adequadas.

2 OBJETIVOS

2.1.OBJETIVO GERAL

Esse estudo busca avaliar a literatura presente que aborda o tema da coinfeção por toxoplasmose e HIV na população adulta, com objetivo de comparar, avaliar e contrastar a parte epidemiológica, a apresentação clínica e a melhor conduta para essa condição.

2.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Compreender a epidemiologia e a fisiopatologia do HIV.
- Analisar o quadro clínico do HIV / AIDS, seu diagnóstico e melhor abordagem terapêutica.
- Averiguar a etiologia, seu o ciclo de reprodução e as principais manifestações clínicas da Toxoplasmose.
- Entender como realizar o diagnóstico de toxoplasmose e sua melhor abordagem terapêutica.
- Compreender a apresentação clínica e suas consequências de HIV e Toxoplasmose em adultos.
- Entender o quadro clínico, o diagnóstico e a melhor conduta para a coinfeção de HIV e Toxoplasmose em adultos.

3 JUSTIFICATIVA

No Brasil, entre 1980 e 2020, de acordo com os casos notificados no SINAN (O Sistema de Informação de Agravos de Notificação), já foram reconhecidos 1.011.617 casos de infecção por HIV/AIDS, com uma média anual de 39mil novos casos entre 2015 e 2020. Esse número crescente é provavelmente maior, uma vez que HIV só passou a ter notificação compulsória a partir de 2014 (BRASIL, 2016)

Ademais, a taxa de detecção de aids vem caindo com o passar dos anos. Nos últimos 10 anos a taxa de detecção caiu de 22,2 casos por 100mil habitantes para 17,8 casos a cada 100mil habitantes. Outrossim, dentre esses pacientes portadores de aids, a população mais vulnerável, como jovens homossexuais, indivíduos de baixa renda, dentre outros, não tem acesso as medidas de prevenção, diagnosticas e, muitas vezes, mesmo após o seu diagnóstico não realizam um tratamento adequado (BRASIL, 2016; PEREIRA, 2019).

Nesse sentido, esses pacientes ficam mais suscetíveis a infecções oportunistas. A toxoplasmose em paciente com SIDA/HIV é mais severa com acometimentos mais importantes e graves. Dentre esses acometimentos, essa coinfeção pode causar danos neurais pelo protozoário. Essa condição é denominada na ciência médica como neurotoxoplasmose (BRASIL, 2016; MARTINS, 2015).

Dessa maneira, esse trabalho busca elucidar e compilar as principais medidas preventivas, diagnósticas e de cuidados para essa população enorme e vulnerável no Brasil.

4 METODOLOGIA

O presente estudo se trata de uma revisão narrativa de literatura com intuito de ampliar o conhecimento sobre a coinfeção de HIV/SIDA e toxoplasmose. Essa revisão se deu por meio da busca qualitativa de literatura de diversas maneiras, de modo que foi utilizado livros, teses, dissertações, dados de instituições governamentais, protocolos, diretrizes, guidelines, documentos digitais e artigos científicos que abordaram o tema apresentado neste trabalho.

Os artigos científicos foram selecionados através das seguintes fontes de busca: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), acessado por meio do PubMed; Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs); *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) com o auxílio dos seguintes descritores: “HIV”; “Toxoplasmose” e “Adulto”. Dentre os artigos encontrados foram utilizados os seguintes critérios para sua inclusão nesta revisão: Tempo de publicação menor do que 5 anos; Língua escrita do artigo inglês ou português; Artigos gratuitos para acesso e visualização. Ainda nesse sentido, artigos que se enquadraram nos critérios de exclusão também não foram utilizados nesse trabalho.

Os critérios de exclusão utilizado foram: Artigos com publicação há mais de 5 anos; Artigos publicados em espanhol e demais línguas; Artigos cujo o tema abordado não englobou a temática do presente trabalho; Artigos que não contribuíram para o aprofundamento do assunto; Artigos que tinham como enfoque aplicável ao cenário brasileiro da doença.

Dessa maneira, após a aplicação desses critérios os artigos selecionados foram lidos atentamente, analisados e organizados para confecção dos tópicos abordados nesta revisão.

5 REFERENCIAL TEÓRICO

5.1 HIV / AIDS

5.1.1 HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA NO BRASIL

Essa infecção foi reconhecida pela primeira vez em 1981 nos Estados Unidos da América devido um número grande de pacientes com comprometimento imunológico e acometimento de doenças oportunistas. No Brasil, a Síndrome da imunodeficiência adquirida foi relatada pela primeira vez em 1982 (BRASIL, 2006).

A história do perfil epidemiológico evoluiu com o tempo. Em sua fase inicial, entre os anos 1980 e 1986, a transmissão era representada por homo/bissexual masculino e escolaridade elevada. Nos anos seguintes, entre 1987 a 1991, a transmissão sanguínea e a contaminação de objetos contaminados por usuários de drogas injetáveis aumentaram. Associado a isso, ocorreu uma pauperização e interiorização da pandemia (BRASIL, 2006).

Na última fase de evolução, dos anos 1992 aos dias atuais a pandemia a cresceu devido ao aumento da participação dos casos por exposição entre heterossexuais e feminização da epidemia (BRASIL, 2006).

O HIV acomete uma parte considerável da população brasileira. De acordo com o Sistema de Informação de Agravos de Notificação – *Sinan*, entre os anos de 1980 e 2020 já ocorreram 1.011.617 casos dessa doença no país. Além de um número alto, temos uma crescente constante do número de casos totais. Anualmente, estima-se que há um acréscimo em média de 39 mil casos por ano (BRASIL, 2016).

Ao analisarmos sua distribuição é possível notar que os casos são mais concentrados nas regiões Sudeste e Sul. Essas duas regiões juntas totalizam 79,9% dos casos, sendo que elas possuem 51% e 19,9% dos casos respectivamente. Por sua vez, os demais 29,1% são distribuídos nas demais regiões da seguinte maneira: Nordeste com 16,2% dos casos; Norte com 6,7% dos casos e Centro-Oeste com o menor número de casos sendo apenas 6,2% (BRASIL, 2016; MARTINS, 2015).

Ainda sobre sua organização em relação as regiões do Brasil são também possíveis analisar qual apresenta maior ou menor crescimento. Ao

pegarmos o intervalo de tempo entre 2015 e 2019 vemos uma tendência de aumento que se mostra da seguinte maneira: Sudeste com 15 mil novos casos ao ano; Nordeste com 9 mil novos casos ao ano; Sul com 7,5 mil novos casos ao ano; Norte com 4,5 mil casos ao ano e Centro-Oeste com 2,9 mil novos casos ao ano. Podemos perceber, portanto, que regiões com pouco número de casos em valor relativo podem apresentar um crescimento maior. Isso é visível ao analisar a região Nordeste em comparação com o Sul (BRASIL, 2016).

Além disso, outro fator epidemiológico a se analisar é a taxa de detecção de casos de aids no Brasil. É visível que ao decorrer dos anos é cada vez mais difícil detectar a infecção por HIV. Em relação a números, conseguimos vê-los decrescer. Em 2009, a taxa era de 21,5 mil casos por habitantes. Já em 2011, a taxa de detecção era de 22,2 casos para cada 100 mil habitantes, em 2015 de 20,1 casos para cada 100 mil habitantes e em 2019 17,8 mil casos para 100 mil habitantes (BRASIL, 2016; MARTINS, 2015)

Isto é, em intervalo de 10 anos houve uma queda de 17,2%. Ao analisarmos esse parâmetro de acordo com a região temos a seguinte achado:

As regiões Sudeste e Sul apresentaram tendência de queda nos últimos dez anos; em 2009, as taxas de detecção dessas regiões foram de 23,2 e 32,7, passando para 15,4 e 22,8 casos por 100 mil habitantes em 2019: queda de 33,6% e 30,3%, respectivamente. As regiões Norte e Nordeste apresentaram tendência de crescimento na detecção: em 2009, as taxas registradas dessas regiões foram de 20,9 (Norte) e 14,1 (Nordeste) casos por 100 mil habitantes, enquanto em 2019 foram de 26,0 (Norte) e 15,7 (Nordeste), representando aumentos de 24,4% (Norte) e 11,3% (Nordeste). Já a região Centro-Oeste, apesar de ter apresentado menores variações nas taxas anuais, também exibiu aumento de 2,7% na taxa de detecção de aids nos últimos dez anos, que passou de 18,6 casos por 100 mil habitantes em 2009 para 19,1 em 2019 (BRASIL, 2016).

Ainda em relação a distribuição epidemiológica, temos uma prevalência em homens, com um total de 664.721 casos registrados (65,7%). As mulheres totalizam apenas 346.791 casos registrados (34,3%). Ainda sobre os sexos, a taxa de detecção em homens é maior, com 25,2 casos para cada 100 mil habitantes e as mulheres com taxa de 10,5 casos para cada 100 mil habitantes, sendo ambas as taxas do ano de 2019 (BRASIL, 2016; MARTINS, 2015).

A faixa etária mais prejudicada é entre 25 a 39 anos, em ambos os sexos, correspondendo respectivamente a 52,1% dos casos e 48,1% dos casos nos homens e nas mulheres (BRASIL, 2016; MARTINS, 2015).

Ainda por cima, em relação aos sexos podemos perceber uma mudança:

Ainda há mais casos da doença entre os homens do que entre as mulheres, mas essa diferença vem diminuindo ao longo dos anos. Esse aumento pode ser observado por meio da razão de sexos. Em 1989, era de cerca de 6 casos de Aids no sexo masculino para cada 1 caso no sexo feminino. Em 2011, chegou a 1,7 caso em homens para cada 1 em mulheres. Contudo, na análise da razão de sexos em jovens de 13-19 anos de idade, constata-se que essa é a única faixa etária em que o número de casos de Aids é maior entre as mulheres. Essa inversão é constatada desde 1998 (MARTINS, 2015).

A cor que prevalece é a parda, com aproximadamente 50% dos casos, seguidos de pessoas de cor branca com 40% dos casos aproximadamente e por último a população negra com cerca de 10% dos casos ao analisarmos os dados de distribuição de 2019 (BRASIL, 2016).

No Brasil os principais grupos de risco são homens que fazem sexo com homem (HSH), usuários de drogas ilícitas e as mulheres profissionais do sexo (MARTINS, 2015).

Dessa maneira, a principal via de transmissão em crescimento é em heterossexuais, no início da pandemia essa população era responsável apenas por 15,1% dos casos. Atualmente, por meio de dados do ano de 2003, a população aumentou consideravelmente, 58,3% dos casos são em pacientes heterossexuais (BRASIL, 2006).

No que diz respeito a mortalidade, desde o início de sua pandemia, é estimado que ocorreu cerca de 349.784 óbitos com o HIV/AIDS como causa básica. Esses óbitos se distribuem principalmente no Sudeste com 57,7% dos casos, seguido pelo Sul com 17,8%, Nordeste com 13,9%, Centro-Oeste com 5,3% e Norte com 5,3% (BRASIL, 2016).

5.1.2 ETIOLOGIA, ESTRUTURA E TRANSMISSÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida – SIDA é causada por uma infecção pelos vírus retrovirais humanos HIV-1 e HIV-2, sendo o HIV-1 mais

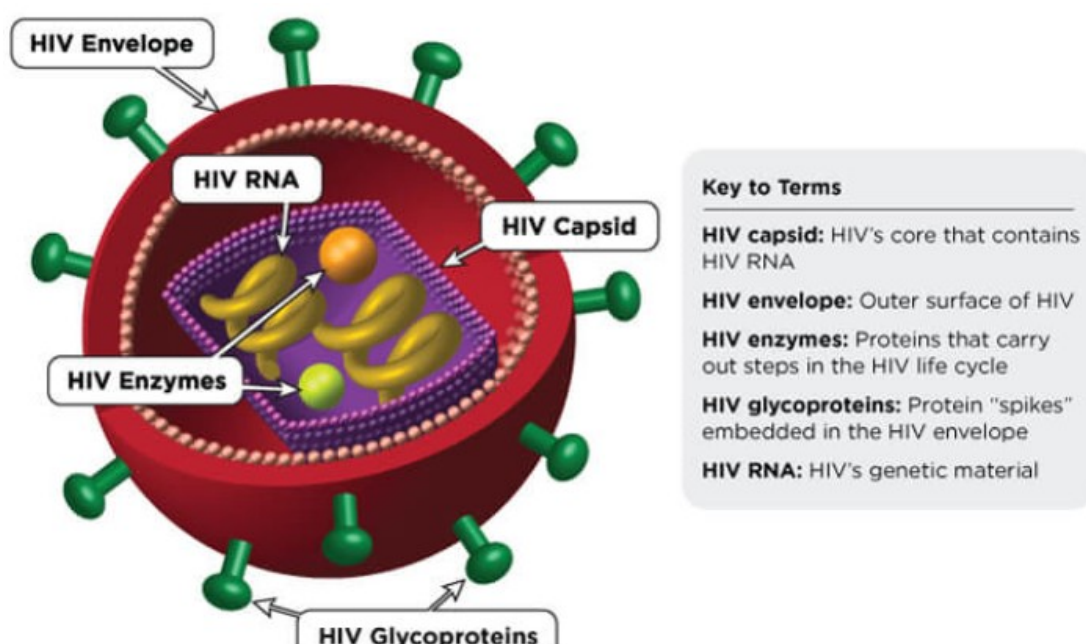
comum no mundo. O HIV é um vírus de RNA da família *Retroviridae* e subfamília *Lentivirinae* (BRASIL, 2006; FAUCI et al., 2020).

Esse organismo possui um centro em formato cilindro que é envolto por um envelope de bicamada fosfolipídica. Esse envelope possui glicoproteínas gp120 e gp41 que mediam o reconhecimento do vírus pela célula hospedeira durante o ciclo celular (KLATT, 2017; CALLES; TERLONGE, 2010).

Sua parte central, denomina capsídeo, é composta de duas fitas de RNA simples viral e demais proteínas virais: p24, p17, transcriptase reversa, integrase e protease. (KLATT, 2017) (BRASIL, 2006)

Essas estruturas podem ser visualizadas na figura 1.

Figura 1 – Estrutura do HIV



Fonte: Pagina sobre HIV do NIH

Disponível em: <<https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/hiv-life-cycle>>.

Acesso em: 28 de setembro. 2021.

Esse vírus é passado por vários meios, dentre eles se destacam a transmissão via sexual, transfusão de hemocomponentes, pela exposição a objetos contaminados, como agulhas, por transmissão vertical ou durante a parte e, por último, através do leite materno (FAUCI et al., 2020).

Dentre essas formas de transmissão a que se destaca é a via sexual, tanto no mundo como no Brasil. Nessa via de transmissão há diversos fatores que aumentam a probabilidade de um paciente soropositivo transmitir sua infecção. A alta viremia, durante a fase inicial de replicação viral é um dos

fatores de risco. Além disso, destaca-se o sexo anal, a relação sexual durante a menstruação e a presença de outras DST'S (BRASIL, 2006).

A transmissão por meio de hemocomponentes possui descrente relevância em países como o Brasil. Isso, porque as medidas de controle de qualidade dificultam a contaminação do hemoderivado. Todavia, a transmissão sanguínea por meio de agulhas é um meio importante de contaminação, principalmente em indivíduos usuários de drogas (BRASIL, 2006; FAUCI et al., 2020).

Além disso, os profissionais de saúde estão mais sucessíveis a contaminação de objetos contaminados do que a população em geral. Todavia, o risco de infecção é baixo, cerca de 0,03%, sem contato com mucosa, ou 0,1% caso haja contato com mucosas (BRASIL, 2006; FAUCI et al., 2020).

5.1.3 CICLO CELULAR E FISIOPATOLOGIA

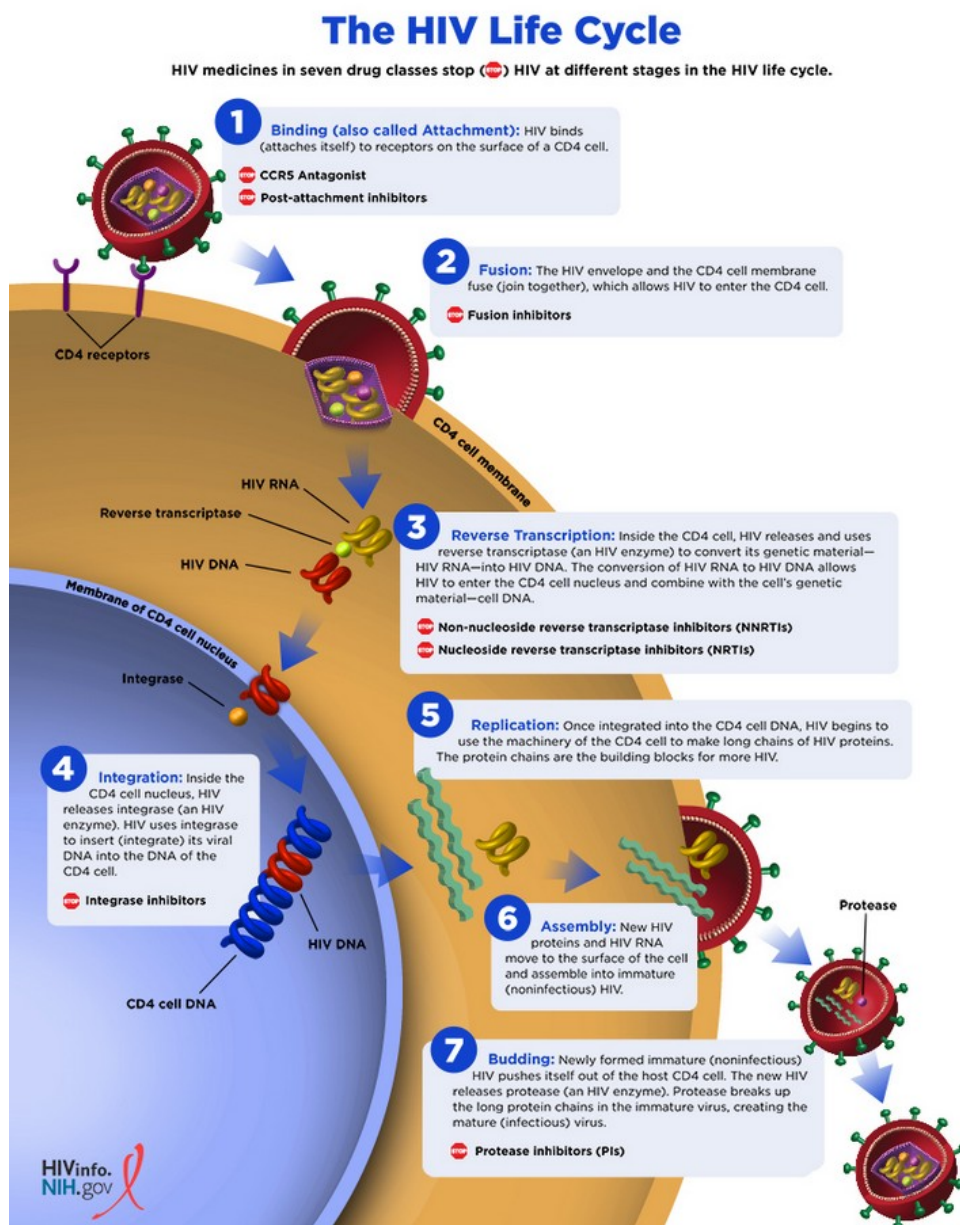
Uma vez infectado o vírus do HIV tem como objetivo adquirir controle do maquinário celular do hospedeiro. Esse vírus tem preferência pelas células de defesa do organismo, sendo a principal o linfócito T-CD4+. Ao entrar em contato com a célula o HIV se atrela aos receptores de superfície celular, principalmente as glicoproteínas gp120 e gp41 (NIH, 2021; CALLES; TERLONGE, 2010).

Após essa ligação o HIV se funde a célula do hospedeiro por meio da junção do seu envelope a membrana plasmática da célula. Em consequência, o seu material viral é liberado no citoplasma. A próxima etapa da infecção é o uso da enzima viral transcriptase reversa para converter o RNA viral em DNA, por isso o nome de retrovírus (NIH, 2021).

Uma vez transcrito em DNA, o vírus é capaz de adentar com seu material genético no núcleo celular. Dentro do núcleo celular outra enzima viral, a integrase integra o novo DNA formado ao DNA da célula hospedeira. Após essa integração o vírus consegue sequestrar o maquinário celular para criar proteínas que iram atuar na replicação viral. Para que elas se tornem funcionantes a enzimas proteases quebram a cadeia proteica recém produzidas em subunidades menores. As proteínas virais produzidas após essa quebra têm função de regular a síntese de novos genomas virais e formar a estrutura externa das copias virais que serão liberadas (NIH, 2021).

O virion formado no citoplasma celular é capaz sair da célula formando seu envelope. Esse novo vírus pode permanecer no fluido extracelular ou infectar novas células. Esse ciclo é evidenciado na figura 2 (NIH, 2021) (BRASIL, 2006).

Figura 2 – Ciclo de Vida do HIV



Fonte: Pagina sobre HIV do NIH

Disponível em: <<https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/hiv-life-cycle>>. Acesso em: 28 de setembro. 2021.

Uma vez que o ciclo viral ocorre haverá repercussões no organismo. A fisiopatologia da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida consiste em uma batalha entre o vírus do HIV e o hospedeiro que tenta conter sua replicação.

As manifestações dessa infecção se dão direta ou indiretamente devido ao processo contínuo de destruição de células T CD4+ em todas as linhagens que eventualmente causará imunossupressão do paciente (CALLES; TERLONGE, 2010).

Há dois principais mecanismo de morte celular dessas células. Durante o ciclo celular o vírus é capaz de produzir quantidades consideráveis de si mesmo e durante sua saída para o meio extracelular pode causar lise da célula levando a sua eventual morte (CALLES; TERLONGE, 2010) (KLATT, 2017).

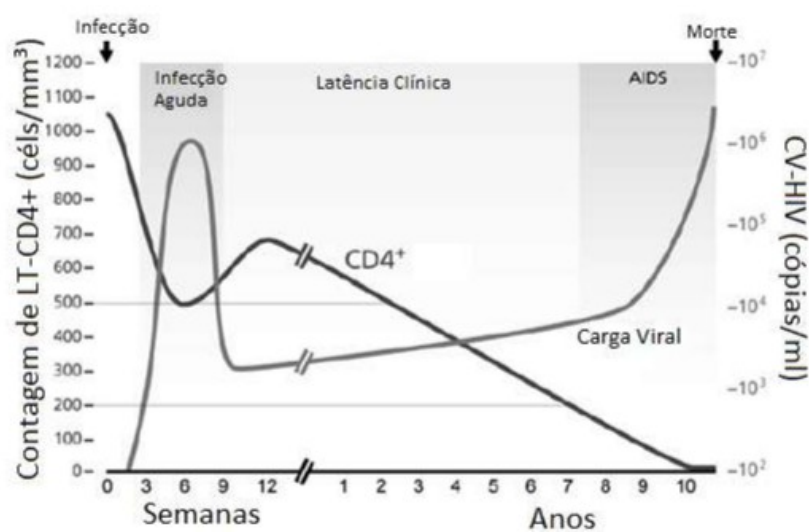
As células T são também destruídas pela resposta do hospedeiro. Essa resposta é mediada principalmente por células T CD8+ citotóxicas, imunidade citotóxica dependente de anticorpos e células Natural Killers. Por isso, destroem a célula infectado como mecanismo de defesa. Isso diminui a sua população no paciente e também leva a imunossupressão (CALLES, 2010).

5.1.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA, DIAGNÓSTICO E ABORDAGEM TERAPÊUTICA

De maneira geral podemos dividir a clínica dessa infecção em três fases, que são: infecção aguda, fase assintomática ou fase de latência clínica, e SIDA (BRASIL, 2006).

As fases podem ser analisadas no seguinte gráfico da figura 3:

Figura 3 – Fases da infecção por HIV



Fonte: RAPIDA, 2017

A primeira fase ocorre durante as primeiras semanas após o contato com o HIV. Nesse momento, o vírus apresenta altas taxas de replicação com uma

queda rápida de linfócitos TCD4+. As manifestações clínicas são inespecíficas (BRASIL, 2006) (RÁPIDA, 2017).

O quadro clínico típico da infecção retroviral aguda é inespecífico. Normalmente cursa com febre e sintomas semelhantes a outras infecções virais, como adenopatia, faringite, mialgia, artralgia, rash cutâneo maculopapular, cefaleia, fotofobia, dentre outros sintomas (MARTINS, BRANDÃO NETO; VELASCO, 2016) (BRASIL, 2006).

Por via de regra, essa fase costuma durar dias a poucas semanas e tem involução espontânea. O diagnóstico nesse momento é raro devido a baixa especificidade dos sintomas e da janela imunológica (BRASIL, 2006).

A fase de latência clínica corresponde a um período de compensação entre o organismo infectado e o vírus. Há controle imunológico por parte do organismo, a contagem de LTCD4 se mantém acima de 350 céls/mm³. Nesse momento os pacientes se encontram assintomáticos e sem alterações no exame físico. Raramente nessa fase há manifestação de sinais como linfadenopatia flutuante (BRASIL, 2006; VELASCO, 2018).

A SIDA é o estágio final de uma infecção crônica pelo vírus do HIV. Por via de regra se define SIDA como o estágio em que o número de LTCD4 cai abaixo de 200 céls/mm³ ou pela presença de infecções oportunistas e/ou neoplasias (MARTINS, BRANDÃO NETO; VELASCO, 2016).

Em relação ao diagnóstico sorológico dessa patologia temos:

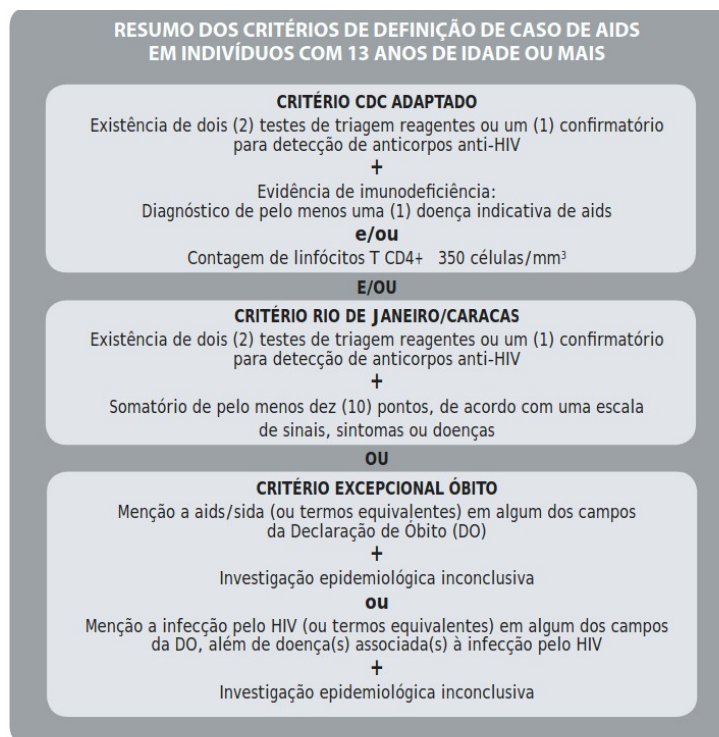
O Ministério da Saúde estabelece a obrigatoriedade de um conjunto de procedimentos sequenciados para o diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV. A amostra de sangue deve ser submetida à avaliação de um teste de imunoensaio de 3a ou 4a geração como triagem. Se for negativa, a amostra é liberada como amostra não reagente para HIV. Caso a hipótese de infecção pelo HIV persista, novas coleta e análise devem ser realizadas em 30 dias. Se for positiva, essa amostra será triada em testes moleculares ou técnicas com alta especificidade e elevado valor preditivo positivo (imunoblot; imunoblot rápido; western blot) e, em caso de confirmação, é necessário realizar uma nova coleta para confirmação. Quando esta também se confirma, é liberada como amostra reagente para HIV e deve incluir a frase "resultado definido com a 2a amostra, conforme estabelecido pela Portaria n. 29, de 17 de dezembro de 2013". Caso o resultado seja indeterminado, o laudo deve ser liberado como amostra indeterminada para o HIV, com a ressalva de que nova

coleta é recomendada em 30 dias se persistir a hipótese de infecção [...] Teste rápido negativo é suficiente para que a amostra seja considerada não reagente. Contudo, se o 1º teste rápido for positivo, um 2º teste rápido baseado em outra metodologia deve ser realizado. (MARTINS, 2015).

Além do diagnóstico sorológico, podemos realizar o diagnóstico presuntivo caso o paciente apresente condições relacionadas a imunossupressão. Essas condições são: candidose de esofago, citomegalovirose, herpes simples mucocutâneo por mais de 1 mês, leucoencefalopatia multifocal progressiva, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, neurotoxoplasmose e micobacteriose disseminada (MARTINS, 2015).

Os critérios e os sintomas necessários para definir um caso de HIV/ SIDA pelo Ministério da Saúde são evidenciados nas figuras 4 e 5.

Figura 4 – Critérios definição de caso de AIDS para indivíduos com 13 anos ou mais



Fonte: SAUDE, 2004

Figura 5 – Sinais e sintomas para definição de casos de HIV

ESCALA DE SINAIS, SINTOMAS OU DOENÇAS		
SINAIS / SINTOMAS / DOENÇAS	DESCRIÇÃO	PONTOS
Anemia e/ou Linfopenia e/ou Trombocitopenia	Anemia: hematócrito inferior a 30% em homens e 25% em mulheres; ou hemoglobina inferior a 6,80 mmol/L (menos de 11,0 g/dL) em homens e inferior a 6,20 mmol/L (menos de 10,0 g/dL) em mulheres. Linfopenia: contagem absoluta de linfócitos inferior a 1×10^9 /L (menos de 1.000 células/mm ³). Trombocitopenia: contagem de plaquetas inferior a 100×10^9 /L (menos de 100.000 células/mm ³).	2
Astenia	Por um período igual ou superior a um (1) mês, excluída a tuberculose como causa básica.	2
Caquexia	Perda de peso involuntária superior a 10% do peso habitual do paciente com ou sem emaciação, excluída a tuberculose como causa básica.	2
Dermatite persistente	Lesões eczematosas localizadas ou generalizadas de evolução crônica, lesões papulovesiculosas disseminadas sem etiologia definida ou micoses superficiais de evolução crônica resistentes ao tratamento habitual.	2
Diarréia	Constante ou intermitente, por um período igual ou superior a um (1) mês.	2
Febre	Igual ou superior a 38°C, de forma constante ou intermitente, por um período igual ou superior a um (1) mês, excluída a tuberculose como causa básica.	2
Linfadenopatia	Maior ou igual a um (1) centímetro acometendo dois (2) ou mais sítios extra-inguinais, por um período igual ou superior a um (1) mês.	2
SINAIS / SINTOMAS / DOENÇAS	DESCRIÇÃO	PONTOS
Tosse	Tosse persistente associada ou não a qualquer pneumonia (exceto tuberculose) ou pneumonite, determinadas radiologicamente ou por qualquer outro método diagnóstico.	2
Candidose oral ou leucoplasia pilosa	Candidose oral: inspeção macroscópica de placas brancas removíveis em base eritematosa ou pela inspeção microscópica de material obtido da mucosa oral com achados característicos. Leucoplasia pilosa: placas brancas não removíveis na língua.	5
Disfunção do sistema nervoso central	Confusão mental, demência, diminuição do nível de consciência, convulsões, encefalite, meningites de qualquer etiologia conhecida (exceto a por <i>Cryptococcus neoformans</i>) ou desconhecida, mielites e/ou testes cerebelares anormais, excluídas as disfunções originadas por causas externas.	5
Herpes zoster em indivíduo com até 60 anos de idade	Lesões dermatológicas em diferentes fases de evolução, precedidas e/ou acompanhadas por dor, acometendo um ou mais dermatomas.	5
Tuberculose pulmonar, pleural ou de linfonodos localizados numa única região	Tuberculose de linfonodos com localização única, pleural, pulmonar não-especificada ou cavitária diagnosticada por padrão radiológico específico, inspeção microscópica (histologia ou citologia), cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	5
Outras formas de tuberculose	Tuberculose de linfonodos localizados em mais de uma cadeia, disseminada, atípica ou extra-pulmonar diagnosticada por padrão radiológico específico (miliar, infiltrado intersticial, não cavitário) e/ou inspeção microscópica (histologia ou citologia), pesquisa direta, cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	10
Sarcoma de Kaposi	Diagnóstico definitivo (inspeção microscópica: histologia ou citologia) ou presuntivo (reconhecimento macroscópico de nódulos, tumorações e/ou placas eritematosas/violáceas características na pele e/ou mucosas).	10

Fonte: SAUDE, 2004

Em relação ao seu tratamento, o HIV / SIDA é abordado por meio da TARV – Terapia Antirretroviral. A função desse tratamento não é extinguir a doença, mas sim limitar a taxa de replicação viral (MARTINS, 2015).

As drogas antirretrovirais se enquadram em quatro categorias principais: aqueles que inibem a enzima transcriptase reversa viral, as que inibem a enzima protease viral, as que inibem a entrada viral e, por último, aquelas que inibem a enzima integrase viral (FAUCI et al., 2020).

O tratamento é indicado para todos pacientes. Todavia, pacientes sintomáticos ou com LTCD4 < 500 células/mm³ tem prioridade de tratamento imediato (MARTINS, 2015).

De maneira geral, o ministério da saúde recomenda o protocolo inicial de tratamento evidenciado pela figura 6:

Figura 6 – Recomendações de tratamento inicial de HIV / AIDS pelo Ministério da Saúde.

Preferencial	
TDF ^a / 3TC / DTG	Esquema para início de tratamento a partir de 2017
TDF ^a / 3TC / EFZ	Esquema para início de tratamento nas seguintes situações ^b : <ul style="list-style-type: none"> • Gestantes • Coinfecção TB-HIV sem critério de gravidade (conforme critérios elencados abaixo)
TDF ^a / 3TC / RAL ^c	Esquema para tratamento na coinfecção TB-HIV com um ou mais dos critérios de gravidade abaixo ^b : <ul style="list-style-type: none"> • CD4 < 100 céls/mm³ • Presença de outra infecção oportunista • Necessidade de internação hospitalar/Doença grave • TB disseminada
Alternativo	
TDF ^a / 3TC / EFZ	Esquema alternativo para início de tratamento em caso de intolerância ou contraindicação ao DTG ^d
TDF ^a / 3TC / RAL	Esquema alternativo de tratamento em caso de intolerância ao EFZ, nas seguintes situações: <ul style="list-style-type: none"> - Coinfecção TB-HIV - Gestantes
ABC ^e / 3TC / DTG	Esquema para início de tratamento em caso de contraindicação ao TDF em PVHA com teste negativo para HLA-B 5701
Observações:	
^a O AZT permanece como alternativa em casos de intolerância ao TDF e ABC.	
^b Realizar exame de genotipagem pré-tratamento e iniciar TARV (não postergar início da TARV pela indisponibilidade imediata do resultado do exame).	
^c Concluída a situação (tratamento completo de TB ou parto), deverá ser feita a mudança para TDF/3TC/DTG.	
^d Contraindicações ao uso do DTG: PVHA em uso de fenitoína, fenobarbital, oxycarbamazepina.	
^e O ABC é alternativa de tratamento em caso de contraindicação ao TDF em PVHA com teste negativo para HLA-B*5701 e CV < 100.000 cópias/mL, quando associado ao EFZ.	

Fonte: SAUDE, 2017.

5.2 TOXOPLASMOSE, UMA VISÃO GERAL

A toxoplasmose é uma zoonose comum causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*. Estima-se que atualmente essa patologia infecta cerca de $\frac{1}{3}$ de toda a humanidade. Em relação a sua incidência, ela varia ainda de acordo com: a região, o clima e hábitos higiênicos e nutricionais (FUGLEWICZ; PIOTROWSKI; STODOLAK, 2017).

Os únicos hospedeiros definitivos conhecidos para *Toxoplasma gondii* são os gatos domésticos e seus parentes próximos, todos membros da família *Felidae*. Os humanos, por sua vez, são hospedeiros intermediários no ciclo de reprodução do protozoário (CDC, 2020) (BRASIL et al, 2010)

A infecção primária ocorre após a ingestão de carne mal cozida contendo cistos ou ingerindo oocistos que foram eliminados nas fezes de gatos e que foram esporulados no ambiente. Esse organismo não é transmitido por meio do contato pessoa a pessoa (MOFENSON, 2009).

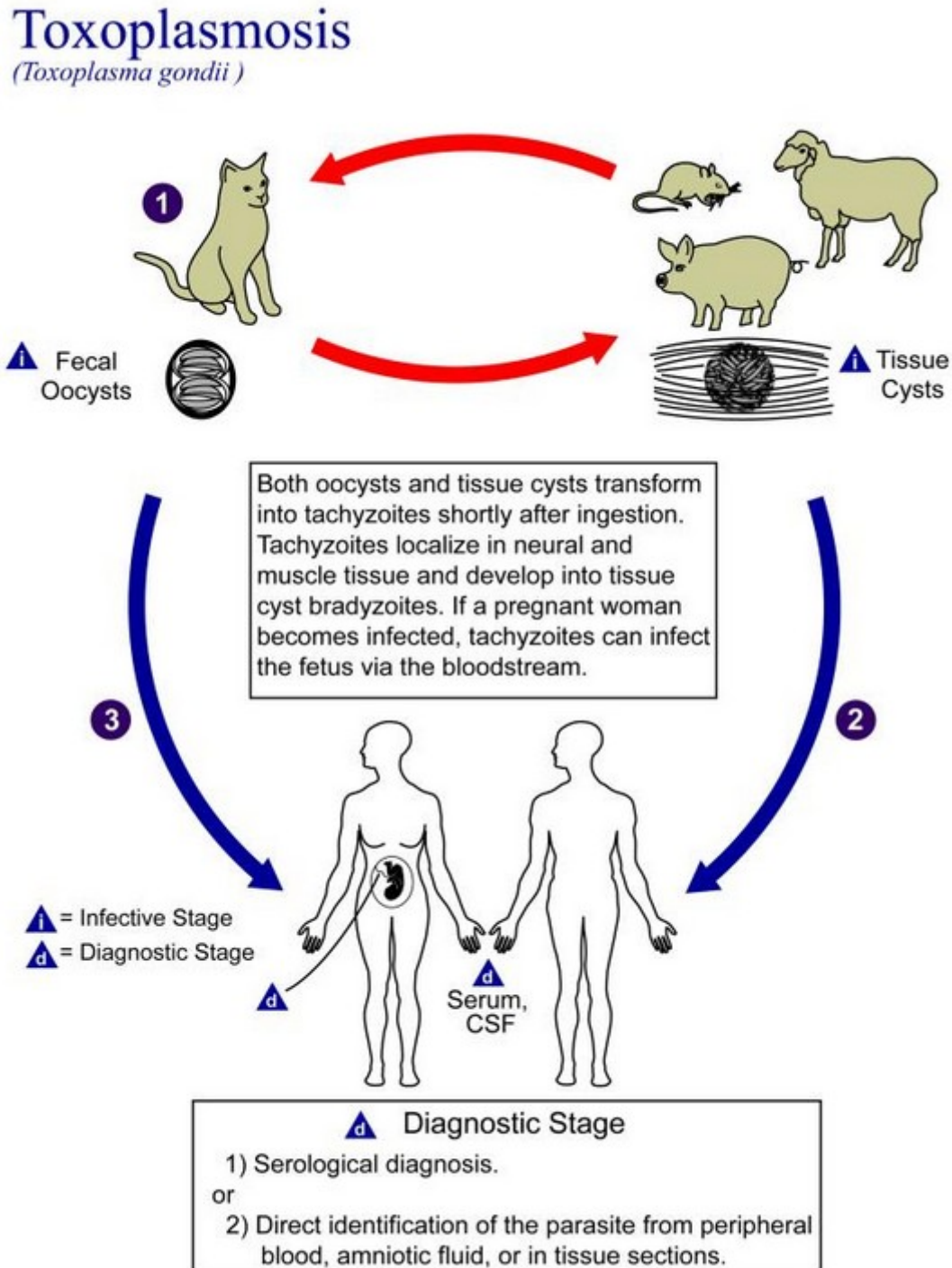
Segundo Campina e Queiroz-fernandes (2018, p. 421-435) o ciclo reprodutivo da toxoplasmose pode ser explicado por meio das seguintes fases:

Em seu ciclo biológico o *T. gondii* desenvolve as fases assexuada e sexuada. A primeira ocorre quando hospedeiros suscetíveis se infectam com taquizoítos, bradizoítos ou esporozoítos, essa fase se desenvolverá por endodigenia e dará origem aos taquizoítos, os quais poderão infectar qualquer órgão. Caso o sistema imune consiga impedir a multiplicação da forma proliferativa, os cistos tissulares se desenvolverão (KAWAZOE, 2005). A fase sexuada ocorre quando esporozoítos, bradizoítos ou taquizoítos penetram no epitélio intestinal dos hospedeiros definitivos, se multiplicam e originam vários merozoítos. Estes se formam no interior de vacúolos parasitóforos, podendo romper as células epiteliais e infectar outras de mesma origem, neste caso, os merozoítos originarão as formas sexuais, caracterizando a fase sexuada do ciclo enteroepiteliais (DUBEY, 2010). Essas formas sofrem mutação e originamos microgametas (gametas masculinos móveis) e os macrogametas (gametas femininos imóveis). Os microgametas abandonam a célula de origem e fecundam os macrogametas no interior de células epiteliais, originando o zigoto. Esse evolui para o oocisto ainda no epitélio e pode ser liberado junto com as fezes, ainda imaturo. No meio ambiente, sob condições adequadas, o oocisto pode sofrer

maturação, e por processo de esporogonia, produzir os esporozoítos, os quais são infectantes (DUBEY, 2010).

Esse ciclo é também demonstrado na figura 7:

Figura 7 – Ciclo reprodutivo do *Toxoplasma gondii*



Fonte: Pagina virtual sobre ciclo de vida da Toxoplasmose-CDC

Disponível em: <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=3421>. Acesso em: 04 de outubro. 2021.

A Infecção primária não tem um fator de risco identificável. Os pacientes podem estar infectados com o parasita mesmo na ausência de fatores de risco convencionais para infecção em sua história epidemiológica (MOFENSON, 2009).

O quadro clínico dessa patologia em pacientes imunocompetentes pode se manifestar de maneira assintomática, pela presença de sintomas inespecíficos como astenia, cefaleia, disfagia, mialgia, e pela presença de sintomas mais específicos: Febre contínua, linfadenopatia retroauricular e cervical, hepatoesplenomegalia, exantema e outros achados (SECRETARIA DO ESTADO DE SAÚDE DO GOVERNO DE GOIÁS, 2019).

O diagnóstico pode ser feito da seguinte maneira:

Baseia-se na associação das manifestações clínicas com a confirmação por meio de estudos sorológicos, ou da demonstração ou detecção do agente em tecidos ou líquidos corporais, em lâminas coradas por Wright-Giemsa ou imunohistoquímica, a partir de biópsia ou necrópsia, testes biomoleculares ou pela identificação em ensaios experimentais em animais ou cultivos celulares. O aumento dos níveis de anticorpos da classe IgG acima de 1:2048 indica a presença de infecção ativa, sendo extremamente importante ser acompanhada da testagem para anticorpos da classe IgM em sorologias paradas. Níveis de anticorpos IgG baixos e estáveis (1:2 a 1:500) podem representar infecções crônicas, passadas ou persistentes. Um teste negativo praticamente descarta uma condição clínica suspeita, fazendo-se necessária nova sorologia para descarte, com 8 a 10 dias após a primeira (BRASIL et al, 2010).

O tratamento para toxoplasmose do paciente imunocompetente é baseado na associação de pirimetamina, sulfadiazina e ácido fólico. O tratamento se dá nos primeiros três dias com a dose de pirimetamina 75-100mg e a sulfadiazina 500- 1000mg, ambas 2-4x por dia. O ácido fólico é utilizado na dose de 5-10mg por dia. Nos demais dias de tratamento a dose de pirimetamina passa a ser 25-50mg e as demais medicações permanecem na mesma dose. O tempo médio de tratamento é de 4 a 6 semanas (BRASIL et al, 2010).

Em gestantes é utilizado outras drogas. Usa-se a espiramicina 750-1000mg, via oral, de 8 em 8 horas ou Clindamicina, via oral na dose de 600mg de 6 em 6 horas (BRASIL et al, 2010).

5.3 COINFECÇÃO HIV E TOXOPLASMOSE – NEUROTOXOPLASMOSE

O vírus do HIV possui tropismo acentuado pelo tecido nervoso do paciente. Nesse sentido, as síndromes neurológicas são frequentes (CAMPINAS; QUEIROZ-FERNANDES, 2018 apud ANTINORI et al., 2004; BRASIL, 2010).

O acometimento mais relevante da toxoplasmose no paciente com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida é a sua manifestação neurológica. Nesses pacientes a infecção por *Toxoplasma gondii* tem maior gravidade devido à capacidade desse parasita de infectar o sistema nervoso em pacientes imunossuprimidos (AVEZEDO, 2018).

Nos pacientes com AIDS, essa manifestação ocorre comumente quando a quantidade de LTCD4 cai abaixo de 100 células por mm³, sendo rara em pacientes acima e 100 e menor 200 células por mm³. Essa doença é a principal causa de deficit neurológico focal em pacientes com Aids (MARTINS, 2015; MOFENSON, 2009).

Os pacientes soropositivos para *T. gondii* tem origem clara da sua infecção. Todavia, uma baixa incidência de toxoplasmose é observada em pacientes soronegativos para *T. gondii*. Os pacientes soronegativos podem, portanto, adquirir a sua infecção por principalmente dois mecanismos distintos: A contaminação que evolui para uma infecção primária ou a reativação de uma infecção latente (MOFENSON, 2009).

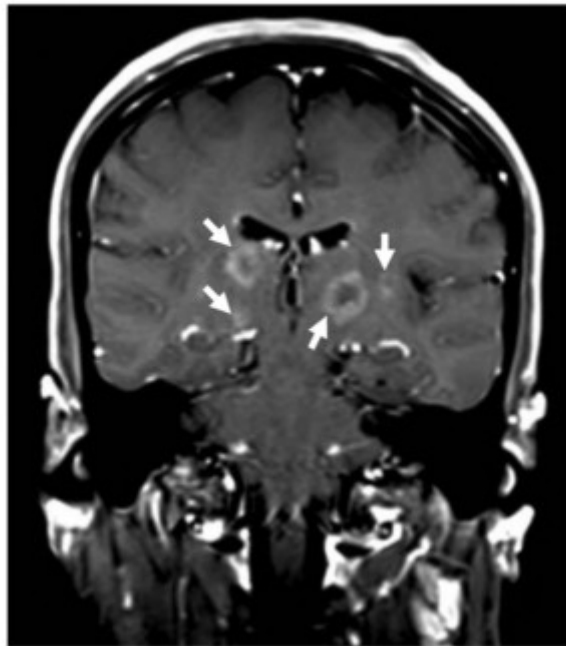
Entre os pacientes com AIDS, a apresentação clínica mais comum da infecção por *T. gondii* é a encefalite focal com cefaleia, confusão ou fraqueza motora e febre (MOFENSON, 2009; VESLASCO, 2018).

Os pacientes também podem apresentar sintomas não focais manifestações, incluindo apenas cefaleia inespecífica e sintomas psiquiátricos. Ao exame físico, anormalidades neurológicas podem estar presentes e, na ausência de tratamento, progride rapidamente para sinais mais severos, resultando em uma progressão natural da doença para: convulsões, estupor, coma e, por fim, a morte (MOFENSON, 2009; VELASCO, 2018).

Para avaliação radiológica do quadro neurológico utiliza-se a tomografia computadorizada (TC) de crânio sem injeção de contraste e a ressonância magnética (RNM) de crânio, esta, por sua vez, é mais sensível para o diagnóstico (CAMPINA; QUEIROZ-FERNANDES, 2018).

Os principais achados radiológicos crânio são lesões expansivas, hipodensas, com reforço anelar de contraste, achado evidente em mais de 90% dos pacientes, edema perilesional e sangramento intralesional. Essas lesões se localizam de preferência nos ganglios da base, lobos parietais, lobos frontais, tálamo e junção corticomedular (MARTINS; BRANDÃO NETO; VELASCO, 2016).

Figura 8 – Imagem de ressonância magnética do cérebro, coronal pós-contraste. Lesões de realce de anel (setas brancas) estão presentes dentro do tálamo bilateral e globo pálido direito, compatível com toxoplasmose cerebral.



Fonte: KURUPPU; GIULIARI; MACKAY , 2019.

Em relação ao diagnóstico dessa patologia, Martins (2015) fala que:

O diagnóstico baseia-se principalmente no quadro clínico associado aos achados radiológicos e à resposta ao tratamento específico. A pesquisa do DNA do protozoário no sangue periférico ou no liquor por meio de biologia molecular (reação em cadeia da polimerase) em até 72 horas após o início do tratamento pode auxiliar no diagnóstico, com alta especificidade e sensibilidade variável de acordo com a tecnologia empregada.

O diagnóstico definitivo é realizado por meio de biopsia cerebral. Todavia, é um método invasivo e, na maioria dos casos, desnecessário diante dos achados radiológicos e clínicos (MARTINS; BRANDÃO NETO; VELASCO, 2016).

Além disso é possível realizar o diagnóstico presuntivo em pacientes com Sida com menos de LTCD4 100 células por mm³ e sem profilaxia para neurotoxoplasmose. Esse diagnóstico é feito por meio de três critérios: quadro clínico compatível, sorologia positiva para toxoplasmose e imagem típica radiológica com realce anelar do contraste. A presença simultânea dos três critérios elava a possibilidade de toxoplasmose para 90% nos pacientes que os possuem (MARTINS; BRANDÃO NETO; VELASCO, 2016).

No que se refere ao tratamento, a primeira opção é o uso de sulfadiazina 100mg/kg/dia associado a pirimetamina com dose de ataque de 100-200mg no primeiro dia e manutenção de 50-75mg/ia. Ambas as medicações devem ser associadas ao ácido fólico na dose de 10-25mg/dia. O tratamento deve durar entre 3 a 6 semanas seguidos de profilaxia secundária com dose do limite inferior da dose de tratamento (MARTINS; BRANDÃO NETO; VELASCO, 2016).

No que tange a profilaxia primária, ela está indicada para todos pacientes soropositivos para toxoplasmose e que possuem contagem de LTCD4 menor 100 células por mm³. O esquema de escolha para essa profilaxia é a associação de sulfadiazina 2-4g por dia com pirimetamina 25mg dia mais ácido fólico 10-15mg/dia. (MARTINS; BRANDÃO NETO; VELASCO, 2016)

6 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES

A aids é uma síndrome que cresce mais a cada dia. O aumento do número de casos de HIV e a queda da sua taxa de detecção faz com que seja necessária uma maior vigilância de possíveis manifestações associadas a essa patologia. A toxoplasmose, apesar de ser uma doença benigna nos pacientes imunocompetentes, é uma doença extremamente letal e preocupante nesses pacientes.

Sua manifestação neurológica pode evoluir rapidamente a sequelas irreversíveis e conseqüentemente ao óbito.

Nesse sentido, percebemos que há a necessidade de se conhecer a etiologia, o quadro clínico, o diagnóstico, tratamento e profilaxia para a neurotoxoplasmose.

Isso com intuito de prevenir a coinfeção e, quando não for possível, reconhece-la e trata-la da maneira corrente o mais precocemente possível.

Dessa maneira, poderemos conter e limitar esse acometimento severo nos indivíduos acometidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 AZEVEDO, Luciano César Pontes de et al. Medicina intensiva: abordagem prática. 2018.
- 2 BRASIL et al. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. 2010.
- 3 BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA. **HIV/Aids, hepatites e outras DST**. Ministério da Saúde, 2006.
- 4 BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Boletim epidemiológico HIV-AIDS. 2016.
- 5 CALLES, Nancy R.; EVANS, Desiree; TERLONGE, D. Pathophysiology of the human immunodeficiency virus. **HIV curriculum for the health professional. Baylor Pediatrics International AIDS Initiative, Texas, USA, Baylor College of Medicine**, p. 7-14, 2010.
- 6 CAMPINA, Munique Tagliabues; QUEIROZ-FERNANDES, Geisiany Maria de. Neurotoxoplasmose em pacientes imunocomprometidos e a relevância do diagnóstico por imagem. **Rev. Salusvita (Online)**, p. 421-435, 2018.
- 7 CDC (USA). Parasites - Toxoplasmosis (Toxoplasma infection). *In*: **Parasites - Toxoplasmosis (Toxoplasma infection)**. [S. l.], 10 nov. 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/biology.html>. Acesso em: 4 out. 2021
- 8 FAUCI, Anthony S. et al. **Harrison manual de medicina**. McGraw Hill Educación, 2020.

- 9 FUGLEWICZ, Aleksander J.; PIOTROWSKI, Patryk; STODOLAK, Anna. Relationship between toxoplasmosis and schizophrenia: a review. **Adv Clin Exp Med**, v. 26, n. 6, p. 1031-1036, 2017
- 10 KLATT, Edward C. et al. Pathology of HIV/AIDS. **The Mercer University of Medicine Savannah**, p. 6-50, 2017.
- 11 KURUPPU, Dulanji K.; GIULIARI, G. Paolo; MACKAY, Devin D. Concurrent cerebral toxoplasmosis and cytomegalovirus retinitis in a patient with human immunodeficiency virus. **Canadian Journal of Ophthalmology**, v. 54, n. 1, p. e33-e35, 2019.
- 12 MARTINS, Herlon Saraiva; BRANDÃO NETO, Rodrigo Antonio; VELASCO, Irineu Tadeu. Medicina de emergência: abordagem prática. In: **Medicina de emergência: abordagem prática**. 2016. p. 1509-1509.
- 13 MARTINS, Milton de Arruda et al. Manual do residente de clínica médica. 2015.
- 14 MOFENSON, Lynne M. et al. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. **MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports/Centers for Disease Control**, v. 58, n. RR-11, p. 1, 2009.
- 15 NIH (USA). The HIV Life Cycle. In: **The HIV Life Cycle**. [S. l.], 2021. Disponível em: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/hiv-life-cycle>. Acesso em: 28 set. 2021.

- 16 NIH (USA). The HIV Structure. *In: The HIV Structure*. [S. l.], 2021.
Disponível em: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/hiv-life-cycle>. Acesso em: 28 set. 2021.
- 17 PEREIRA, Gerson Fernando Mendes et al. HIV/aids, hepatites virais e outras IST no Brasil: tendências epidemiológicas. 2019.
- 18 RÁPIDA, GUIA DE CONSULTA. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. 2017.
- 19 SAÚDE, MINISTÉRIO DA. Critérios de definição de casos de Aids em adultos. 2004
- 20 SAÚDE, MINISTÉRIO DA. Nota informativa n. 007/2017. Departamento de vigilância, prevenção e controle das IST, do HIV/aids e das Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-informativa-no-0072017-ddahv-svs-ms>. Acesso: 30 set. 2021.
- 21 SECRETARIA DO ESTADO DE SAÚDE DO GOVERNO DE GOIAIS (BRASIL). Toxoplasmose. *In: Toxoplasmose*. [S. l.], 22 nov. 2019.
Disponível em: <https://www.saude.go.gov.br/biblioteca/7650-toxoplasmose>. Acesso em: 6 out. 2021.
- 22 VELASCO, Irineu Tadeu et al. Manual de medicina de emergência. 2018.