

RELATO DE CASO

ABORDAGEM TERAPÊUTICA DE ABSCESSOS CEREBRAIS MÚLTIPLOS DE CAUSA IDIOPÁTICA EM PACIENTE IMUNOCOMPETENTE: RELATO DE CASO

THERAPEUTIC APPROACH OF MULTIPLE BRAIN ABSCESSES OF IDIOPATHIC CAUSE IN AN IMMUNOCOMPETENT PATIENT: CASE REPORT

Ermilton Barreira Parente Júnior¹, Marlon Daniel Gomes Coelho¹, Thais Mahassem Cavalcante de Macedo Parente¹, Olivia Maria Veloso Coutinho², Oscar Nunes Alves³.

RESUMO

Introdução: Abscessos cerebrais múltiplos são focos de infecções piogênicas do parênquima cerebral que requerem uma atenção imediata e eficaz para redução de morbimortalidade. A identificação do agente etiológico e do foco infeccioso normalmente é de grande valia na programação terapêutica. Esse trabalho busca relatar um raro caso de abscessos cerebrais múltiplos em paciente imunocompetente e sem fatores de risco evidentes, e o papel fundamental da antibioticoterapia empírica na resolução do caso. **Relato do caso:** Paciente, 75 anos, sem evidência de imunossupressão e doenças prévias iniciou quadro de alterações das atividades básicas da vida diária, confusão de tempo e espaço, hipersonia, lentificação da marcha, disartria e dor em pontada na região temporal direita que não cessava ao uso de analgésicos. Em Ressonância magnética evidenciou-se múltiplos abscessos em região temporal gerando efeito de massa e hipertensão intracraniana. Realizado craniotomias com drenagens de secreções purulentas e culturas do material que não identificaram o agente etiológico. **Discussão:** A abordagem terapêutica dos abscessos cerebrais ainda não se encontra definida. Em virtude disso, cada caso tem sido conduzido de forma individualizada de acordo com a localização das lesões, seu estágio evolutivo e as condições clínicas do paciente. No caso em questão não identificou-se a origem dos abscessos e a resolução do quadro foi obtida através das drenagens cirúrgicas em associação a antibioticoterapia empírica. Com os avanços da neuroimagem e da farmacologia, a redução da mortalidade por abscessos cerebrais reduziu para menos de 10%. Porém, a não identificação de um agente etiológico e diversas abordagens neurocirúrgicas podem acarretar em mais comorbidades para o paciente. Apresentamos um raro caso de abscessos cerebrais em paciente imunocompetente sem identificação de organismo agressor e o papel da antibioticoterapia empírica na resolução do caso.

Palavras-chave: abscesso encefálico; imunocompetência; diagnóstico; terapêutica; antimicrobianos.

ABSTRACT

Introduction: Multiple brain abscesses are centers of pyogenic cerebral parenchymal infections that require immediate and effective attention to reduce morbidity and mortality. The identification of the etiologic agent and the infectious focus are usually of great value in terms of therapeutic planning. This paper seeks to report a rare case of multiple brain abscesses in an immunocompetent patient with no evident risk factors and the fundamental role that empirical antibiotic therapy plays in the resolution of the case. **Case report:** A 75-year-old patient with no evidence of immunosuppression and previous illnesses began to experience changes in her basic daily live activities, confusion in time and space, hypersomnia, gait slowing, dysarthria and stabbing pain in the right temporal region of the brain that would not cease even with use of analgesics. Magnetic Resonance revealed multiple abscesses in the temporal region generating mass effect and intracranial hypertension. It was performed craniotomies with drainage of purulent secretions and it was prepared cultures out of the material which resulted in no identification of the etiologic agent. **Discussion:** The therapeutic approach of brain abscesses has not yet been defined. As a result, each case has been conducted in an individualized manner according to the location of the lesions, their evolutionary stage and the patient's clinical conditions. In the case of this report, the abscess' origin was not identified and the resolution of the condition was obtained through surgical drainage in association with empirical antibiotic therapy. With advances in neuroimaging and pharmacology, reduction in mortality from brain abscesses reduced to less than 10%. However, failure to identify an etiologic agent and several neurosurgical approaches may lead to more comorbidities for the patient. We present a rare case of cerebral abscesses in an immunocompetent patient without identification of an aggressor organism and the importance of empirical antibiotic therapy in the resolution of the case.

Keywords: brain abscess; immunocompetence; diagnosis; therapeutics; anti-infective agents.

 ACESSO LIVRE

Citação: Parente Júnior EB, Coelho MDG, Parente TCM, Coutinho OMV, Alves ON (2018) Abordagem terapêutica de abscessos cerebrais múltiplos de causa idiopática em paciente imunocompetente: relato de caso. Revista de Patologia do Tocantins, 5(4): 23-27.

Instituição: ¹. Acadêmico do Curso de Medicina – Universidade Federal do Tocantins, Palmas, TO, Brasil.

². Infectologista do Hospital Oswaldo Cruz de Palmas, Palmas, TO, Brasil.

³. Neurocirurgião do Hospital Oswaldo Cruz de Palmas, Palmas, TO, Brasil.

Autor correspondente: Ermilton Barreira Parente Júnior;
ermiltonparente@hotmail.com

Editor: Guedes V. R. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

Publicado: 09 de dezembro de 2018.

Direitos Autorais: © 2018 Parente Júnior et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Conflito de interesses: os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

INTRODUÇÃO

Abscesso cerebral consiste em uma coleção purulenta no parênquima cerebral envolvida por uma cápsula vascularizada, decorrente de um processo infeccioso. Sua origem pode ser idiopática (15% dos casos) ou decorrente de infecção que atinge o tecido cerebral por contiguidade (40-50% dos casos), por disseminação hematogênica de foco primário à distância (25% dos casos), por traumatismos crânioencefálicos abertos (10% dos casos)¹ ou decorrente de imunossupressão. Fatores predisponentes são identificados em 86% dos casos². Os abscessos cerebrais podem apresentar-se de forma focal, geralmente quando se desenvolvem por contiguidade, enquanto os abscessos cerebrais múltiplos possuem correlação com a disseminação da infecção por via hematogênica^{3,4}.

Os abscessos cerebrais múltiplos são considerados raros, correspondendo 6 a 22% dos casos, de pior prognóstico e com elevada mortalidade (62-100% dos casos). Distribuem-se em áreas profundas e de maior fluxo sanguíneo do parênquima cerebral na junção das substâncias branca e cinzenta¹. Em geral, originam-se de infecções pulmonares, endocardite bacteriana ou bacteremia de qualquer origem na presença de cardiopatia congênita com shunt da direita para a esquerda^{3,5}.

A tríade clássica de sintomas, que consiste de febre, cefaléia e déficit neurológico pode auxiliar no diagnóstico, embora deve-se notar que essa apresentação clássica ocorre em apenas 20% dos pacientes². O diagnóstico etiológico dos abscessos cerebrais, quando obtido, ocorre através de cultura do material colhido durante o tratamento cirúrgico por drenagem contínua, aspiração a céu aberto ou através da tomografia computadorizada axial estereotáxica¹, marsupialização e craniotomia com excisão completa do abscesso⁴.

A abordagem terapêutica dos abscessos cerebrais ainda não se encontra definida, mesmo após os avanços nas técnicas diagnósticas, na evolução da antibioticoterapia e nas técnicas de isolamento e identificação de microorganismos. Com isso, cada caso tem sido conduzido de forma individualizada de acordo com a localização das lesões, seu estágio evolutivo e as condições clínicas do paciente^{4,5}. Normalmente, antes da encapsulação e localização do abscesso, a conduta inicia-se com antimicrobianos e medidas de controle de pressão intracraniana. Após a formação do abscesso, a sua excisão cirúrgica ou drenagem combinados com terapia antimicrobiana prolongada (duração de 4-8 semanas) continuam sendo o tratamento de escolha. Aqueles pacientes com sintomas com duração menor do que uma semana possuem chances mais favoráveis para a terapia do que aqueles pacientes com sintomas por mais de uma semana. Em situações em que o antimicrobiano é introduzido antes da expansão da massa existente, o progresso de cerebrite para abscesso pode ser interrompido. Em alguns casos, apenas o tratamento medicamentoso é suficiente para a cura¹.

Sabe-se que a drenagem de abscesso ou excisão é o tratamento padrão para abscessos maduros. Todavia, pode haver dificuldade na distinção por exames de imagens entre cerebrite e abscessos maduros encapsulados. Além disso, a

cerebrite é manifestada no período de um a três dias do início do quadro infeccioso e a intervenção cirúrgica nesse caso está contra-indicada^{6,7}. O tratamento cirúrgico também é adiado em caso de melhora com a introdução da antibioticoterapia. Outros fatores que influenciam a terapêutica incluem o estado mental na admissão, por exemplo, estado de coma ou obnubilação estão inerentemente relacionados a uma terapêutica desfavorável⁶.

Este relato demonstra um caso de abscessos cerebrais múltiplos em paciente sem evidência de imunossupressão em que não foi definido o diagnóstico etiológico, sendo, portanto, realizado tratamento clínico empírico em associação com abordagens cirúrgicas.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 75 anos, viúva, aposentada, moradora da zona urbana, residente e procedente de Porto Nacional – TO. No dia 12/10/2016, familiares relataram, que a paciente começou a apresentar mudança de comportamento, alterações das atividades básicas da vida diária, confusão de tempo e de espaço, hipersonia, lentificação da marcha, alteração da fala e dor em pontada na região temporal direita a qual não cessava, mesmo com o uso de analgésicos. Na história patológica pregressa nega patologias prévias como hipertensão, diabetes, cardiopatias, doenças renais ou qualquer outra comorbidade.

Recebeu atendimento hospitalar no dia 18/10/2016, com piora progressiva dos sintomas. Ao exame físico apresentava-se consciente, lúcida, afebril, com parestesia à esquerda, disartria leve e com pontuação 14 na escala de coma de Glasgow. O exame de ressonância magnética de crânio realizado, nesse mesmo dia, demonstrou presença de múltiplos abscessos cerebrais confluentes comprometendo o lobo temporal direito, medindo o maior 3,9 centímetros no seu maior eixo e o menor 0,7 centímetros, associados a importante edema vasogênico do parênquima adjacente, resultando em efeito compressivo local caracterizado por apagamento dos sulcos corticais regionais, colabamento do ventrículo lateral ipsilateral e desvio contralateral das estruturas da linha média (FIGURA 1). A paciente foi internada no mesmo dia do atendimento e foi iniciado o uso de corticóide, anticonvulsivante, antibioticoterapia (Cefepime e Oxacilina) e sintomáticos. Após uma semana foi submetida a abordagem neurocirúrgica para drenagem a céu aberto do abscesso de maior diâmetro evidenciado na ressonância magnética da admissão. O material drenado foi enviado para cultura e não evidenciou crescimento bacteriano que pudesse orientar o tratamento. Do material retirado da cápsula do abscesso, para biópsia, constatou-se a presença de tecido conjuntivo denso acompanhado de processo inflamatório crônico agudizado com microabscessos, vasos congestos colangenizados e sem sinais de malignidade.

Os exames laboratoriais de interesse para o caso revelaram: glicemia de jejum normal; hemocultura negativa; sorologia para HIV 1 e 2 não reagentes; VDRL não reagente; sorologia para toxoplasmose IgM não reagente e IgG reagente no valor de 650 UI/ml. O Ecocardiograma da admissão hospitalar mostrou: função sistólica do ventrículo esquerdo,

global e segmentar, normal; insuficiência mitral de grau discreto; insuficiência aórtica de grau moderado; disfunção diastólica tipo alteração de relaxamento.

A paciente evoluiu com melhora dos sintomas iniciais após três semanas da abordagem neurocirúrgica, com permanência do uso da antibioticoterapia acrescida de metronidazol ao esquema inicial. A partir de então iniciou um quadro de febre e retorno dos sintomas iniciais da enfermidade. Devido a isso, foi realizada nova ressonância magnética que evidenciou imagens ovaladas com impregnação anelar do meio de contraste, localizadas no lobo temporal direito, em que as maiores mediam cerca de 2,4 x 1,7cm e 1,6 x 1,3 cm, com intento edema digitiforme circunjacente, causando apagamento dos sulcos corticais, do prolongamento temporal do ventrículo lateral e da fissura de Sylvius (FIGURA 2).

No dia 23/11/2016 a paciente foi novamente submetida a craniotomia com drenagem dos dois maiores abscessos. O material drenado foi enviado para cultura de bactéria, pesquisa direta para fungos e BAAR e cultura para fungos, obtendo-se crescimento de raras hifas hialinas, septadas e conidióforos globosos condizentes com *Aspergillus sp* apenas na pesquisa direta para fungos. Após cerca de 3 horas do término da cirurgia a paciente evoluiu com midríase à direita e hemiplegia esquerda, em que suspeitou-se de edema cerebral importante e herniação de uncus cerebral, necessitando ser intubada e encaminhada novamente ao centro cirúrgico para realização de craniotomia descompressiva de emergência. Durante o procedimento foi necessária realização de acesso venoso central com lesão pulmonar iatrogênica, necessitando de drenagem subcostal sob selo d'água à esquerda.

A paciente permaneceu em UTI por nove dias intubada e em uso de droga vasoativa. Após 5 semanas da antibioticoterapia inicial não houve resposta terapêutica satisfatória sendo o esquema de antibióticos modificado para vancomicina, meropenem e anfotericina B lipossomal. Recebeu alta da UTI, no dia 03/12/2016, devido à melhora do quadro respiratório e estabilidade hemodinâmica. Encontrava-se restrita ao leito, com alimentação nasoentérica e com disartria moderada. A paciente evoluiu com comprometimento respiratório decorrente de uma pneumonia nosocomial e foi encaminhada, no dia 18/12/2016, para UTI. Concomitante a isso começou a apresentar abaulamento no local da craniectomia descompressiva, sendo então realizada nova ressonância magnética que evidenciou edema cerebral significativo e a permanência dos abscessos cerebrais.

Terminado o ciclo da vancomicina, meropenem e anfotericina B lipossomal o quadro infeccioso não havia sido resolvido. Em nova análise das ressonâncias magnéticas realizadas até o momento a equipe médica inferiu poder se tratar de uma possível neurotoxoplasmose. Diante dessa hipótese diagnóstica foi sugerido iniciar o uso de sulfadiazina e pirimetamina. Tal medida proporcionou significativa melhora e mudança do prognóstico da paciente com diminuição acentuada dos abscessos cerebrais que não necessitaram de abordagem cirúrgica.

Os exames laboratoriais evidenciaram melhora e estabilização dos leucócitos e proteína C reativa. Quadro

pulmonar resolvido, função renal nos limites da normalidade e glicemia normal. Não foi realizada punção líquórica. O estado neurológico da paciente encontra-se comprometido com uma pontuação de 12 na escala de coma de Glasgow e restrita ao leito.

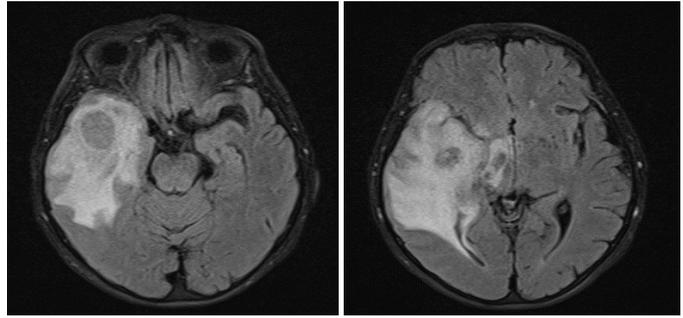


Figura 01. Ressonância Magnética da admissão hospitalar evidenciando os abscessos confluentes e edema cerebral importante.

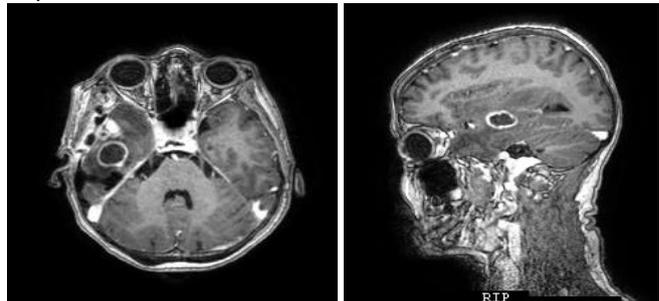


Figura 02. Ressonância Magnética após segunda abordagem cirúrgica evidenciando captação anelar do abscesso cerebral. A paciente não estava em uso de Sulfadiazina e Pirimetamina.

DISCUSSÃO

Os abscessos cerebrais múltiplos geralmente atingem o SNC por disseminação hematogênica de um foco primário como: infecção pulmonar, endocardite bacteriana ou bacteremia de qualquer origem na presença de cardiopatia congênita⁵. Nas cardiopatias congênitas com shunt direita-esquerda ocorre redução da oxigenação e da saturação arterial ocasionando áreas focais de isquemia cerebral que favorecem a proliferação de microorganismos e consequentemente a formação de abscessos cerebrais pelos patógenos que migraram da circulação pulmonar⁸. No caso relatado, a paciente não apresentava história de infecção pulmonar ou de outro sítio prévia ou recente e a radiografia de tórax realizada na entrada mostrou-se com ausência de infiltrados ou cavitações pulmonares. Além disso, o ecocardiograma não demonstrou alterações sugestivas de cardiopatias congênitas. Dessa forma, não foi possível identificar o foco primário da infecção que justificasse as lesões cerebrais múltiplas.

Os exames de imagem (TC e RNM) da paciente tanto do início do quadro quanto os realizados para acompanhamento da evolução do tratamento demonstraram que os abscessos localizavam-se em lobo temporal. Isso poderia sugerir que as lesões tivessem origem da extensão direta de processo infeccioso do ouvido médio ou da mastóide⁴, porém essa hipótese foi refutada visto que os mesmos exames de imagem não demonstraram imagens sugestivas de processo infeccioso em região de ouvido médio

e mastóide. Além disso, os abscessos que se desenvolvem por contiguidade geralmente são solitários⁴ e não múltiplos como ocorreu com a paciente.

Os agentes etiológicos de abscessos cerebrais são variados, podendo compreender entre bactérias, fungos e protozoários⁴. A determinação desses microorganismos tem obtido avanços com o desenvolvimento de novos meios de cultura. Contudo, em 15% dos casos o tratamento empírico é realizado até a resolução do quadro devido a não identificação do agente etiológico. A identificação microbiológica pode ocorrer através de hemoculturas, culturas e coloração de Gram do material obtido por meio da abordagem cirúrgica. Essa identificação permite direcionar a antibioticoterapia e assim obter melhores resultados terapêuticos¹.

Em pacientes imunocompetentes os principais patógenos encontrados são os estreptococos, estafilococos, pneumococo e hemófilos com alguns estudos recentes mostrando o crescimento da identificação de anaeróbios^{3,9}. Contudo, em nenhum exame de cultura da paciente houve crescimento bacteriano, sendo, portanto, a antibioticoterapia direcionada empiricamente. Ademais, a incidência por causas polimicrobiais varia de 30-60%¹ e a resolução por antibióticos pode variar de seis meses a mais de ano⁸.

O crescimento de fungos na pesquisa direta sugestiva para *Aspergillus* corroborou o acréscimo de fluconazol ao tratamento, o qual foi substituído três dias depois por anfotericina B lipossomal, visto a gravidade do quadro e a ausência de resposta terapêutica. A aspergilose do sistema nervoso central (SNC) é muito rara em pacientes imunocompetentes, porém possui alto índice de mortalidade (88-99%). A principal via de contaminação é a inalação dos esporos, e sua disseminação ocorre pela via hematogênica ou por contiguidade^{7,9}. Estresse cirúrgico e uso de antibióticos por mais de três meses são um risco predisponente. Em abscessos por *Aspergillus* esses normalmente aparecem hipointensos em T1, mas em alguns casos um sinal de alta intensidade pode aparecer nas lesões. A diminuição do tempo de relaxamento T1 pode estar relacionada à presença de ferro, manganês e metahemoglobina. Os abscessos de *Aspergillus* possuem alta densidade de elementos de hifas nas periferias com lesões menores centralmente, uma característica que contribui para a intensidade periférica de baixa intensidade em T2⁷. Todavia, após completar o ciclo de anfotericina B lipossomal a paciente continuou a apresentar alterações clínicas e radiológicas que evidenciavam a permanência e atividade dos abscessos. O tratamento com anfotericina possui uma eficácia reduzida em comparação com voriconazol. Em um estudo no qual o diagnóstico não fora confirmado, o sucesso da terapia com voriconazol foi de 64.7%, ao passo que o grupo que foi submetido à terapia com anfotericina foi de 24.5%. Acrescentado a isso, os efeitos tóxicos do uso prolongado da anfotericina normalmente interrompem o tratamento. No entanto, o alto custo de voriconazol diminui seu uso no tratamento inicial¹⁰.

Em pacientes imunodeprimidos como os portadores de diabetes, sarcoidoses, síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), transplantados e em uso prolongado de corticosteróides, encontra-se com maior frequência abscessos cerebrais causados por *Toxoplasma gondii*, *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium tuberculosis* e *Aspergillus* sp². Á

despeito dessa epidemiologia, ainda não se pode descartar a possibilidade de pacientes imunocompetentes desenvolverem abscessos cerebrais por esses microorganismos^{11,12}. O caso em questão mostra uma paciente sem evidências de imunossupressão, e não responsiva ao uso dos esquemas de antibióticos até então administrados. Aventou-se, através de RMN, a possibilidade de se tratar de neurotoxoplasmose. Essa etiologia, na verdade, também forma anéis que se assemelham às de infecções fúngicas como foi discutido para a hipótese de Aspergilose. A característica para uma possível distinção entre as duas etiologias reside que a impregnação anelar é mais espessa no caso da neurotoxoplasmose no exame de RNM¹³. Fez-se, portanto, a introdução da sulfadiazina e pirimetamina ao esquema de antibióticos. Houve assim, a estabilização do quadro e evidências de melhor evolução neurológica, na ausência de febre e cefaléia após essa antibioticoterapia. Vale salientar que um dos testes sorológicos trouxe IgG+ e IgM- para toxoplasmose, porém há controvérsias sobre a padronização de medições dessas imunoglobulinas para efeitos diagnósticos. Um valor positivo de IgG significa que houve infecção em algum tempo no passado, porém não assegura que há infecção atualmente. Há uma estimativa de que 68.37% de mulheres grávidas no Tocantins sejam soropositivas para toxoplasmose, e o resultado de IgG não específica o momento da infecção¹⁴. Dessa forma, considerando os dados epidemiológicos, a imunocompetência da paciente e as limitações do teste de laboratório, a suspeita dessa etiologia como causadora da doença atual baseou-se apenas na análise das imagens e na resposta terapêutica.

Portanto, o caso acima evidencia a dificuldade da abordagem terapêutica e conseqüentemente, o mau prognóstico da paciente quando os agentes patogênicos dos abscessos cerebrais múltiplos não são identificados, bem como quando a história pregressa e a imunocompetência da paciente não são sugestivas de potenciais causadores da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brook Itzhak. Microbiology and treatment of brain abscess. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2017 abr;38:8-12. doi: 10.1016/j.jocn.2016.12.035. PMID: 28089421.
2. Brower MC, Coutinho JM, van de Beek D. Clinical characteristics and outcome of brain abscess: systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2014 mar;4.;82(9)806-13. doi: 10.1212/WNL.000000000000172. PMID: 24477107.
3. Lucena AF, Tibúrcio RV, Cavalcante HD, Furtado LETA, Paiva Neto CS, Moreira CH, Cristino Filho G. Importância do diagnóstico presuntivo de abscessos encefálicos no sistema nervoso central. *Rev Med (São Paulo)*. 2011 abr.-jun.;90(2):100-5. <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v90i2p100-105>.
4. Aguiar PHP, Antunes ACM, Machado HR, et al. Abscesso Cerebral. Em: Pereira, CU., editor. *Tratado de técnica operatória em neurocirurgia*. São Paulo (SP): Editora Atheneu, 2009. Capítulo 40.
5. Rossiti SL, Araujo JF, Balbo RJ. Abscessos cerebrais múltiplos. *Arq. Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 46 (3): 308-311, 1988. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302005000500009>.

6. Boom WH, Tuazon CU. Successful treatment of multiple brain abscesses with antibiotics alone. *Reviews of Infectious Diseases*. Mar-Abr;7(2):189-99. <https://doi.org/10.1093/clinids/7.2.189>. PMID: 3923593.
7. Jun Lee G, Young Jung T, Min Coi S, Young Jung M. Cerebral Aspergillosis with multiple enhancing nodules in the right cerebral hemisphere in the immunocompetent patient. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2013 mai;53(5):312-315. doi: 10.3340/jkns.2013.53.5.312. PMID: PMC3730037.
8. BRAUNWALD, E. et. al, editores. *Harrison: Medicina Interna*. Rio de Janeiro: Mc Graw – Hill Interamericana do Brasil, 2008. Volume II. 3428-3429 p.
9. Cotran R.S, Kumar V, Robbins SL, editores. *Bases Patológicas das Doenças*. Rio de Janeiro (Brasil); Elsevier, 2005. 1436 p.
10. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *The New England Journal of Medicine*. 2002 ago;347(6):408-15. doi: 10.1056/NEJMoa020191. PMID: 12167683.
11. Silva LA, Vieira RS, Serafini LN, Carlotti Junior CG, Figueiredo JFC. Toxoplasmose do sistema nervoso central em paciente sem evidência de imunossupressão: relato de caso. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 34(5): 487-490, set-out, 2001. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822001000500014>.
12. Pianetti Filho G, Pedroso ERP, Giannetti AV, Darwich R. Aspergilose cerebral em paciente imunocompetente. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63(4): 1094-1098. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2005000600033>.
13. Starkey J, Moritani T, Kirby P. MRI of CNS fungal infections: review of aspergillosis to histoplasmosis and everything in between. *Clinical Neuroradiology*. 2014 set;24(3):217-30. doi: 10.1007/s00062-014-0305-7. PMID: 24870817.
14. Zhang K, Lin G, Han Y, Li J. Serological diagnosis of toxoplasmosis and standardization. *Clinica Chimica Acta*. 2016 out;1;461:83-9. doi: 10.1016/j.cca.2016.07.018. PMID: 27470936.