



## Neurotoxoplasmose em portadores de síndrome da imunodeficiência humana: revisão de literatura

Neurotoxoplasmosis in patients with human immunodeficiency syndrome: literature review

Neurotoxoplasmosis en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia humana: revisión de la literatura

Victor Eddy Ferreira Filho<sup>1</sup>, Maria Antonia Oakim Mourão<sup>2</sup>, Paula Azevedo Hissi<sup>2</sup>, Leticia Ayd Bittencourt<sup>1</sup>, Alan Andrade Caçador<sup>1</sup>, Bernardo Mussi Soares<sup>1</sup>, Vicente Carriello Celes<sup>1</sup>, Henrique Daflon Fernandes Junger<sup>1</sup>, Beatriz da Motta Fernandes<sup>1</sup>, Maria Eulália Gouvea Galhardo<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Correlacionar o manejo diagnóstico terapêutico da Neurotoxoplasmose ao desfecho de morbimortalidade nos indivíduos portadores de Síndrome da Imunodeficiência Humana. **Revisão bibliográfica:** A toxoplasmose é uma doença provocada pelo *Toxoplasma gondii*, parasita intracelular semeado pelo Brasil, que pode se instalar e gerar infectividade ao Sistema Nervoso Central (SNC). Em razão da imunodeficiência marcante do dinamismo fisiopatológico do HIV, esses indivíduos são inoperantes no controle da expansão e diferenciação do patógeno possibilitando reativação e menos frequentemente uma infecção aguda com repercussões no SNC como cefaleia, confusão mental, convulsões e alterações de força. Como pilar essencial do diagnóstico ancora-se a história clínica epidemiológica a Ressonância Magnética do Crânio com lesão hipo/isodensa com captação anelar do contraste e efeito de massa exercido. **Considerações finais:** Nessa perspectiva, com a maior facilidade de acesso à Terapia Antiretroviral atualmente é possível observar, ao longo dos anos, uma queda significativa da incidência de neurotoxoplasmose no Brasil. No entanto, a neurotoxoplasmose ainda é uma causa significativa de morbidade e mortalidade em pacientes imunossuprimidos, sendo importante reconhecer, conseguir diagnosticar e tratar tal patogenia de maneira efetiva, pois o intervalo de tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento é determinante na morbimortalidade.

**Palavras-chave:** Neurotoxoplasmose, Sistema nervoso central, Síndrome da imunodeficiência humana.

### ABSTRACT

**Objective:** To correlate the therapeutic diagnostic management of Neurotoxoplasmosis to the outcome of morbidity and mortality in individuals with Human Immunodeficiency Syndrome. **Bibliographic review:**

<sup>1</sup> Escola de Medicina Souza Marques (EMSM), Rio de Janeiro – RJ.

<sup>2</sup> Universidade Estácio de Sá (UNESA), Rio de Janeiro – RJ.

Toxoplasmosis is a disease caused by *Toxoplasma gondii*, intracellular parasite sown by Brazil, which can install itself and generate infectivity to Central Nervous System (CNS). Due the marked immunodeficiency of pathophysiological dynamism of HIV, these individuals are unable control the expansion and differentiation of the pathogen, allowing reactivation and less frequently an acute infection with repercussions in the CNS such as headache, mental confusion, seizures and changes in strength. As an essential pillar of the diagnosis, the epidemiological clinical history is based on the Magnetic Resonance of the Skull with hypo/isodense lesion with annular contrast uptake and mass effect exerted. **Final considerations:** From this perspective, with the greater ease of access to Antiretroviral Therapy today, it is possible to observe, over the years, a significant drop in the incidence of neurotoxoplasmosis in Brazil. However, neurotoxoplasmosis is still a significant cause of morbidity and mortality in immunosuppressed patients, and it is important to recognize, be able to diagnose and treat this pathogeny effectively, since time interval between diagnosis and the beginning of treatment is a determining factor in morbidity and mortality.

**Key words:** Neurotoxoplasmosis, Central nervous system, Immune deficiency syndrome.

---

### RESUMEN

**Objetivo:** Correlacionar el manejo diagnóstico terapéutico de la Neurotoxoplasmosis con el desenlace de morbilidad y mortalidad en individuos con Síndrome de Inmunodeficiencia Humana. **Revisión bibliográfica:** La toxoplasmosis es una enfermedad causada por *Toxoplasma gondii*, un parásito intracelular sembrado en Brasil, que puede instalarse y generar infectividad al Sistema Nervioso Central (SNC). Debido a la marcada inmunodeficiencia del dinamismo fisiopatológico del VIH, estos individuos son incapaces de controlar la expansión y diferenciación del patógeno, permitiendo la reactivación y menos frecuentemente una infección aguda con repercusión en el SNC como cefalea, confusión mental, convulsiones y cambios en fuerza. Como pilar fundamental del diagnóstico, la historia clínica epidemiológica se basa en la Resonancia Magnética de Cráneo con lesión hipo/isodensa con captación anular de contraste y efecto de masa ejercido. **Consideraciones finales:** En esta perspectiva, con la mayor facilidad de acceso a la Terapia Antirretroviral hoy en día, es posible observar, a lo largo de los años, una caída significativa en la incidencia de neurotoxoplasmosis en Brasil. Sin embargo, la neurotoxoplasmosis sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunodeprimidos, y es importante reconocer, poder diagnosticar y tratar esta patogenia de manera efectiva, ya que el intervalo de tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento es un factor determinante en la morbilidad. y mortalidad.

**Palabras clave:** Neurotoxoplasmosis, Sistema nervioso central, Síndrome de inmunodeficiencia.

---

### INTRODUÇÃO

A infecção pelo *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), antes da Terapia Antirretroviral (TARV), era associada a uma grande taxa de mortalidade nesse grupo de pacientes. Com o fomento dos medicamentos antirretrovirais de forma ágil e controlada, adquiriu um novo perfil, se configurando com uma apresentação crônica de possível controle (SCHLÜTER D e BARRAGAN A, 2019).

A infecção pelo HIV no Sistema Nervoso Central (SNC) está relacionada ao próprio vírus possuir uma taxa pelos neurônios e pelo fato das terapias antirretrovirais possuírem uma baixa penetrância pela barreira hematoencefálica. O dano gerado pelo próprio vírus ao parênquima neuronal é assinalado como direto, em contrapartida aquele dano decorrente de neoplasias que surgem em vigência de um sistema imune pouco eficiente ou decorrente de infecções oportunistas como a neurotoxoplasmose, criptococose, meningites, infecções virais, as neoplasias, as deficiências nutricionais, as complicações cerebrovasculares são ditas como indiretas ou secundárias (GIOVANE RA e LAVENDER PD, 2018).

A toxoplasmose é uma doença provocada pelo *Toxoplasma gondii*. É um parasita intracelular disseminado no nosso país, que pode provocar infecção no SNC congênita ou adquirida. O *Toxoplasma gondii* detém um

ciclo de vida complexo, possuindo como hospedeiros definitivos felídeos de ambiente doméstico e selvagens e como hospedeiros intermediários quase todas as espécies endotérmicas. A grande maioria das espécies com capacidade de absorção de energia do meio ambiente. As formas de contágio se devem à ingestão de fragmentos orgânicos de animais que contenham os cistos do parasita, a transmissão por via vertical e o consumo de bens alimentares acometidos com oocistos do patógeno (MENDEZ OA e KOSHY AA, 2017).

A Neurotoxoplasmose (NTX) é excepcionalmente rara em adultos com sistema imunológico eficaz, no entanto é a infecção oportunista mais prevalente no SNC em indivíduos HIV+, configurando a lesão com efeito de massa mais prevalente nesses indivíduos, principalmente com níveis de células LT- CD4+ inferior a 200 células/mm<sup>3</sup>. A NTX resulta, em sua grande maioria dos eventos, de uma reativação de infecção latente, ainda que em poucos casos possam também ser adquiridas de maneira aguda, vindo a desenvolver manifestações neurológicas desta doença assim como nos casos de reativação da forma latente (MENDEZ OA e KOSHY AA, 2017).

Fruto da imunossupressão característica do processo da história natural do HIV, esses indivíduos são ineficazes no controle da replicação e diferenciação do *toxoplasma gondii*, o que facilita a reativação do parasita na grande maioria dos casos (SCHLÜTER D e BARRAGAN A, 2019).

O objetivo do estudo foi correlacionar o manejo diagnóstico terapêutico da patologia ao desfecho de morbimortalidade desses pacientes.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os distúrbios do sistema nervoso central em pacientes infectados pelo HIV podem estar associados a diversos fatores, visto que o próprio agente é capaz de desenvolver dano ao parênquima cerebral. A história cronológica para o acometimento do sistema nervoso depende da competência do sistema imunológico, integridade do tecido vigente, dependência de toxinas e abuso de substâncias. O acometimento cerebral pode estar correlacionado ao desenvolvimento de infecções de caráter oportunista, incluindo nessa lista a toxoplasmose cerebral e doenças secundárias, que podem apresentar diversos fatores de risco para instalação da patologia e início da sintomatologia (AZOVTSEVA OV, et al., 2020).

É imprescindível abordar que o diagnóstico diferencial de lesões que acometem o SNC em pacientes com sorologia positiva para HIV é extenso e de suma importância, visto que são patologias com elevada morbimortalidade. Dentre os diagnósticos diferenciais mais associados estão o linfoma primário do SNC com cerca de 20-30% dos casos, estando presentes eventualmente com formas de apresentações de caráter variável, como naqueles que se apresentam na forma de lesões múltiplas, fugindo do padrão da normalidade e tornando a abordagem ainda mais árdua; leucoencefalopatia multifocal progressiva com apresentação de um quadro clínico mais crônico e arrastado aonde os pacientes terão déficits neurológicos que ocorrem em caráter migratório com acometimento de dano neurológico multifocal. Outros diagnósticos comumente associados são: sarcoma de Kaposi, tuberculose, infecções por fungos como a criptococose, abscessos bacterianos, micobacteriose e herpes vírus (GIOVANE RA e LAVENDER PD, 2018).

Na perspectiva de abordagem do acometimento por *T. gondii* em seres humanos, a principal via de contaminação se deve pela ingestão de oocistos ou cistos teciduais que sofrem lise e são rompidos ao chegarem cavidade gástrica, liberando o parasita que irá se instalar invadindo a mucosa intestinal, onde sofre o processo de diferenciação em taquizoítos, sendo nesta forma mencionado anteriormente que irá realmente instalar o processo de disseminação pelo organismo, adentrando aos órgãos pela circulação sanguínea e linfática (WOHLFERT EA, et al., 2017).

Possuem uma extrema capacidade de se reproduzir de forma rápida nos tecidos humanos nos quais conseguem invadir, até propiciar que o sistema imunológico vigente atue de forma mais atordoada, os tornando mais lentos, acarretando que se instalem na forma de cistos no tecido muscular e no parênquima cerebral. Dessa maneira, o patógeno consegue permanecer de uma forma latente no tecido até que seja propiciado um ambiente em que se gere um estado natural de imunodeficiência severa que fomente a

multiplicação do agente e propicie as manifestações características dessa patologia (WOHLFERT EA, et al., 2017).

Nesse sentido, o fomento da infecção que acomete o sistema nervoso central pelo *T. gondii*, nos estágios finais da imunodeficiência propiciada pelo HIV, está associado de maneira severa à reativação da infecção latente devido à forte ineficiência do sistema imune. Nos estágios subsequentes, o Toxoplasma pode se alastrar ocasionando danos não apenas ao parênquima cerebral, mas em inúmeros outros órgãos e sistemas, tais quais: os pulmões, retina, nódulos linfáticos e ao trato gastrointestinal (AZOVTSEVA OV, et al., 2020).

No contexto da Toxoplasmose adquirida durante o período gestacional, devido a sua forma de transmissão vertical, apresenta um contexto de extrema relevância pelos efeitos causados ao desenvolvimento do embrião. O risco passível à mãe nesse contexto, ao se adquirir a toxoplasmose durante a gestação, está relacionado à características inerentes à comunidade, tal qual à carga quantitativa do parasita que a gestante é passível, à resposta do sistema imune vigente em que a mãe se encontra e ao número de mulheres susceptíveis (nesse sentido engloba-se aquelas pacientes que não foram expostas ao agente anteriormente, devendo essas, receberem todas as orientações acerca dos melhores hábitos preventivos). Paciente do sexo feminino que apresentam soropositividade antes do período gestacional geralmente não a transmitem para o feto, todavia, os cistos teciduais em quiescência de infecção passada podem iniciar um novo ciclo de vida do agente em gestantes imunodeprimidas. A infecção ocasionada pelo Toxoplasma no período embriológico acarreta alterações características ao recém-nascido (Tríade de Sabin), tais alterações marcantes são: Coriorretinite, calcificações cerebrais difusas e hidrocefalia (PAQUET C e YUDIN MH, 2018).

A toxoplasmose adquirida de forma congênita, assim como seus danos gerados ao hospedeiro, podem ser prevenidos por meio de uma grande estratégia do sistema de saúde que é a prevenção primária (proteção específica e promoção da saúde), com informações sobre as fontes as quais têm maior risco de estarem contaminadas pelo parasita, triagem sorológica pré-natal (pela abordagem precoce com identificação do toxoplasmose gestacional o mais breve possível, seguida de tratamento específico, com a finalidade de prevenir ou limitar a transmissão transplacentária, diagnóstico e tratamento fetal (PAQUET C e YUDIN MH, 2018).

Em pacientes imunossuprimidos convivendo com HIV, a reativação de toxoplasmose latente é clinicamente significativa, sendo a incidência de reativação de aproximadamente 30% nos pacientes com sorologia cicatricial de toxoplasmose e contagem de CD4<200, nesse caso a infecção tem alta letalidade se não tratada adequadamente (GÜLMEZ-ÇAKMAK P e SAYIN-KUTLU S, 2019).

Questiona-se a destes serem tão susceptíveis a neurotoxoplasmose, uma hipótese importante um distúrbio na resposta de células T antiparasitárias permitindo que o parasita contido intracelularmente resulte em conversão de bradizoítas para taquizoíta, ainda, sugere-se que a alta carga viral cerebral e a replicação viral na microglia e astrócitos desregulados possam contribuir para a encefalite (SCHLÜTER D e BARRAGAN A, 2019).

A Neurotoxoplasmose apresenta-se sob sua forma clínica de maneira similar às outras infecções de caráter oportunista do SNC. Sua apresentação mais clássica costuma ser de forma mais arrastada, com duração em média de duas semanas ou mais, sendo os sintomas gerados dependentes da topografia acometida pelo patógeno. Dentre os sintomas mais marcantes pode-se mencionar a hemiparesia, cefaleia, confusão mental, letargia e convulsões. Os eventos vasculares do SNC podem ocorrer de maneira simultânea com a instalação do patógeno no parênquima cerebral enquanto que sinais de irritação meníngea ocorrem em uma proporção menor. No cenário atual seu diagnóstico está cada vez mais precoce visto a ampliação ao acesso aos exames de imagem, sendo uma dicotomia com o passado, no qual seu diagnóstico era realizado de maneira árdua (SCHLÜTER D e BARRAGAN A, 2019).

Em relação aos estudos neuro radiológicos, como a Tomografia Computadorizada (TC) e a Ressonância Magnética (RM), são de extremo valor diagnóstico, pois juntamente com a clínica do paciente, ao evidenciar lesões de caráter isodensas ou hipodensas, quantitativamente únicas ou múltiplas, apresentando efeito de massa e que captam o contraste de forma anelar ou nodular, envolvendo, de forma preferencial, os gânglios

da base e junção da substância branca e cinzenta, são ferramentas imprescindíveis no contexto diagnóstico da patologia (ROCHE AD, et al., 2018).

O edema característico situado ao redor do microambiente gerado pela lesão é comum, enfatizando o processo expansivo decorrente da lesão. Esses achados são evidenciados na grande maioria dos pacientes, sendo muito sugestivos de neurotoxoplasmose, porém não são patognomônicos, ou seja, os achados dessas características não fecham o diagnóstico de forma conclusiva, visto que como mencionado anteriormente, diversas outras patologias cursam com efeito de massa sendo diagnósticos diferenciais da Neurotoxoplasmose. Dessa maneira, em um paciente com infecção pelo HIV, com queda do nível de consciência e presença marcante de sinais neurológicos focais, deve-se sempre levantar a hipótese diagnóstica de neurotoxoplasmose, especialmente na presença de uma TC sugestiva, como lesão com captação de contraste anelar, situado ao redor dos núcleos da base exercendo efeito de massa, sendo iniciado tratamento empírico nesses casos (ROCHE AD, et al., 2018).

Os achados aferidos pelo líquido são totalmente inespecíficos, não fornecendo grandes dados diagnósticos. Em sua grande maioria podem mostrar a presença de pleocitose, comumente abaixo de 200 leucócitos/mm<sup>3</sup> com baixos valores em critérios percentuais de neutrófilos. Há hiperproteinorraquia e o perfil eletroforético de forma geral exibe valores elevados de globulinas-gama no líquido, demonstrando apenas processo reacional que podem estar presentes em inúmeras outras patologias. A glicorraquia geralmente se encontra dentro dos valores das normalidades, o que pode começar a diferenciar de doenças bacterianas específicas que tem por características o grande consumo dessa substância. A visualização desse parasita no Líquido Cefalorraquidiano ou no interior de macrófagos é bastante árduo. O diagnóstico de forma presuntiva pode ser feito na presença de valores de IgG mais elevados no LCR do que no soro, pela detecção de títulos crescentes de IgG em amostras sucessivas aferidas ou pela presença de IgM no LCR (BARMAN B, et al., 2018).

Nesse viés, a abordagem da patologia se faz de maneira estruturada se norteando nos seguintes pilares: Neurotoxoplasmose em caráter confirmatório por histologia requer uma síndrome clínica compatível com confusão mental, rebaixamento do nível de consciência, déficits neurológicos, cefaleia. A identificação de uma ou mais lesões cerebrais em contexto focal, apresentando pressão de massa exercida concomitante com a evidência de DNA de *T. gondii* no LCR por ensaios de amplificação de ácido nucleico também norteiam o diagnóstico. Portanto, o pilar diagnóstico se estabelece naqueles casos em que se tem uma clínica compatível com a patologia como mencionado anteriormente, associado a uma lesão característica com captação anelar de contraste iso ou hipodensa com resposta extremamente favorável à terapia empírica (BARMAN B, et al., 2018).

Nesse contexto, a confirmação laboratorial da infecção por *T. gondii* não é um fator necessário para que se inicie o tratamento empírico de neurotoxoplasmose, pois como abordado anteriormente pode-se realizar o diagnóstico a partir do caráter presuntivo e da importante prevalência deste agente na população, com exceção para os casos de indivíduos que apresentem lesões de tamanho extremamente aumentadas que indicam descompressão cirúrgica, podendo essas lesões serem sugestivas de linfoma. Naqueles indivíduos com lesão única na tomografia computadorizada concomitante à sorologia negativa para *T. gondii*, a melhor viabilidade nesses casos é prosseguir o estudo neuro radiológico com a realização de uma RM. No que tange a confirmação de que se trata de uma lesão única, a biópsia estereotáxica deve ser aventada, tal qual naqueles casos em que os pacientes começaram o tratamento empírico e não tiveram uma resposta satisfatória em 10 a 14 dias, fator que leva à abertura de um leque para as outras lesões que fazem diagnóstico diferencial com a patologia, em especial, o Linfoma de SNC (LE LT e SPUDICH SS, 2016).

O tratamento contra o toxoplasma quando efetuado adequadamente tem uma resposta estimada de 80-90% dos infectados, entretanto danos neurológicos ainda persistem em 30-40% dos casos. Em sua grande maioria os casos apresentam melhora clínica até o sétimo dia de tratamento e melhora radiológica até o décimo quarto dia de tratamento. Apesar de diversos estudos em andamento nenhum esquema se mostrou superior ao esquema preconizado nos principais *guidelines* mundiais como *Department of Health and Human Services of the United States* e *European AIDS Clinical Society*, a combinação de Pirimetamina e sulfadiazina

(PS). Nesse sentido, o tratamento costuma durar 6 semanas, tais medicações atuam de forma sinérgica inibindo a proliferação e sobrevivência do parasita através da interrupção do ciclo metabólico do folato, necessário para síntese do DNA parasitário. Outros esquemas como o sulfametoxazol trimetoprim (TMP-SMX) e a clindamicina associada a pirimetamina (PC) podem ser utilizados para aqueles indivíduos que não se toleram o PS ou quando o mesmo está indisponível (BEN-HARARI RR, et al., 2017).

Apesar da preferência pelo esquema PS devido sua maior efetividade, tal esquema está associado a índices mais elevados de reações de hipersensibilidade cutânea, supressão de medula óssea e intolerância ao tratamento. Ainda, todos os esquemas que incluam pirimetamina devem ser incluir suplementação concomitante com ácido fólico. Nos casos de pacientes em estado crítico, quando a terapia por via oral não é possível pode-se iniciar o tratamento com TMP-SMX por via endovenosa e realizar a transição para o esquema preconizado assim que possível (HERNANDEZ AV, et al., 2017).

Em relação ao uso de terapias adjuvantes, ainda faltam estudos para avaliar a eficácia de uso de corticóides em edema cerebral severo. No entanto é indicado o uso de prednisona 1.5mg/kg/dia, ou a dose equivalente de dexametasona, por 2-3 semanas e o desmame adequado quando as lesões cerebrais têm efeito de massa ou edema difuso é observado, visando reduzir o dano gerado pelo aumento da permeabilidade capilar na área com extravasamento de líquido local e maior comprometimento do SNC. Da mesma forma, sempre atentando ao uso indiscriminado de esteróides e suas conseqüências, como o aumento do tempo de tratamento devido a diminuição da resposta imune e como instrumento facilitador para outras infecções sendo o tuberculoma citada como um exemplo. Já em relação ao uso de anticonvulsivantes devem ser administrados em eventuais casos de crises convulsivas e não como profilaxia (PEREIRA-CHIOCCOLA VL, et al., 2009).

Como a discussão tem foco em pacientes imunossuprimidos pelo HIV, torna-se vital citar a possibilidade de Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune (SRI), evento que gera muita preocupação e receio por conta de seu grande potencial de gravidade. No entanto, quando nos referimos a infecções causadas pelo *Toxoplasma gondii* esse tipo de evento é menos frequente que em outras infecções oportunistas do SNC, como Meningite criptocócica e leucoencefalopatia multifocal progressiva (PFEFFER G, et al., 2009).

Dessa forma, nessa situação específica o receio de SRI não deve ser considerado um fator significativo na decisão de quando iniciar a TARV após o diagnóstico (VAN BILSEN WPH, et al., 2017). Porém, é recomendado que, em pacientes que não realizam a TARV antes da infecção por neurotoxoplasmose, que se inicie a TARV após duas semanas de tratamento da infecção, sendo esse intervalo de tempo entre a TARV e o esquema de tratamento de neurotoxoplasmose utilizado para se certificar que os efeitos adversos dos diferentes esquemas não sejam confundidos e, caso um sintoma indesejado ocorra, seja possível identificar sua origem (HERNANDEZ AV, et al., 2017).

No que tange o conceito de qualidade de vida após seguimento da patologia se demonstrou maior prevalência de perda de força muscular dentro desse grupo de pacientes portadores de neurotoxoplasmose associado à imunodeficiência, no entanto sem se demonstrar fator prognóstico relevante em alterar a morbimortalidade da patologia (GOUVÊA-E-SILVA LF, et al., 2019).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

No contexto apresentado, foi possível definir a neurotoxoplasmose como uma infecção oportunista em pacientes convivendo com HIV, especialmente aqueles com contagem total de CD4 inferior a 200. Sua apresentação clínica se mostra de forma variada, apresentando sintomas como cefaleia, déficits neurológicos e rebaixamento do sensório, sendo diagnóstico diferencial de inúmeras outras patologias do Sistema Nervoso Central como o Linfoma primário do SNC. Nesse sentido, com maior facilidade à TARV atualmente, é possível observar ao longo dos anos, uma queda significativa da incidência de neurotoxoplasmose no Brasil, sendo a abordagem diagnóstica e início do tratamento de maneira mais breve possível, um determinante na redução na morbimortalidade nesses indivíduos.

**REFERÊNCIAS**

1. AZOVTSEVA OV, et al. Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients between 2015-2018 (a case study in Russia). *Epidemiol Infect.*, 2020; 148: e142.
2. BARMAN B, et al. Cerebral toxoplasmosis with fever and erythematous macular rash: An initial presentation in an advanced HIV infection. *Trop Parasitol.*, 2018; 8(1): 41.
3. BEN-HARARI RR, et al. Adverse Event Profile of Pyrimethamine-Based Therapy in Toxoplasmosis: A Systematic Review. *Drugs RD.*, 2017; 17(4): 523-544.
4. GIOVANE RA e LAVENDER PD. Central Nervous System Infections. *Prim Care*, 2018; 45(3): 505-518.
5. GOUVÊA-E-SILVA LF, et al. Quality of life and handgrip strength of HIV patients diagnosed with neurotoxoplasmosis. *Rev bras cineantropom Desempenho Hum.*, 2019; 21.
6. GÜLMEZ-ÇAKMAK P e SAYIN-KUTLU S. Neurotoxoplasmosis in a Patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome: Magnetic Resonance and Magnetic Resonance Spectroscopy Findings. *Istanbul Med J.*, 2019; 20(2): 159-62.
7. HERNANDEZ AV, et al. A systematic review and meta-analysis of the relative efficacy and safety of treatment regimens for HIV-associated cerebral toxoplasmosis: is trimethoprim-sulfamethoxazole a real option? *HIV Med.*, 2017; 18: 115.
8. LE LT e SPUDICH SS. HIV-Associated Neurologic Disorders and Central Nervous System Opportunistic Infections in HIV. *Semin Neurol.*, 2016; 36(4): 373-381.
9. MENDEZ AO e KOSHY AA. *Toxoplasma gondii*: Entry, association, and physiological influence on the central nervous system. *PLoS Pathog.*, 2017; 13(7): e1006351.
10. PAQUET C e YUDIN MH. No. 285-Toxoplasmosis in Pregnancy: Prevention, Screening, and Treatment. *J Obstet Gynaecol Can.*, 2018; 40(8): e687-e693.
11. PEREIRA-CHIOCCOLA VL, et al. *Toxoplasma gondii* infection and cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients. *Future Microbiol.*, 2009; 4(10).
12. PFEFFER G, et al. Biopsy-proven immune reconstitution syndrome in a patient with AIDS and cerebral toxoplasmosis. *Neurology*, 2009; 73(4).
13. ROCHE AD, et al. Concentric and eccentric target MRI signs in a case of HIV-associated cerebral toxoplasmosis. *Case Rep Neurol Med.*, 2018; 2018: 9876514.
14. SCHLÜTER D e BARRAGAN A. Advances and challenges in understanding cerebral toxoplasmosis. *Front Immunol.*, 2019; 10: 242.
15. VAN BILSEN WPH, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *AIDS*, 2017; 31(10).
16. WOHLFERT EA, et al. Brains and brawn: toxoplasma infections of the central nervous system and skeletal muscle. *Trends Parasitol.*, 2017; 33: 519-31.