

Lívia Maria Carneiro de Melo

Discente do curso de Medicina do UniCEUB

Instituição: Centro Universitário de Brasília - UniCEUB

Endereço: SEPN 707/907- Campus Universitário - Asa Norte, Brasília- DF

E-mail: liviamaria59@hotmail.com

Milena Teixeira Paulista

Discente do curso de Medicina do UniCEUB

Instituição: Centro Universitário de Brasília - UniCEUB

Endereço: SEPN 707/907- Campus Universitário - Asa Norte, Brasília- DF

E-mail: milenapaulista@hotmail.com

Tarquino Erastides Gavilanes Sánchez

Docente do curso de Medicina do UniCEUB

Instituição: Centro Universitário de Brasília - UniCEUB

Endereço: SEPN 707/907- Campus Universitário - Asa Norte, Brasília- DF

E-mail: tarquino88@gmail.com

NEUROTOXOPLASMOSE EM PACIENTES PORTADORES DE IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E SUAS SEQUELAS: UMA REVISÃO NARRATIVA

RESUMO

A síndrome da imunodeficiência humana acomete cerca de 966.058 pessoas no Brasil (MS, 2019). Pacientes com supressão imunológica grave $CD4 < 200$ células/mm³ possuem risco elevado para acometimento por toxoplasmose, encefalite, meningite criptocócica, citomegalovírus e linfoma (Tan, 2012). A neurotoxoplasmose apresenta-se em terceiro lugar como infecção definidora de AIDS mais prevalente no Brasil, atrás apenas da tuberculose e do *Pneumocystis jirovecii* (Vidal, 2013). Objetivos: Mediante

à evidente e relatada relevância clínica e epidemiológica da neurotoxoplasmose em pacientes portadores de HIV/AIDS, busca-se neste trabalho consolidar uma revisão de importantes conceitos da neurotoxoplasmose, bem como relatar a incidência de neurotoxoplasmose a partir da avaliação de pacientes portadores de HIV/AIDS no Brasil e no mundo. Metodologia: trata-se de uma revisão de literatura narrativa. Foram selecionados artigos pertencentes às plataformas científicas PubMed, SCIELO e Google Scholar. Foram selecionados 29 artigos e 3 manuais com o intuito de fazer um apanhado da neurotoxoplasmose, seu diagnóstico, profilaxia, tratamento e possíveis sequelas. Discussão: A neurotoxoplasmose ainda é a infecção do sistema nervoso central mais prevalente em pessoas vivendo com HIV/AIDS e, por isto, é um dos obstáculos para a manutenção da qualidade de vida desses pacientes. Conclusão: A partir das contribuições advindas das abordagens reunidas no presente estudo e da análise realizada pelos autores deste artigo, foi possível evidenciar a importância da adesão precoce e manutenção da Terapia Antirretroviral para pessoas portadoras de HIV/AIDS, a fim de prevenir o acometimento pela neurotoxoplasmose e possibilitando, assim, garantir maior sobrevida e mais qualidade de vida para tais pacientes. Da mesma forma, também ficou demonstrada a importância da profilaxia e tratamento para neurotoxoplasmose nesses indivíduos.

Palavras-chave: HIV. Toxoplasmose cerebral. Infecções Oportunistas

INTRODUÇÃO

A infecção pelo HIV - antes da terapia antirretroviral (TARV) - era considerada uma doença aguda e fatal. Posteriormente, com a implementação dos medicamentos antirretrovirais de maneira precoce e controlada, passou a ter uma apresentação crônica e controlável (Le, 2016).

No entanto, mesmo com o advento do uso em larga escala da TARV e com o maior conhecimento que se tem acerca das formas de transmissão do HIV, esta doença continua sendo endêmica em algumas regiões do mundo e ainda responsável por muitas internações (Xavier, 2013).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde - OMS (2020) até fim de 2019 haviam 37,9 milhões de pessoas vivendo com o HIV em todo o mundo. Além

disto, verificou-se 1,7 milhões de novas infecções até o fim de 2018 (Unaid, 2020). Já em relação ao impacto mundial das doenças oportunistas nessas pessoas por ela acometidas, elas foram responsáveis por um total de 32 milhões de mortes desde o início da epidemia (1983) até o fim do ano de 2018 (Unaid, 2020).

No Brasil, a síndrome da imunodeficiência humana (SIDA) acomete cerca de 966.058 pessoas, sendo que só no ano de 2018 foram diagnosticados 43.941 novos casos da doença (MS, 2019).

Os indivíduos acometidos pelo HIV/AIDS apresentam um estado de imunodeficiência progressiva que propicia o acometimento por doenças oportunistas indicadoras da AIDS. A duração dessa latência é variável, porém, em média, varia entre 8 a 12 anos (Silva, 2015).

No que concerne aos sistemas mais acometidos pela deterioração contínua do sistema imunológico, o Sistema Nervoso Central - SNC é o segundo local com o maior número de manifestações clínicas. Assim é que cerca de 46 % dos pacientes internados com HIV podem apresentar doença neurológica de diferentes etiologias (Christo, 2010). O aspecto epidemiológico das infecções neurológicas no SNC, bem como o das demais afecções oportunistas, está diretamente relacionado com a contagem de linfócitos TCD4 (Tan, 2012).

Nesse grupo de agravos, observa-se que a toxoplasmose é a causa mais incidente de lesão cerebral em pacientes imunocomprometidos. O quadro clínico é frequentemente marcado por sintomas compatíveis com uma encefalite que é resultante de um processo de reativação da infecção crônica por *Toxoplasma gondii*. Devido à imunossupressão característica do processo fisiopatológico do HIV, esses pacientes são ineficazes no controle da replicação e diferenciação do parasita, o que propicia a reativação da toxoplasmose na grande maioria das vezes. Embora em poucos casos possam também ser adquiridas de forma aguda e desenvolver manifestações neurológicas desta doença (Schluter, 2019). Diferentemente do que vemos nos pacientes não infectados pelo HIV, nos quais se tem a prevalência da forma crônica e assintomática (Weiss, 2009).

O agente etiológico da neurotoxoplasmose, *Toxoplasma gondii*, é um parasita que infecta mais de um terço da população mundial e sua infecção cerebral se deve à reativação de cistos cerebrais latentes que persistem cronicamente no Sistema Nervoso Central do indivíduo (Lyons, 2002).

A forma de cisto fica inativa no cérebro, até que haja um estado de imunodeficiência severa e o protozoário consiga se multiplicar (Urquhart, 1998; Fortes, 2004).

A neurotoxoplasmose era uma doença rara, mesmo diante a um imunocomprometimento severo (Vidal, 2019). A primeira descrição desta doença foi em 1982, em um homem homossexual, sendo que na ocasião o indivíduo apresentava também sarcoma de kaposi (Vilaseca, 1982). Com o início da epidemia de HIV, a doença passou a ser mais incidente e se tornou uma das infecções oportunistas mais frequentes nessa população (Luft, 1992).

A alta incidência faz com que o seu diagnóstico em pacientes portadores de HIV possa ser feito, na maior parte das vezes, de forma presuntiva com base na apresentação clínica. De forma que a presença de alterações neurológicas focais e imagens na tomografia e/ou ressonância magnética, compatíveis com lesões cranianas, podem fechar o diagnóstico. Não obstante, pode ser confirmado por exames sorológicos e reação da cadeia de polimerase (PCR) no sangue ou no líquido (Vidal, 2011). Quando avaliados os exames sorológicos é possível observar que a quantificação do IgG pode ser de grande valia no diagnóstico, assim como a avaliação do PCR que, juntos à clínica e aos exames de imagem, podem deixar o diagnóstico mais oportuno e apropriado, além de não atrasar o início do seu tratamento (Vidal, 2011).

METODOLOGIA

O presente estudo se caracteriza como uma revisão de literatura de natureza narrativa, que é um tipo de publicação de abordagem ampla e apropriada para descrever e discutir o desenvolvimento ou o 'estado da arte' de determinado assunto, sob os pontos de vista teórico e conceitual. Neste sentido, são reunidos textos cujos conteúdos constituem o enfoque da literatura científica "eleita" como pertinente e apropriada na interpretação e análise crítica dos autores da revisão narrativa. Este tipo de pesquisa contribui no debate de determinadas temáticas, levantando questões e colaborando na aquisição e atualização de conhecimento em curto espaço de tempo (Rother, 2007).

Portanto, para o presente estudo foram selecionados artigos publicados e indexados nas bases científicas PubMed, SCIELO e Google Scholar a partir do ano

de 1987. Os termos utilizados para a pesquisa foram "Neurotoxoplasmose HIV ", "Toxoplasmose cerebral HIV", também foi realizada uma busca nas respectivas referências com o propósito de suprir informações relacionadas com o tema, para refinar a pesquisa.

Foram incluídos os artigos que apresentavam a prevalência, a epidemiologia, as manifestações clínicas, os critérios diagnósticos utilizados e a abordagem terapêutica e profilática da neurotoxoplasmose, em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana. Foram excluídos os artigos que não relacionavam a toxoplasmose a portadores de HIV e aqueles que relacionam Toxoplasmose a outras patologias. No total foram selecionados 29 artigos e 3 manuais do Ministério da Saúde. Os resultados obtidos foram organizados de forma a permitir estabelecer uma discussão sobre o assunto e elucidar aspectos gerais relevantes sobre a doença, dando enfoque ao seu diagnóstico, manifestações clínicas, tratamento, profilaxia e possíveis sequelas.

REVISÃO DA LITERATURA

EPIDEMIOLOGIA

Mesmo com uma evidente diminuição na morbimortalidade por Toxoplasmose em pacientes HIV/AIDS em países que tenham amplo acesso à TARV, a ocorrência de infecção pelo *T. gondii* ainda representa um determinante para um mal prognóstico na história natural do HIV (Ford, 2015).

O agente etiológico da neurotoxoplasmose, *T. gondii* é um parasita intracelular muito disseminado no Brasil e é capaz de provocar infecção no Sistema Nervoso Central de forma congênita ou adquirida. Estudos indicam que a prevalência deste parasita é de cerca de 80% na população brasileira. Em pacientes infectados pelo HIV, a sorologia para *T. gondii* chega a ser positiva em 84% dos casos (Martin, 2015).

FISIOPATOLOGIA

Os distúrbios neurológicos em pacientes infectados pelo HIV podem estar ligados a vários fatores, tendo em vista que o próprio parasita é capaz de danificar o tecido cerebral. O tempo para o envolvimento do cérebro depende muito da força do sistema imunológico, saúde do cérebro, dependência de drogas e abuso de álcool. O dano cerebral pode estar associado ao desenvolvimento de infecções oportunistas,

incluindo toxoplasmose cerebral e doenças secundárias, que podem apresentar diversos fatores de risco (2020, Azovtseva).

No que se refere ao acometimento por *T. gondii* em seres humanos, este ocorre principalmente pela ingestão de oocistos ou cistos teciduais que são rompidos ao chegarem ao estômago, liberando o parasita que irá invadir a mucosa intestinal, onde se diferencia em taquizoítos que atingirão os órgãos pela circulação sanguínea e linfática (Urquhart, 1998; Fortes, 2004). Nos tecidos humanos, se reproduzem de forma rápida até desencadear a resposta imune do hospedeiro que, em condições normais, os tornará mais lentos, recebendo o nome de bradizoítos que formarão cistos, na musculatura e no Sistema Nervoso Central. Dessa maneira o protozoário permanece em sua forma inativa, até que seja estabelecido um estado de imunodeficiência severa que propicie a multiplicação do agente e resulte nas manifestações características dessa patologia. (Urquhart, 1998; Fortes, 2004).

Portanto, o desenvolvimento da infecção neurológica pelo *T. gondii*, nos estágios finais do acometimento pelo HIV, está fortemente associado à reativação da infecção latente devido à forte imunossupressão. Nos estágios posteriores, o *Toxoplasma* pode se disseminar causando danos não apenas ao cérebro, mas também aos pulmões, olhos, nódulos linfáticos e ao trato gastrointestinal (Azovtseva, 2020).

QUADRO CLÍNICO

A sintomatologia é semelhante às demais complicações oportunistas que acometem o SNC de pessoas vivendo com HIV/Aids. Pode se apresentar de maneira subaguda, durando 2-3 semanas, com sintomas variáveis de acordo com a topografia encefálica acometida. Os achados mais frequentemente descritos incluem hemiparesia, cefaleia, confusão mental, letargia e convulsões. De maneira menos incidente, pode levar também à paralisia de nervos cranianos (Martin, 2015).

O aparecimento de manifestações inespecíficas, de forma isolada, como hemicoreia e modificações comportamentais, em pacientes soropositivos para HIV, deve ser considerado altamente sugestivo de toxoplasmose (Sonneville, 2012). Ademais, a ocorrência de acidentes vasculares de maneira concomitante está presente em 30% dos casos e sinais de irritação meníngea em menos de 10%. A

queixa de febre costuma ser relatada de forma corriqueira por esses pacientes (Martin, 2015).

Assim, um amplo espectro de manifestações clínicas é possível, sendo indicada a correlação da sintomatologia com os achados radiológicos. A característica "sinal alvo" nos achados da TC em pacientes com toxoplasmose cerebral tem como definição o aparecimento de lesões de baixa densidade, que aumentam com contraste intravenoso e são cercadas por edema. Não obstante, mediante à ausência de tratamento, a progressão das anormalidades neurológicas pode resultar em estupor, coma e morte (Vidal, 2019)

DIAGNÓSTICO

A confirmação diagnóstica de doenças neurológicas oportunistas é um tema complexo e que, por isto, apresenta várias categorias diagnósticas. Ademais, a definição de um caso de neurotoxoplasmose contribui para a concepção, comparação de estudos, comunicação científica e manejo da doença (Vidal, 2019).

Dessa maneira as seguintes categorias são propostas: Toxoplasmose cerebral confirmada por histologia requer uma síndrome clínica compatível, identificação de uma ou mais lesões cerebrais focais expansivas por imagem e biópsia cerebral que evidencie o acometimento por *T. gondii*; Confirmação laboratorial de neurotoxoplasmose requer uma síndrome clínica compatível, identificação de uma ou mais lesões cerebrais focais expansivas por imagem associada à evidência de DNA de *T. gondii* no líquido cefalorraquidiano (LCR) por ensaios de amplificação de ácido nucleico; O diagnóstico provável de toxoplasmose cerebral se refere àqueles casos em que há uma síndrome clínica compatível, identificação de uma ou mais lesões de massa por imagem e resposta radiológica inequívoca a 10 a 14 dias de terapia antitoxoplasma empírica; A possível toxoplasmose cerebral é referente a presença de uma síndrome clínica compatível, identificação de uma ou mais lesões de massa por imagem, presença de anticorpos séricos de imunoglobulina G (IgG) *T. gondii* e nenhum outro diagnóstico alternativo (Vidal, 2019).

A partir dessas categorias, o diagnóstico definitivo é obtido mediante as duas primeiras situações citadas toxoplasmose cerebral confirmada por histologia e por laboratório. Já os casos definidos como prováveis se correlacionam com o diagnóstico

presuntivo, que na prática clínica. é correspondente e compatível com a maioria dos casos documentados e já permite a indicação de tratamento (Vidal, 2019).

Dessa forma, a neurotoxoplasmose é diagnosticada por meio de uma combinação de métodos diagnósticos, ou seja, exame clínico, testes laboratoriais, pesquisa imunológica, testes de genética molecular e imagens neurorradiológicas (Azovtseva, 2020,).

Não obstante, a confirmação laboratorial da infecção por *T. gondii* não é necessária para que se inicie o tratamento empírico de neurotoxoplasmose, tendo em vista a possibilidade do diagnóstico presuntivo e da importante prevalência deste agente na população, com exceção para os casos de pacientes com lesões gigantes que indicam descompressão cirúrgica, lesões sugestivas de linfoma e em indivíduos com lesão única na tomografia computadorizada associada a sorologia negativa para *T. gondii*, o que indica a solicitação de uma ressonância magnética (RM). Mediante a confirmação de que se trata de uma lesão única a biópsia estereotáxica deve ser solicitada, assim como nos casos dos pacientes que já se tenha iniciado o tratamento empírico e não há a observação de melhora do quadro clínico em 10 a 14 dias. (Martin, 2015).

TERAPIA MEDICAMENTOSA

O tratamento consiste no uso combinado de pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico. A sulfadiazina e a pirimetamina têm ação no metabolismo de ácido fólico, sendo que a primeira age apenas no metabolismo do ácido fólico do parasita de forma competitiva, e a segunda age inibindo a de-hidrofolato redutase, que gera ação no DNA do parasito e do ser humano, sendo assim necessário o uso de ácido fólico para que o paciente não desenvolva anemia megaloblástica (Nóbrega, 1991).

Além disso, é indicada a associação do esquema supracitado a corticosteróides em pacientes que apresentem efeito de massa acrescido ou não de edema cerebral difuso, situações em que se tem um risco iminente de herniação (MS, 2018).

As doses recomendadas são: Sulfadiazina 100mg/Kg/dia (4-6g) divididas em quatro doses, Pirimetamina 100 mg no primeiro dia e 50mg nos demais; e 10-15mg/dia de ácido folínico. A duração é de 3 a 6 semanas. Quando indicada a corticoterapia, deve-se administrar Dexametasona 4mg de 4 vezes ao dia (Moreira, 2017)

Além do tratamento é indicada a prevenção primária à neurotoxoplasmose àqueles pacientes que apresentam sorologia IgG positivo para *T. gondii* associada a uma contagem de linfócitos TCD4 <100 células/mm³. Nesses casos, o esquema indicado é o Sulfametoxazol 800mg associado à Trimetoprima 160 mg uma vez por dia até que o paciente esteja fazendo o uso correto da terapia antirretroviral (TARV) e apresenta uma contagem de linfócitos TCD4 maior que 200 células/mm³ (MS, 2015).

SEQUELAS

É sabido que a infecção pelo HIV, de maneira isolada, já se apresenta como um grande preditor para a redução da função física dos indivíduos de forma independente ao grau de imunossupressão (Ehlenbach, 2015).

Além disso, os pacientes que apresentaram neuroinfecção pelo *T. gondii* tendem a apresentar um grau mais elevado de comprometimento na qualidade de vida e autonomia a depender da gravidade do quadro inicial. Ademais, o maior tempo de internação que é necessário ao tratamento está atrelado a uma maior incapacidade de deambulação e, conseqüentemente, maior dependência para as atividades diárias (Ehlenbach, 2015).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Considerando todo o ora exposto, verifica-se que a alta prevalência de neuroinfecção pelo *T. gondii*, fez com que a neurotoxoplasmose se tornasse a infecção do SNC mais prevalente em pacientes imunocomprometidos. A presença da infecção pelo *T. gondii* é de cerca de 30% na população em geral. Contudo, em certas regiões geográficas a sua prevalência pode chegar a 90% (Wang, 2017).

A sintomatologia dessa afecção, na maior parte dos casos, se manifesta de maneira subaguda e está associada principalmente a topografia e ao número de lesões, sendo assim muito variável de acordo com cada paciente, portanto sendo indicada, quando possível, a solicitação de exames de imagem para avaliação da terapia empírica (Vidal, 2019)

O advento do uso amplo e disseminado da TARV determinou uma redução significativa tanto da presença dessa patologia neurológica quanto de sua letalidade, de maneira que a sua incidência que era de 4,3 %, nas décadas de 1980 e 1990, passou para 0,04% entre os anos de 2009 a 2012 (Coelho, 2014). Além disso, a taxa

de letalidade dessa doença que se aproximava de 90% passou a ser entre 15 a 30% (Vidal, 2019).

O tratamento é realizado com o uso de pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico. Além do tratamento pode ser realizada, como forma de prevenção primária à infecção em pacientes IgG positivos para *T. gondii* com CD<100, sulfametoxazol associado à trimetoprima, pois este esquema pode levar a proteção da neuroinfecção em até 100% dos casos (Rajapakse, 2017).

A recidiva pode ocorrer principalmente em pacientes com imunossupressão grave, mesmo que haja uma boa adesão a TARV. Por isto, é necessário um acompanhamento próximo ao paciente a fim de buscar uma identificação precoce (Dedicoat, 2006). Além disso, uma grande parte das pessoas vivendo com HIV/Aids apresentam um baixo nível de escolaridade (Muller, 2020) o que interfere tanto no rastreio precoce da doença quanto na possibilidade de inserção da terapia nas fases iniciais gerando maior suscetibilidade a sequelas (Dedicoat, 2006).

CONCLUSÃO

A Neurotoxoplasmose ainda se apresenta como a principal infecção neurológica presente em pacientes portadores de HIV e a sua incidência é mais frequente em pacientes com a dosagem de CD4 abaixo de 100 células/ μ L. O alto índice de prevalência da sua apresentação está ligado a uma adesão errática à TARV ou à ausência da mesma.

Logo, o diagnóstico precoce e o início tempestivo do seu tratamento, mesmo que de forma presuntiva, ainda são a forma mais eficaz de diminuir as suas sequelas, garantindo maior sobrevida e reduzindo a morbidade nesse grupo de pacientes. Assim como a introdução precoce da terapia antirretroviral e o uso de quimioprofilaxia para os pacientes com sorologia positiva para *T. gondii*.

REFERÊNCIAS

Azovtseva OV, Viktorova EA, Bakulina EG, Shelomov AS, Trofimova TN. Toxoplasmose cerebral em pacientes infectados pelo HIV entre 2015-2018 (um estudo de caso na Rússia). *Epidemiol Infect.* 2020; 148: e142. Publicado em 4 de maio de 2020.

Coelho L, Cardoso SW, Amancio RT. et al. Tendências na incidência de doenças oportunistas definidoras de AIDS ao longo de 25 anos no Rio de Janeiro, Brasil, **PLoS One**. 2014; 9 (6): e98666.

Christo, P. P. Alterações cognitivas na infecção pelo HIV e AIDS. **Revista da Associação Médica Brasileira**. V.56, n.2, p.242-247, 2010.

Dedicoat M, Livesley N. *Management of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected adults* **Data-base Syst Rev** 2006;3:CD005420.

Ehlenbach W.J. *Physical function and disability after acute care and critical illness hospitalizations in a prospective cohort of older adults*. **J Am Geriatrics Society**. 2015;63(10):2061-9

Ford, N, Shubber, Z, Meintjes, G et al. *Cause of hospital admission among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis*. **Lancet HIV**. 2015;2(10):e438–e444.

Fortes, E. **Parasitologia Veterinária**. 4 ed., São Paulo, Ícone, p.124-126, 2004.

Hallal R, Ravasi G, Kuchenbecker R, Greco D, Simão M. O acesso ao tratamento antirretroviral no Brasil. **Tempus Actas Saúde Coletiva**. 2010; 4(2):53-66.

Le, L.T, Spudich SS. *HIV-Associated Neurologic Disorders and Central Nervous System Opportunistic Infections in HIV*. **Semin Neurol**. 2016;36(4):373-381. doi:10.1055/s-0036-158545

Luft, BJ, Remington, JS. Encefalite toxoplasmática na AIDS. **Clin Infect Dis**. 1992; 15 (2): 211 - 222

Lyons, RE, McLeod R, Roberts CW. *Toxoplasma gondii tachyzoite-bradyzoite interconversion*. **Trends Parasitol**. 2002;18(5):198-201

Martin, JCM, Cruzes M.M., Pires L. A. (2015). Neurotoxoplasmose Neurocisticercose em Pacientes com AIDS - Relato de caso. **Rev Neurocienc** 2015;23(3):443-450.

Moreira, R., Ribeiro, F.F.F, Santana, R.C Infecções Oportunistas do Sistema Nervoso Central em HIV/AIDS na Emergência, **Revista Qualidade HC**, 2017, São Paulo

MS, Ministério da saúde, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Infecção por HIV / Adultos / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle de Infecções Sexualmente Transmissíveis, HIV / Aids e Hepatites Virais. Brasília, **Brasil: Ministério da Saúde**; 2018.

MS. **Ministério da Saúde**. Secretaria de vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico HIV/Aids. Brasília, 2019.

MS, **Ministério da Saúde**. O manejo da infecção pelo HIV na atenção básica. Brasília, 2015

Muller, E.V. Borges, P.K.O. Sobrevida de paciente HIV/AIDS em tratamento antirretroviral e fatores associados na região dos Campos gerais, Paraná: 2002-2014, **Brazilian Journal of Development**. Curitiba, v. 6, n.5, p.28523 – 28542 may.202

Nóbrega, J.P.S. Tratamento da Neurotoxoplasmose com associação de sulfametoxazol e trimetoprim: Report of 10 cases. **Arq Neuro Psiquiatr**. 1991; 49(3): 279-284.

Rajapakse S, Weeratunga P, Rodrigo C, et al. Profilaxia da toxoplasmose humana: uma revisão sistemática. **Pathog Glob Health** 2017; 111 : 333–42

Rother, Edna Terezinha. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta paul. enferm.**, São Paulo, v. 20, n. 2, p. v-vi, jun. 2007. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext **HYPERLINK** >. acessos em 06 out. 2020.

Silva, R. A. D. Fatores associados à infecção pelo HIV entre usuários da testagem rápida anti-HIV em Porto Alegre, RS. **Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva)**- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.

Schlüter, D, Barragan, A. Advances and challenges in understanding cerebral toxoplasmosis. **Front Immunol**.2019;10:242

Sonneville, R.S.M. Messika J. et al. Neurologic outcomes and adjunctive steroids in HIV patients with severe cerebral toxoplasmosis. **Neurology**. 2012;79(17):1762–1766.

Tan, I. L., Smith, B. R., von Geldern, G., Mateen, F. J., & McArthur, J. C. (2012). HIV-associated opportunistic infections of the CNS. **The Lancet Neurology**, 11(7), 605–617.doi:10.1016/s1474-4422(12)70098-4

UnAIDS. **Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS**

Disponível em: <[_https://unaid.org.br/estatisticas/](https://unaid.org.br/estatisticas/)>. Acesso em: 01 de agosto de 2020.

Urquhart, G.M.; Armour, J; Toxoplasma gondii. **Parasitologia Veterinária**. 2°. Ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara, 1998. v. 2, p. 204-207.

Vidal, JE.Importance of high IgG anti-Toxoplasma gondii titers and PCR detection of T. gondii DNA in peripheral blood samples for the diagnosis of AIDS-related cerebral toxoplasmosis: a case-control study, **BRAZILIAN JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**, v.15, n.4, p.356-359, 2011

Vidal JE. HIV-Related Cerebral Toxoplasmosis Revisited: Current Concepts and Controversies of an Old Disease. **"<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6900575/> Int Assoc Provid AIDS Care**. 2019 Jan-Dec; 18: 2325958219867315. Published online 2019 Aug 20

Vidal, JE, Oliveira, AC. AIDS-related cerebral toxoplasmosis in São Paulo State, Brazil: marked improvements in the highly active antiretroviral therapy-era but the challenges continue. **Braz J Infect Dis.** 2013;17(3):379–380.

Vilaseca J, Arnau JM, Bacardi R, Mieras C, Serrano A, Navarro C, Kaposi's sarcoma and toxoplasma gondii brain abscess in a Spanish homosexual.**Lancet.** 1982 Mar 6; 1(8271):572.

Xavier, G. A; Cademartori B.G.Evaluation of seroepidemiological toxoplasmosis in HIV/AIDS patients in the south of Brazil. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo.** 2013, vol.55, n.1 [cited 2020-07-27], pp.25-30.

Wang ZD, Wang SC, Liu HH, Ma HY, Li ZY, Wei F, Zhu XQ, Liu Q. Prevalence and burden of Toxoplasma gondii infection in HIV-infected people: a systematic review and meta-analysis **Lancet HIV.** 2017 abr; 4 (4): e177-e188

Weiss LM, Dubey JP. Toxoplasmosis: A history of clinical observations. *Int J Parasitol.* 2009 Jul 1;39(8):895-901