



MANEJO TERAPÊUTICO DA NEUROTOXOPLASMOSE: PROTOCOLOS DE PRIMEIRA LINHA

THERAPEUTIC MANAGEMENT OF NEUROTOXOPLASMOSIS: FIRST-LINE PROTOCOLS

MANEJO TERAPÉUTICO DE LA NEUROTOXOPLASMOSIS: PROTOCOLOS DE PRIMERA LÍNEA



<https://doi.org/10.56238/levv17n57-080>

Data de submissão: 24/01/2026

Data de publicação: 24/02/2026

Fernando Malachias de Andrade Bergamo

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Pinhais (FAPÍ)

Ryan Rafael Barros de Macedo

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

Gabriel Barreiros Lapetina Andrade Santana

Bacharel em Medicina

Instituição: Centro Universitário Lusíada (UNILUS)

Ana Beatriz Rezende do Valle

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Andrezza Verri Lucca

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI)

Pablo André Brito de Souza

Bacharel em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Roraima (UFRR)

Ariela Barroso Costa

Bacharel em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Amazonas (UFAM)

Ana Beatriz Pires Moreira

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade do Grande Rio Professor José de Souza Herdy (UNIGRANRIO)



Narcisa Sanha de Carvalho

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Estadual do Ceará (UECE)

Ana Lucia de Siqueira Galhanone

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ)

Caíco Mateus Pereira Andrade

Graduando em Biomedicina

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU Petrolina)

Cleiciane Teixeira Bernardes

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Metropolitana de Manaus (FAMETRO)

Roseane Barros Linhares

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte (FMJ)

Letícia Lobato Ayass de Castro

Graduanda em Fisioterapia

Instituição: Universidade da Amazônia (UNAMA)

RESUMO

A neurotoxoplasmose é uma doença oportunista grave do sistema nervoso central (SNC), causada pela reativação dos cistos do protozoário intracelular *Toxoplasma gondii*. Configura-se como a principal causa de lesões expansivas intracranianas em indivíduos imunossuprimidos, notadamente em pessoas vivendo com HIV/AIDS com imunodeficiência avançada, bem como em transplantados e pacientes em uso de terapias imunomoduladoras modernas. Este estudo objetivou sintetizar as evidências contemporâneas sobre o diagnóstico e os protocolos de primeira linha para o manejo da neurotoxoplasmose, com ênfase em condutas práticas e controvérsias atuais. O manejo clínico exige a integração entre a suspeição epidemiológica, a neuroimagem e a resposta terapêutica precoce. O diagnóstico é majoritariamente presuntivo, sustentado pela combinação de quadro clínico compatível e achados típicos em neuroimagem, como o realce anelar e as lesões multifocais, sendo a Ressonância Magnética (RM) o método de escolha, embora a Tomografia Computadorizada (TC) seja amplamente utilizada em cenários de emergência ou com recursos limitados. Testes confirmatórios, como a detecção do DNA do *T. gondii* por PCR no líquor, possuem alta especificidade, mas sensibilidade variável, reforçando que um resultado negativo não exclui o diagnóstico. O tratamento de primeira linha permanece centrado na terapia combinada de pirimetamina e sulfadiazina com resgate de ácido folínico, o regime "padrão". Contudo, o trimetoprim-sulfametoxazol (SMX-TMP) tem crescido como uma alternativa eficaz e preferencial em determinados protocolos contemporâneos, destacando-se pela acessibilidade, menor custo e melhor perfil de adesão. Apesar dos avanços, as terapias atuais controlam a infecção, mas não são eficazes na eliminação dos cistos teciduais latentes. Casos atípicos e o diagnóstico diferencial com linfoma primário do SNC justificam a reavaliação dinâmica e, ocasionalmente, a biópsia. Conclui-se que o sucesso terapêutico depende do reconhecimento precoce, da escolha adequada do esquema, do manejo de complicações e da vigilância em novas populações de risco relacionadas a imunoterapias.

Palavras-chave: Neurotoxoplasmose. Toxoplasmose Cerebral. *Toxoplasma gondii*. HIV/AIDS. Imunossupressão. Neuroimagem. Tratamento Antiparasitário. Infecções Oportunistas do Sistema Nervoso Central.

ABSTRACT

Neurotoxoplasmosis is a serious opportunistic disease of the central nervous system (CNS), caused by the reactivation of cysts of the intracellular protozoan *Toxoplasma gondii*. It is the main cause of intracranial expansive lesions in immunosuppressed individuals, particularly in people living with HIV/AIDS with advanced immunodeficiency, as well as in transplant recipients and patients using modern immunomodulatory therapies. This study aimed to synthesize contemporary evidence on the diagnosis and first-line protocols for the management of neurotoxoplasmosis, with emphasis on practical approaches and current controversies. Clinical management requires the integration of epidemiological suspicion, neuroimaging, and early therapeutic response. The diagnosis is mostly presumptive, supported by a combination of compatible clinical presentation and typical neuroimaging findings, such as ring enhancement and multifocal lesions. Magnetic Resonance Imaging (MRI) is the method of choice, although Computed Tomography (CT) is widely used in emergency scenarios or with limited resources. Confirmatory tests, such as the detection of *T. gondii* DNA by PCR in cerebrospinal fluid, have high specificity but variable sensitivity, reinforcing that a negative result does not exclude the diagnosis. First-line treatment remains centered on the combined therapy of pyrimethamine and sulfadiazine with folinic acid rescue, the "standard" regimen. However, trimethoprim-sulfamethoxazole (SMX-TMP) has grown as an effective and preferred alternative in certain contemporary protocols, standing out for its accessibility, lower cost, and better adherence profile. Despite advances, current therapies control the infection but are not effective in eliminating latent tissue cysts. Atypical cases and differential diagnosis with primary CNS lymphoma justify dynamic reassessment and, occasionally, biopsy. It is concluded that therapeutic success depends on early recognition, appropriate regimen selection, management of complications, and surveillance in new at-risk populations related to immunotherapies.

Keywords: Neurotoxoplasmosis. Cerebral Toxoplasmosis. *Toxoplasma gondii*. HIV/AIDS. Immunosuppression. Neuroimaging. Antiparasitic Treatment. Opportunistic Infections of the Central Nervous System.

RESUMEN

La neurotoxoplasmosis es una enfermedad oportunista grave del sistema nervioso central (SNC), causada por la reactivación de quistes del protozoo intracelular *Toxoplasma gondii*. Es la principal causa de lesiones expansivas intracraneales en personas inmunodeprimidas, en particular en personas con VIH/SIDA con inmunodeficiencia avanzada, así como en receptores de trasplantes y pacientes que utilizan terapias inmunomoduladoras modernas. Este estudio tuvo como objetivo sintetizar la evidencia contemporánea sobre el diagnóstico y los protocolos de primera línea para el manejo de la neurotoxoplasmosis, con énfasis en los enfoques prácticos y las controversias actuales. El manejo clínico requiere la integración de la sospecha epidemiológica, la neuroimagen y la respuesta terapéutica temprana. El diagnóstico es mayoritariamente presuntivo, respaldado por una combinación de presentación clínica compatible y hallazgos típicos de neuroimagen, como el realce en anillo y las lesiones multifocales. La resonancia magnética (RM) es el método de elección, aunque la tomografía computarizada (TC) se utiliza ampliamente en situaciones de emergencia o con recursos limitados. Las pruebas confirmatorias, como la detección de ADN de *T. gondii* mediante PCR en líquido cefalorraquídeo, presentan una alta especificidad pero una sensibilidad variable, lo que refuerza la idea de que un resultado negativo no excluye el diagnóstico. El tratamiento de primera línea sigue centrándose en la terapia combinada de pirimetamina y sulfadiazina con ácido folínico de rescate, el régimen estándar. Sin embargo, el trimetoprima-sulfametoxazol (SMX-TMP) se ha consolidado como una alternativa eficaz y preferida en ciertos protocolos contemporáneos, destacando por su accesibilidad, menor coste y mejor adherencia. A pesar de los avances, las terapias actuales controlan la infección, pero no son eficaces para eliminar los quistes tisulares latentes. Los casos atípicos y el diagnóstico diferencial con el linfoma primario del SNC justifican la reevaluación dinámica y, ocasionalmente, la biopsia. Se concluye que el éxito terapéutico depende del diagnóstico precoz, la selección del régimen adecuado, el manejo de las complicaciones y la vigilancia en nuevas poblaciones de riesgo relacionadas con las inmunoterapias.



Palabras clave: Neurotoxoplasmosis. Toxoplasmosis Cerebral. *Toxoplasma gondii*. VIH/SIDA. Inmunosupresión. Neuroimagen. Tratamiento Antiparasitario. Infecciones Oportunistas del Sistema Nervioso Central.

1 INTRODUÇÃO

A neurotoxoplasmose, uma doença oportunista de interesse e impacto global, decorrente da reativação de cistos do protozoário intracelular *Toxoplasma gondii*, presentes principalmente em carnes e alimentos mal cozidos contaminados, configura-se como a principal causa de lesões expansivas no sistema nervoso central (SNC) em indivíduos imunocomprometidos, particularmente naqueles com HIV/AIDS (Elsheikha et al., 2021; Dian et al., 2023). O parasita utiliza-se de células imunes para infiltrar no cérebro e romper a barreira hematoencefálica, através do rompimento das junções apertadas intercelulares. O *T.gondii* secreta toxofilina (56) e proteases (57) que facilitam a passagem pela BHE e sustentam a destruição celular ao longo dela, infectando apenas locais focais (Elsheikha et al., 2021; Dian et al., 2023). Essa passagem também pode ocorrer por células dendríticas e monócitos e outros mecanismos especulativos, que assumem que o parasita não invade o SNC através de um mecanismo exclusivo. A infecção cerebral, apresentada como múltiplos abscessos cerebrais com predileção por estruturas profundas da substância cinzenta do cérebro, induzida pela transformação de bradizoítos de multiplicação lenta se transformam em taquizoítos de replicação rápida, manifesta-se tipicamente com cefaleia, febre e déficits neurológicos focais, podendo resultar até em consequências fatais (Elsheikha et al., 2021). Sendo assim, a rapidez no diagnóstico e no início do tratamento é determinante para o prognóstico do paciente (Zawadzki et al., 2023; Pearce et al., 2021). Embora o diagnóstico definitivo exija biópsia cerebral, a prática clínica fundamenta-se na resposta terapêutica empírica frente a achados de neuroimagem sugestivos e sorologia positiva, através do método do corante de Sabin-Feldman, que configura o padrão-ouro para detecção sorológica de anticorpos anti-*Toxoplasma* IgG e IgM, o método ELISA é muito utilizado. No entanto, títulos altos de IgG podem ser enganosos, visto que títulos elevados de IgG são altos na população em geral, mesmo sem vigência de doença ativa (Elsheikha et al., 2021). Além desse método, a análise de líquido cefalorraquidiano (LCR), que evidencia pleocitose mononuclear leve e proteína elevadas, a histopatologia que detecta taquizoítos isolados e cistos teciduais e a neuroimagem, que revela lesões cerebrais focais hipodensas também são métodos utilizados no diagnóstico (Elsheikha et al., 2021). Devido a essa gama de opções e métodos a padronização dos protocolos de primeira linha é essencial para o controle da fase aguda e a prevenção de recidivas graves (Dian et al., 2023).

A toxoplasmose cerebral resulta, na maioria das vezes, da reativação de cistos teciduais de *Toxoplasma gondii* em hospedeiros com imunidade celular comprometida, configurando quadro potencialmente fatal quando não reconhecido e tratado precocemente (Elsheikha; Marra; Zhu, 2021). Em pessoas vivendo com HIV/AIDS, a neurotoxoplasmose costuma surgir em contextos de linfopenia T importante e baixa adesão ou falha de terapia antirretroviral, manifestando-se com cefaleia, febre, rebaixamento do nível de consciência, crises convulsivas e déficits focais, frequentemente associados a múltiplas lesões com realce em anel na neuroimagem (Dian et al., 2023; Telles e Vidal, 2023).

Entretanto, o espectro clínico é heterogêneo e pode incluir apresentações difusas encefalíticas e padrões radiológicos menos “clássicos”, o que amplia o risco de atraso diagnóstico (Pearce et al., 2021).

Nos últimos anos, o cenário clínico da neurotoxoplasmose tornou-se ainda mais complexo com o aumento de casos em cenários não-HIV, incluindo transplante de órgãos sólidos e de medula óssea, além do uso crescente de imunobiológicos e terapias-alvo, que podem favorecer reativação e doença grave (Myeong et al., 2022; Cho; Montoya; Contopoulos-Ioannidis, 2025). Paralelamente, avanços em neuroimagem e estratégias de diagnóstico diferencial com neoplasias do SNC, notadamente linfoma primário, reforçam a necessidade de algoritmos práticos que orientem tanto a decisão de tratar empiricamente quanto a indicação de investigação invasiva (Zawadzki et al., 2023; Landart e Mathon, 2025). Assim, revisar criticamente protocolos de primeira linha, marcadores diagnósticos e desafios contemporâneos é essencial para reduzir mortalidade e sequelas.

2 METODOLOGIA

O presente estudo constitui-se em uma revisão bibliográfica narrativa, estruturada com o propósito de sintetizar e examinar as evidências científicas contemporâneas acerca do manejo terapêutico da neurotoxoplasmose e seus protocolos de primeira linha. A investigação foi consolidada por meio de levantamento na base de dados PubMed, empregando os descritores "Neurotoxoplasmosis", "Treatment" e "Diagnosis", articulados pelos operadores booleanos AND e OR, em conformidade com a terminologia MeSH. Foram selecionados artigos publicados nos últimos cinco anos, disponibilizados na íntegra em inglês ou português, que apresentavam aderência direta ao escopo do estudo. A estratégia de exclusão abrangeu trabalhos com desconexão temática, duplicidades, revisões narrativas sem fundamentação metodológica robusta e produções não indexadas na plataforma de busca. O processo seletivo ocorreu em duas fases: triagem inicial de títulos e resumos, seguida da análise exaustiva dos textos completos para ratificação da relevância acadêmica. Os dados coletados foram compilados e interpretados de forma descritiva.

O presente estudo constitui-se em uma revisão bibliográfica narrativa, estruturada com o propósito de sintetizar e examinar as evidências científicas contemporâneas acerca do manejo terapêutico da neurotoxoplasmose e seus protocolos de primeira linha. A investigação foi consolidada por meio de levantamento na base de dados PubMed, empregando os descritores “Neurotoxoplasmosis”, “Treatment” e “Diagnosis”, articulados pelos operadores booleanos AND e OR, em conformidade com a terminologia MeSH. Foram selecionados artigos publicados nos últimos cinco anos, disponibilizados na íntegra em inglês ou português, que apresentavam aderência direta ao escopo do estudo, incluindo revisões de alto rigor editorial, diretrizes clínicas atualizadas, estudos observacionais, séries de casos e relatos clinicamente instrutivos com foco em condutas diagnósticas

e terapêuticas. A estratégia de exclusão abrangeu trabalhos com desconexão temática, duplicidades, comunicações breves sem fundamentação técnico-científica suficiente e produções não indexadas na plataforma de busca. O processo seletivo ocorreu em duas fases: triagem inicial de títulos e resumos, seguida da análise integral dos textos completos para ratificação da relevância acadêmica. Os dados coletados foram compilados e interpretados de forma descritiva, priorizando achados com impacto prático na condução clínica.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O suporte diagnóstico para a neurotoxoplasmose baseia-se fortemente em técnicas de imagem, sendo a Ressonância Magnética (RM) o método de escolha devido à sua alta sensibilidade para detectar lesões multifocais nos gânglios da base e na transição corticosubcortical (Zawadzki et al., 2023). O "sinal do alvo excêntrico" e o realce anelar são marcos radiológicos que, embora característicos, podem variar em apresentações atípicas, como a encefalite difusa, que apresenta alterações na substância branca sem formação de nódulos (Pearce et al., 2021). Em pacientes pediátricos transplantados, o diagnóstico precoce é ainda mais crítico, exigindo monitoramento rigoroso por RM para diferenciar a neurotoxoplasmose de outras complicações neurológicas (Liao et al., 2025).

A associação entre neurotoxoplasmose e imunossupressão profunda é amplamente descrita na literatura, sendo a reativação de infecção latente o principal mecanismo fisiopatológico nos pacientes com contagem de linfócitos T CD4⁺ inferior a 100 células/mm³. Conforme discutido por Dian et al. (2023) e Liao et al. (2025), a redução da vigilância imunológica favorece a ruptura dos cistos teciduais e a proliferação intracerebral do parasito, o que explica a elevada morbidade nos casos de diagnóstico tardio. Esse cenário reforça que a neurotoxoplasmose deve ser sempre considerada como hipótese diagnóstica prioritária em indivíduos imunocomprometidos com lesões expansivas intracranianas.

Apesar da maior sensibilidade da Ressonância Magnética (RM) para detecção de lesões multifocais e alterações precoces da substância branca, a Tomografia Computadorizada (TC) permanece amplamente utilizada na prática clínica, sobretudo em cenários de emergência e em regiões com recursos limitados. A TC apresenta boa sensibilidade para lesões com realce anelar e edema vasogênico, características frequentes na neurotoxoplasmose, além de maior disponibilidade e menor custo operacional quando comparada à RM (Zawadzki et al., 2023). Estudos demonstram que a sensibilidade da TC pode variar entre 65% e 80%, com especificidade aproximada de 75–82%, sendo particularmente útil como exame inicial na avaliação de lesões expansivas em pacientes com suspeita clínica de encefalite toxoplásmica. Assim, embora a RM seja considerada superior em termos de detalhamento anatômico e detecção de pequenas lesões, a TC ainda constitui o método de imagem mais frequentemente empregado, especialmente em serviços com acesso restrito à ressonância magnética.

A terapia de primeira linha amplamente aceita consiste na combinação de pirimetamina e sulfadiazina, administrada em conjunto com o ácido folínico para prevenir a supressão da medula óssea (Elsheikha et al., 2021; Dian et al., 2023). Este regime atua bloqueando a síntese de folato do parasita em diferentes estágios. No entanto, a alta taxa de efeitos adversos e a indisponibilidade desses fármacos em algumas regiões levam à utilização de alternativas como o sulfametoxazol-trimetoprima, que tem demonstrado eficácia comparável e melhor adesão devido à facilidade posológica (Dian et al., 2023).

A discussão sobre o manejo também engloba a importância da profilaxia secundária após a resolução da fase aguda (Farhab et al., 2025). A terapia de manutenção deve ser mantida até que o paciente apresente recuperação imunológica satisfatória, geralmente definida por contagens de linfócitos CD4+ acima de 200 células/mm³ por pelo menos seis meses (Dian et al., 2023). Além disso, o tratamento da toxoplasmose congênita reforça a necessidade de intervenções prolongadas para evitar sequelas sensoriais e cognitivas, destacando a complexidade do manejo farmacológico em diferentes faixas etárias (Bollani et al., 2022).

Diante das estratégias terapêuticas descritas, torna-se fundamental compreender os mecanismos imunológicos que sustentam tanto a progressão da doença quanto a resposta aos protocolos de primeira linha. A neurotoxoplasmose está intimamente relacionada à integridade da imunidade celular, sendo a reativação de cistos latentes de *Toxoplasma gondii* favorecida pela redução quantitativa e funcional de linfócitos T CD4+ e pela diminuição da produção de interferon-gama (IFN- γ), citocina essencial para o controle da replicação intracelular do parasito (Elsheikha et al., 2021; Dian et al., 2023). A resposta imune do tipo Th1, mediada por linfócitos T CD8+, células NK e pela ativação de microglia e astrócitos, desempenha papel central na contenção da infecção no sistema nervoso central; sua disfunção, contudo, contribui para a formação de lesões encefálicas e para a progressão clínica da doença.

Essa base imunopatogênica auxilia na compreensão das limitações diagnósticas observadas na prática clínica. Embora técnicas moleculares, como a reação em cadeia da polimerase no líquido cefalorraquidiano, representem avanço importante, sua sensibilidade pode ser variável, especialmente em virtude da baixa carga parasitária e da localização predominantemente intracelular do *T. gondii* (Elsheikha et al., 2021). Assim, o diagnóstico permanece, na maioria dos casos, presuntivo, fundamentado na associação entre quadro clínico compatível, sorologia IgG positiva e achados sugestivos em exames de imagem, sendo a resposta ao tratamento empírico um elemento determinante para confirmação indireta (Dian et al., 2023).

Apesar desse caráter presuntivo, avanços recentes em métodos moleculares vêm ampliando as possibilidades diagnósticas. Liao et al. (2025) destacam que o sequenciamento metagenômico de nova geração (mNGS) pode auxiliar na identificação do *T. gondii* em apresentações atípicas ou em casos com diagnóstico diferencial desafiador, como o linfoma primário do sistema nervoso central. Contudo,

Zawadzki et al. (2023) ressaltam que, mesmo com tais avanços, a integração entre dados clínicos, laboratoriais e radiológicos permanece indispensável, uma vez que a carga parasitária pode ser baixa e dificultar a detecção direta do agente.

Nesse cenário, a neuroimagem não apenas contribui para o diagnóstico diferencial, mas também para o acompanhamento da resposta terapêutica. A ressonância magnética mantém-se como método de escolha pela maior sensibilidade na detecção de lesões multifocais com realce anelar e edema perilesional, frequentemente localizadas nos gânglios da base e na junção córtico-subcortical (Zawadzki et al., 2023). Em apresentações atípicas, como na toxoplasmose encefalítica difusa, podem ocorrer alterações extensas da substância branca sem formação de lesões nodulares evidentes, ampliando o desafio diagnóstico e exigindo maior integração clínico-radiológica (Pearce *et al.*, 2021).

A fundamentação dos protocolos de primeira linha também se relaciona diretamente às características metabólicas do parasito. A combinação de pirimetamina e sulfadiazina, associada ao ácido folínico, permanece como regime padrão por promover bloqueio sequencial da síntese de folato do *T. gondii*, interferindo na produção de ácidos nucleicos essenciais à sua replicação (Elsheikha *et al.*, 2021). Entretanto, diante de limitações como toxicidade hematológica e indisponibilidade medicamentosa em determinados contextos, o uso do trimetoprim-sulfametoxazol configura alternativa eficaz, especialmente em cenários de maior vulnerabilidade epidemiológica, nos quais a neurotoxoplasmose continua representando desafio relevante para a Medicina Tropical (Dian *et al.*, 2023).

Dessa maneira, ainda que a combinação de pirimetamina e sulfadiazina associada ao ácido folínico permaneça como regime “padrão” de primeira linha, limitações como mielotoxicidade, necessidade de monitoramento laboratorial rigoroso e custo elevado podem restringir sua utilização em determinados condições. Nesse cenário, o uso do sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP) tem sido considerado como alternativa terapêutica eficaz, apresentando resposta clínica comparável, melhor perfil de acessibilidade e menor custo, especialmente em países com recursos limitados (Dian *et al.*, 2023).

Além disso, o SMX-TMP possui disponibilidade na rede pública de saúde e esquema posológico mais simples, favorecendo adesão terapêutica. Dessa forma, sob a perspectiva de custo-benefício e viabilidade em saúde pública, o sulfametoxazol-trimetoprima torna-se uma das opções mais frequentemente escolhidas no manejo prático inicial da neurotoxoplasmose, especialmente em pacientes vivendo com HIV/AIDS.

Diante do conjunto de evidências analisadas, observa-se que os resultados convergem para a centralidade da correlação clínico-radiológica no manejo da neurotoxoplasmose, especialmente em contextos de imunossupressão avançada, nos quais a reativação do *Toxoplasma gondii* está diretamente relacionada à redução funcional da imunidade celular (Elsheikha *et al.*, 2021; Dian *et al.*, 2023). A

variabilidade das apresentações por imagem, incluindo padrões típicos com realce anelar e formas atípicas como a encefalite difusa, amplia o desafio diagnóstico e exige integração sistemática entre achados de ressonância magnética, dados laboratoriais e contexto clínico (Zawadzki et al., 2023; Pearce et al., 2021). Além disso, as limitações inerentes aos métodos sorológicos e moleculares, bem como os obstáculos terapêuticos relacionados à toxicidade hematológica e à disponibilidade medicamentosa, demonstram que o manejo da doença ultrapassa protocolos padronizados e requer individualização conforme perfil imunológico e epidemiológico do paciente (Dian et al., 2023; Liao et al., 2025). Assim, a discussão dos achados reforça que a complexidade dessa entidade clínica não reside apenas na diversidade de suas manifestações, mas sobretudo na exigência de uma abordagem multidimensional, sustentada por vigilância clínica contínua, monitoramento imunológico rigoroso e constante reavaliação diagnóstica e terapêutica.

A literatura recente converge em alguns pilares do manejo: (1) a suspeição clínica deve ser rápida diante do risco de piora neurológica e morte; (2) a confirmação etiológica é desejável, mas nem sempre factível no tempo necessário; (3) a resposta clínica e radiológica precoce é parte do raciocínio diagnóstico; e (4) a escolha do esquema deve equilibrar eficácia, toxicidade e disponibilidade (Elsheikha; Marra; Zhu, 2021; Dian et al., 2023; NIH; CDC; HIVMA/IDSA, 2025).

3.1 DIAGNÓSTICO SINDRÔMICO E IDENTIFICAÇÃO DO ESPETRO RADIOLÓGICO

Na prática, o diagnóstico costuma ser “provável” e sustentado por contexto de imunossupressão, sinais neurológicos e neuroimagem compatível. Em coorte prospectiva brasileira com pessoas vivendo com HIV/AIDS hospitalizadas, grande parte dos diagnósticos foi classificada como provável, e a biópsia cerebral foi rara, refletindo o mundo real de serviços terciários: decide-se frequentemente por tratar e observar resposta (Telles e Vidal, 2023). Essa estratégia, embora pragmática, exige atenção ao diagnóstico diferencial, sobretudo com linfoma primário do SNC, tuberculoma, criptococose, CMV e outras etiologias, inclusive pela frequência de coinfeções neurológicas em imunossuprimidos, que podem piorar prognóstico e confundir a evolução (Telles e Vidal, 2023).

A imagem permanece central. Lesões com realce em anel, edema vasogênico e predomínio em junção córtico-subcortical e núcleos da base sustentam a hipótese. Sinais mais específicos, como o “eccentric target sign” e o “concentric target sign”, embora não universais, são descritos como achados sugestivos e, em casos, podem coexistir na mesma lesão, reforçando a hipótese diagnóstica (Awang Senik; Abdul Halim; Sapiai, 2023). Estudos focados em métodos de imagem reforçam que a ressonância magnética tende a ampliar sensibilidade e caracterizar melhor padrões de realce, contribuindo para decisão terapêutica e monitorização (Zawadzki et al., 2023). Em populações pediátricas e pós-transplante de medula, relatos e revisões recentes também destacam padrões de realce

em anel e “target-like enhancement” como pistas para diagnóstico precoce, sobretudo quando a apresentação é inespecífica (Liao et al., 2025).

Segundo Zawadzki *et al* (2023) a tomografia computadorizada é ainda mais relevante no contexto diagnóstico de avaliação de lesões focais cerebrais em locais com limitado acesso à Ressonância magnética.

A ressonância magnética é o método de imagem preferencial, sendo mais fidedigna alguns dias após o início dos sintomas clínicos do que no início do quadro. Evidência de redução das lesões na RM se correlaciona com eficácia de tratamento, que pode ser avaliada cerca de 3 semanas após o início do tratamento (os autores sugerem que a RM deve ser repetida de 2 a 4 semanas após o início da terapia) (Zawadzki *et al* 2023).

Existe, no entanto, dificuldade técnica de diferenciação de lesões com realce pós contraste e efeito de massa, uma vez que outros diagnósticos diferenciais, também muito associados à populações de risco, como PVHA, podem não ser tão facilmente diferenciados com base em critérios neurorradiológicos, por seu aspecto semelhante, como linfomas primários do sistema nervoso central (Elsheikha; Marra; Zhu, 2021).

Em pacientes infectados pelo HIV, estão sendo feitas tentativas para diferenciar lesões benignas (mais comumente toxoplasmose) daquelas de caráter maligno (mais comumente linfoma primário do sistema nervoso central) (Zawadzki *et al* 2023).

É de fundamental importância no contexto diagnóstico, diferenciar lesões benignas, como por exemplo às secundárias à neurotoxoplasmose, de lesões de caráter maligno, como lesões associadas a linfoma primário do sistema nervoso central. Os métodos de imagem da medicina nuclear, através da tomografia por emissão de pósitrons (PET), tomografia por emissão de pósitrons com tomografia computadorizada (PET/CT) e a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) tem relevância na diferenciação de lesões de aspecto incerto, quando a RM e TC não conseguem fornecer um diagnóstico assertivo (Zawadzki *et al* 2023).

3.2 EXAMES LABORATORIAIS E LIMITAÇÕES DA CONFIRMAÇÃO ETIOLÓGICA

A sorologia (IgG) pode apoiar reativação, mas tem limitações e não substitui correlação clínica. Já a PCR para *T. gondii* no líquido é útil quando positiva, porém não deve ser usada isoladamente para excluir o diagnóstico quando negativa, dada sensibilidade variável em diferentes cenários (Dian et al., 2023). Isso se ilustra na coorte prospectiva de São Paulo, em que a PCR no LCR esteve disponível apenas em parte dos pacientes e, quando realizada, apresentou baixa positividade, mesmo em casos manejados como toxoplasmose cerebral, o que reforça o papel do julgamento clínico e da imagem (Telles e Vidal, 2023).

Em casos atípicos ou sem resposta clínica/radiológica esperada, recomenda-se ampliar investigação para coinfeções e neoplasias; a biópsia pode ser decisiva em dilemas diagnósticos, especialmente quando a evolução é desfavorável e há risco de tratar empiricamente a etiologia errada (Landart e Mathon, 2025). Além disso, apresentações raras e difusas podem se afastar do padrão “massa-like”, como demonstrado em relatos de toxoplasmose encefalítica difusa, nos quais o reconhecimento tardio pode ser catastrófico (Pearce et al., 2021).

3.3 PROTOCOLOS TERAPÊUTICOS DE PRIMEIRA LINHA E INDIVIDUALIZAÇÃO

O tratamento de primeira linha é fundamentado em esquemas antiparasitários que atingem formas replicativas e reduzem carga inflamatória, associados a resgate com folinato quando há uso de pirimetamina, visando mitigar mielotoxicidade. Em síntese, a combinação clássica com pirimetamina, sulfadiazina e folinato permanece como referência amplamente consolidada, sobretudo em diretrizes e revisões abrangentes (Elsheikha; Marra; Zhu, 2021; Dian et al., 2023). Entretanto, diretrizes recentes passaram a incorporar com maior ênfase o trimetoprim-sulfametoxazol como regime preferencial em determinadas recomendações contemporâneas, por razões de efetividade, tolerabilidade e viabilidade operacional em alguns contextos (NIH; CDC; HIVMA/IDSA, 2025).

A decisão do esquema deve considerar alergia a sulfas, toxicidades hematológicas, função renal/hepática, interações medicamentosas e disponibilidade. Em cenários não-HIV, como transplante renal, relatos contemporâneos reforçam que o atraso diagnóstico e a complexidade do diferencial podem levar a evolução fatal, mesmo após estabelecimento da terapia, destacando a relevância de suspeitar precocemente e iniciar tratamento em tempo oportuno (Myeong et al., 2022).

A monitorização clínica e radiológica é componente estruturante: espera-se melhora sintomática e/ou radiológica em janela relativamente curta após início do tratamento em casos típicos. Ausência de resposta deve ser interpretada como alerta para resistência, baixa adesão, diagnóstico alternativo ou coinfeção, particularmente em centros que observam coinfeções neurológicas com relativa frequência (Telles e Vidal, 2023).

Em pediatria e populações especiais, recomendações contemporâneas destacam ajustes de dose por peso/superfície corporal, a importância de vigilância de eventos adversos e a condução cuidadosa do momento de início/otimização da terapia antirretroviral quando pertinente, incluindo atenção para IRIS, embora descrita como rara em toxoplasmose (NIH, 2026).

3.4 ADJUVANTES: CORTICOIDE, ANTICONVULSIVANTE E SUPORTE NEUROCRÍTICO

O uso de corticosteroides é tema recorrente: a evidência converge em restringir seu emprego a situações de efeito de massa relevante, hipertensão intracraniana ou risco iminente de herniação, evitando uso rotineiro por potencial piora imunológica e confusão na interpretação de resposta,

sobretudo quando o diferencial inclui linfoma (Elsheikha; Marra; Zhu, 2021; Landart e Mathon, 2025). Em diretrizes pediátricas recentes, o papel do corticoide também é descrito de forma criteriosa, vinculado a situações específicas de gravidade e com recomendação de suspensão assim que possível (NIH, 2026).

Quanto a anticonvulsivantes, a tendência contemporânea é tratar crises quando presentes e evitar profilaxia indiscriminada sem história de convulsões, alinhando-se à racionalidade de reduzir efeitos adversos e interações, especialmente em pacientes já polimedicados (NIH, 2026). A vigilância de complicações sistêmicas, sepse e falência orgânica é determinante do desfecho, particularmente em pacientes críticos hospitalizados (Telles e Vidal, 2023).

3.5 NOVAS POPULAÇÕES DE RISCO, IMUNOMODULAÇÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

O cenário de risco para neurotoxoplasmose expandiu-se: terapias imunomoduladoras e alvo-dirigidas têm sido associadas a casos emergentes de toxoplasmose grave, incluindo acometimento cerebral, levando a discussões sobre rastreio sorológico e estratégias de prevenção em subgrupos selecionados (Cho; Montoya; Contopoulos-Ioannidis, 2025). Casos fatais associados a bloqueio de TNF- α reforçam que reativação pode ocorrer fora do contexto clássico do HIV, com alta letalidade e necessidade de alta suspeição clínica (Montoro et al., 2025).

Além disso, revisões gerais recentes reiteram lacunas relevantes: necessidade de novas drogas com melhor perfil de toxicidade, métodos diagnósticos mais sensíveis e estratégias de prevenção mais eficazes em populações crescentes de imunossuprimidos (Farhab et al., 2025). No eixo congênito e pediátrico, o “estado da arte” contemporâneo reforça que manifestações neurológicas e o impacto de sequelas justificam protocolos bem definidos e seguimento longitudinal, com integração entre infectologia, neurologia e oftalmologia (Bollani et al., 2022).

3.6 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

3.6.1 Análise do liquor

Na neurotoxoplasmose, a análise líquórica constitui importante elemento para estabelecimento diagnóstico, embora possua limitações intrínsecas ao método. Em pacientes com a doença, pode-se observar, de modo geral, hiperproteinorraquia e pleocitose mononuclear. Com vistas à confirmação diagnóstica, a detecção do DNA do *T. gondii* por métodos de PCR é útil por apresentar alta especificidade, contudo, um resultado negativo não exclui a possibilidade da doença. (Elsheikha et al., 2020).

3.6.2 Histopatologia

Embora pouco utilizada, a detecção de taquizoítos isolados ou em cistos teciduais é diagnóstica para neurotoxoplasmose. Além disso, a infecção pelo parasita cursa com reação granulomatosa, bem como gliose e ecefalite necrotizante identificáveis ao exame histopatológico (Elsheikha et al., 2020).

3.6.3 Neuroimagem

A presença de lesões em exames de imagem é crucial no diagnóstico e, sobretudo, prognóstico da doença. A principal manifestação consiste em lesões cerebrais multifocais de diferentes tamanhos, localizadas prioritariamente no cérebro, cerebelo e gânglios da base, com menor proporção de acometimento no tálamo e tronco cerebral. À tomografia computadorizada, as lesões típicas apresentam baixa densidade e realce em anel ("sinal do alvo" pós administração de contraste. (Elsheikha et al., 2020). Já na Ressonância Magnética ponderada em T1, os achados de realce excêntrico também são reproduzidos, sendo estes específicos para neurotoxoplasmose em pacientes com HIV ou outras formas de imunossupressão. Alguns achados atípicos também incluem lesões sem realce ou com difusão restrita na porção central, alterações hemorrágicas e envolvimento de leptomeninges (Contopoulos-Ioannidis et al. 2021).

4 CONCLUSÃO

A neurotoxoplasmose reafirma-se como uma urgência neuroinfecciosa de elevada relevância clínica e epidemiológica, representando a principal causa de lesões expansivas do sistema nervoso central, com alto impacto em morbimortalidade, especialmente em indivíduos imunossuprimidos, como pessoas vivendo com HIV/AIDS, e em populações emergentes de risco, como transplantados e pacientes em terapias imunomoduladoras.

O manejo da doença exige uma abordagem integrada. O diagnóstico, muitas vezes presuntivo, é fundamentado na forte suspeição clínica e nos achados de neuroimagem compatíveis. A Ressonância Magnética (RM) é o método de escolha devido à sua maior precisão na detecção de lesões multifocais, embora a Tomografia Computadorizada (TC) mantenha sua essencialidade em cenários de emergência ou com recursos limitados. A confirmação etiológica laboratorial, como a PCR no líquido, possui sensibilidade variável e não deve ser usada para excluir o diagnóstico, reforçando a importância da resposta terapêutica precoce como elemento de confirmação indireta.

O plano terapêutico deve ser iniciado rapidamente, visto que o atraso no tratamento se associa a um pior prognóstico. O regime "padrão" de primeira linha, que combina pirimetamina e sulfadiazina com ácido folínico, permanece central. Contudo, o trimetoprim-sulfametoxazol (SMX-TMP) tem se consolidado como uma alternativa eficaz e, frequentemente, preferencial em diretrizes

contemporâneas, devido à sua acessibilidade, menor custo e melhor perfil de adesão. A manutenção terapêutica até a recuperação imunológica adequada é crucial para prevenir recidivas.

Por fim, a complexidade da neurotoxoplasmose reside na diversidade de suas manifestações e nos desafios diagnósticos e terapêuticos. Persistem lacunas em diagnóstico de precisão e no desenvolvimento de novas moléculas com melhor perfil de toxicidade. Dessa forma, a vigilância em novas populações de risco e o constante avanço em neuroimagem e biomarcadores serão decisivos para a redução de desfechos adversos nos próximos anos.

REFERÊNCIAS

- AWANG SENIK, N. I. S.; ABDUL HALIM, S.; SAPIAL, N. A. A case of cerebral toxoplasmosis: “Eccentric and concentric sign” in MRI. *IDCases*, v. 33, p. e01824, 2023.
- BOLLANI, L. et al. Congenital Toxoplasmosis: The State of the Art. *Frontiers in Pediatrics*, v. 10, p. 894573, 2022.
- CHO, S. M.; MONTOYA, J. G.; CONTOPOULOS-IOANNIDIS, D. G. Toxoplasmosis in the Era of Targeted Immunotherapy: A Systematic Review of Emerging Cases Linked to Biologics and Small Molecules in Autoimmune Diseases, Oncology and Transplantation. *Pathogens*, v. 14, n. 10, p. 1001, 2025.
- CONTOPOULOS-IOANNIDIS, Despina G. et al. Toxoplasmosis among 38 751 hematopoietic stem-cell transplant recipients: a systematic review of disease prevalence and a compilation of imaging and autopsy findings. *Transplantation*, v. 105, n. 12, p. e375-e386, 2021. DOI: 10.1097/TP.0000000000003662
- DIAN, S.; GANIEM, A. R.; EKAWARDHANI, S. Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients: a review. *Pathogens and Global Health*, v. 117, n. 1, p. 14-23, 2023.
- ELSHEIKHA, H. M.; MARRA, C. M.; ZHU, X. Q. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Cerebral Toxoplasmosis. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 34, n. 1, p. e00115-19, 2021.
- FARHAB, M. et al. Review of Toxoplasmosis: What We Still Need to Do. *Veterinary Sciences*, v. 12, n. 772, 2025.
- LANDART, M.; MATHON, B. Complex Differential Diagnosis Between Cerebral Toxoplasmosis and Primary CNS Lymphoma in Immunocompromised Patients: The Value of Brain Biopsy. *Turkish Neurosurgery*, v. 35, n. 3, p. 518-522, 2025.
- LIAO, M. et al. Neuroimaging in the diagnosis and treatment of cerebral toxoplasmosis in children with severe β -thalassemia after allo-HSCT. *Biomolecules and Biomedicine*, v. 25, n. 3, p. 595-607, 2025.
- MONTORO, R. A. et al. Fatal toxoplasmic encephalitis triggered by anti-TNF therapy. *Heliyon*, v. 11, n. 3, p. e41965, 2025.
- MYEONG, H.; PARK, M.; KIM, J. E.; PARK, S. W.; LEE, S. H. Delayed Cerebral Toxoplasmosis in a Kidney Transplant Patient: A Case Report. *Korean Journal of Parasitology*, v. 60, n. 1, p. 35-38, 2022.
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION; HIV MEDICINE ASSOCIATION OF THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV: *Toxoplasma gondii* Encephalitis. *ClinicalInfo/NCBI Bookshelf*, 2025.
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Toxoplasmosis: Pediatric Opportunistic Infections Guidelines. *ClinicalInfo*, 2026.
- PEARCE, J. et al. Diffuse encephalitic toxoplasmosis in HIV. *BMJ Case Reports*, v. 14, p. e237456, 2021.



TELLES, J. P. M.; VIDAL, J. E. Cerebral toxoplasmosis with neurological co-infection in people living with AIDS/HIV: results of a prospective cohort in São Paulo, Brazil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 81, n. 1, p. 33-39, 2023.

WU, J. et al. Misdiagnosis of HIV With Toxoplasmosis Encephalopathy With Progressive Memory Loss as the Initial Symptom: A Case Report. *Frontiers in Neurology*, v. 13, p. 809811, 2022.

ZAWADZKI, R. et al. Evaluation of imaging methods in cerebral toxoplasmosis. *Polish Journal of Radiology*, v. 88, p. e389-e398, 2023.