

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO XI

Capítulo 9

NEUROTOXOPLASMOSE EM PACIENTES COM HIV

AMANDA CECCHIN TONDELLO¹
ANA CAROLINA BORLINI¹
ARTHUR BASSANI GARCIA¹
BÁRBARA DE LIMA BREITEMBACH¹
BIANCA BRANCO¹
BRUNA MARCON PANIZ¹
CAROLINA MICHELON DAL ZOTTO¹
CLARA BIAVASCHI¹
EDUARDA CAGOL¹
EDUARDO THOMÉ²
LAURA GARCIA STELLA¹
LUIZA DELAZZARI BARELLA¹
LUIZA MARIA DE LIMA MARSCHALL¹
MARIA TEREZA SANTIAGO BEARZI¹
VICTORIA ORLANDIN SANTOS¹

1. Discente – Universidade de Caxias do Sul.

2. Médico formado pela Universidade de Caxias do Sul.

Palavras-chave: Neurotoxoplasmose; HIV; Infecções Oportunistas.

DOI

10.59290/9031630216

EDITORA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

A neurotoxoplasmose é uma infecção do sistema nervoso central (SNC) causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, caracterizada pela formação de lesões inflamatórias focais cerebrais decorrentes da reativação de infecção latente no tecido nervoso. Essa condição representa a principal causa de lesões expansivas intracranianas em pacientes com imunossupressão severa, destacando-se por sua elevada morbidade e potencial letalidade quando não diagnosticada e tratada precocemente (VAN DEUZEN *et al.*, 2026; WESOŁOWSKI *et al.*, 2023). A relação entre *T. gondii* e a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) está diretamente associada à imunodepleção progressiva mediada pelo vírus, especialmente à redução dos linfócitos T CD4+ abaixo de 100 células/mm³, fator determinante para a reativação do parasita e o acometimento do SNC (VIDAL, 2021; WESOŁOWSKI *et al.*, 2023). Nesse contexto, a neurotoxoplasmose integra o grupo das principais infecções oportunistas associadas à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), figurando entre as manifestações neurológicas mais prevalentes em indivíduos com imunossupressão avançada (TELLES & VIDAL, 2023; VAN DEUZEN *et al.*, 2026).

A importância clínica desta condição reside não apenas em sua frequência, mas também na gravidade das manifestações, que incluem déficits neurológicos focais, crises convulsivas, cefaleia, alterações do nível de consciência e sinais de hipertensão intracraniana. A ausência de tratamento adequado está associada à elevada taxa de mortalidade e ao risco significativo de sequelas neurológicas permanentes (VIDAL, 2021; JAVVI *et al.*, 2025). Do ponto de vista epidemiológico, a soroprevalência de *T. gondii* varia amplamente entre diferentes regiões do

mundo, sendo influenciada por fatores socioeconômicos, hábitos alimentares e condições sanitárias. Em áreas com alta prevalência de infecção latente, a neurotoxoplasmose permanece como uma das causas mais frequentes de lesões cerebrais em pacientes vivendo com HIV não tratados ou com falha terapêutica antirretroviral (VAN DEUZEN *et al.*, 2026; WESOŁOWSKI *et al.*, 2023).

Apesar dos avanços proporcionados pela terapia antirretroviral combinada, que reduziram significativamente a incidência de infecções oportunistas, a neurotoxoplasmose ainda representa importante desafio diagnóstico e terapêutico, especialmente em pacientes com diagnóstico tardio de HIV ou baixa adesão ao tratamento. Além disso, o momento de início da terapia antirretroviral em pacientes com encefalite por *T. gondii* permanece tema de debate, uma vez que estratégias terapêuticas precoces podem estar associadas a maior ocorrência de sequelas neurológicas, embora sem aumento significativo da mortalidade (CUBAS-VEGA *et al.*, 2022). Assim, o objetivo do capítulo é a compreensão de sua fisiopatologia, fatores de risco e impacto clínico para o manejo adequado e para o desenvolvimento de estratégias eficazes de diagnóstico, profilaxia e controle da doença (VIDAL, 2021; WESOŁOWSKI *et al.*, 2023).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada entre fevereiro e março de 2026, com o objetivo de reunir e analisar evidências científicas relacionadas à neurotoxoplasmose em pacientes com infecção pelo HIV. A busca por estudos foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, amplamente utilizadas na área da saúde para acesso a publicações

científicas relevantes e atualizadas. Foram utilizados os descritores “neurotoxoplasmose”, “*cerebral toxoplasmosis*”, “HIV” e “toxoplasmose e HIV”, combinados por meio de operadores booleanos (AND e OR) para ampliar a sensibilidade da busca.

Os critérios de inclusão compreenderam artigos científicos publicados em português, inglês ou espanhol, disponíveis na íntegra, publicados entre os anos de 2010 e 2025, que abordassem aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos ou terapêuticos da neurotoxoplasmose em pacientes vivendo com HIV. Foram incluídos estudos originais, revisões sistêmicas, revisões narrativas, diretrizes clínicas e relatos de caso que apresentassem relevância científica para a temática proposta.

Como critérios de exclusão, foram descartados artigos duplicados, estudos disponíveis apenas em forma de resumo, publicações que não abordassem diretamente a relação entre neurotoxoplasmose e infecção pelo HIV, bem como aqueles que não apresentassem dados clínicos ou epidemiológicos relevantes para a discussão.

A busca inicial resultou em 67 publicações potencialmente relevantes. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, bem como a remoção de duplicidades, 32 estudos foram considerados elegíveis e incluídos na análise final.

Após a aplicação dos critérios de seleção, os estudos elegíveis foram submetidos à leitura crítica e análise detalhada para extração das informações relevantes. Os resultados foram organizados de forma descritiva e estruturados em categorias temáticas, incluindo epidemiologia, mecanismos imunopatogênicos, manifestações clínicas, métodos diagnósticos e estratégias terapêuticas. Dessa forma, buscou-se apresentar uma síntese atualizada da literatura, contribu-

indo para a compreensão dos desafios diagnósticos e do manejo clínico da neurotoxoplasmose em pacientes vivendo com HIV.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia e fatores de risco

No Brasil, a toxoplasmose cerebral permanece uma das principais infecções oportunistas do sistema nervoso central em pessoas vivendo com HIV, especialmente em regiões com elevada soroprevalência de *Toxoplasma gondii*. Em nível global, a infecção latente pelo parasita é altamente prevalente, variando conforme fatores geográficos, culturais e socioeconômicos (MONTTOYA & LIESENFELD, 2023).

A neurotoxoplasmose constitui uma das principais infecções oportunistas do sistema nervoso central em indivíduos vivendo com HIV, particularmente na presença de imunossupressão avançada. Assim, a epidemiologia da neurotoxoplasmose está diretamente relacionada à soroprevalência da infecção pelo parasito na população geral (MONTTOYA & LIESENFELD, 2023).

Estima-se que aproximadamente um terço da população mundial tenha sido previamente exposta ao *Toxoplasma gondii*, embora a soroprevalência apresente ampla variação geográfica. Fatores como hábitos alimentares, condições sanitárias, exposição ambiental e fatores socioeconômicos influenciam significativamente essa distribuição (MONTTOYA & LIESENFELD, 2023). Em indivíduos vivendo com HIV, diversos estudos demonstram prevalências ainda mais elevadas de anticorpos contra o parasito. Uma meta-análise envolvendo pacientes com HIV/AIDS demonstrou soroprevalência global aproximada de 46%, significativamente maior do que a observada em populações HIV-negativas (WANG *et al.*, 2017).

De forma semelhante, uma revisão sistemática envolvendo mais de 66 mil indivíduos provenientes de 37 países identificou prevalência média de infecção por *T. gondii* entre 35% e 40% em pessoas vivendo com HIV, evidenciando a ampla disseminação do parasito nesse grupo populacional (DARYANI *et al.*, 2019). Esses dados possuem grande relevância clínica, uma vez que a sorologia positiva para *T. gondii* constitui o principal fator de risco para o desenvolvimento de toxoplasmose cerebral em indivíduos imunossuprimidos.

O grau de imunossupressão representa o determinante clínico mais importante para o desenvolvimento da doença. A maioria dos casos ocorre em pacientes com contagem de linfócitos T CD4 inferior a 100 células/mm³, refletindo comprometimento significativo da imunidade celular responsável pelo controle da infecção latente (MONTTOYA & LIESENFELD, 2023). Embora a doença possa ocorrer em níveis de CD4 entre 100 e 200 células/mm³, o risco aumenta substancialmente quando os valores se encontram abaixo de 100 células/mm³, especialmente na ausência de profilaxia adequada (TÜRK *et al.*, 2019).

Do ponto de vista geográfico, a incidência da neurotoxoplasmose é maior em regiões com elevada prevalência de infecção por *T. gondii*, particularmente na América Latina, África Subsaariana e partes da Ásia. Países latino-americanos apresentam altas taxas de soropositividade para o parasito, o que contribui para maior incidência de toxoplasmose cerebral em pacientes com imunossupressão associada ao HIV (DARYANI *et al.*, 2019; MONTTOYA & LIESENFELD, 2023).

A introdução da terapia antirretroviral combinada (TARV) representou um marco na história natural das infecções oportunistas associadas ao HIV. A recuperação imunológica promovida pela TARV, com aumento progressivo

da contagem de linfócitos CD4, reduziu significativamente a incidência de toxoplasmose cerebral em diversas regiões do mundo (MONTTOYA & LIESENFELD, 2023). Apesar disso, a doença ainda é observada em pacientes com diagnóstico tardio de HIV, baixa adesão ao tratamento antirretroviral ou falha terapêutica, condições que mantêm níveis persistentes de imunossupressão.

Dessa forma, estratégias de rastreamento sorológico para *Toxoplasma gondii*, profilaxia primária em pacientes com CD4 abaixo de 100 células/mm³ e ampliação do acesso ao tratamento antirretroviral permanecem fundamentais para reduzir a carga global da neurotoxoplasmose associada ao HIV.

Ciclo do *Toxoplasma gondii* e imunopatogênese

O ciclo biológico do *Toxoplasma gondii* envolve diferentes formas evolutivas que permitem tanto a disseminação aguda quanto a persistência crônica no hospedeiro. Após a infecção inicial, geralmente adquirida pela ingestão de oocistos presentes em água ou alimentos contaminados ou de cistos teciduais em carnes cruas ou malcozidas, ocorre a liberação de formas infectantes que se diferenciam em taquizoítos, responsáveis pela fase de multiplicação rápida do parasita. Nessa fase, há intensa replicação intracelular e disseminação hematogênica para diversos tecidos, incluindo músculos, retina e sistema nervoso central. Com o estabelecimento da resposta imune do hospedeiro, os taquizoítos diferenciam-se em bradizoítos, formas de replicação lenta organizadas em cistos teciduais de longa duração, capazes de persistir por toda a vida do indivíduo, especialmente em tecidos com menor renovação celular, mantendo uma infecção latente estável (KIM & WEISS, 2020; DIAN *et al.*, 2023).

A reativação desses cistos representa o principal mecanismo fisiopatológico da neurotoxoplasmose em indivíduos imunossuprimidos, nos quais ocorre perda da vigilância imunológica. Nesse processo, os bradizoítos presentes nos cistos teciduais convertem-se novamente em taquizoítos ativos, retomando a replicação intracelular e causando lise celular e inflamação local. No sistema nervoso central, essa replicação resulta na formação de focos de necrose e inflamação, característicos da encefalite toxoplásmica (VIDAL, 2019; DIAN *et al.*, 2023).

A manutenção da latência do parasita depende principalmente da imunidade celular. A resposta imune contra *T. gondii* inicia-se com a ativação da imunidade inata, na qual células dendríticas e macrófagos produzem interleucina-12, estimulando células NK e linfócitos T a produzirem interferon-gama (IFN- γ). Essa citocina desempenha papel central no controle da infecção, promovendo a ativação de macrófagos e induzindo mecanismos microbicidas capazes de limitar a replicação dos taquizoítos e favorecer a manutenção do estado latente do parasita (IHARA, 2024; ESCOBAR-GUEVARA *et al.*, 2023).

No âmbito da resposta imune adaptativa, os linfócitos T CD4⁺ exercem papel fundamental na resposta do tipo Th1, sendo importantes produtores de IFN- γ e atuando na ativação de linfócitos T CD8⁺ citotóxicos, além de contribuir para a manutenção da resposta imunológica antiparasitária. Estudos recentes demonstram que as células T CD4⁺ durante a infecção por *T. gondii* participam não apenas da produção de citocinas pró-inflamatórias, mas também de mecanismos citotóxicos que auxiliam no controle da infecção intracelular (IHARA, 2024; ESCOBAR-GUEVARA *et al.*, 2023).

Na infecção pelo HIV, ocorre depleção progressiva dos linfócitos T CD4⁺, levando à perda

da resposta imune celular efetiva contra *T. gondii*. A redução dessas células compromete a produção de IFN- γ e a ativação de macrófagos, enfraquecendo os mecanismos responsáveis por manter o parasita em estado latente. Como consequência, os cistos teciduais podem se romper e liberar bradizoítos que se diferenciam novamente em taquizoítos, desencadeando replicação parasitária e dano tecidual no sistema nervoso central. A reativação da infecção latente é particularmente frequente em indivíduos com imunossupressão avançada e está associada à redução da resposta celular e da produção de citocinas pró-inflamatórias (WE-SOŁOWSKI *et al.*, 2023; POIAAHIV, 2024).

Portanto, a neurotoxoplasmose em pacientes vivendo com HIV resulta principalmente da reativação de cistos latentes de *T. gondii* no contexto de imunossupressão celular avançada. A perda da função dos linfócitos CD4⁺ e a redução da resposta mediada por IFN- γ comprometem os mecanismos de contenção do parasita, permitindo sua replicação no sistema nervoso central e o desenvolvimento das manifestações clínicas da doença (CUBAS-VEGA *et al.*, 2022; GANDHI, 2026).

Manifestações clínicas

A neurotoxoplasmose constitui a principal causa de lesões expansivas intracranianas em indivíduos vivendo com HIV e imunossupressão avançada, levando ao desenvolvimento de focos inflamatórios e necrose tecidual no parênquima cerebral. A apresentação clínica geralmente é subaguda, com evolução ao longo de dias ou semanas, e depende principalmente da localização e do número de lesões cerebrais (MONTAYA & LIESENFELD, 2023; PORTER & SANDE, 1992).

Entre as manifestações neurológicas mais frequentes da neurotoxoplasmose destacam-se

déficit motor focal, convulsões, cefaleia e alterações cognitivas ou comportamentais. Esses achados refletem o caráter focal da encefalite causada pelo parasito e a resposta inflamatória associada às lesões cerebrais (MONTTOYA & LIESENFELD, 2023; VIDAL, 2019).

O déficit motor focal representa uma das manifestações mais comuns da doença. Esse achado decorre do efeito de massa das lesões inflamatórias e do edema perilesional que acometem áreas motoras do cérebro. Clinicamente, os pacientes podem apresentar hemiparesia, monoparesia ou outros déficits neurológicos localizados, dependendo da região cerebral comprometida. Estudos clínicos indicam que déficits motores ocorrem em aproximadamente 30% a 50% dos casos de toxoplasmose cerebral associada ao HIV, sendo frequentemente acompanhados por alterações de linguagem, distúrbios visuais ou comprometimento de nervos cranianos (PORTER & SANDE, 1992; VIDAL, 2019).

Convulsões também são manifestações frequentes da neurotoxoplasmose e podem representar o primeiro sinal clínico da doença. As crises epiléticas geralmente são focais, mas podem evoluir para generalização secundária, particularmente quando as lesões estão localizadas em regiões corticais. A fisiopatologia das convulsões está relacionada à irritação cortical provocada pelas lesões inflamatórias e pelo edema circundante. Estudos clínicos demonstram que convulsões ocorrem em cerca de 15% a 30% dos pacientes com toxoplasmose cerebral associada ao HIV (VIDAL, 2019; MONTTOYA & LIESENFELD, 2023).

A cefaleia constitui outro sintoma frequente, geralmente descrita como progressiva e persistente. Esse sintoma está relacionado ao aumento da pressão intracraniana causado pelo edema cerebral e pelo efeito de massa das lesões intracerebrais. Em muitos casos, a cefaleia

pode ser acompanhada por náuseas, vômitos ou sinais clínicos de hipertensão intracraniana. Estudos clínicos relatam que a cefaleia está presente em mais da metade dos pacientes diagnosticados com neurotoxoplasmose, sendo frequentemente um dos sintomas iniciais da doença (PORTER & SANDE, 1992; MONTTOYA & LIESENFELD, 2023).

Alterações cognitivas e comportamentais também são observadas em um número significativo de pacientes. Essas manifestações incluem confusão mental, lentificação do pensamento, alterações de memória, mudanças de personalidade e redução do nível de consciência. O comprometimento cognitivo está relacionado tanto à presença de lesões multifocais quanto ao processo inflamatório difuso no sistema nervoso central. Em casos mais graves, especialmente quando o diagnóstico é tardio, pode ocorrer progressão para encefalopatia, estupor ou coma (VIDAL, 2019; MONTTOYA & LIESENFELD, 2023).

De modo geral, a combinação de cefaleia, déficit neurológico focal e convulsões em pacientes vivendo com HIV avançado deve levantar forte suspeita clínica de neurotoxoplasmose, especialmente quando associada à presença de lesões cerebrais múltiplas em exames de neuroimagem. O reconhecimento precoce dessas manifestações clínicas é fundamental para o início rápido da terapia específica, uma vez que o tratamento oportuno está associado à melhora significativa do prognóstico e à redução da mortalidade (MONTTOYA & LIESENFELD, 2023; VIDAL, 2019).

Diagnóstico

A abordagem inicial do diagnóstico da neurotoxoplasmose em pacientes com HIV baseia-se, na maioria das vezes, em critérios presuntivos na prática clínica. Isso ocorre porque a con-

firmação definitiva requer a demonstração direta do parasita em amostras biológicas, seja por meio de biópsia cerebral ou pela detecção de *Toxoplasma gondii* por reação em cadeia da polimerase (PCR) no líquido cefalorraquidiano (LCR). No entanto, a obtenção dessas amostras está associada a maior morbidade e risco ao paciente, especialmente no caso da biópsia cerebral, motivo pelo qual esses procedimentos são frequentemente evitados na avaliação inicial (DIAN *et al.*, 2023).

Dessa forma, o diagnóstico presuntivo é considerado em pacientes com contagem de linfócitos CD4 inferior a 100 células/ μ L que apresentem simultaneamente síndrome clínica compatível, associada à presença de uma ou mais lesões cerebrais típicas em exames de neuroimagem e melhora clínica ou radiológica após 10 a 14 dias de terapia empírica anti-toxoplasmose, ou ainda sorologia positiva para IgG anti-*Toxoplasma gondii* (DIAN *et al.*, 2023).

A sorologia desempenha papel importante na avaliação diagnóstica. Pacientes com HIV que desenvolvem neurotoxoplasmose geralmente apresentam sorologia positiva para imunoglobulina G (IgG) anti-*Toxoplasma gondii*, uma vez que a doença ocorre, na maioria dos casos, por reativação de uma infecção latente previamente adquirida (POIAAHIV, 2024). Por outro lado, embora a ausência de IgG positivo torne o diagnóstico menos provável, ela não o exclui completamente, uma vez que a soronegatividade pode ocorrer pela incapacidade de produção de anticorpos detectáveis em indivíduos gravemente imunossuprimidos, pela utilização de testes sorológicos com menor sensibilidade ou, mais raramente, pela ocorrência de infecção primária (DIAN *et al.*, 2023).

Entre os exames de imagem utilizados na investigação diagnóstica, a ressonância magnética (RNM) é considerada o método mais sensi-

vel para a detecção das lesões cerebrais. Entretanto, devido ao alto custo e menor disponibilidade, seu acesso pode ser limitado em alguns serviços (DIAN *et al.*, 2023). Nesses contextos, a tomografia computadorizada (TC) torna-se uma alternativa amplamente utilizada na avaliação inicial de lesões expansivas intracranianas. Assim, a RNM costuma ser reservada para casos em que a TC apresenta resultados inconclusivos ou negativos, apesar de forte suspeita clínica (VIDAL, 2019; POIAAHIV, 2024).

Os achados radiológicos mais típicos da toxoplasmose cerebral incluem múltiplas lesões com realce em anel associadas a edema circundante. Essas lesões localizam-se mais frequentemente nos gânglios da base, lobo frontal e lobo parietal, enquanto os lobos temporal e occipital, bem como o tronco cerebral e o cerebelo, são menos frequentemente acometidos. Além disso, podem ser identificadas lesões com realce nodular associadas a edema perilesional, bem como lesões sem realce, mas com efeito expansivo. Em situações menos comuns, pode ocorrer edema cerebral isolado, sem lesão focal evidente (VIDAL, 2019).

Entre os sinais de imagem considerados mais específicos para toxoplasmose cerebral estão o sinal do alvo excêntrico e o sinal do alvo concêntrico. O primeiro caracteriza-se por uma lesão com padrão em anel composta por diferentes camadas de intensidade, incluindo um centro com realce, uma zona intermediária hipointensa e uma borda periférica hiperintensa. Já o sinal do alvo concêntrico apresenta-se como múltiplas camadas concêntricas alternadas de hipo e hiperintensidade (DIAN *et al.*, 2023).

O principal diagnóstico diferencial em pacientes com HIV avançado que apresentam lesões cerebrais com realce em anel nos exames de neuroimagem é o linfoma primário do sistema nervoso central. Embora o linfoma também

possa se manifestar com múltiplas lesões, como ocorre na neurotoxoplasmose, é mais frequente a presença de lesão única (POIAAHIV, 2024). Além disso, o linfoma tende a localizar-se preferencialmente na substância branca periventricular, enquanto as lesões da neurotoxoplasmose são mais frequentemente observadas nos gânglios da base e na junção córtico-subcortical. Adicionalmente, o linfoma não costuma apresentar achados neurorradiológicos específicos, como o “sinal do alvo excêntrico” e o “sinal do alvo concêntrico” (RIBAS, 2024). As lesões com realce em anel observadas na tomografia computadorizada ou na ressonância magnética não são específicas, sendo necessário considerar diagnósticos diferenciais, como linfoma primário do sistema nervoso central, tuberculoma e criptococoma, especialmente em pacientes com imunossupressão avançada (MONTROYA & LIESENFELD, 2023; WESOŁOWSKI *et al.*, 2023).

Tratamento

O tratamento da neurotoxoplasmose em pacientes com HIV baseia-se em dois pilares principais: a terapia antimicrobiana direcionada contra o *Toxoplasma gondii* e a terapia antirretroviral (TARV) para a recuperação do sistema imunológico (POIAAHIV, 2024; MONTROYA & LIESENFELD, 2023).

A terapia antimicrobiana específica contra *T. gondii* é composta por duas fases. A primeira é a fase de indução, com duração aproximada de seis semanas, destinada ao tratamento da infecção ativa e ao controle dos sintomas agudos. Após essa etapa, são realizados exames de imagem para avaliar a resposta terapêutica antes do início da fase de manutenção (POIAAHIV, 2024; DIAN *et al.*, 2023).

O início da terapia antirretroviral (TARV) é recomendado após o diagnóstico, geralmente

dentro das primeiras duas semanas de tratamento da neurotoxoplasmose. Entretanto, a recuperação imunológica pode desencadear a síndrome inflamatória de reconstituição imune (IRIS), caracterizada por piora clínica ou radiológica decorrente da resposta inflamatória contra o *Toxoplasma gondii* previamente presente no sistema nervoso central (POIAAHIV, 2024).

A fase de manutenção tem como objetivo prevenir recidivas e utiliza os mesmos medicamentos empregados na indução, porém em doses reduzidas. Deve ser mantida até que haja recuperação imunológica adequada, caracterizada por contagem de linfócitos CD4 superior a 200 células/mm³ e carga viral indetectável por pelo menos seis meses, obtida por meio da terapia antirretroviral (POIAAHIV, 2024; VIDAL, 2021).

O esquema preferencial para o tratamento da neurotoxoplasmose baseia-se na inibição das enzimas di-hidrofolato redutase (DHFR) e diidropteroato sintetase (DHPS) do *Toxoplasma gondii*. Para isso, utiliza-se a associação de pirimetamina, sulfadiazina e leucovorina. A atividade da pirimetamina é potencializada quando combinada com sulfadiazina no tratamento da encefalite toxoplásmica em pacientes com HIV, enquanto a leucovorina é administrada com o objetivo de prevenir a mielossupressão induzida pela pirimetamina (MONTROYA & LIESENFELD, 2023; KONSTANTINOVIC *et al.*, 2019).

Nos casos em que o paciente apresenta alergia às sulfonamidas, a sulfadiazina pode ser substituída pela clindamicina. Em diversos estudos clínicos, não foram observadas diferenças significativas de eficácia entre esses esquemas; entretanto, verificou-se maior taxa de recidiva associada ao uso de clindamicina em comparação à sulfadiazina (KONSTANTINOVIC *et al.*, 2019; DIAN *et al.*, 2023).

Os efeitos colaterais constituem um importante fator limitante para a adesão aos esquemas terapêuticos. A pirimetamina e a sulfadiazina podem causar mielossupressão, *rash* cutâneo, náuseas, vômitos, hepatite, diarreia e insuficiência renal aguda. A clindamicina, por sua vez, pode provocar febre, *rash* cutâneo, náuseas e vômitos (ELSHEIKHA *et al.*, 2020; MONTOYA & LIESENFELD, 2023).

Além dos efeitos adversos, o uso de pirimetamina também é limitado pelo seu alto custo. Por esse motivo, o uso de trimetoprima + sulfametoxazol (TMP-SMX) é frequentemente considerado o tratamento de primeira linha da encefalite toxoplásmica em países em desenvolvimento. Evidências sugerem que o TMP-SMX apresenta eficácia semelhante à combinação pirimetamina + sulfadiazina, podendo inclusive estar associado a menor incidência de efeitos colaterais (DIAN *et al.*, 2023; WESOŁOWSKI *et al.*, 2023).

A maior parte dos pacientes com neurotoxoplasmose não está em uso de TARV no momento do diagnóstico. Nesses casos, recomenda-se iniciar a terapia antirretroviral dentro de duas semanas após o início da fase de indução, geralmente após confirmação de que o paciente está tolerando adequadamente a terapia antimicrobiana. O início precoce da TARV permite melhor controle da progressão da doença e redução da mortalidade associada à neurotoxoplasmose, sendo fundamental para a recuperação imunológica e para o sucesso terapêutico (CUBAS-VEGA *et al.*, 2022; VAN DEUZEN *et al.*, 2026; VIDAL, 2021).

Profilaxia e prevenção

A profilaxia da neurotoxoplasmose em pessoas vivendo com HIV constitui medida essencial na prevenção de complicações neurológicas decorrentes da reativação do *Toxoplasma*

gondii, sobretudo em contextos de imunossupressão avançada. A profilaxia primária está indicada em pacientes com contagem de linfócitos T CD4 inferior a 100 células/mm³ e sorologia IgG positiva para *T. gondii*. Nessa situação, recomenda-se o uso de sulfametoxazol-trimetoprima (800/160 mg) uma vez ao dia, esquema que apresenta eficácia comprovada na prevenção da encefalite toxoplásmica e que também oferece proteção contra outras infecções oportunistas (POIAAHIV, 2024; MONTOYA & LIESENFELD, 2023).

A suspensão da profilaxia primária pode ser considerada quando há recuperação imunológica sustentada, definida por contagem de CD4 superior a 200 células/mm³ por período mínimo de três meses, associada à supressão virológica sob terapia antirretroviral (TARV) eficaz. A reintrodução da profilaxia deve ser realizada caso ocorra nova queda da contagem de CD4 para valores inferiores a 100 células/mm³ (POIAAHIV, 2024; WESOŁOWSKI *et al.*, 2023).

A profilaxia secundária, também denominada terapia de manutenção, está indicada após episódio prévio de neurotoxoplasmose, com o objetivo de prevenir recidiva da doença por reativação do parasito. O esquema recomendado consiste na associação de sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico, com ajuste posológico conforme o peso corporal. Em indivíduos com menos de 60 kg, indica-se sulfadiazina 500 mg quatro vezes ao dia, associada à pirimetamina 25 mg ao dia e ácido folínico 10 mg ao dia. Já em pacientes com peso igual ou superior a 60 kg, recomenda-se sulfadiazina 1000 mg quatro vezes ao dia, associada à pirimetamina 50 mg ao dia e ácido folínico 10 mg ao dia. Essa terapia deve ser mantida até que haja evidência de recuperação imunológica consistente sob TARV (POIAAHIV, 2024; KONSTANTINOVIC *et al.*, 2019).

A suspensão da profilaxia secundária pode ser considerada em pacientes assintomáticos, com resolução clínica e radiológica da lesão cerebral e contagem de CD4 superior a 200 células/mm³ mantida por pelo menos seis meses em uso regular de TARV. No entanto, a profilaxia deve ser reiniciada se houver nova queda da contagem de CD4 abaixo desse limiar (POIAA-HIV, 2024; DIAN *et al.*, 2023).

A adesão à TARV desempenha papel central na prevenção da neurotoxoplasmose, uma vez que a restauração da imunidade celular reduz significativamente o risco de reativação do *T. gondii*. Na era da terapia antirretroviral, observa-se redução expressiva da incidência da doença, sendo sua ocorrência frequentemente associada a diagnóstico tardio, falha terapêutica ou baixa adesão ao tratamento (VAN DEUZEN *et al.*, 2026; VIDAL, 2021). Dessa forma, além da quimioprofilaxia específica, a manutenção da supressão viral e da recuperação imunológica sustentada constitui a principal estratégia preventiva contra a neurotoxoplasmose em pacientes vivendo com HIV (JAVVI *et al.*, 2025; TELLES & VIDAL, 2023).

Prognóstico e desafios atuais

A neurotoxoplasmose permanece uma das principais infecções oportunistas do sistema nervoso central em pessoas vivendo com HIV/AIDS, particularmente em indivíduos com contagem de CD4+ inferior a 100 células/mm³, configurando importante marcador de imunossupressão avançada (VIDAL, 2021; DIAN *et al.*, 2023). Mesmo na era da terapia antirretroviral combinada (cART), a mortalidade hospitalar permanece clinicamente relevante (JAVVI *et al.*, 2025). Em coorte retrospectiva contemporânea, a taxa de mortalidade intrahospitalar foi de aproximadamente 21,05% (JAVVI *et al.*, 2025). Fatores independentemente associados a

óbito incluem rebaixamento do nível de consciência, necessidade de terapia intensiva e baixa contagem de CD4+ ao diagnóstico (TELLES & VIDAL, 2023; JAVVI *et al.*, 2025). Embora a incidência tenha diminuído após ampla implementação da cART, desfechos fatais ainda ocorrem, sobretudo em pacientes com diagnóstico tardio ou apresentação clínica grave (VIDAL, 2021; VAN DEUZEN *et al.*, 2026).

Sequelas neurológicas persistentes são observadas mesmo após resolução do quadro infeccioso agudo (VIDAL, 2019). Déficits cognitivos envolvendo memória, atenção e funções executivas são descritos como manifestações tardias relevantes (VIDAL, 2019; DIAN *et al.*, 2023). Coortes contemporâneas indicam que uma parcela dos sobreviventes evolui com sequelas neurológicas permanentes (VAN DEUZEN *et al.*, 2026). O início precoce da cART não demonstrou aumento de mortalidade, mas foi associado a maior frequência de sequelas neurológicas em seguimento clínico (CUBAS-VEGA *et al.*, 2022), sugerindo possível papel da resposta inflamatória na gênese do dano residual.

O diagnóstico da neurotoxoplasmose permanece predominantemente clínico-radiológico (WESOŁOWSKI *et al.*, 2023). A PCR para *Toxoplasma gondii* no líquido apresenta sensibilidade variável e não exclui a doença quando negativa (ELSHEIKHA *et al.*, 2020). Em países de baixa e média renda, limitações no acesso à ressonância magnética e a métodos moleculares avançados dificultam o diagnóstico precoce (WESOŁOWSKI *et al.*, 2023; DIAN *et al.*, 2023). A sobreposição clínica com outras infecções oportunistas do sistema nervoso central aumenta o risco de atraso terapêutico e dificulta o diagnóstico diferencial (VAN DEUZEN *et al.*, 2026). Barreiras estruturais e escassez de especialistas contribuem para pior prognóstico

nesses contextos (ELSHEIKHA *et al.*, 2020; WESOŁOWSKI *et al.*, 2023).

Os regimes terapêuticos padrão permanecem baseados na combinação de pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico, ou alternativamente trimetoprim-sulfametoxazol (POIAA-HIV, 2023; KONSTANTINOVIC *et al.*, 2019). Evidências contemporâneas indicam que o início precoce da cART não eleva a mortalidade, embora seu impacto sobre sequelas neurológicas ainda esteja em investigação (CUBAS-VEGA *et al.*, 2022). Estratégias futuras incluem o desenvolvimento de fármacos com melhor penetração no sistema nervoso central e abordagens imunomoduladoras voltadas à modulação da resposta inflamatória (DIAN *et al.*, 2023; WESOŁOWSKI *et al.*, 2023). Além disso, a utilização de modelos prognósticos baseados em variáveis clínicas iniciais pode auxiliar na estratificação de risco e na individualização terapêutica (TELLES & VIDAL, 2023).

CONCLUSÃO

A análise da literatura evidencia que a neurotoxoplasmose permanece uma das principais infecções oportunistas do sistema nervoso cen-

tral em pessoas vivendo com HIV, especialmente na presença de imunossupressão avançada. Observa-se que a reativação do *Toxoplasma gondii* está diretamente relacionada à redução da contagem de linfócitos T CD4, sendo responsável por manifestações neurológicas potencialmente graves e por significativa morbimortalidade. Apesar dos avanços nas estratégias de diagnóstico e nas medidas de profilaxia, a doença ainda representa importante desafio clínico, sobretudo em contextos de diagnóstico tardio do HIV ou limitações no acesso aos serviços de saúde.

Nesse sentido, a ampliação das estratégias de rastreamento, o diagnóstico precoce e o manejo adequado das infecções oportunistas tornam-se fundamentais para melhorar o prognóstico desses pacientes. Além disso, a implementação de medidas profiláticas adequadas configura um dos principais pilares na prevenção da reativação da infecção. Contudo, novos estudos são necessários para aprofundar a compreensão dos mecanismos imunopatogênicos envolvidos, bem como para avaliar estratégias terapêuticas mais eficazes, capazes de reduzir sequelas neurológicas e aprimorar o cuidado clínico de indivíduos vivendo com HIV.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CUBAS-VEGA, N. *et al.* Early antiretroviral therapy in AIDS patients presenting with *Toxoplasma gondii* encephalitis is associated with more sequelae but not increased mortality. *Frontiers in Medicine*, v. 9, p. 759091, 2022. doi: 10.3389/fmed.2022.759091.
- DARYANI, A. *et al.* Global status of *Toxoplasma gondii* infection and associated risk factors in people living with HIV: a systematic review. *Parasitology Research*, v. 118, 2019.
- DIAN, S. *et al.* Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients: a review. *Pathogens and Global Health*, v. 117, p. 14, 2023. doi: 10.1080/20477724.2022.2083977.
- ELSHEIKHA, H.M. *et al.* Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management of cerebral toxoplasmosis. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 34, 2020. doi: 10.1128/CMR.00115-19.
- ESCOBAR-GUEVARA, K. *et al.* Immunological mechanisms of resistance and susceptibility to *Toxoplasma gondii* infection in humans. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 13, 2023. doi: 10.3389/fcimb.2023.1183743.
- GANDHI, R.T. *Toxoplasmosis in patients with HIV*. UpToDate, 2024.
- IHARA, F. Immune responses against *Toxoplasma gondii* infection. *International Immunology*, v. 36, p. 199, 2024. doi: 10.1093/intimm/dxae015.
- JAVVI, F. *et al.* Clinical courses and outcomes of cerebral toxoplasmosis in HIV-positive patients in Shiraz, Southern Iran: a retrospective study. *BMC Infectious Diseases*, v. 25, p. 817, 2025. doi: 10.1186/s12879-025-11231-8.
- KIM, K. & WEISS, L.M. *Toxoplasma gondii*. In: WEISS, L.M. & KIM, K. *Toxoplasmosis: a comprehensive clinical guide*. 2. ed. Cham: Springer, 2020. doi: 10.1007/978-3-030-43347-2_2.
- KONSTANTINOVIC, N. *et al.* Treatment of toxoplasmosis: current options and future perspectives. *Food and Water-borne Parasitology*, v. 15, e00036, 2019. doi: 10.1016/j.fawpar.2019.e00036.
- MONTOYA, J.G. & LIESENFELD, O. *Toxoplasmosis*. In: BENNETT, J.E. *et al.* *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 10. ed. Philadelphia: Elsevier, 2023.
- PANEL ON OPPORTUNISTIC INFECTIONS IN ADULTS AND ADOLESCENTS WITH HIV - POIAAHIV. *Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV*. Bethesda: National Institutes of Health, 2023.
- PANEL ON OPPORTUNISTIC INFECTIONS IN ADULTS AND ADOLESCENTS WITH HIV - POIAAHIV. *Toxoplasma gondii* encephalitis. In: *Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV*. Bethesda: NIH, 2024.
- PORTER, S.B. & SANDE, M.A. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *The New England Journal of Medicine*, v. 327, p. 1643, 1992. doi: 10.1056/NEJM199212033272306.
- RIBAS, G.A. *et al.* Primary central nervous system lymphoma: imaging features and differential diagnosis. *The Neuroradiology Journal*, v. 37, p. 705, 2024. doi: 10.1177/19714009241252625.
- TELLES, J.P.M. & VIDAL, J.E. Cerebral toxoplasmosis with neurological co-infection in people living with HIV/AIDS: results of a prospective cohort in São Paulo, Brazil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 81, p. 33, 2023. doi: 10.1055/s-0042-1759758.
- TÜRK, S. *et al.* Difference in *Toxoplasma gondii* seroprevalence rates due to CD4 counts in patients with HIV/AIDS. *Turkish Journal of Parasitology*, v. 43, 2019.
- VAN DEUZEN, C.M. *et al.* Cerebral toxoplasmosis in the twenty-first century. *AIDS*, v. 40, p. 143, 2026. doi: 10.1097/QAD.0000000000004356.
- VIDAL, J.E. HIV-associated cerebral toxoplasmosis revisited: current concepts and controversies. *Frontiers in Microbiology*, v. 10, p. 823, 2019. doi: 10.3389/fmicb.2019.00823.
- VIDAL, J.E. HIV-related cerebral toxoplasmosis: clinical features and neurological outcomes. *Current Opinion in HIV and AIDS*, v. 16, p. 383, 2021. doi: 10.1097/COH.0000000000000703.
- WANG, Z.D. *et al.* Elevated seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in AIDS/HIV patients: a meta-analysis. *Acta Tropica*, v. 176, p. 331, 2017.
- WESOŁOWSKI, R. *et al.* Advances and challenges in diagnostics of toxoplasmosis in HIV-infected patients. *Pathogens*, v. 12, p. 110, 2023. doi: 10.3390/pathogens12010110.