



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



LUIS GUSTAVO OLIVEIRA FARIAS

Avaliação da soropositividade para anticorpos anti-*Toxocara* spp. em pessoas vivendo com HIV-1 e sintomatologia neurológica atendidas em hospital público do extremo sul do Brasil

RIO GRANDE - RS

2023

LUIS GUSTAVO OLIVEIRA FARIAS

Avaliação da soropositividade para anticorpos anti-*Toxocara* spp. em pessoas vivendo com HIV-1 e sintomatologia neurológica atendidas em hospital público do extremo sul do Brasil

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Carlos James Scaini.

Rio Grande – RS

2023

Ficha Catalográfica

F224a Farias, Luis Gustavo Oliveira.
Avaliação da soropositividade para anticorpos anti-*Toxocara* spp.
em pessoas vivendo com HIV-1 e sintomatologia neurológica
atendidas em hospital público do extremo sul do Brasil / Luis Gustavo
Oliveira Farias. – 2023.
48 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande –
FURG, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde,
Rio Grande/RS, 2023.
Orientador: Dr. Carlos James Scaini.

1. Toxocaríase 2. Manifestações neurológicas 3. Aids I. Scaini,
Carlos James II. Título.

CDU 614

Catalogação na Fonte: Bibliotecária Simone Tarouco Przybylski CRB 10/1166



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE - FURG
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ATA DA SESSÃO DE DEFESA PÚBLICA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ATA

A banca examinadora, designada pela Portaria nº 3385/2023 de doze de dezembro de dois mil e vinte e três, em sessão presidida e registrada pelo orientador Prof. Dr. Carlos James Scaini, reuniu-se no dia dezoito de dezembro de dois mil e vinte e três, às oito horas e trinta minutos, no link (<https://conferenciaweb.mmp.br/sala/carlos-james-scaini-carlos>), para avaliar a Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, intitulada: **“Avaliação da associação da aeropositividade para anticorpos anti-Toxocara spp. em pessoas vivendo com HIV-1 e Sintomatologia neurológica, atendidas em um hospital público no sul do Rio Grande do Sul.”** do mestrando Luis Gustavo Oliveira Farias. Para o início dos trabalhos, o Senhor Presidente procedeu à abertura oficial da sessão, com a apresentação dos membros da banca examinadora. A seguir, prestou esclarecimentos sobre a dinâmica de funcionamento da sessão, concedendo o tempo de até 30 (trinta) minutos para a apresentação da dissertação pelo mestrando, que iniciou às 8 horas e 30 minutos e terminou às 9 horas. Após a apresentação, passou a palavra aos membros da banca examinadora, para que procedessem à arguição e apresentassem suas críticas e sugestões. Ao término dessa etapa de avaliação, de acordo com os membros da banca examinadora, a dissertação de mestrado avaliada foi APROVADO.

Rio Grande, 18 de dezembro de 2023.

Prof. Dr. Carlos James Scaini (Orientador – FURG)

Profa. Dra. Micaele Quintana De Moura (Externo – IFSUL)

Profa. Dra. Luciana Farias da Costa Avila (Titular – FURG)

Profa. Dra. Vanusa Pousada da Hora (Titular – FURG)

Profa. Dra. Daniela Fernandes Ramos (Suplente - FURG)

Documento assinado digitalmente
gov.br CARLOS JAMES SCAINI
Data: 17/01/2024 15:43:31-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Carla Quintana De Moura
Luciana Farias da Costa Avila

Documento assinado digitalmente
gov.br VANUSA POUSADA DA HORA
Data: 17/01/2024 14:56:50-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Documento assinado digitalmente
gov.br LUIS GUSTAVO OLIVEIRA FARIAS
Data: 22/01/2024 14:49:29-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

CIENTE: _____

Mestrando Luis Gustavo Oliveira Farias

FARIAS, Luis Gustavo Oliveira. Avaliação da soropositividade para anticorpos anti-*Toxocara* spp. em pessoas com HIV-1 e sintomatologia neurológica atendidas em hospital público do extremo sul do Brasil. 2023. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Universidade Federal do Rio Grande. Orientador: Prof. Dr. Carlos James Scaini.

RESUMO

A neurotoxocaríase consiste em uma forma clínica negligenciada e subdiagnosticada, que apresenta ampla variação do espectro clínico. Além disso, o impacto e a prevalência da neurotoxocaríase em pessoas que vivem com vírus da imunodeficiência humana (HIV) ainda não está totalmente esclarecida. Este estudo tem como objetivo avaliar a associação entre soropositividade para anticorpos anti-*Toxocara* spp. em pessoas vivendo com HIV-1 e sintomatologia neurológica, atendidas em um hospital público do extremo sul do Brasil. O grupo caso (sintomatologia neurológica) foi constituído por 147 pessoas que apresentavam a seguinte sintomatologia: convulsão, movimentos involuntários, incoordenação motora, nistagmo, paresia e hemiparesia. O grupo controle foi formado por 147 pessoas sem sintomatologia neurológica. A coleta de dados foi realizada pela aplicação de um questionário epidemiológico estruturado e pela consulta nos prontuários dos pacientes. A pesquisa sorológica de anticorpos (IgG total) anti-*Toxocara* spp. foi realizada, em duplicata, pelo ensaio imunoenzimático indireto utilizando proteínas recombinantes rTES-30 de *Toxocara canis*. Nos prontuários dos pacientes também foram pesquisados dados referentes à carga viral, contagem de linfócitos T CD4+, eosinofilia, tempo de diagnóstico da infecção por HIV-1 e sintomatologia neurológica. A aplicação do questionário e coleta de amostras de sangue foi realizada em março a setembro de 2019 e a pesquisa em prontuários em março a setembro de 2023. A frequência soropositividade registrada para anticorpos anti-*Toxocara* spp. em pessoas do grupo caso foi de 15,6% e no grupo controle foi de 10,2%, porém não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,167$). Entretanto, foi observada associação da soropositividade e sintomatologia neurológica em pessoas com até 40 anos de idade ($p=0,022$) e residentes na área rural ($p=0,047$). Em relação à condição imunológica, eosinofilia e tempo de diagnóstico da infecção por HIV-1, não foi verificada associação da soropositividade com essas variáveis. Apesar de não ter havido associação entre com soropositividade e sintomatologia neurológica, a frequência registrada na população estudada revela importante exposição de pessoas vivendo com HIV-1 ao nematódeo *Toxocara* spp., o que demonstra a importância da preparação dos profissionais da área de saúde para identificação de riscos e preconizadas medidas profiláticas contra essa zoonose parasitária.

Palavras-chave: Toxocaríase. Manifestações neurológicas. Aids.

ABSTRACT

Neurotoxocariasis is a neglected and underdiagnosed clinical form, which presents a wide variation in the clinical spectrum. Furthermore, the impact and prevalence of neurotoxocariasis in people living with human immunodeficiency virus (HIV) is not yet fully understood. This study aims to evaluate the association between seropositivity for anti-Toxocara spp. antibodies in people living with HIV-1 and neurological symptoms, attending a public hospital in the far south of Brazil. The case group (neurological symptoms) consisted of 147 individuals with the following symptoms: seizures, involuntary movements, motor incoordination, nystagmus, paresis, and hemiparesis. The control group was formed by 147 individuals without neurological symptoms. Data collection was carried out through the application of a structured epidemiological questionnaire and consultation of patient records. Serological research for anti-Toxocara spp. antibodies (total IgG) was performed, in duplicate, using the indirect enzyme-linked immunosorbent assay with rTES-30 recombinant proteins from *Toxocara canis*. Patient records also included data on viral load, CD4+ T lymphocyte count, eosinophilia, time since HIV-1 infection diagnosis, and neurological symptoms. The questionnaire application and blood sample collection were conducted from March to September 2019, and record research from March to September 2023. The seropositivity frequency recorded for anti-Toxocara spp. antibodies in the case group was 15.6%, and in the control group, it was 10.2%, but there was no significant difference between the groups ($p=0.167$). However, an association between seropositivity and neurological symptoms was observed in individuals up to 40 years old ($p=0.022$) and residents in rural areas ($p=0.047$). Regarding immunological status, eosinophilia, and time since HIV infection diagnosis, no association of seropositivity with these variables was found. Despite no association between seropositivity and neurological symptoms, the recorded frequency in the studied population reveals significant exposure of people living with HIV-1 to the *Toxocara* spp. nematode, emphasizing the importance of health professionals being prepared for risk identification and recommending prophylactic measures against this parasitic zoonosis.

Keywords: Toxocariasis. Neurological manifestations. Aids.

LISTA DE TABELAS

Tabela 01	Principais características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais da neurotoxocaríase em relatos de caso registrado no período de 1950 a 2015.....	14
Tabela 02	Estudos de caso clínicos de neurotoxocaríase descritos nos anos de 2016 a 2023.....	15
Tabela 03	Número de pessoas vivendo com HIV-1 com sintomatologia neurológica (caso) e sem sintomatologia neurológica (controle) e forma de coleta dos dados.....	23
Tabela 04	Soropositividade para anticorpos anti- <i>Toxocara</i> spp. e características sócio demográficas em pacientes com sintomatologia neurológica (grupo controle; n=147) e sem sintomatologia neurológica (grupo controle; n=147), atendidas em um hospital público do extremo sul do Brasil.....	26
Tabela 05	Soropositividade para anticorpos anti- <i>Toxocara</i> spp. e condição imunológica e tempo de diagnóstico de infecção por HIV-1 em pacientes com sintomatologia neurológica (grupo controle; n=147) e sem sintomatologia neurológica (grupo controle; n=147), atendidas em um hospital público do extremo sul do Brasil.....	27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Aids	Síndrome da imunodeficiência adquirida
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
Cnp	2',3'-nucleotídeo cíclico de 3'-fosfodiesterase
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
ELISA	Ensaio imunoenzimático
FLAIR	Fluid-attenuated inversion recovery
FURG	Universidade Federal do Rio Grande
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HU	Hospital Universitário
IgG	Imunoglobulina G
IL-6	Interleucina 6
IL-1 β	Interleucina 1 beta
Ladi	Laboratório de Apoio Diagnóstico em Infectologia
LCR	Líquido cefalorraquidiano
Mag	Glicoproteína associada à mielina
Mbp	Proteína básica da mielina
Mog	Glicoproteína de oligodendrócitos de mielina
Plp	Proteína proteolipídica
RM	Ressonância magnética
RS	Rio Grande do Sul
rTES-30	Antígeno recombinante de 30 kDa de excreção-secreção de <i>T. canis</i>
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SNC	Sistema Nervoso Central
T1	Vértebra torácica 1
T2	Vértebra torácica 2
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TES	Antígeno de excreção-secreção de <i>Toxocara canis</i>
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
UNAIDS	Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids
W1	Diffusion weighted Imaging
WB	Western blot
β -APP	Proteína precursora de β -amilóide axonal

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	10
1.1	Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana.....	10
1.2	Toxocaríase humana.....	11
1.3	Manifestações clínicas da neurotoxocaríase.....	12
1.4	Diagnóstico da neurotoxocaríase.....	13
1.5	Estudos experimentais de neurotoxocaríase.....	17
2	OBJETIVOS.....	19
2.1	Objetivo geral.....	19
2.2	Objetivos específicos.....	19
3	MANUSCRITO.....	20
3.1	Introdução.....	21
3.2	Metodologia.....	22
3.2.1	Tipo de estudo.....	22
3.2.2	Participação do sujeito da pesquisa.....	22
3.2.3	Grupos caso e controle.....	22
3.2.4	CrITÉRIOS de inclusão e exclusão dos sujeitos da pesquisa.....	23
3.2.5	Aplicação do questionário.....	23
3.2.6	Coleta de amostras de sangue e análises laboratoriais.....	23
3.2.7	Pesquisa nos prontuários dos pacientes.....	24
3.2.8	Controle de qualidade dos dados.....	24
3.2.9	Análise estatística.....	25
3.3	Resultados.....	25
3.4	Discussão.....	28
4	CONCLUSÕES GERAIS.....	31
	REFERÊNCIAS.....	32
	APÊNDICES.....	39

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) pertence à Família Retroviridae e apresenta duas principais variantes, o HIV tipo 1 (HIV-1) e o HIV tipo 2 (HIV-2). O primeiro é responsável pela maioria das infecções, enquanto o HIV-2 ocorre sobretudo em países da África Ocidental e apresenta menor virulência (Brasil, 2018). Esse vírus atinge principalmente linfócitos T CD4⁺ prejudicando a resposta imunológica e tornando a pessoa infectada suscetível às infecções oportunistas. O início da infecção por HIV pode ocorrer de forma assintomática evoluindo até a forma mais grave denominada de síndrome da imunodeficiência adquirida (aids). A aids é caracterizada pelo surgimento de infecções oportunistas e contagem de linfócitos T CD4⁺ abaixo de 200 células/mm³ (Thompson et al., 2021).

A pandemia de aids surgiu logo no início da década de 1980 e desde então, 85,6 milhões de pessoas foram infectadas pelo HIV e 40,4 milhões de pessoas morreram por doenças relacionadas à aids. No ano de 2022, 39 milhões de pessoas no mundo viviam com HIV (UNAIDS, 2023). No Brasil, de 2007 até junho de 2023, foram notificados 489.594 casos de HIV no Sistema de Informações de Agravos e Notificações (SINAN), sendo 203.227 (41,5%) na região Sudeste, 104.251 (21,3%) na região Nordeste, 93.399 (19,1%) na região Sul, 49.956 (10,2%) na região Norte e 38.761 (7,9%) na região Centro-Oeste (Brasil, 2023).

O HIV-1, pertencente ao grupo M, desempenha um papel central como agente etiológico na pandemia de aids. Este vírus exibe uma importante diversidade genética, compreendendo diversos subtipos (A-D, F-H, J e K), sub-subtipos (A1–A5, F1–F2) e formas recombinantes (ALVES et al., 2019). No contexto brasileiro, o subtipo B do HIV-1 é o mais prevalente, seguido pelos subtipos F1, C e D, além de várias formas recombinantes. No entanto, a região sul do Brasil apresenta uma característica epidemiológica distinta, evidenciando uma prevalência mais elevada dos subtipos C e B, juntamente com o recombinante BC (Medeiros et al., 2011; Almeida et al., 2012; Gräf; Pinto, 2013; Junqueira; Almeida, 2016; Pessôa et al., 2016).

O Rio Grande do Sul está entre os estados do Brasil com as principais taxas de detecção de aids, mortalidade e primeira contagem de CD4 de casos de aids nos últimos cinco anos. O município de Rio Grande, ocupa a 9^a posição no *ranking* do índice composto pelos indicadores de taxas de detecção, mortalidade e contagem de CD4 nos últimos cinco anos. Esse *ranking* considera municípios com mais 100 mil habitantes (Brasil, 2023).

Diante deste contexto, torna-se importante o estudo de comorbidades em pessoas vivendo com HIV, visando a realização de diagnóstico, tratamento e implementação de medidas profiláticas específicas. Nesse sentido, vale ressaltar que pouco se sabe sobre o sinergismo entre HIV e helmintos, sendo este um tema relevante, especialmente para regiões endêmicas para helmintíases como cisticercose, hidatidose e toxocaríase, permanecendo questões importantes como o aumento da suscetibilidade às helmintíases e a piora de distúrbios neurológicos associados à infecção por HIV (Noormahomed et al., 2014).

1.2 Toxocaríase humana

A toxocaríase humana consiste em uma antropozoonose parasitária negligenciada causada por larvas de *Toxocara canis* e *T. cati*, parasito intestinal de cães e gatos, respectivamente (Despommier, 2003). Essa parasitose é mais prevalente em países de clima tropical e em desenvolvimento, tais como Nigéria (30%), Suazilândia (44,6%), Malásia (58%), Indonésia (63,2%), Nepal (81%), Ilhas Marshall (86,8%) e Ilha Reunião (93%) (Fan et al., 2015). No Brasil, estudos recentes mostram soroprevalência de até 63,6% em crianças (Silva et al., 2017) e de até 71,8% em adultos (Araújo et al., 2018).

A infecção geralmente ocorre pela ingestão de ovos embrionados de *T. canis* presentes em mãos, hortaliças, solo e água (Despommier, 2003; Issa, 2006). Outra forma de infecção, está associada ao consumo de carnes e vísceras cruas ou malcozidas de hospedeiros paratênicos (bovinos, ovinos, coelhos e aves), os quais contêm a larva infectante do nematódeo nos tecidos (Ma et al., 2018).

No organismo humano, após a ingestão, a larva infectante de *Toxocara* spp. invade a mucosa do intestino e pode migrar pela via sistêmica para órgãos (fígado, pulmões, coração, encéfalo, olhos) e musculatura esquelética estriada (Ma et al., 2018). A maioria dos casos de toxocaríase humana é assintomática (Fillaux; Magnaval, 2013) e as principais formas clínicas são: larva *migras* visceral, larva *migras* ocular, toxocaríase oculta, toxocaríase comum e neurotoxocaríase (Rubinsky-elefant et al., 2010).

Estudos baseados na pesquisa de anticorpos anti-*Toxocara* spp. foram realizados em pessoas vivendo com HIV-1. Na Rússia foi observada soropositividade de 19,2% (n=422) utilizando ELISA-IgG comercial (Pautova; Dovgalev; Astanina, 2013), em Moçambique foi registrada soropositividade de 7,3% (n=601), utilizando Western blot-IgG (Noormahomed et al., 2014), e no Irã foi registrada soropositividade de 11,4% (12/105) (Zibaei et al., 2023), sendo

importante a realização de mais estudos que visam determinar a soroprevalência nessa população.

Estudos de soroprevalência realizados no sul do Brasil, utilizando ELISA-TES para pesquisa de IgG anti-*Toxocara* spp., revelam a importância do estudo sobre toxocaríase nessa região, sendo registradas taxas de soropositividade de 7,7% a 50,6% em crianças (Schoenardie et al., 2013; Cadore et al., 2016), 14,9% em profissionais de laboratório de pesquisa (Mattos et al., 2016) e 73,8% na população rural em idosos (Araújo et al., 2018).

Embora poucos estudos tenham sido desenvolvidos sobre imunocomprometimento e toxocaríase, existe uma preocupação sobre o emprego de medidas profiláticas contra a infecção por *Toxocara* spp., especialmente, em indivíduos submetidos à transplante de órgãos, com neoplasia ou infectados pelo HIV-1 (Abarca et al., 2011). Estudos experimentais realizados com camundongos imunossuprimidos com ciclosporina, betametasona (Lescano et al., 2004), dexametasona (Avila et al. 2012) e ciclosporina A (Avila et al. 2012; Eid et al., 2015; Terto et al., 2022) mostram a maior intensidade de infecção por *T. canis*, com um acúmulo de larvas no tecido encefálico, quando comparado com camundongos imunocompetentes.

1.3 Manifestações clínicas da neurotoxocaríase

A neurotoxocaríase ou toxocaríase neurológica pode atingir o encéfalo e a coluna vertebral. As manifestações clínicas apresentam um amplo espectro e ainda não estão completamente elucidadas. A prevalência da neurotoxocaríase é mais elevada em indivíduos do gênero masculino com idade média de 42 anos (Sánchez et al., 2018).

Quando a infecção por *Toxocara* spp. acomete a medula espinhal, ela pode causar mielite, que é causa de mais de 70% dos casos de neurotoxocaríase. A maioria de casos mielite foi registrada no continente Asiático. Os sinais clínicos incluem deficiências sensoriais e motoras, localizadas principalmente nos membros inferiores e geralmente acompanhadas de disfunção autonômica (Deshayes; Bonhomme; La Blanchardière, 2016).

Quando acomete o encéfalo, a neurotoxocaríase produz quadros como meningite, encefalite, meningoencefalite, encefalomielite, meningoencefalomielite e mais raramente abscessos cerebrais. A maioria dos casos envolvendo o acometimento do encéfalo foi registrado nos continentes Europeu e Americano. A toxocaríase encefálica e meníngea apresentam uma ampla variedade de sinais e sintomas clínicos como cefaleia, convulsões, déficits focais, confusão e comprometimento cognitivo (Fan et al., 2015).

Outras manifestações clínicas são descritas na literatura científica como crises epiléticas, depressão, esquizofrenia (Luna et al., 2018; Strube et al., 2020) e características sócio demográficas como menor desempenho escolar entre estudantes de zonas rurais (Hotez, 2014). Alterações neurológicas periféricas também são relatadas como radiculite, acometimento do sistema musculoesquelético e de nervos cranianos (Finsterer; Auer, 2007).

Apesar da variedade e inespecificidade de sinais e sintomas clínico-neurológicos da neurotoxocaríase, algumas alterações vêm sendo apresentadas recorrentemente em estudos de relatos de caso como hemiparesia (Fica; Jercic; Navarrete, 2021; Cunha et al., 2022; Ural et al., 2016; Erdem et al., 2014; Helsen et al., 2011), alteração na marcha (Faure et al., 2021; Nhari et al., 2021), epilepsia (Bossi et al., 2021) e movimentos involuntários (Lee et al., 2022).

Lee et al. (2021) apresentaram um relato de um idoso diabético de 71 anos com sonolência, desorientação e disartria sendo diagnosticado com estado de mal epilético não convulsivo por meio de eletroencefalograma (EEG). Foram empregadas intervenções terapêuticas pouco efetivas. O relato familiar de consumo de carne crua levantou a suspeita de encefalopatia parasitária, sendo posteriormente confirmada detecção de anticorpos anti-*T. canis* no líquido cefalorraquidiano (LCR). Esse estudo amplia nossa concepção sobre epilepsia, uma vez que ela pode apresentar-se de formas atípicas sendo necessário a realização de exames como EEG para melhor elucidação do quadro.

1.4 Diagnóstico da neurotoxocaríase

O diagnóstico da neurotoxocaríase baseia-se na presença de altos títulos de anticorpos anti-*Toxocara* no LCR ou no soro, presença de eosinofilia sanguínea ou pleocitose no LCR, e melhora clínica e de exames de imagem após terapia anti-helmíntica (Finsterer; Auer, 2007; Nicoletti, 2013; Sánchez et al., 2018).

Nos achados de neuroimagem da toxocaríase espinhal, a ressonância magnética (RM) evidencia regiões de edema e alargamento do segmento espinhal acometido, além de hiperintensidade em T2 com FLAIR (“fluid-attenuated inversion recovery”) e realce focal nodular após contraste. O realce produzido pelo contraste representa a região atingida com uma área menor podendo envolver áreas póstero-laterais da medula. As lesões são de tamanhos variáveis, geralmente singulares e localizadas nos níveis torácico e cervical (Sánchez et al., 2018).

Na RM da toxocaríase cerebral são encontradas lesões corticais e subcorticais únicas ou múltiplas, ou lesões hiperintensas na substância branca em T2 com WI (“diffusion

weighted imaging”) e FLAIR, ou isointensas ou hipointensas em T1 com WI. O uso do contraste produziu realce puntiforme ou homogêneo nas áreas de lesões singulares ou múltiplas. Nos casos de vasculite, as lesões identificadas são comuns às lesões vasculares como lesões isquêmicas, infartos agudos multifocais e estenoses segmentares (Sánchez et al., 2018).

O exame sorológico considerado como padrão para detecção de anticorpos anti-*Toxocara* spp. é o ensaio imunoenzimático (ELISA). Nesse teste, geralmente, é utilizado o antígeno de excreção-secreção de *T. canis* (TES). O ELISA-TES apresenta sensibilidade de 78% e especificidade de 92% para anticorpos IgG específicos (Sánchez; García; Nicoletti, 2018). Entretanto no teste de ELISA pode ocorrer reatividade cruzada com outros helmintos, especialmente por *Ascaris lumbricoides*. Para minimizar a reação cruzada é recomendada a pré-adsorção do soro dos pacientes com extrato de *Ascaris* sp. (Chieffi et al., 2009). Outro teste utilizado, geralmente, como confirmatório é o Western blot (WB), no entanto esse teste apresenta como desvantagens a execução laboriosa, demorada e de alto custo (Menu et al., 2021). A recente utilização de proteínas recombinantes no teste de ELISA representou um avanço para o diagnóstico e principalmente nos estudos epidemiológicos. Vale ressaltar que o ELISA-rTES-30 apresenta vantagens em relação ao ELISA-TES nativo devido sua maior especificidade e menor tempo de produção (Santos et al., 2018).

Deshayes et al. (2016), em sua revisão sistemática, descrevem 100 casos de neurotoxocaríase registrados na literatura no período de 1950 a 2015. Os quadros clínicos predominantes foram mielite (60%), encefalite (47%) e/ou meningite (29%). Na **tabela 01** podem ser observadas as principais características registradas desse estudo.

Tabela 01 – Principais características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais da neurotoxocaríase em relatos de caso registrado no período de 1950 a 2015 (Deshayes et al., 2016).

Variável	Frequência / Idade
Epidemiológicas	
Sexo masculino	58%
Idade média (em anos)	42 anos
Sintomas clínicos	
Movimento involuntário e incoordenação motora	35%
Paresia e hemiparesia	33%
Epilepsia	14%
Laboratoriais	
Eosinofilia (> 500 mm ³)	59%
Pleocitose (> 5 mm ³)	45%

A **tabela 02** apresenta relatos de casos dos anos de 2016 até 2023 construindo juntamente com o estudo de Deshayes et al. (2016) um compilado de casos representativos de neurotoxocaríase da literatura científica.

Tabela 02 - Estudos de caso clínicos de neurotoxocaríase descritos nos anos de 2016 a 2023.

História clínica	Contagem de eosinófilos	Exame de imagem	Imunodiagnóstico	Referência bibliográfica
Agricultor de 48 anos, com queixas gastrointestinais e cefaleia, apresentando hemiparesia esquerda progressiva e alteração do nível de consciência.	Eosinofilia (3.400/ μ L; 25%)	RM evidenciou múltiplos focos com sinais aumentados majoritariamente na substância branca em ambos os hemisférios, especialmente nas regiões frontal e occipital e nos centros semiovais.	ELISA e WB	FICA et al., 2021
Paciente de 23 anos com queixa de cefaleia, dor nas costas, incontinência urinária progressiva e instabilidade da marcha.	Eosinofilia (1100/mm ³); LCR: 100 células/mm ³ e 82% de eosinófilos; Valores proteicos e a proteína C foram elevados.	RM da medula revelou lesão extensa com realce da medula espinhal dos níveis T4 a T7 e realce nodular na região posterior no nível T5/T6.	ELISA-TES WB-TES	FAURE et al., 2021
Homem de 48 anos com cefaleia, febre, alterações cognitivas e mielite torácica.	Pleocitose eosinofílica	RM evidenciou realces em regiões meníngeas.	ELISA	LEE et al., 2021a
Mulher de 42 anos com cefaleia progressiva e sinais relacionados a elevação da pressão intracraniana.	Pleocitose linfocítica em primeiro momento e posteriormente pleocitose eosinofílica.	RM foi inalterada.	WB	LEE et al., 2021b

LCR: Líquido cefalorraquidiano; RM: ressonância magnética; ELISA: ensaio imunoenzimático; WB: Western blot;

Tabela 02 - Estudos de caso clínicos de neurotoxocaríase descritos nos anos de 2016 a 2023.

História clínica	Contagem de eosinófilos	Exame de imagem	Imunodiagnóstico	Referência bibliográfica
Criança de nove anos com quadro inicial de epilepsia.	Eosinofilia leve e LCR inalterado.	RM revelou grande lesão cística multilobulada (21 mm) no lobo parietal esquerdo circundada por uma grande área de edema.	ELISA WB	BOSSI et al., 2021
Jovem de 18 anos internada por parestesia em membro inferior esquerdo	Pleocitose indiferenciada, nível proteico normal, redução de IL-10	RM mostrou uma lesão medular longitudinalmente extensa com inchaço da medula espinhal de C3 a C7 e uma única lesão medular nodular próxima a C4-C5	ELISA WB	CUNHA et al., 2022
Menino caucasiano de 12 anos da zona rural da Rússia encaminhado a um hospital por espasticidade bilateral em MMII	Não foi observada leucocitose nem eosinofilia.	RM mostrou escoliose torácica esquerda com siringomielia expansiva multilocular ao longo de toda a medula torácica com pequenas lesões nodulares.	ELISA-TES	LEE et al., 2023
Um agricultor de 45 anos, previamente hígido, compareceu ao pronto-socorro com paresia e parestesia em membros inferiores	Pleocitose linfocítia e valores protéicos inalterados no LCR. Eosinofilia leve no soro.	RM mostrou hiperintensidade intramedular ponderada em T4 a T10 sem realce de contraste. RM cerebral mostrou múltiplas lesões hiperintensas ponderadas sendo a maior delas situada posteriormente ao ventrículo lateral esquerdo.	ELISA-TES	HELSEN et al., 2011

LCR: Líquido cefalorraquidiano; RM: ressonância magnética; ELISA: ensaio imunoenzimático; WB: Western blot;

Todos esses estudos mostram o amplo espectro clínico da neurotoxocaríase, sendo importante levar em consideração vários aspectos para se chegar ao diagnóstico, como a clínica, a detecção de anticorpos para *Toxocara* spp. no soro e/ou LCR, eosinofilia e/ou pleocitose eosinofílica, e lesões no exame de imagem por ressonância magnética (DESHAYES et al., 2016).

1.5 Estudos experimentais de neurotoxocaríase

Os camundongos são os principais modelos experimentais para o estudo da toxocaríase visceral, visando investigar as alterações comportamentais e os danos provocados pela invasão das larvas de *T. canis* no SNC. O número de larvas no SNC varia de acordo com o tempo de infecção, dose de inoculação e linhagem do camundongo (Janeck et al., 2014).

Estudos demonstram que as alterações histopatológicas da neurotoxocaríase em camundongos BALB/c e C57BL/6J consistem em dano parenquimatoso e lesões hemorrágicas cerebrais visíveis macroscopicamente e microscopicamente a partir do 7º dia de infecção (Strube et al., 2020). Fonseca et al. (2017) observaram desmielinização, malácia focal, infiltração de células mistas, congestão e necrose neuronal em camundongos BALB/c. Essas alterações foram menos intensas em camundongos C3H, C57BL/6J, DBA e NMRI (Epe et al. 1994).

Lesões neurodegenerativas descritas em camundongos C57BL/6J com neurotoxocaríase incluem acúmulo focal de células fagocíticas microgliais contendo mielina degenerada e axônios aumentados com cristais de colesterol, sugerindo dano axonal. Além disso, o dano axonal foi corroborado pela detecção de proteína precursora de β -amilóide axonal (β -APP) via imunohistoquímica no 7º dia de infecção. Vale ressaltar que o acúmulo de β -APP está relacionada ao desenvolvimento da doença de Alzheimer (Springer et al., 2019).

A desmielinização ficou evidente na neurotoxocaríase através de marcadores como proteína básica da mielina (Mbp), proteína proteolipídica (Plp), e componentes menores da mielina, como o 2',3'-nucleotídeo cíclico de 3'-fosfodiesterase (Cnp), glicoproteína associada à mielina (Mag) e glicoproteína de oligodendrócitos de mielina (Mog). No início da desmielinização, Cnp e Mog aumentam no 28º dia de infecção, enquanto na fase mais tardia, a transcrição de Mbp sofre redução no cérebro e cerebelo por volta do 120º de infecção (Heuer et al., 2015).

Além de alterações neurodegenerativas provocadas pelas larvas de *T. canis*, processos inflamatórios exacerbados também podem contribuir para aumentar o dano no tecido

neurológico. Em camundongos C57BL/6J infectados por *Toxocara* spp., a ativação da micróglia foi observada em áreas cerebrais afetadas, mas permanece desconhecida a origem da ativação, se ocorre pela via clássica (fenótipo M1) ou alternativa (fenótipo M2). A micróglia do estado M1 secreta diferentes citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL)-1 β , IL-6 e fator de necrose tumoral- α (TNF- α), que são substâncias potencialmente neurotóxicas em excesso (Springer et al., 2019).

Em um estudo com camundongos Swiss foi observado um aumento significativo de IL-5 em camundongos (imunocompetentes) infectados por *T. canis* em comparação com o grupo controle ($p < 0,05$). O aumento de IL-5 começou na quinta semana de infecção e continuou até a 12^a semana de infecção. Em relação aos camundongos infectados e imunossuprimidos com ciclofosfamida houve um declínio significativo de IL-5 a partir da segunda semana de infecção, além de ter havido aumento no número de larvas no encéfalo e aumento da gliose reativa (Eid et al., 2015).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a associação da soropositividade para anticorpos anti-*Toxocara* spp. e sintomatologia neurológica em pessoas vivendo com HIV-1, atendidas em um hospital público do sul extremo do Brasil.

2.2 Objetivos específicos

Determinar a frequência da soropositividade para anticorpos anti-*Toxocara* spp. em pessoas vivendo com HIV-1 e sintomatologia neurológica, atendidas em um hospital público do Sul do Brasil.

Avaliar a associação entre soropositividade para anticorpos anti-*Toxocara* spp. nesses pacientes fatores sócio demográficos, tempo médio de infecção por HIV-1 e condições imunológicas.

3 MANUSCRITO

Avaliação da associação da soropositividade para anticorpos anti-*Toxocara* spp. e sintomatologia neurológica em pessoas com HIV-1: Estudo caso-controle

Resumo

A neurotoxocaríase pode causar casos clínicos graves, raramente é considerada para o diagnóstico diferencial de doenças neurológicas. Este estudo teve como objetivo avaliar a associação entre soropositividade para anticorpos anti-*Toxocara* spp. em pessoas vivendo com HIV-1 e sintomatologia neurológica. O grupo caso (sintomatologia neurológica) foi constituído por 147 pessoas que apresentavam convulsão, movimentos involuntários, incoordenação motora, nistagmo, paresia e/ou hemiparesia. O grupo controle foi formado por 147 pessoas sem sintomatologia neurológica. A coleta de dados clínicos e epidemiológico foi realizada pela aplicação de um questionário estruturado e consulta nos prontuários dos pacientes. A pesquisa sorológica de anticorpos anti-*Toxocara* spp. foi realizada pelo ELISA indireto, utilizando proteínas recombinantes rTES-30, sendo registrada soropositividade de 15,6% no grupo caso e de 10,2% no controle ($p=0,167$) e a associação de maior risco de soropositividade em pessoas com sintomatologia neurológica com até 40 anos de idade ($p=0,022$) e residentes na área rural ($p=0,047$). A frequência registrada revela importante exposição de pessoas vivendo com HIV-1 ao nematódeo *Toxocara* spp., o que demonstra a importância da realização do diagnóstico e preconização de medidas profiláticas contra essa zoonose parasitária.

Palavras-chave: Toxocaríase. Manifestações neurológicas. Aids.

3.1 Introdução

O HIV-1 desempenha um papel central como agente etiológico na pandemia de aids. Este vírus impacta principalmente os linfócitos T CD4+, comprometendo a resposta imunológica e tornando a pessoa infectada suscetível a infecções oportunistas. O início da infecção por HIV pode ocorrer de maneira assintomática, evoluindo para a forma mais grave conhecida como síndrome da imunodeficiência adquirida (Thompson et al., 2021).

A toxocaríase humana consiste em uma zoonose parasitária negligenciada de distribuição global, causada por larvas de *Toxocara canis* e *T. cati*, parasito intestinal de cães e gatos, respectivamente (Despommier, 2003). Essa parasitose é mais prevalente em países de clima tropical, onde as taxas de soroprevalência podem chegar a 90% (Fan et al., 2015; Nicoletti, 2020).

A infecção ocorre pela ingestão de ovos embrionados de *T. canis* presentes nas mãos, hortaliças, solo e água (Despommier, 2003; Issa, 2006). Outra forma de infecção, está associada ao consumo de carnes e vísceras cruas ou malcozidas de hospedeiros paratênicos (bovinos, ovinos, coelhos e aves), os quais contêm a larva infectante do nematódeo nos tecidos (Ma et al., 2018). A maioria dos casos de toxocaríase humana é assintomática (Fillaux; Magnaval, 2013) e as principais formas clínicas são: larva *migrans* visceral, larva *migrans* ocular, toxocaríase oculta, toxocaríase comum e neurotoxocaríase (Rubinsky-Elefant et al., 2010).

A neurotoxocaríase apresenta amplo espectro clínico, porém raramente é considerada para o diagnóstico diferencial (Sanches et al., 2018). As larvas de *Toxocara* spp. podem atravessar a barreira hematoencefálica, invadindo o encéfalo e a medula espinhal, produzindo uma variedade de sinais e sintomas clínicos como epilepsia (Bossi et al., 2021), déficits focais (Fan et al., 2015), hemiparesia (Fica; Jercic; Navarrete, 2021), alteração na marcha (Faure et al., 2021), e movimentos involuntários (Lee et al., 2022).

No Brasil, estudos recentes de soroprevalência realizados em diferentes regiões, utilizando o ELISA-TEs para pesquisa de IgG anti-*Toxocara* spp., revelaram a abrangência da toxocaríase humana no país. No sul do estado do Rio Grande do Sul foram registradas taxas entre 7,7% e 50,6% em crianças (Schoenardie et al., 2013; Cadore et al., 2016), 20% em cordão umbilical (Santos et al., 2017), 14,9% em profissionais de laboratório de pesquisa (Mattos et al., 2016) e 73,8% na população rural maior que 60 anos em Pelotas (Araújo et al., 2018).

Este estudo tem como objetivo de avaliar a associação da soropositividade para anticorpos anti-*Toxocara* spp. e sintomatologia neurológica em pessoas vivendo com HIV-1, atendidas em um hospital público do sul extremo do Brasil.

3.2 Metodologia

3.2.1 Tipo de estudo

Estudo caso-controle realizado com pessoas vivendo com HIV-1 atendidas no Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr. da Universidade Federal do Rio Grande (HU-FURG), vinculado à Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). O HU-FURG é centro de referência da região Sul do estado do Rio Grande do Sul para o diagnóstico e tratamento de HIV/aids (EBSERH, 2014). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HU-FURG, conforme Resolução 466/2012 (Parecer de aprovação 255/2018).

3.2.2 Participação do sujeito da pesquisa

Os sujeitos foram convidados a participar da pesquisa e aqueles que estiveram de acordo formalizaram sua participação por meio da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice I). A participação do sujeito da pesquisa consistiu em: responder um questionário epidemiológico; permitir o acesso ao prontuário; permitir a coleta e análise laboratorial de amostras de sangue.

3.2.3 Grupos caso e controle

O grupo caso foi constituído por 147 pessoas com HIV-1 e sintomatologia neurológica frequentemente registrada em casos de neurotoxocaríase: convulsão, movimentos involuntários, incoordenação motora, nistagmo, paresia e hemiparesia (Meliou et al., 2020). A coleta de dados foi realizada da seguinte forma: a ocorrência de convulsão e movimentos involuntários foram autorreferidos durante a aplicação do questionário e/ou registrada no prontuário do paciente; nistagmo e incoordenação motora foram observados pelos entrevistadores e/ou no prontuário do paciente; e paresia e hemiparesia foram registradas no prontuário do paciente. O grupo controle foi formado por 147 pessoas com HIV-1 e sem sintomatologia neurológica. Na **tabela 03** pode ser observado de forma resumida como foram formados os grupos caso e controle.

Tabela 03 - Número de pessoas vivendo com HIV-1 com sintomatologia neurológica (caso) e sem sintomatologia neurológica (controle) e forma de coleta dos dados.

Grupos	Fonte dos dados		Total
Caso – sintomatologia neurológica			
Convulsão	Questionário	Prontuário	52
Movimento Involuntário	Questionário	Prontuário	101
Nistagmo		Observação*	Prontuário 10
Incoordenação Motora		Observação*	Prontuário 19
Paresia e Hemiparesia		Prontuário	08
Total			147
Controle			
Sem sintomatologia neurológica			147

* Observado pelo entrevistador durante a entrevista

3.2.4 Critérios de inclusão e exclusão dos sujeitos da pesquisa

Fatores de inclusão: pessoas vivendo com HIV-1 atendidas no ambulatório do Serviço Especializado de Infectologia ou internados no HU-FURG; idade igual ou superior a 18 anos.

Fatores de exclusão: indivíduos que não apresentavam integridade mental e física para participar de todas as etapas da pesquisa, e pacientes que referiram apenas cefaleia, desorientação ou perda equilíbrio, não associados com a sintomatologia neurológica elencada.

3.2.5 Aplicação do questionário

O questionário estruturado foi aplicado por meio de entrevista antes da consulta no ambulatório do Serviço Especializado de Infectologia ou durante a internação no HU-FURG e abrangeu perguntas sobre características sócio demográficas e sintomatologia neurológica (Apêndice II).

3.2.6 Coleta de amostras de sangue e análises laboratoriais

Durante os atendimentos de rotina foram coletadas amostras de sangue pelo Laboratório de Análises Clínicas do HU-FURG para a obtenção de uma amostra de soro e uma amostra de sangue com anticoagulante (EDTA).

O hemograma foi realizado pelo Laboratório de Análises Clínicas do HU-FURG. A contagem de linfócitos T CD4+ foi determinada pelo método de citometria de fluxo e a quantificação da carga viral do HIV através da transcrição reversa seguida da reação em cadeia

da polimerase em tempo real (qPCR) pelo Laboratório de Apoio Diagnóstico em Infectologia do HU-FURG.

Para pesquisa de anticorpos (IgG) anti-*Toxocara* spp. foi examinada uma amostra de soro de cada paciente, em duplicata, pelo ELISA indireto usando proteínas recombinantes rTES-30 de *Toxocara canis*, produzidas em *Escherichia coli*. Placas de 96 poços de fundo chato (Nunc Immuno Maxisorp®, Thermo Fischer Scientific) foram sensibilizadas com o antígeno rTES-30 (concentração de 50 ng) em tampão de bicarbonato 0,02 M, pH 9,6, a 4 °C, *overnight*. Após foram bloqueadas com solução de PBS-T (tampão fosfato-salino com Tween-20 0,05%, Synth®) e leite em pó a 5% (Nestlé®) por 1 h a 37 °C. As amostras de soro (1:150 em PBS-T) e posteriormente o conjugado de anti-IgG humana com peroxidase (Thermo Fisher Scientific®) (1: 5000 em PBS-T) foram incubados a 37 °C por 1 h. Entre as etapas, foram realizadas cinco lavagens das placas com PBS-T 0,05%. As reações colorimétricas foram desenvolvidas com a adição de dicloridrato de o-fenilenodiamina (OPD) (Sigma Aldrich®). Após 15 minutos de repouso, as absorbâncias foram registradas usando um espectrofotômetro com comprimento de onda de 450 nm (Biocrom EZ Read 400®). O ponto de corte do teste foi 0,3415. Os testes foram realizados no Centro de Desenvolvimento Tecnológico da Universidade Federal de Pelotas, idealizador do teste com esse antígeno (SANTOS et al., 2018).

3.2.7 Pesquisa nos prontuários dos pacientes

Nos prontuários dos pacientes foram pesquisados dados referentes ao tempo de diagnóstico de HIV-1, eosinofilia, contagem de linfócitos T CD4+ e quantificação da carga viral do HIV-1.

3.2.8 Controle de qualidade dos dados

O controle de qualidade dados foi garantido pela supervisão contínua do trabalho de campo. Além disso, foram feitas revisões dos questionários e codificações por dois pesquisadores. Após a codificação dos dados dos questionários, esses dados foram lançados duplamente em um banco de dados constituído com o auxílio do programa EpiData 5.01. A partir da dupla digitação realizada por pessoas diferentes, foi realizada uma análise de coerência e consistência dos dados ajustando possíveis divergências.

3.2.9 Análise estatística

A análise dos dados foi realizada utilizando o *software* Stata (Stata Corp. 15, College Station, TX, EUA). A soroprevalência para anticorpos séricos anti-*Toxocara* spp. foi calculada em pacientes com sintomatologia neurológica (grupo caso) e em pacientes sem essa sintomatologia (grupo controle). Para observar associação entre soropositividade para anticorpos anti-*Toxocara* spp. e as variáveis independentes que descrevem as características sócio demográficas dos pacientes e os fatores de risco foi realizado o teste Qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher no caso de amostras reduzidas, a fim de identificar diferenças significativas entre os dois grupos.

3.3. Resultados

A soropositividade registrada para anticorpos anti-*Toxocara* spp., pelo teste ELISA indireto utilizando rTES-30, em pessoas do grupo caso (sintomatologia neurológica) foi de 15,6% (23/147) e no grupo controle (sem sintomatologia) foi de 10,2% (15/147) ($p=0,167$).

As características sócio demográficas, condição imunológica e tempo de infecção por HIV-1 da população estudada podem ser observadas na **tabela 04**. No grupo caso predominou pessoas do sexo feminino (55,1%) e no controle predominou o sexo masculino (59,2%). A maioria das pessoas dos dois grupos era residente da área urbana e do município de Rio Grande. A faixa etária predominante tanto no grupo caso como no grupo controle foi de até 40 anos de idade. O tempo de escolaridade médio das pessoas do grupo caso foi de $8,8\pm 3,49$ anos e do grupo controle foram de $7,1\pm 3,77$ anos.

Na análise bruta foi observada associação da soropositividade para anticorpos anti-*Toxocara* spp. no grupo caso (sintomatologia neurológica) com a faixa etária menor do que 40 anos de idade $p=0,022$ (OR: 3,55; IC_{95%}: 1,20-10,50) e residência na área rural $p=0,047$ (OR: 10,83; IC_{95%}: 1,03-114,15) (**tabela 04**).

Tabela 04 – Soropositividade para anticorpos anti-*Toxocara* spp. e características sócio demográficas em pacientes com sintomatologia neurológica (grupo controle; n=147) e sem sintomatologia neurológica (grupo controle; n=147), atendidas em um hospital público do extremo sul do Brasil.

Variável	Grupo caso (N=147)			Grupo controle (N=147)			p Valor	OR IC 95%
	N*	%	Reagente N (%)	N*	%	Reagente N* (%)		
Sexo								
Feminino	81	55,1	11(13,6)	60	40,8	5 (8,3)	0,336	1,72(0,56-5,27)
Masculino	66	44,9	12(18,2)	87	59,2	10(11,5)	0,247	1,27(0,69-4,24)
Faixa etária								
≤ 40 anos	66	44,9	14(21,2)	71	48,3	5(7,0)	0,022	3,55(1,20-10,50)
41 a 59 anos	64	43,5	7(10,9)	60	40,8	6(10,0)	0,865	1,10(0,35-3,49)
≥ 60 anos	17	11,6	2(11,8)	16	10,9	4(25,0)	0,334	0,40(0,06-2,57)
Anos de estudo								
≤ 8 anos	98	66,7	16(16,3)	74	50,3	10(13,5)	0,611	1,25(0,53-2,94)
> 9 anos	49	33,3	7(14,3)	73	49,7	5(6,8)	0,185	2,27(0,67-7,60)
Renda familiar								
≤ 1 SM **	73	51,8	9(12,3)	33	23,1	3 (9,1)	0,627	1,41(0,35-5,57)
> 1 SM até ≤ 3 SM	42	29,8	5(11,9)	66	46,2	6 (9,1)	0,638	1,35(0,38-4,74)
> 3 SM	26	18,4	6(23,1)	44	30,8	5(11,4)	0,201	2,34(0,63-8,61)
Área da residência								
Urbana	134	92,4	18(13,4)	131	90,3	14(10,7)	0,494	1,29(0,61-2,73)
Rural	11	7,6	5(45,5)	14	9,7	1(7,1)	0,047	10,83(1,0-114,15)
Municípios								
Rio Grande	122	83,0	19(15,6)	119	81,0	12 (10,1)	0,196	1,64(0,76-3,56)
Outros municípios da região sul do Estado	25	17,0	4(16,0)	28	19,0	3(10,7)	0,538	1,59(0,32-7,90)

* Total de respondentes por variável. SM: Salário mínimo.

** Foi considerado salário mínimo (R\$998,00) vigente no ano de 2019.

Em relação à condição imunológica, eosinofilia e tempo de diagnóstico da infecção por HIV, não foi verificada associação da soropositividade com essas variáveis (tabela 05).

Tabela 05 – Soropositividade para anticorpos anti-*Toxocara* spp. e condição imunológica e tempo de diagnóstico de infecção por HIV-1 em pacientes com sintomatologia neurológica (grupo controle; n=147) e sem sintomatologia neurológica (grupo controle; n=147), atendidas em um hospital público do extremo sul do Brasil.

Variável	Grupo caso (N=147)			Grupo controle (N=147)			p Valor	OR 95%CI
	N*	%	Reagente N (%)	N*	%	Reagente N* (%)		
Eosinofilia								
Não (< 500/mm ³)	124	84,4	20 (16,1)	132	89,8	14 (10,6)	0,196	1,62(0,77-3,77)
Sim (> 500/mm ³)	23	15,1	3 (13,0)	15	10,2	1 (6,7)	0,538	2,10(0,19-22,33)
Tempo de diagnóstico da infecção por HIV								
≤ 1 ano	16	10,9	5 (31,3)	30	20,4	2 (6,7)	0,218	2,03(0,65-6,27)
2-9 anos	74	50,3	10(13,5)	70	47,6	5 (7,1)	0,414	1,45(0,59-3,55)
10+ anos	57	38,8	8 (14,0)	47	32,0	8 (17,0)	0,675	1,06(0,82-1,91)
Carga Viral (CV)								
Indetectável	119	81,0	18(15,1)	125	85,0	13(10,4)	0,270	1,53(0,71-3,29)
Detectável	28	19,0	5(17,9)	22	15,0	2(9,1)	0,383	2,17(0,38-12,46)
Linfócitos T CD4+								
≤ 199 células/mm ³	20	13,6	2(10,0)	13	10,0	3 (23,1)	0,318	0,37(0,52-2,60)
200 a 350 células/ mm ³	23	15,6	4(17,4)	20	15,4	2 (10,0)	0,490	1,89(0,31-11,64)
> 350 células/ mm ³	104	70,7	17(16,3)	97	74,6	9 (9,3)	0,140	1,91(0,80-4,52)

* Total de respondentes por variável

3.4 Discussão

A neurotoxocaríase consiste em um desafio para o diagnóstico pelo amplo espectro de sua apresentação clínica e pela gravidade causada das lesões causadas no SNC. No entanto, essa doença permanece excluída para o diagnóstico diferencial de outras doenças neurológicas. A soropositividade para anticorpos anti-*Toxocara* spp. em pessoas com HIV de 15,6% no grupo caso (sintomatologia neurológica) e de 10,2% no grupo controle (sem alterações neurológicas) demonstra exposição de pessoas com HIV-1 a esse nematódeo. Este foi o primeiro estudo de caso-controle que visou demonstrar exposição de pacientes vivendo com HIV e sintomatologia neurológica compatível com neurotoxocaríase. A realização de estudos como este são importantes para identificação de fatores de risco na população com HIV-1 e a construção de ações e políticas em saúde destinadas à prevenção do adoecimento nessa população.

As taxas de soroprevalência para IgG anti-*Toxocara* spp. variam de acordo com a população estudada, região e método de imunodiagnóstico empregado. Entretanto as taxas observadas neste estudo (10,2% e 15,6%) estão de acordo com outros estudos realizados, com pessoas vivendo com HIV-1, em outros países, como Rússia (19,2%) utilizando ELISA-IgG comercial (Pautova; Dovgalev; Astanina, 2013), Moçambique (7,3%), utilizando Western blot-IgG (Noormahomed et al., 2014) e Irã (11,4%) (Zibaei et al., 2023).

Importante ressaltar que não foi observada associação entre soropositividade para anticorpos anti-*Toxocara* spp. com sintomatologia neurológica. Esse resultado está de acordo com resultados obtidos em estudos realizados na Índia (Sing et al., 2012; Modi et al., 2018; Rishi et al., 2022) e na Turquia (Akyol et al. 2007) que não encontraram associação significativa entre epilepsia e exposição ao nematódeo *T. canis* em pessoas soronegativas para HIV-1. Já no estudo realizado por Nicoletti et al. (2008), na Itália, foi verificada a associação com crise convulsiva parcial. Os estudos realizados na Índia utilizaram testes comerciais de ELISA e como confirmatório o Western blot (WB), enquanto que no estudo da Turquia foi utilizado ELISA-*TES in house* e no realizado na Itália foi empregado o WB. As divergências encontradas nos estudos sobre a associação entre sintomas neurológicos e toxocaríase podem ser explicadas pela variabilidade nas amostras populacionais estudadas, incluindo diferenças nas características demográficas, condições econômicas e saneamento básico. Além disso, a diversidade nos métodos de diagnóstico sorológico da toxocaríase e na definição de epilepsia

utilizada em diferentes estudos pode contribuir para diferenças nos achados (Modi et al., 2018; Nicoletti et al. 2008).

A faixa etária de até 40 anos de idade foi identificada como fator associado à sintomatologia neurológica ($p=0,022$), sendo observada soropositividade mais elevada no grupo caso (21,2%) do que no grupo controle (6%). Neste estudo, somente participaram pessoas vivendo com HIV-1 com idade igual ou superior a 18 anos, o que pode dificultar a comparação com outros estudos. Na Turquia, Allahdin et al. (2015) verificaram soropositividade mais elevada para anticorpos anti-*Toxocara* spp. em pessoas com epilepsia com até 29 anos de idade do que pessoas com 30 e 39 anos ($p<0,01$), enquanto que Ngugi et al. (2013) identificaram maior risco em pessoas com epilepsia entre 13 e 18 anos ($p=<0,001$) e 19 e 28 anos ($p=<0,001$) do que em pessoas com mais de 28 anos de idade. Apesar dos resultados controversos mostrados, a maioria dos relatos de casos de neurotoxocaríase foi registrado em adultos (79/104) com idade média de $42,5\pm 15,2$ anos (Sanches et al., 2018). No estudo transversal multicêntrico de Ngugi et al. (2013) realizado na África subsaariana, foi observado que a epilepsia ativa em adultos (com e sem diagnóstico de HIV; $n=1711$) foi significativamente associada a exposição ao nematódeo *Toxocara canis* (RP 1,74, IC_{95%}, 1,27-2,40; $p=0,0006$), ao protozoário *Toxoplasma gondii* (RP 1,39, IC_{95%} 1,05-1,84; $p=0,021$) e a admissão hospitalar com malária (2,28, 1,06-4,92; $p=0,036$).

Quanto à área de residência dos pacientes, houve associação significativa entre residência na área rural e sintomatologia neurológica ($p=0,047$). Entretanto, nos estudos de Akyol et al. (2007) e Allahdin et al. (2015) não foi observada essa associação ($p>0,05$). No presente estudo, não houve associação significativa ($p>0,05$) entre a variável sexo e sintomatologia neurológica. Esses resultados estão de acordo com os observados nos estudos realizados na Índia (Sing et al., 2012; Modi et al., 2018; Rishi et al., 2022) e Irã (Allahdin et al., 2015) em pacientes com epilepsia, nos quais não houve diferença significativa entre o sexo em relação à soropositividade para anticorpos anti-*Toxocara* spp.

A faixa etária até 40 anos representa uma fase de importante produção econômica e na área rural a fonte de renda da população é predominantemente o trabalho agrícola. Assim, o contato com o solo, água e plantas são comuns aumento a exposição ao nematódeo. Além disso, a presença de animais domésticos, a falta de saneamento básico, a dificuldade no acesso aos serviços de saúde contribui para o adoecimento da população (Bradbury; Hobbs, 2020).

No estudo de Sing et al. (2012) na Índia foi observada associação da soropositividade para anticorpos anti-*Toxocara* spp. em crianças e adultos com epilepsia e baixa escolaridade, enquanto que nos estudos de Akyol et al. (2007) na Turquia, e de Nicoletti et al. (2008) na Itália, não foi evidenciada associação com a baixa escolaridade de adultos com epilepsia. Apesar dos fatores de risco de infecção por *T. canis* serem amplamente conhecidos como contato com cães, geofagia, condições inadequadas de saneamento e higiene, entre outros (Despommier, 2003; Issa, 2006; Ma et al., 2018), ainda há carência de estudos que visem identificar fatores de risco associados a neurotoxocaríase.

Conclui-se que a frequência registrada para soropositividade para anticorpos anti-*Toxocara* spp. revela importante exposição de pessoas vivendo com HIV-1 a esse nematódeo, sendo importante o monitoramento desses pacientes para realização de diagnóstico e tratamento.

4 CONCLUSÕES GERAIS

As pessoas vivendo com HIV-1 atendidas no hospital público de referência no extremo sul do Brasil apresentam importante exposição ao nematódeo *Toxocara* spp. e os fatores associados a soropositividade e sintomatologia neurológica foram faixa etária até 40 anos e residência na área rural.

REFERÊNCIAS

- ABARCA, K. V. et al. Tenencia y estado de salud de mascotas de niños inmunocomprometidos, con énfasis en enfermedades zoonóticas. **Revista Chilena de Infectología**, v, 28, n, 3, p, 205-210, 2011.
- AKYOL, A. et al. Epilepsy and seropositivity rates of *Toxocara canis* and *Toxoplasma gondii*. **Seizure**, v, 16, p, 233-7, 2007.
- ALDERETE, J. M. S. et al. Prevalence of *Toxocara* infection in schoolchildren from the Butantã region, São Paulo, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v, 98, n, 5, p, 593-597, 2003.
- ALLAHDIN, S. et al. Frequency of *Toxoplasma* and *Toxocara* Sp, Antibodies in Epileptic Patients, in South Western Iran. **Iranian journal of child neurology**, v, 9, n, 4, p, 32-40, 2015.
- ALMEIDA, S. et al. Temporal dynamics of HIV-1 circulating subtypes in distinct exposure categories in southern Brazil. **Virology Journal**, v, 9, n, 1, 2012.
- ALVARADO-ESQUIVEL, C. *Toxocara* Infection in Psychiatric Inpatients: a case control seroprevalence study. **Plos One**, v, 8, n, 4, 2013.
- ALVES, B. M. et al. Estimating HIV-1 Genetic Diversity in Brazil Through Next-Generation Sequencing. **Frontiers In Microbiology**, v, 10, 2019.
- ARAÚJO, A. C. et al. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* and *Toxocara canis* in a human rural population of Southern Rio Grande do Sul. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v, 60, 2018.
- ARIGHI, P. et al. Síndrome de larva migrans visceral y absceso hepático, Reporte de un caso. **Archivos Argentinos de Pediatría**, v, 116, n, 6, 2018.
- AVILA, L. F. C. et al. Evaluation of the immunosuppressive effect of cyclophosphamide and dexamethasone in mice with visceral toxocariasis. **Parasitology Research**, v, 110, n, 1, p, 443-447, 2012.
- AXELERAD, A. et al. Clinical spectrum of symptoms in cerebral Toxocariasis (Review). **Experimental And Therapeutic Medicine**, v, 21, n, 5, 2021.
- BERRETT, A. N. et al. *Toxocara* Seroprevalence and Associated Risk Factors in the United States. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, v, 97, n, 6, p, 1846-1850, 2017.
- BOSSI, G. et al. Cerebral Toxocariasis as a Cause of Epilepsy: a pediatric case. **Neuropediatrics**, v, 52, n, 02, p, 142-145, 2021.
- BRADBURY, R. S.; HOBBS, C. V. *Toxocara* seroprevalence in the USA and its impact for individuals and society. **Advances In Parasitology**, p. 317-339, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Brasília, DF: MS: SVS, 2018. Disponível em: <http://nhe.fmrp.usp.br/wp-content/uploads/2019/08/2018-PCDT-MANEJO-DA-INFECCAO-PELO-HIV-EM-ADULTOS.pdf>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico – HIV/AIDS 2023**, Brasília, DF: MS: SVS, 2023, Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2023/hiv-aids/boletim-epidemiologico-hiv-e-aids-2023.pdf/view>

CHIEFFI, P. P. et al. Human Toxocariasis: 2010 to 2020 contributions from brazilian researchers. **Research and Reports In Tropical Medicine**, v, 12, p, 81-91, 2021.

CHIEFFI, P. P. et al. Human toxocariasis: contribution by brazilian researchers. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v, 51, n, 6, p, 301-308, dez, 2009.

COX, D. M.; HOLLAND, C. V. Relationship between three intensity levels of *Toxocara canis* larvae in the brain and effects on exploration, anxiety, learning and memory in the murine host. **Journal of Helminthology**, v, 75, n, 1, p, 33-41, 2001.

CUNHA, A. L. P. et al. *Toxocara myelitis* in a young woman: you can't see the wood for the trees!. **Revue Neurologique**, v. 178, n. 10, p. 1112-1113, dez. 2022.

DESHAYES, S.; BONHOMME, J.; LABLANCHARDIÈRE, A. Neurotoxocariasis: a systematic literature review. **Infection**, v, 44, n, 5, p, 565-574, 2016.

DESPOMMIER, D. Toxocariasis: clinical aspects, epidemiology, medical ecology, and molecular aspects. **Clinical Microbiology Reviews**, v, 16, n, 2, p, 265-272, 2003.

DUNSMORE, J. D.; THOMPSON, R. C. A.; BATES, I. A. Prevalence and survival of *Toxocara canis* eggs in the urban environment of Perth, Australia. **Veterinary Parasitology**, v, 16, n, 3-4, p, 303-311, 1984.

EID, M. M. et al, Immunopathological Changes in the Brain of Immunosuppressed Mice Experimentally Infected with *Toxocara canis*. **The Korean Journal of Parasitology**, v, 53, n, 1, p, 51-58, 2015.

EPE, C. et al, The behavior and pathogenicity of *Toxocara canis* larvae in mice of different strains. **Parasitology Research**, v, 80, n, 8, p, 691-695, 1994.

ERAKY, M. A.; ABDEL-HADY, S.; ABDALLAH, K. F. Seropositivity of *Toxoplasma gondii* and *Toxocara* spp, In children with cryptogenic epilepsy, Benha, Egypt. **Korean Journal Parasitology**, v, 54, p, 335-8, 2016.

ERICKSON, L. D. et al. Association between toxocariasis and cognitive function in young to middle-aged adults. **Folia Parasitologica**, v, 62, 2015.

ERICKSON, L. D. et al. Association between toxocariasis seropositivity and serointensity and cognitive function in older U,S, adults. **Folia Parasitology (Praha)**, v, 69, p, 1–6, 2022.

FAN, C. et al. Cerebral Toxocariasis: silent progression to neurodegenerative disorders? **Clinical Microbiology Reviews**, v, 28, n, 3, p, 663-686, 2015.

FAURE, G. et al. Eosinophilic meningomyelitis caused by *Toxocara* spp, in a migrant coming from La Reunion. **Journal Of Travel Medicine**, v, 28, n, 6, 2021.

FICA, A.; JERCIC, M. I.; NAVARRETE, C. Brain lesions associated with eosinophilia, A useful clue for neurotoxocariasis, Report of one case. **Revista Médica de Chile**, v, 149, n, 11, p, 1673-1678, 2021.

FILLAUX, J.; MAGNAVAL, J.-F. Laboratory diagnosis of human toxocariasis. **Veterinary Parasitology**, v, 193, n, 4, p, 327-336, 2013.

FINE, A.; WIRRELL, E. C. Seizures in Children. **Pediatrics In Review**, v. 41, n. 7, p. 321-347, 2020.

FINSTERER, J.; AUER, H. Neurotoxocarosis, **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v, 49, n, 5, p, 279-287, 2007.

FONSECA, G. R. et al. Experimental toxocariasis in BALB/c mice: relationship between parasite inoculum and the igg immune response. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v, 112, n, 5, p, 382-386, 2017.

GALE, S. D.; HEDGES, D. W. Neurocognitive and neuropsychiatric effects of toxocariasis. **Advances Parasitology**, v, 109, p, 261-72, 2020.

GRÄF, T.; PINTO, A. R. The increasing prevalence of HIV-1 subtype C in Southern Brazil and its dispersion through the continent. **Virology**, v, 435, n, 1, p, 170-178, 2013.

HAMILTON, C. M. et al. Cytokine expression in the brains of *Toxocara canis*-infected mice. **Parasite Immunology**, v, 30, n, 3, p, 181-185, 2008.

HELSEN, G. et al. Toxocariasis presenting as encephalomyelitis. **Case Report Medical**, 2011.

HEUER, L. et al. Neurotoxocarosis alters myelin protein gene transcription and expression. **Parasitology Research**, v, 114, n, 6, p, 2175-2186, 2015.

HOTEZ, P. J. Neglected Infections of Poverty in the United States and Their Effects on the Brain. **Jama Psychiatry**, v, 71, n, 10, 2014.

ISSA, R. M. Serodiagnosis of *Toxocara* antibodies among infants and pregnant women suspected of ocular or visceral toxocariasis using two types ELISA antigens. **Iranian Journal of Immunology**, v, 3, n, 4, p, 176-80, 2006.

JANECEK, E. et al. Neurotoxocarosis: marked preference of toxocara canis for the cerebrum and t, cati for the cerebellum in the paratenic model host mouse. **Parasites & Vectors**, v, 7, n, 1, 2014.

JUNQUEIRA, D. M.; ALMEIDA, S. E. M. HIV-1 subtype B: traces of a pandemic. **Virology**, v, 495, p, 173-184, 2016.

KHADEM VATAN, S. et al. Investigation of Anti-Toxocara and Anti-Toxoplasma Antibodies in Patients with Schizophrenia Disorder. **Schizophrenia Research And Treatment**, v, 2014, p, 1-7, 2014.

KIM, H.-G. et al. Toxocara canis Mimicking a Metastatic Omental Mass from Sigmoid Colon Cancer: a case report. **Annals Of Coloproctology**, v, 34, n, 3, p, 160-163, 2018.

KIVRAK, E. E. et al. A rarely seen cause of brain abscess: neurotoxocariasis. **Mikrobiyoloj Bulten**. v, 48, n, 3, p, 507-511, 2014.

KOLBEKOVÁ, P. et al. Toxocara canis larvae reinfesting BALB/c mice exhibit accelerated speed of migration to the host CNS. **Parasitology Research**, v, 109, n, 5, p, 1267-1278, 2011.

LEE, J. et al. Cerebral Toxocara canis larval infection presenting as delayed encephalopathy and nonconvulsive status epilepticus: a case report. **Encephalitis**, v, 1, n, 2, p, 51-55, 2021.

LEE, K-P. et al. The first two cases of neurotoxocariasis in Taiwan. **Journal of The Formosan Medical Association**, v, 120, n, 7, p, 1520-1525, 2021.

LEE, Y. et al. A case report of spinal toxocariasis with extensive tumor-like involvement. **Childs Nervous System**, v, 39, n, 3, p, 811-814, 2023.

LESCANO, S. A. Z. et al. Efeitos da ciclosporina A e betametasona na toxocaríase murina experimental. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v, 37, n, 1, p, 22-24, 2004.

LUNA, J. et al. Updated evidence of the association between toxocariasis and epilepsy: systematic review and meta-analysis. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v, 12, n, 7, 2018.

MA, G. et al. Human toxocariasis. **The Lancet Infectious Diseases**, v, 18, n, 1, p, 14-24, 2018.

MARMOR, M. et al. Toxocara canis infection of children: epidemiologic and neuropsychologic findings. **American Journal Of Public Health**, v, 77, n, 5, p, 554-559, 1987.

MEDEIROS, R. M. et al. Co-circulation HIV-1 subtypes B, C, and CRF31_BC in a drug-naïve population from Southernmost Brazil: analysis of primary resistance mutations. **Journal of Medical Virology**, v, 83, n, 10, p, 1682-1688, 2011.

MELIOU, M. et al. Toxocariasis of the Nervous System. **Acta Parasitology**, v. 65, n. 2, p. 291-299, 2020.

- MENU, E. et al. Measurement of the IgG Avidity Index in the Diagnosis of Clinical Toxocariasis Patients. **Pathogens**, v, 10, n, 9, 2021.
- MODI, M. et al. Prevalence of Epilepsy and its Association with Exposure to *Toxocara canis*: A Community Based, Case-control Study from Rural Northern India. **Annals of Indian Academy of Neurology**, v, 21, n, 4, p, 263-269, 2018.
- NELSON, S.; GREENE, T.; ERNHART, C. B. *Toxocara canis* infection in preschool age children: risk factors and the cognitive development of preschool children. **Neurotoxicology And Teratology**, v, 18, n, 2, p, 167-174, 1996.
- NGUGI, A. K. et al. Prevalence of active conclusive epilepsy in Sub-Saharan Africa and associated risk factors: Cross-sectional and case control studies. **Lancet Neurology**, v, 12, p, 253-63, 2013.
- NHARI, M. et al. Recurrent Bilateral Vasculitis without Granuloma in a Well-treated Neurotoxocariasis with Optic Neuritis. **Ocular Immunol Inflammatory**, v, 31, n, 2, p, 407-409, 2023.
- NICOLETTI, A. et al. Epilepsy, cysticercosis, and Toxocariasis: A population-based case-control study in Italy. **Neurology**, v, 49, p, 594-9, 2008.
- NICOLETTI, A. Neurotoxocariasis. **Advances In Parasitology**, p, 219-231, 2020.
- NICOLETTI, A. Toxocariasis. **Neuroparasitology And Tropical Neurology**, p, 217-228, 2013.
- NOORMAHOMED, E. V. et al. A Cross-sectional Serological Study of Cysticercosis, Schistosomiasis, Toxocariasis and Echinococcosis in HIV-1 Infected People in Beira, Mozambique. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v, 8, n, 9, 2014.
- OLLERO, M. D. et al. Experimental toxocariosis in BALB/c mice: effect of the inoculation dose on brain and eye involvement. **Acta Tropica**, v, 105, n, 2, p, 124-130, 2008.
- PAUTOVA, E. A.; DOVGALOV, A. S.; ASTANINA, S. I. Toxocariasis in children and adolescents with allergic and bronchopulmonary diseases, HIV infection, hepatitis B and C risk groups: results of serological screening. **Meditinskaia parazitologiya i parazitarnye bolezni**, v, 2, p, 13-17, 2013.
- PESSÔA, R. et al. Ultra-Deep Sequencing of HIV-1 near Full-Length and Partial Proviral Genomes Reveals High Genetic Diversity among Brazilian Blood Donors. **Plos One**, v, 11, n, 3, 2016.
- PROGRAMA CONJUNTO DAS NAÇÕES UNIDAS SOBRE HIV/AIDS. **Estatísticas globais do HIV**, Genebra: UNAIDS, 2021, Disponível em: https://unaids.org/br/wp-content/uploads/2022/07/2022_07_27_Factsheet_PT.pdf.
- PULENDRAN, B.; ARTIS, D. New Paradigms in Type 2 Immunity. **Science**, v, 337, n, 6093, p, 431-435, 2012.

- RISHI, V. et al. Exposure to *Toxocara Canis* is not Associated with New-Onset Epilepsy. **Neurology India**, v, 70, n, 6, p, 2383, 2022.
- RUBINSKY-ELEFANT, G. et al. Human toxocariasis: diagnosis, worldwide seroprevalences and clinical expression of the systemic and ocular forms. **Annals Of Tropical Medicine & Parasitology**, v, 104, n, 1, p, 3-23, 2010.
- SÁNCHEZ, S. S.; GARCÍA, H. H.; NICOLETTI, A. Clinical and Magnetic Resonance Imaging Findings of Neurotoxocariasis. **Frontiers In Neurology**, v, 9, n, 53, 2018.
- SANTOS, L. M. et al. Reactivity of recombinant *Toxocara canis* TES-30/120 in experimentally infected mice. **Parasite Immunology**, v, 40, n, 8, 2018
- SANTOS, L. M. et al. Sensitivity and specificity of recombinant proteins in *Toxocara* spp. for serodiagnosis in humans: Differences in adult and child populations. **PLoS One**, v. 13, n. 12, 2018.
- SANTOS, P. C. et al. The Seropositivity of *Toxocara* spp. Antibodies in Pregnant Women Attended at the University Hospital in Southern Brazil and the Factors Associated with Infection. **Plos One**, v. 10, n. 7, 2015.
- SCHEID, R.; JENTZSCH, R. T.; SCHROETER, M. L. Cognitive dysfunction, urinary retention, and a lesion in the thalamus--beware of possible toxocariasis of the central nervous system. **Clinical Neurology And Neurosurgery**, v, 110, n, 10, p, 1054-1057, 2008.
- SILVA, M. B. et al. Risk factors for *Toxocara* spp, seroprevalence and its association with atopy and asthma phenotypes in school-age children in a small town and semi-rural areas of Northeast Brazil. **Acta Tropica**, v, 174, p, 158-164, 2017.
- SINGH, G. et al. Association between epilepsy and cysticercosis and toxocariasis: A population-based case control study in a slum in India. **Epilepsia**, v, 53, p, 2203-8, 2012.
- SONG, G. et al. Association between seropositivity for toxocariasis and cognitive functioning in older adults: an analysis of cross-sectional data from the US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2011-2014. **BMJ Open**, v, 13, n, 3, 2023.
- SPRINGER, A. et al. Histopathological characterization of *Toxocara canis* and *T. cati*-induced neurotoxocarosis in the mouse model. **Parasitology Research**, v, 118, n, 9, p, 2591-2600, 2019.
- STRUBE, C. et al. *Toxocara*-induced neural larva migrans (neurotoxocarosis) in rodent model hosts. **Advances In Parasitology**, p, 189-218, 2020.
- SUBRAMANIAM, S. R.; FEDEROFF, H. J. Targeting Microglial Activation States as a Therapeutic Avenue in Parkinson's Disease. **Frontiers In Aging Neuroscience**, v, 9, 2017.
- TERTO, W. D. S. et al. Cyclosporine A increases the intensity of *Toxocara canis* infection in swiss mice. **Brazilian Journal Of Biology**, v, 82, 2022.

- THAKUR, K. T. CNS infections in HIV. **Current Opinion In Infectious Diseases**, v, 33, n, 3, p, 267-272, 2020
- THOMPSON, M. et al. Primary Care Guidance for Persons With Human Immunodeficiency Virus: 2020 update by the hiv medicine association of the infectious diseases society of america. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 11, 2020.
- UNAIDS. **O caminho que põe fim à AIDS: Relatório Global do UNAIDS 2023**. Genebra: Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS; 2023. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- URAL, S. et al. Transverse myelitis associated with toxocariasis and the importance of locally produced antibodies for diagnosis. **Mikrobiyoloj Bulten**, v, 50, n, 3, p, 478-483, 2016.
- WAINDOK, P.; STRUBE, C. Neuroinvasion of *Toxocara canis*- and *T. cati*-larvae mediates dynamic changes in brain cytokine and chemokine profile. **Journal Of Neuroinflammation**, v, 16, n, 1, 2019.
- WALSH, M. G.; HASEEB, M. A. Reduced cognitive function in children with toxocariasis in a nationally representative sample of the United States. **International Journal For Parasitology**, v, 42, n, 13-14, p, 1159-1163, 2012.
- WALSH, M. G.; HASEEB, M. A. Reduced cognitive function in children with toxocariasis in a nationally representative sample of the United States. **International journal for parasitology**, v, 42, p, 1159–63, 2012.
- WOLDEGEORGIS, B. Z. et al. Prevalence and determinants of opportunistic infections among HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers In Medicine**, v. 10, 2023.
- WORLEY, G. et al. *Toxocara canis* Infection: clinical and epidemiological associations with seropositivity in kindergarten children. **Journal Of Infectious Diseases**, v, 149, n, 4, p, 591-597, 1984.
- ZIBAEI, M. et al. Molecular investigation of *Toxocara* infection from the serum of people living with HIV in Alborz, Iran. **Bmc Infectious Diseases**, v. 23, n. 1, 2023.

APÊNDICE I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

O(A) senhor(a) está sendo convidado(a) como voluntário a participar do projeto de pesquisa intitulado “Avaliação da associação entre soropositividade para anticorpos anti-Toxocara spp, e contagem de linfócitos T CD4+ em pacientes infectados por HIV no Hospital Universitário do Rio Grande, Rio Grande do Sul, Brasil”, sob orientação do Prof, Dr, Carlos James Scaini, conduzido pela doutoranda Priscila Wittemberg Azevedo em conjunto com o SAE/HU,

A avaliação do sangue permitirá saber se o(a) senhor(a) se infectou com o parasito da toxocaríase humana, uma parasitose que apresenta sintomas semelhantes aos de outras doenças, Além disso, com este estudo será possível observar se você já se infectou com o agente da leishmaniose visceral, Com esses diagnósticos será possível tratá-lo precocemente, se necessário, com a medicação adequada, evitando o risco de complicações,

A sua participação nesta pesquisa consiste em responder a um questionário, autorizar a análise do seu material (sangue, líquido) coletado durante o seu exame de rotina e permitir acesso ao seu prontuário médico,

O sigilo das informações e o seu anonimato serão garantidos pelos pesquisadores do estudo e o(a) senhor(a) não será identificado(a) em nenhuma fase da pesquisa, Os dados deste estudo serão utilizados somente para pesquisa,

O(A) senhor(a) terá a garantia de acesso aos resultados e poderá consultar os(as) pesquisador(as) para retirar dúvidas, em qualquer etapa da pesquisa,

O(A) senhor(a) poderá se retirar do estudo a qualquer momento se assim desejar, sem nenhum prejuízo ao seu acompanhamento médico,

Em caso de desconforto ou constrangimento o senhor(a) será encaminhado para serviço especializado de psicologia deste hospital ou da unidade de saúde pública mais próxima da sua residência,

Eu, _____, RG nº _____, declaro ter sido informado e concordo com a participação, como voluntário, no projeto de pesquisa acima descrito,

Rio Grande, ____ de _____ de 201____,

Assinatura do Participante

Assinatura do Entrevistador

Coordenador da Pesquisa: Prof, Dr, Carlos James Scaini, Laboratório de Parasitologia/Área Interdisciplinar em Ciências Biomédicas-FAMED-FURG Rua General Osório, S/N, área acadêmica do Hospital Universitário, 2o andar, Fone: (53) 3237,4631,

APÊNDICE II

“Avaliação da associação entre soropositividade para anticorpos anti-*Toxocara* spp, e contagem de linfócitos T CD4+ em pacientes infectados por HIV no Hospital Universitário do Rio Grande, Rio Grande do Sul, Brasil”, – Título original

01, Número do Questionário _____	01NQ _____
01a) Nome do entrevistado: _____	
02, Data da entrevista: __/__/__	02DE __/__/__

03, Entrevistador: _____	03 ENT _ _
04, Endereço do domicílio	A04RUA _ _ _ _
a) Rua: _____	b04NUM _ _ _ _
b) Número: _____ c) Complemento _____	c04COMP _ _ _ _
d) Bairro: _____ e) Município: _____	d04BAIR _ _ _ _
f) Tipo de zona: () rural () urbana	e04MUN _ _ f04ZON _
05, Qual seu telefone para contato: _____	
06, Sexo: _____ (0) Feminino (1) Masculino	06SEX _
07, Qual sua idade? _____	07IDA _ _ _
08, Você já morou (nos últimos 5 anos) em zona rural? () Sim () Não	08ZR _
09, Qual o tipo da sua residência? () casa () apartamento () outro: _____	09TCAS _ _
10, De qual material é feita sua residência? () alvenaria () madeira () mista () outro: _____	10MTR _
11, Quanto ao abastecimento de água na sua casa, é proveniente de onde? () Rede geral () Poço ou nascente (na propriedade) () Outra: _____	11AGU _ _
12, Quantos anos você estudou? (anos completos)	12ANET _ _
13, Em que você trabalha? _____	13TRAB _ _ _ _
14, Quantas pessoas moram na sua casa? _____	14PEC _ _
15, Qual a renda mensal total da sua família? R\$ _____	15RD _ _ _ _ _
FATORES DE RISCO: ANIMAIS DE COMPANHIA	
16, No último ano você teve (ou ainda tem) gato em casa? (0) Não (1) Sim	16TGAT _
Caso a resposta da questão 16 seja NÃO, passe para a questão 24,	
17, Qual a idade do gato? _____ () até 6 meses () acima de 6 meses	17IDG _ _
18, O gato tem/tinha acesso à rua? _____ (0) Não (1) Sim (8) NSA	18GTR _
19, Qual o tipo de alimentação do gato? () Ração () Comida caseira () Carne crua sem congelamento	19ALG _ _

	() Caça	
20, Qual o local que o gato defeca?	() Na caixa de areia () Na rua	20,LFG _ _
21, Você recolhe as fezes do gato?	(0)Não (1)Sim (8)NSA	21RFG _ _
22, Onde você coloca as fezes do gato?	() Vaso sanitário () Lixo () Outro:	22LCFG _ _
23, Seu animal de estimação (gato) tem acesso a horta caseira?	(0)Não (1)Sim (8)NSA	23HORT _ _
24, No último ano você teve (ou ainda tem) cachorro em casa?	(0)Não (1)Sim	24CC _ _
25, Qual a idade do cachorro?	() até 6 meses () acima de 6 meses	25IDC _ _
26, O(s) cachorro(cachorros) fica(m):	() dentro de casa () no pátio () canil () rua	26OND _ _
27, Você usa produtos anti-pulgas (coleira, pipeta, talco, spray) no seu cachorro?	(0)Não (1)Sim (8)NSA	27ANT _ _
28, Algum cachorro tem acesso a horta caseira?	(0)Não (1)Sim (8)NSA	28CHORT _ _
FATORES DE RISCO: HÁBITOS		
29, Você roe as unhas?	(0)Não (1)Sim (9)IGN	29ROE _ _
30, Você come verduras e legumes crus?	(0)Não (1)Sim (8)NSA	30VCRU _ _
31, Você costuma manusear carne crua?	(0)Não (1)Sim (8)NSA	31MCCRU _ _
32, Você come carne crua ou mal passada?	(0)Não (1)Sim (8)NSA	32CCC _ _
33, Você come embutidos caseiros (salame, morcilha)?	(0)Não (1)Sim (8)NSA	33EMBUT _ _
34, Você toma leite diretamente tirado da vaca?	(0)Não (1)Sim (8)NSA	34LTV _ _
35, Você toma água de poço ou cacimba?	(0)Não (1)Sim (8)NSA	35AGP _ _
36, Você come verduras cruas em restaurantes?		36VCR _ _

(9)IGN	(0)Não (1)Sim (8)NSA	
37, Você mexe na terra ou areia (areia de parques ou obras, jardinagem?)	(0)Não (1)Sim	37TER _
(8)NSA		
38, No último mês você usou por mais de 15 dias algum desses produtos? (Fig 3)	(0)Não (1)Sim (2)Não sabe	38PROD _
39, Porque você usa esses produtos?	() como (imuno)estimulante () quando apresenta diarreia () por outro motivo	39PQ _
GERAL		
40, Você já fez transfusão sanguínea?	(0)Não (1)Sim (8)NSA	40TRAF _
41, Você já ouviu falar da verminose Toxocaríase?	(0)Não (1)Sim (9)IGN	41TOXC _
Caso a resposta seja NÃO, passe para a questão 44,		
42, Você sabe como se adquire Toxocaríase?	(0)Não (1)Sim (9)IGN	42CAQT _
42 a) Meios citados: _____		A42MC _ _
43, Você já ouviu falar em Toxoplasmose (“doença do gato”)?	(0)Não (1)Sim	43TXP _
(9)IGN		44AQTX _
44, Você sabe dizer como se adquire Toxoplasmose?	(0)Não (1)Sim	A44MCT _ _
(9)IGN		45DGTX _
44 a) Meios citados: _____		
45, Você já teve diagnóstico de Toxoplasmose?	(0)Não (1)Sim (9)IGN	46RCT _
46, Você sabe os riscos da Toxoplasmose para sua saúde?	(0)Não (1)Sim	A46RC _ _ _
(9)IGN		47INS _
46 a) Riscos citados: _____		A47ACH _ _
RECONHECIMENTO FATORES DE RISCO (Mostrar cartilha)		
47, Você já viu este tipo de inseto na sua casa? (Fig 2) () Sim () Não (9)IGN		47INS _
47 a) O que você acha que é? _____		A47ACH _ _
48, Alguma vez você já viu vermes em suas fezes? (Fig 3)	() Sim () Não (9)IGN	48VER _
SINTOMAS (Mostrar cartilha)		

49, Você tem dor na barriga? () Sim () Não (9)IGN	49DORB _
49 a) Quando? _____ (8) NSA (9)IGN	A49QUAND _ _
50, Você tem falta de ar? () Sim () Não (9)IGN	50FTA _ _
51, Você tem asma? () Sim () Não (9)IGN	51ASM _
52, Você já teve ou tem alergia na pele? () Sim () Não (9)IGN	52AGP _
52 a) Quando? _____ (8) NSA (9)IGN	A52AGPQ _ _
53, Você tem ou teve ataques epiléticos ou convulsões? () Sim () Não (9)IGN	53ATE _
53 a) Quando? _____ (8) NSA (9)IGN	A53QDE _ _
54, Você tem ou já teve diminuição da visão de um olho só? () Sim () Não (9)IGN	54DIV _
54a) Quando? _____ (8) NSA (9)IGN	A54QDV _ _
55, No último mês você sentiu sensação de formigamento nas pernas? () Sim () Não (9)IGN	55FRM _
55 a) Essa sensação é: () sempre () rara () as vezes	a55SEN _
55 b) Onde é a sensação: () ambos membros () MMII D () MMII E () NSA () IGN	b55OSE _
56, Você acaba fazendo algum tipo de movimento sem querer? () Sim () Não (9)IGN	56MOV _
57, Você tem dores musculares? () Sim () Não (9)IGN	
57 a) Com que frequência você tem dores musculares? () sempre () rara () as vezes	57DOR _ 57 FDR _ _
58 b) Em qual lugar do corpo você tem essas dores? () MMSS () MMII () Costas () Abdomen () Outro: _____	A57LDR _
57 c) Especifique o local: _____	B57ESP _ _
57 d) Especifique o lado afetado: () Direito () Esquerdo (8)NSA	
57 e) Na escala de dor, marque o quão forte é sua dor: (Fig 4) (0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)	C57LAD _ D57EVA _ _ _ _

58, Você tem dificuldade para “medir”/”ter noção de espaço” quando realiza movimentos?	58MED _ () Sim ()Não (9)IGN
59, Você sente que está com menos força para realizar atividades e/ou movimentos?	59FAT _ () Sim ()Não (9)IGN
60, Você tem dificuldades para engolir alimentos?	60ENG _ () Sim ()Não (9)IGN
61, Sente alguma sensação diferente do normal nos seus movimentos da face?	61FAC _ () Sim ()Não (9)IGN
62, Movimento anormal dos olhos? (nistagmo) – apenas observar	62NIST _ () Sim ()Não (9)IGN
63, Você tem dificuldade de coordenação motora? – apenas observar	63DIFC _ () Sim ()Não (9)IGN
64, Você acha que tem perda de equilíbrio?	64EQB _ () Sim ()Não (9)IGN
Caso a resposta seja NÃO, passe para a questão 65,	A64ATV _ _
64 a) Em quais atividades você sente isso? _____	
65, Você sente muita dor de cabeça?	65DCAB _ () Sim ()Não (9)IGN
Caso a resposta seja NÃO, passe para a questão 66,	
65 a) Sente sua cabeça pulsar?	A65PULS _ () Sim ()Não (9)IGN
66, Você alguma vez já teve algum episódio desorientação?	66DESR _ () Sim ()Não (9)IGN
67, Você acha que tem algum tipo de diminuição de força de apenas um lado do corpo?	67FLAD _ () Sim ()Não (9)IGN
Caso a resposta seja NÃO, passe para a questão 68,	
67 a) Qual? _____	()Direito ()Esquerdo ()NSA A67QL_
68, Você tem dores nas costas?	68DCOST _ () Sim ()Não (9)IGN
Se a resposta for NÃO, encerre o questionário,	
68 a) Qual região das costas? _____	A68REG _ _ ()cervical ()torácica ()lombar (9)IGN

<p>68 b) Na escala de dor, marque o quão forte é sua dor: (Fig 4) <input type="radio"/> (0) <input type="radio"/> (1) <input type="radio"/> (2) <input type="radio"/> (3) <input type="radio"/> (4) <input type="radio"/> (5) <input type="radio"/> (6) <input type="radio"/> (7) <input type="radio"/> (8) <input type="radio"/> (9) <input type="radio"/> (10)</p>	
<p>68 c) Qual a frequência da sua dor nas costas? <input type="radio"/> sempre <input type="radio"/> rara <input type="radio"/> as vezes</p>	<p>B68EVA _ _</p>
<p>68 d) Como é a sensação dolorosa é: (deixar pessoa descrever) <input type="radio"/> ferroadada/agulhada <input type="radio"/> queimação <input type="radio"/> peso <input type="radio"/> paulada</p>	<p>C68FAR _ _</p>
<p>68 e) Qual foi a última vez que você sentiu dores nas costas? <input type="radio"/> menos de 7 dias <input type="radio"/> 7 a 15 dias <input type="radio"/> 15 a 30 dias <input type="radio"/> mais de 30 dias (8)NSAD <input type="radio"/> (9)IGN</p>	<p>D68SENS _ E68UDR _</p>