



Escola Superior de Ciências da Saúde  
Coordenação de Cursos de Pós-Graduação Stricto Sensu  
Programa de Pós-Graduação em Saúde da Família  
Mestrado Profissional em Saúde da Família

# **TRATAMENTO DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA EM CRIANÇAS: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

PATRÍCIA DOS SANTOS MASSANARO

**Brasília - DF**

**2022**

Patrícia dos Santos Massanaro

# **TRATAMENTO DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA EM CRIANÇAS: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Saúde da Família da Escola Superior em Ciências da Saúde, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Saúde da Família.

Área de Concentração: Atenção à saúde

Linha de Pesquisa: Pesquisa clínica - interesse da atenção básica

Orientador: Profa. Dra. Ana Maria Costa

Co-orientador: Prof. Dr. Fábio Ferreira

Amorim

Brasília - DF

2022

Ficha catalográfica elaborada automaticamente  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

M414t      Massanaro, Patricia dos Santos  
            Tratamento da toxoplasmose congênita em crianças:  
            uma revisão de escopo. / Patricia dos Santos  
            Massanaro; orientador Ana Maria Costa; coorientador  
            Fábio Ferreira Amorim. -- Brasília, 2022.  
            133 p.

            Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação  
            em Saúde da Família) -- Coordenação de Pós-Graduação e  
            Extensão, Escola Superior de Ciências da Saúde,  
            2022.

            1. Toxoplasmose congênita. 2. Atenção Primária à  
            Saúde. 3. Sulfonamidas. 4. Pirimetamina. 5.  
            Leucovorina. I. Costa, Ana Maria, orient. II.  
            Amorim, Fábio Ferreira, coorient. III. Título.

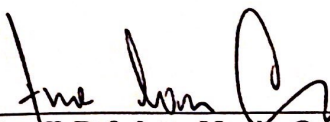
## TERMO DE APROVAÇÃO

**PATRÍCIA DOS SANTOS MASSANARO**

**Tratamento da toxoplasmose congênita em crianças: uma revisão de escopo**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Saúde da Família (ProfSaúde)**, pelo programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde da Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS).

Aprovada em: 29/11/2022



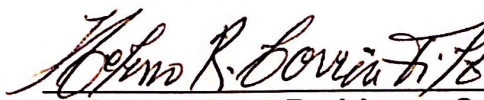
**Prof.ª Dr.ª Ana Maria Costa**

Mestrado Profissional em Saúde da Família  
Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS)  
Orientadora



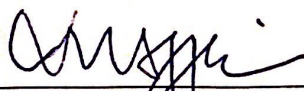
**Prof. Dr. Fabio Ferreira Amorim**

Mestrado Profissional em Saúde da Família  
Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS)  
Coorientador



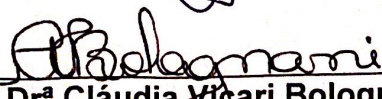
**Prof. Dr. Heleno Rodrigues Corrêa Filho**

Mestrado Profissional em Saúde da Família  
Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS)  
Examinador Interno



**Prof. Dr. Armando Martinho Bardou Raggio**

Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)  
Examinador Externo



**Prof.ª Dr.ª Cláudia Vicari Bolognani**

Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS)  
Suplente

Dedico essa dissertação ao Sistema Único de Saúde (SUS), para que de alguma forma ela possa contribuir com a melhoria da assistência prestada as gestantes e as crianças com toxoplasmose congênita, melhorando o tratamento dos que já tiverem contraído a doença e que ajude a reduzir o número de novos casos dessa doença infecciosa que gera tanto impacto na vida dos que a contraem e no sistema de saúde.

Dedico também com muito carinho ao meu pai Laercio e padrinho Edson (*in memoriam*).

## AGRADECIMENTOS

Sem dúvidas a realização e conquista desse mestrado é algo mais coletivo do que individual e agora me cabe a grata, mas arriscada tarefa de agradecer aqueles que estiveram ao meu lado na trajetória dessa empreitada.

Cora Coralina, minha conterrânea, poetiza nascida em Goiás, já dizia que: "O que vale na vida não é *o ponto de partida e sim a caminhada. Caminhando e semeando, no fim terás o que colher.*" Nessa caminhada da construção dessa pesquisa contei com alguns apoios que foram fundamentais, a exemplo do meu companheiro de vida e militância, Danilo, amor da minha vida, me apoiando em vários projetos dentro da universidade, na luta por uma educação médica mais qualificada e emancipadora, assim como na construção de uma sociedade mais justa e igualitária e me ajudando em inúmeras revisões dessa dissertação. Minha família na figura de minha mãe Maria do Carmo, minha madrinha Heloiza, minha irmã Vanessa, meu irmão Laercio, minha sogra Rosângela, meu sogro Laerte, minha cunhada Daniele e meu cunhado Lucas que compreenderam as minhas ausências decorrentes dos estudos e escritas da pesquisa. Alguns amigos que foram essenciais na escolha por ingressar em um programa de mestrado e no amadurecimento desse tema que teve tantas oscilações desde o início, entre os quais gostaria de citar Marília, Sarah, João Gabriel e Deyne. Assim como Erika e Paulo, que muito me apoiaram nas diversas idas e vindas desse processo, sempre como fonte de inspiração para o exercício da medicina de família e comunidade e, mais do que isso, como fonte de inspiração pessoal.

Um outro ponto muito importante e definidor da escrita desse trabalho e do meu amadurecimento, enquanto médica e pessoa, está no contato com os mestres. Poderia elencar o nome de todas e todos que de alguma forma contribuíram ou ainda contribuem com minha formação, mas destacarei dois nomes decisivos na inspiração desse trabalho. A primeira, minha orientadora professora Ana Costa, que muito me ensina sobre a vida, feminismo e a militância. Uma mulher que me inspirou com seus conhecimentos e sua luta pelo direito a saúde. Ela, que com todo afeto e paciência, aceitou me orientar e teve compreensão com essa mestranda excessivamente indisciplinada. Junto a ela

agradeço aos ensinamentos do professor Fábio Amorim, um grande pesquisador, que muito me apoiou ao longo de toda essa tortuosa caminhada acadêmica e que de forma freiriana me ensinou a buscar o conhecimento, pois segundo Paulo Freire: *"Ensinar não é transferir conhecimento, mas criar as possibilidades para a sua própria produção ou a sua construção"*.

Agradeço imensamente a equipe do Laboratório de Saúde Baseada em Evidências da ESCS na figura dos professores Fábio Amorim, Cláudia Vicari, Claudia Klaw e Aline, que participaram da elaboração do Parecer Técnico Científico para o tratamento da toxoplasmose congênita.

Por fim, agradeço aos professores Heleno Correa, Cláudia Vicari e Armando Raggio, pela disponibilidade de contribuir como membros da banca examinadora.

*"Há pessoas que nos falam e nem as escutamos, há pessoas que nos ferem e nem cicatrizes deixam, mas há pessoas que simplesmente aparecem em nossas vidas e nos marcam para sempre."*

Cecília Meireles



## RESUMO

**Referência:** Tratamento da toxoplasmose congênita em crianças: uma revisão de escopo.

**Introdução:** A toxoplasmose congênita é uma parasitose de relevância mundial, responsável por sequelas potencialmente graves. A frequência de complicações relacionadas à doença é maior em países do hemisfério sul decorrentes de menor índice de tratamento durante o pré-natal e à presença de cepas mais virulentas. **Objetivo:** O presente estudo tem objetivo de promover revisão de escopo acerca das opções de tratamento da toxoplasmose congênita. **Método:** O desenho metodológico usado foi uma revisão de escopo em busca de respostas para a pergunta elaborada “Quais são as possibilidades de tratamentos existentes para toxoplasmose congênita?”. Foram realizadas buscas em oito bases de dados no mês de outubro de 2021. **Resultados:** A busca encontrou 2488 estudos, dos quais cinco foram selecionados e analisados nessa revisão. Os textos foram caracterizados por número de participantes e duração do estudo; intervenção proposta, desfechos esperados e resultados descritos. Ademais, constitui produto dessa dissertação o Parecer Técnico Científico (PTC) que avaliou o esquema Sulfadoxina associada à pirimetamina (sulfadoxina/pirimetamina) versus sulfadiazina associada à pirimetamina (sulfadiazina/pirimetamina) para o tratamento de crianças com toxoplasmose congênita. **Conclusões:** A partir da análise do material selecionado é possível concluir que 1) Embora não haja proposta consensual para o tratamento da toxoplasmose congênita, a associação de sulfonamida e pirimetamina é protetora de complicações e sequelas pela doenças; 2) A sulfadoxina não parece ser superior à sulfadiazina como alternativa à sulfonamida de escolha e ainda que 3) É urgente a necessidade de direcionar esforços para a ampliação da produção científica em busca de evidências que embasem a proposição de formas de tratamento para a toxoplasmose congênita. Além disso, a Atenção Básica à Saúde no Brasil é o locus estratégico para fortalecimento das ações de saúde necessárias ao enfrentamento da toxoplasmose congênita.

**Palavras-chave:** Toxoplasmose congênita; Atenção Primária à Saúde; Sulfonamidas; Pirimetamina; Leucovorina.

## ABSTRACT

**Title:** Treatment of congenital toxoplasmosis in children: a scope review.

**Introduction:** Congenital toxoplasmosis is a parasitosis of worldwide relevance, responsible for potentially severe sequelae. The frequency of disease-related complications is higher in southern hemisphere countries due to lower rates of treatment during prenatal care and the presence of more virulent strains.

**Objective:** The purpose of this study is to promote a scoping review about treatment options for congenital toxoplasmosis. **Method:** The methodological design used was a scoping review in search of answers to the elaborated question: "What are the possible treatments for congenital toxoplasmosis?" We searched eight databases in October 2021. **Results:** The search found 2488 studies, of which five were selected and analyzed in this review. The texts were characterized by the number of participants and length of the study; intervention, expected outcomes and main results. Moreover, the product of this dissertation is the Health Technology Assessment (HTA) that evaluated the sulphadoxine associated with pyrimethamine regimen (sulphadoxine/ pyrimethamine) versus sulfadiazine associated pyrimethamine (sulfadiazine/ pyrimethamine) to treat children with congenital toxoplasmosis. **Conclusions:** From the analysis of the selected material, it is possible to conclude that 1) Although there is no consensual proposal for the treatment of congenital toxoplasmosis, the association of sulfonamide and pyrimethamine is protective of complications and sequelae due to the disease; 2) That sulfadoxine does not seem to be superior to sulfadiazine as an alternative to the sulfonamide first choice and 3) There is an urgent need to direct efforts to expand search for evidences to underlay the proposition of forms to treat congenital toxoplasmosis treatment. In addition, Primary Health Care in Brazil is the strategic locus to booster the health actions necessary to face congenital toxoplasmosis.

**Key words:** Congenital Toxoplasmosis; Primary Health Care; Sulfonamides; Pyrimethamines; Leucovorin

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ciclo de vida de *T. gondii*. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis (ROBERT-GANGNEUX & DARDÉC, 2012)

Figura 2: Fontes de infecção por *T. gondii* em humanos. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis (ROBERT-GANGNEUX & DARDÉC, 2012)

Figura 3: Cinética da resposta dos anticorpos (Ab). Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis (ROBERT-GANGNEUX & DARDÉC, 2012)

Figura 4: Fluxograma de Seleção dos Artigos

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Estratégias de busca nas bases de dados consultadas.

## LISTA DE SIGLAS

AB: Atenção Básica

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATS: Avaliação de Tecnologias em Saúde

BERA: Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

DGITIS: Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

DNA: Ácido desoxirribonucleico

ECRs: Ensaio clínico randomizado

ESF: Estratégia de Saúde da Família

EUA: Estados Unidos das Américas

HIV: Vírus da imunodeficiência humana

IFA: Ingrediente Farmacêutico Ativo

IgA: Imunoglobulina A

IgG: Imunoglobulina G

IgM: Imunoglobulina M

LCR: Líquido cefalorraquidiano

LILACS: Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MBE: Medicina Baseada em Evidências

MS: Ministério da Saúde

OMS: Organização Mundial de Saúde

OPAS: Organização Panamericana de Saúde

PABA: Ácido p-aminobenzoico

PCC: População, Conceito e Contexto

PCR: Reação em Cadeia da Polimerase

RAS: Redes de Atenção à Saúde

RN: Recém-nascido

RNA: Ácido ribonucleico

SBP: Sociedade Brasileira de pediatria

SCTIE: Secretária de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

SUS: Sistema Único de Saúde

## SUMÁRIO

1.	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	12
2.	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	17
2.1	Definição de toxoplasmose.....	17
2.2	Estágios de desenvolvimento do toxoplasma.....	18
2.3	Ciclo de vida.....	19
2.4	Epidemiologia.....	21
2.5	Fisiopatologia.....	23
2.6	Transmissão de toxoplasmos congênita.....	24
2.7	Quadro clínico.....	25
2.8	Diagnóstico.....	26
2.9	Tratamento da toxoplasmose na gestante.....	30
2.10	Tratamento da toxoplasmose congênita.....	31
3.	<b>OBJETIVOS</b> .....	39
3.1	Objetivo geral.....	39
3.2	Objetivos específicos.....	39
4.	<b>METODOLOGIA</b> .....	40
4.1	Pergunta da pesquisa.....	41
4.2	Busca por evidências.....	41
4.3	Seleção de estudos.....	45
5.	<b>RESULTADOS</b> .....	48
5.1	Artigo: Tratamento da toxoplasmose congênita em crianças: uma revisão de escopo.....	49
6.	<b>CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES</b> .....	71
7.	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	73
8.	<b>ANEXOS</b> .....	81
8.1	Anexo I: Parecer Técnico Científico.....	81

## 1. INTRODUÇÃO

A conquista do direito à saúde, consignada na Constituição Federal (BRASIL, 1988), impôs ao Estado brasileiro, entre outros, o desafio de estruturar o Sistema Único de Saúde (SUS) com atenção universal e integral a toda a população brasileira. A Atenção Básica (AB) assumiu um papel central neste Sistema. Ao tornar a AB orientadora da operacionalização e funcionamento das redes de atenção à saúde (RAS) torna-se a principal estratégia de reorientação do modelo assistencial e ampliação do acesso aos serviços de saúde no Brasil, desde a criação do SUS (PINTO & GIOVANELLA, 2018).

A Estratégia de Saúde da Família (ESF), modelo técnico-assistencial prioritário para a implantação da AB no Brasil (BRASIL 2012, 2017), estrutura-se a partir de equipes multiprofissionais com atuação em base territorial, com responsabilidade sanitária individual e coletiva por um território definido (adstrito) e pela população (adscrita) que nele reside. É o primeiro ponto de contato e recurso de saúde das pessoas e famílias com o SUS e, a partir desse contato deve ser construído o vínculo que garantirá o início de um processo contínuo de atenção em uma rede integral e regionalizada de serviços, ordenado pela AB (BRASIL, 2018a).

O papel de ordenadora da RAS e a ampliação progressiva da carteira de serviços da AB requer das equipes ações de alta resolutividade, que demandam formação e qualificação permanentes e a utilização de padrões e protocolos assistenciais atualizados. Diante da necessidade de prover ações e serviços de qualidade, resolutivos e custo-efetivos, a AB se serve de diversos recursos da epidemiologia clínica, assumindo também um papel no sentido de orientar a incorporação de tecnologias ou a definição de protocolos fundamentados na medicina baseada em evidências (MBE).

Assim, a avaliação de tecnologias em saúde tem se tornado prática relevante para orientar a tomada de decisão relacionada ao cuidado individual, familiar e coletivo, e também à gestão em saúde, especialmente em um contexto de produção crescente de novas tecnologias frente à persistência de velhos e surgimento de novos desafios para a saúde pública.

Entende-se por Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) o estudo e avaliação sistemática das propriedades, efeitos e/ou impactos da tecnologia em saúde. Seu principal objetivo é gerar informação para a tomada de decisão, para incentivar a adoção de tecnologias custo-efetivas e prevenir a adoção de tecnologias de valor questionável ao sistema de saúde (OMS, 2022). Para isso, a ATS fornece informações sobre os riscos, benefícios e custos de novas tecnologias e das que já estão sendo utilizadas. Trata-se de um campo multidisciplinar que utiliza evidências de revisões sistemáticas, avaliações econômicas, pesquisas clínicas e avaliação de programas e serviços para orientar decisões na saúde individual e coletiva (TOMA et al., 2017).

A ATS surgiu no contexto de expansão dos sistemas de saúde no pós-guerra, enquanto política de bem-estar social nos países desenvolvidos e de intensos processos de desenvolvimento científico e tecnológico na área da saúde, atrelados ao crescimento do setor econômico voltado para a produção de bens e serviços destinados a esse mercado (NOVAES e SOÁREZ, 2020). Esse contexto levou ao desenvolvimento de estratégias e políticas que buscavam ordenar a incorporação de tecnologias e serviços nos sistemas de saúde, com o objetivo de garantir segurança, eficácia e efetividade para os pacientes, especialmente nos países desenvolvidos, em particular naqueles em que se desenvolveram sistemas universais de saúde (idem).

A prática da MBE consiste no uso consciente, explícito e judicioso das melhores evidências atuais disponíveis para a tomada de decisões acerca do cuidado com os pacientes (EBMWG, 1992). Não exclui a experiência e o conhecimento clínicos, mas preconiza que eles se associem a evidências baseadas em investigações clínicas que forneçam medidas de benefícios, riscos e custos (STRAUS et al., 2018).

Segundo Novaes & Soárez (2020), a ATS e a MBE apresentam proximidades tanto com o campo da pesquisa quanto da atuação política, sendo o desenvolvimento de protocolos clínicos para os serviços e sistemas de saúde, um exemplo dessa aproximação. Apesar da ATS originar-se e concentrar sua atuação na gestão dos sistemas de saúde e a MBE na qualidade da prática médica, ambas possuem o conhecimento científico biomédico como fundamento



para sua legitimidade. Com vistas a alargar esse núcleo de conhecimento, a prática de ATS tem procurado ampliar a participação social e incorporar considerações de natureza ética, cultural e social (GARRIDO et al., 2008 e BRASIL, 2009).

Para os países em desenvolvimento, o surgimento contínuo de inovações tecnológicas no norte global representa uma dupla sobrecarga. Além do desafio apresentado acima, a circulação dinâmica de informação técnico-científica que se observa atualmente e a ação de conglomerados do complexo médico-industrial criam uma demanda local pela inovação por parte de profissionais de saúde, mídia e setores segmentados da população, que pressiona ainda mais o sistema de saúde (BRASIL, 2009).

Apesar disso, diversos desafios em saúde pública permanecem tensionando os sistemas de saúde dos países periféricos, em especial condições transmissíveis, sobretudo aquelas relacionadas a doenças negligenciadas, que apesar de apresentarem altas prevalências nesses países não despertam interesses das grandes farmacêuticas para o desenvolvimento de novas tecnologias em saúde. Muitas dessas doenças, apesar de não disporem de novos medicamentos ou insumos recentes, carecem de avaliação das tecnologias já disponíveis para orientarem os gestores na priorização de ações para seu enfrentamento, assim como para qualificar as ações de cuidado nas redes de atenção. Entre essas doenças, podemos apontar a toxoplasmose, que no Brasil possui uma das mais altas incidências mundiais descritas na literatura (BRASIL, 2018b).

A toxoplasmose é uma doença que na maioria dos pacientes é assintomática e ocorre em todo mundo, acredita-se que aproximadamente 25 a 30% da população mundial esteja infectada por *Toxoplasma gondii* (ROBERT-GANGNEUX & DARDÉC, 2012). Sua forma mais preocupante é a toxoplasmose congênita, na qual a transmissão materno-fetal pode causar formas graves da doença no concepto. Estima-se que nasça 1 a 10 crianças infectadas pelo *T. gondii* para cada 10.000 nascidos-vivos em todo mundo. Também se constata uma maior frequência de complicações pela toxoplasmose congênita em países

do hemisfério sul, devido ao menor índice de tratamento durante o pré-natal e a presença de cepas mais virulentas (BRASIL, 2018b; MALDONADO et al. 2017).

Atualmente, o Ministério da Saúde recomenda o rastreamento universal para toxoplasmose na gravidez através de triagem sorológica, especialmente em localidades onde a prevalência é elevada, com o objetivo de identificar gestantes susceptíveis, que serão acompanhadas durante o pré-natal. Esse acompanhamento objetiva prevenir a infecção aguda através de medidas de prevenção primária. Por outro lado, a detecção precoce pretende prevenir a transmissão fetal e proporcionar o tratamento, caso haja transmissão intrauterina (BRASIL, 2018b). Dessa forma, o estudo sorológico deve ser realizado precocemente, ou seja, a sorologia deve ser feita na primeira consulta de pré-natal ou, pelo menos, ainda no primeiro trimestre. Nesse contexto, as equipes de atenção básica cumprem um papel central na identificação, vigilância, início do tratamento e coordenação do cuidado das mulheres gestantes junto às equipes de pré-natal de alto risco nos serviços de referência da RAS.

Em relação aos recém-nascidos com toxoplasmose congênita, aproximadamente 85% não apresentam sinais clínicos evidentes ao nascimento, mas uma avaliação minuciosa pode revelar alterações como restrição do crescimento intrauterino, prematuridade, anormalidades líquóricas e cicatrizes de retinocoroidite. Nos casos em que as manifestações clínicas estão presentes, essas podem ser identificadas no período neonatal ou ao longo dos primeiros meses de vida, tendo casos em que as sequelas da doença apenas serão encontradas na adolescência ou na vida adulta (BRASIL, 2018b). Estas situações e riscos reforçam a relevância da atenção básica no diagnóstico, manejo e coordenação do cuidado de indivíduos com toxoplasmose congênita.

Atualmente, o Ministério da Saúde recomenda que o tratamento da toxoplasmose congênita seja realizado com a associação de Pirimetamina 1 mg/kg/dia em uma dose diária, via oral, diariamente por 6 meses e, após, 3 vezes por semana, completando 1 ano; Sulfadiazina 100 mg/kg/dia divididos em 2 doses de 12/12 horas e Ácido fólico 10 mg em uma dose via oral, 3 vezes por semana. O uso de prednisolona ou prednisona está indicado nos casos em que

há retinocoroidite ativa com risco de dano visual, ou proteinorraquia  $\geq 1$  g/dL (BRASIL, 2018b).

A aquisição dos medicamentos sulfadiazina e pirimetamina são de responsabilidade do Ministério da Saúde desde 2017, quando foram incluídos no componente estratégico da assistência farmacêutica. No entanto, desde 2019, o Brasil enfrenta dificuldades no abastecimento de sulfadiazina, comprometendo o acesso ao tratamento adequado de pacientes com toxoplasmose congênita. Atualmente, o país possui apenas um laboratório com registro aprovado para produção do medicamento, que enfrenta dificuldades na negociação de preço e na obtenção do ingrediente farmacêutico ativo (IFA) comprometendo a produção e o abastecimento da rede de atenção à saúde (NETO, NUNES E VILLA, 2021).

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 DEFINIÇÃO

A toxoplasmose é uma infecção muito comum, mas a manifestação clínica da doença é rara. Sua distribuição geográfica é mundial, sendo uma das zoonoses mais difundidas mundialmente (OPAS, 2003). É uma infecção causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, um protozoário intracelular obrigatório, que tem como hospedeiro definitivo o gato e intermediário o homem e outros mamíferos. O *T. gondii* foi descrito no início do século XIX por Splendore em um coelho de laboratório e por Nicolle e Manceaux em um roedor africano, que estava sendo utilizado na pesquisa de leishmaniose no Instituto Pasteur, mas só depois de 60 anos que se descobriu como eles poderiam ter se infectado (FRENKEL E BERMUDEZ, 2020). Em humanos a principal causa de toxoplasmose é através do consumo de carne contaminada sem processamento térmico adequado (OPAS, 2003). A toxoplasmose é considerada congênita quando resulta da transferência transplacentária do *T. gondii* para o concepto, decorrente de infecção primária da mãe durante a gestação ou próxima à concepção ou mesmo reativação de infecção prévia em mães imunocomprometidas. Também pode ocorrer em decorrência de reinfecção de uma gestante anteriormente imune por uma nova cepa devido à ingestão de alimentos onde amostras mais virulentas são predominantes (SBP, 2020). O primeiro relato de toxoplasmose congênita foi feito em 1938 por Wolf e Cowan que verificaram, que o protozoário *Toxoplasma gondii* era o causador da encefalite em um recém-nascido (PEYRON 2009).

O *Toxoplasma gondii* é o único membro conhecido do gênero, sendo subdividido em três linhagens clonais como tipo I, tipo II e tipo III. Sua distribuição varia de acordo com os contextos epidemiológicos e geográficos. No Brasil é mais comum o tipo I em pacientes com toxoplasmose ocular e cerebral, assim como nos pacientes imunodeprimidos como naqueles com infecção por HIV. Já no hemisfério norte é mais comum infecções causadas pelo tipo II. O protozoário *T. gondii* possui três estágios de desenvolvimento, sendo que todas elas são capazes de realizar infecção em seus hospedeiros, são eles: taquizoítos,

bradizoítos e esporozoítos (FRENKEL E BERMUDEZ, 2020; MALDONADO et al. 2017).

## **2.2 ESTÁGIOS DE DESENVOLVIMENTO DO TOXOPLASMA**

Os taquizoítos são também chamados de trofozoítos e formas proliferativas, presentes na infecção aguda ou na reagudização devido a sua rápida multiplicação. Eles podem se desenvolver em quase todas as células e tecidos de mamíferos e aves. São capazes de atravessar a placenta e infectar o feto e causar a toxoplasmose congênita. Muitas vezes a sua reprodução pode destruir a célula hospedeira, sendo que a produção de lesões ou não depende da capacidade de autorregeneração das células. Elas também são muito instáveis aos fatores externos. Essa é uma fase importante para o tratamento da doença, pois é nela que os medicamentos agem e inibem o crescimento do parasita, enquanto que na fase cística ou bradizoita eles não conseguem agir. (FRENKEL E BERMUDEZ, 2020; BRASIL, 2018b; MALDONADO et al. 2017; BAQUERO- ARTIGAO, 2013).

Bradizoítos ou forma cística estão presentes na fase de infecção crônica, devido a sua multiplicação lenta ou de repouso. Eles se encontram nos tecidos dos seres humanos e de todos os animais infectados pelo protozoário e são formados por uma cápsula, provavelmente composta de uma glicoproteína que isola os bradizoítos da ação dos mecanismos imunológicos do hospedeiro. Assim os cistos persistem durante meses e anos, frequentemente durante toda a vida do hospedeiro. Eles também resistem à digestão péptica e trípica, o que está de acordo com sua transmissão pela via oral (FRENKEL E BERMUDEZ, 2020; BRASIL, 2018b).

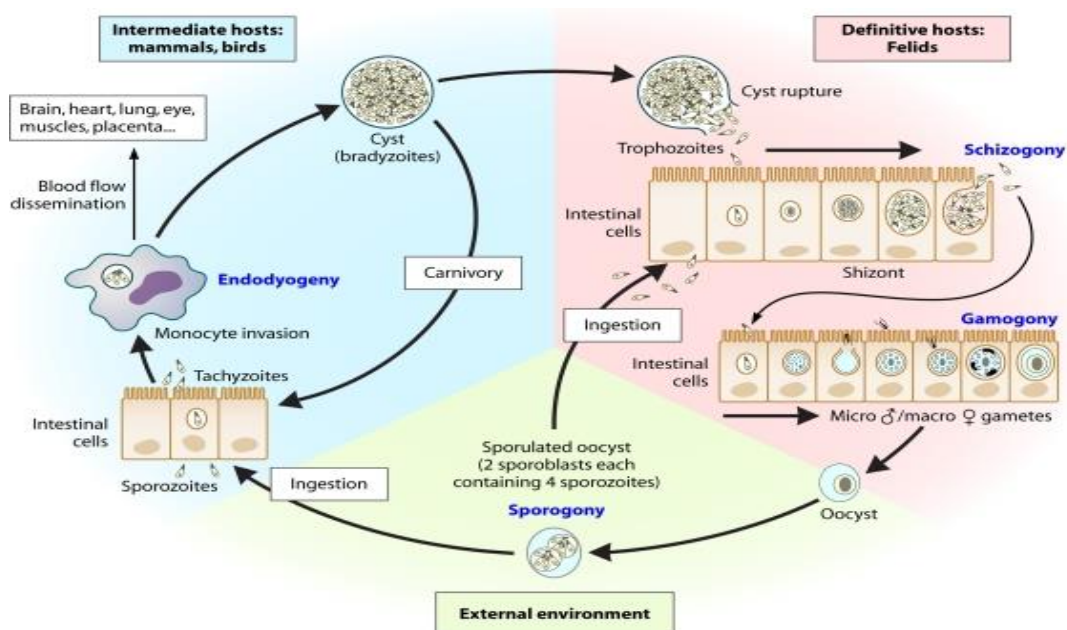
Esporozoítos que se encontram dentro dos oocistos (formados exclusivamente no intestino dos felinos, seu hospedeiro definitivo), então são liberados nas fezes desses animais. Através da via oral são muito infecciosos para muitas aves, mamíferos e especialmente para os seres humanos. Quando eles infectam diretamente os felinos levam aproximadamente três semanas para serem liberados (FRENKEL E BERMUDEZ, 2020; OPAS, 2003). A forma de oocisto é a forma de resistência do parasita no meio ambiente e podem resistir no solo ou em fontes de água doce ou salinizada por mais de um ano, eles

sobrevivem ao congelamento a  $-10^{\circ}\text{C}$  por 106 dias e ao aquecimento a  $35^{\circ}\text{C}$  por 32 dias e  $40^{\circ}\text{C}$  por 9 dias. No entanto eles não resistem de 1 a 2 minutos de aquecimento a  $55^{\circ}\text{C}$ , condição facilmente obtida ao cozinhar vegetais. Já na água os oocistos podem permanecer viáveis por longos períodos e resistir a baixas temperaturas de congelamento da água (ROBERT-GANGNEUX & DARDÉC, 2012).

### **2.3 CICLO DE VIDA**

A toxoplasmose é uma doença que possui dois hospedeiros: o hospedeiro definitivo ou completo que são os felinos, aonde ocorre a reprodução sexuada (gametócitos macho e fêmea e oocistos) e também apresentam o ciclo extraintestinal ou tecidual; e o hospedeiro intermediário ou incompleto compostos pelos homens e outros mamíferos, não felinos, e pássaros, nos quais ocorre apenas o ciclo tecidual extraintestinal.

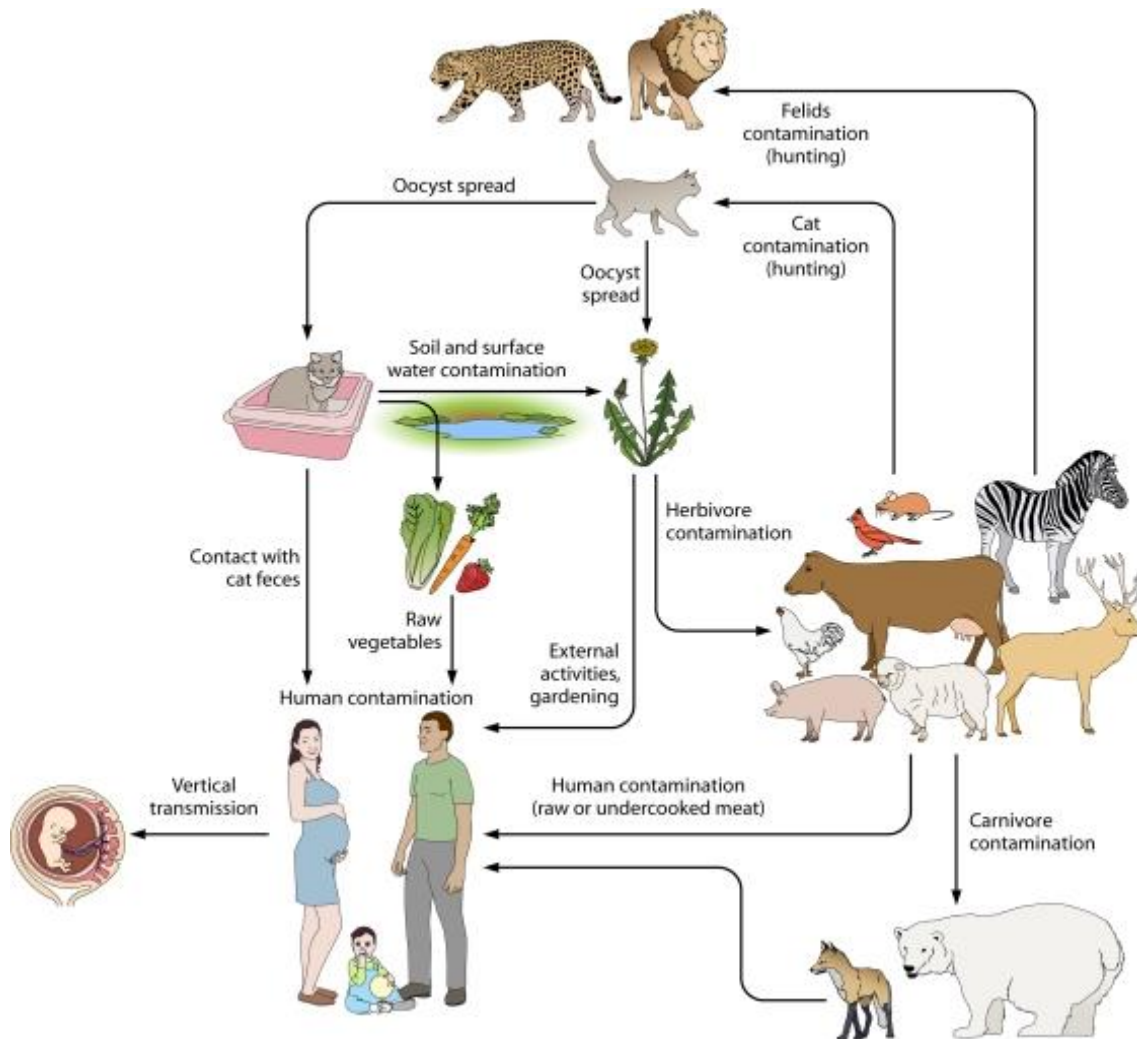
Os gatos podem ter períodos diferentes de incubação que antecedem o aparecimento de oocistos. Após a ingestão dos bradizoítos (cistos), o período de incubação estende-se de 3 a 6 dias. Após a ingestão de camundongos com infecção aguda, onde usualmente estão presentes uns poucos cistos, o período de incubação habitualmente é de 4 a 6 dias. Entretanto, quando se subnucula durante infecções agudas muito precoces, onde só os taquizoítos estão presentes, o período de incubação é de 20 a 40 dias, o mesmo que após a ingestão de esporozoítos contidos em oocistos. Somente o ciclo endógeno em gatos que se segue à ingestão de cistos tem sido descrito com detalhes. Os camundongos representam hospedeiros intermediários ou incompletos, nos quais somente o ciclo tecidual extraintestinal do toxoplasma é encontrado. Nos felinos, esse ciclo extraintestinal ocorre juntamente com o ciclo intraepitelial. Infecção congênita tem sido observada no homem e em muitos animais, no curso da infecção aguda, e, em uns poucos animais, também durante a infecção crônica (FRENKEL E BERMUDEZ, 2020).



**Figura 1:** Ciclo de vida de *T. gondii*. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis (ROBERT-GANGNEUX & DARDÉC, 2012)

Os gatos eliminam nas fezes oocistos, que só se tornam infectantes para os mamíferos e para os pássaros em 1 a 3 dias na presença de oxigênio e em temperaturas entre 20 e 30°C. Muitos animais desenvolvem infecções crônicas com bradizoítos em cistos (FRENKEL E BERMUDEZ, 2020). Após a infecção aguda, o parasito persiste por toda a vida do hospedeiro sob a forma de cistos teciduais podendo ocasionar ou não repercussões clínicas em pessoas imunocompetentes (BRASIL, 2014).

A diversidade genética do parasito associada à proteção insuficiente do indivíduo infectado com uma cepa contra o total das cepas circulantes na natureza, torna possível a reinfecção em indivíduos imunocompetentes. Esse evento parece incomum até o momento, mas tem sido registrado na literatura médica e pode ter consequências graves em gestantes comprovadamente infectadas antes da concepção. Este fato traz novos desafios à prevenção da toxoplasmose em gestantes e amplia para todas, independentemente de serem suscetíveis ou infectadas previamente à gestação, os cuidados de prevenção primária (BRASIL, 2018b).



**Figura 2:** Fontes de infecção por *T. gondii* em humanos. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis (ROBERT-GANGNEUX & DARDÉC, 2012)

## 2.4 EPIDEMIOLOGIA

A toxoplasmose é uma doença que na maioria dos pacientes é assintomática e ocorre em todo mundo, acredita-se que aproximadamente 25 a 30% da população mundial esteja infectada por toxoplasma. Na América Latina e em países da África tropical foram descritas incidências que estão entre as mais altas na literatura e apresenta uma prevalência de anticorpos variando de 50 a 80% (ROBERT-GANGNEUX & DARDÉC, 2012). Estima-se que nasça 1 a 10 crianças infectadas pelo *T. gondii* para cada 10.000 nascidos-vivos em todo mundo. Também se percebe uma maior frequência de complicações pela toxoplasmose congênita em países do hemisfério sul, devido ao menor índice de tratamento durante o pré-natal e a presença de cepas mais virulentas (BRASIL,



2018b; MALDONADO et al. 2017). Alguns estudos já mostram que as sequelas oculares das crianças com toxoplasmose congênita no Brasil são mais agressivas que na Europa chegando a 5 vezes mais risco de desenvolvimento de cegueira, que no Brasil uma das principais causas é a retinocoroidite toxoplasmática (GILBERT et al 2008).

O índice de infecção na população está relacionado aos hábitos alimentares, hábitos higiênicos, população e contato com gatos e climas quentes. A prevalência da infecção varia de região para região sendo mais comum em países tropicais. O ser humano pode ser infectado pelo toxoplasma principalmente pela ingestão de cistos teciduais, presentes em carne animal crua ou malpassada, ou de cistos presentes em mãos, oocistos presentes em alimentos como frutas e verduras cruas e água contaminados por fezes de gatos infectados. Transfusões de sangue, transplante de órgãos contaminados e acidentes com material biológico são formas mais raras de transmissão (BRASIL, 2014; MONTOYA et al 2004).

O gato tem uma importância essencial na compreensão da epidemiologia da doença e também na desmitificação de que ele está sempre transmitindo a doença. Eles liberam milhares de oocistos durante a sua primoinfecção e em solo úmido podem persistir por meses e até mais de 1 ano, portanto aquele solo contaminado poderá infectar muitos animais e seres humanos. Diferente de quando há a ingestão de um animal infectado, somente um ou poucos carnívoros são infectados e tudo ocorre em curto período de tempo. Outro animal importante no contexto da infecção é o cachorro que tem o costume de ingerir e se envolver em fezes de gatos e então levar oocistos presentes nessas fezes e acabarem contaminando especialmente as crianças, que tem o hábito de colocar as mãos na boca dos cachorros (FRENKEL E BERMUDEZ, 2020; BRASIL, 2014).

O homem adquire a infecção geralmente por 3 vias: -Ingestão de oocistos do solo, da areia, das latas de lixo e de qualquer local onde os gatos defecam, em torno das casas e jardins, disseminando-os por meio de hospedeiros transportadores como moscas, baratas e minhocas. -Ingestão de cistos de carne crua e malcozida, especialmente de porco e carneiro. Os cistos sobrevivem no frio por semanas, mas são, em geral, mortos pelo congelamento e aquecimento acima de 66 ° C. -Infecção transplacentária (FRENKEL E BERMUDEZ, 2020).

## 2.5 FISIOPATOLOGIA

A doença geralmente é assintomática nos homens e na maior parte dos animais, porém ela pode ser sintomática quando há uma grande destruição tecidual, associado a ausência ou a lentificação da regeneração tecidual. Na infecção congênita, embora muitas vezes assintomática, poderá se desenvolver lesões destrutivas no feto (FRENKEL E BERMUDEZ, 2020; MALDONADO et al. 2017).

Basicamente, pode-se distinguir as seguintes lesões e suas causas: a- Destruição de células parasitadas, principalmente por taquizoítos. b- Tecidos necrosados por rupturas de cistos. c- Infarto necrosado decorrente de comprometimento vascular pelos mecanismos a e b. d- Lesões no cérebro de crianças com toxoplasmose neonatal mostrando vasculites periaquedutais e periventriculares com necrose (FRENKEL E BERMUDEZ, 2020).

Inicialmente o mecanismo de lesão dos taquizoítos é a destruição das células hospedeiras, especialmente do cérebro, olhos e músculos, nos quais geralmente não há processo regenerativo, como acontece nos tecidos linfóide, epitelial e conectivo, ou no fígado e no pulmão, em que as lesões podem não ser percebidas (FRENKEL E BERMUDEZ, 2020).

Em muitos organismos os cistos podem permanecer por anos sem causar nenhum dano ao hospedeiro. Se acontecer o rompimento de apenas alguns cistos no miocárdio ou em células do cérebro, poderá não gerar sintomas e nem grandes prejuízos em virtude de células remanescentes. No entanto, se isso ocorre na retina, mesmo a ruptura de poucos cistos pode ser suficiente para gerar sintomas e perdas, a partir da formação do escotoma, e posteriormente da reação inflamatória no vítreo causando a perda da visão. (FRENKEL E BERMUDEZ, 2020).

Quando ocorre a infecção de toxoplasmose durante a gestação, na maioria das vezes a infecção é assintomática, ou com sintomas inespecíficos que simulam um quadro gripal por exemplo, e por isso acabam sendo muitas vezes despercebidas. Frente a isso, destaca-se o papel de rastreamento da toxoplasmose no pré-natal e do planejamento familiar antes mesmo da gravidez acontecer com o intuito de descobrir precocemente se a mulher é imune ou não a toxoplasmose e depois no decorrer da gestação repetir os testes ao longo de

cada trimestre com o intuito de detectar títulos de anticorpos em ascensão ou manutenção. Os casos confirmados de toxoplasmose na gestação devem ser encaminhados ao pré-natal de alto risco, pois cerca de 40% das gestantes com toxoplasmose aguda podem transmitir o toxoplasma ao feto e muito raramente também pode ocorrer a reativação da toxoplasmose crônica, adquirida antes da gravidez, em mulheres imunocomprometidas, especialmente em mulheres portadoras de HIV (BRASIL, 2018b). No Brasil, 50% a 80% das gestantes e mulheres em idade fértil já foram infectadas com toxoplasmose e 4% a 5% correm risco de se infectar durante a gestação (BRASIL, 2014).

## **2.6 TRANSMISSÃO DE TOXOPLASMOS CONGÊNITA**

A transmissão ao feto da toxoplasmose congênita pode ocorrer durante toda a gravidez e mais raramente no intraparto. O risco de infecção congênita é de aproximadamente 40% e ele aumenta no decorrer da gestação na proporção de: 6% a 14% no primeiro trimestre, 29% a 40% no segundo trimestre e 59% a 72% no terceiro trimestre, podendo chegar a 100% quando a infecção materna ocorre no último mês de gestação, dependendo do fluxo sanguíneo placentário e da virulência da cepa. Entretanto, a gravidade da doença é inversamente proporcional à precocidade da infecção. Quanto mais precoce a infecção materna (primeiro ou segundo trimestre) maior o risco de morte fetal ou perinatal e aborto espontâneo; já a infecção tardia (terceiro trimestre) usualmente resulta em neonatos aparentemente saudáveis. Quando se faz o diagnóstico de infecção materna, frequentemente é muito tarde para avaliar o aborto terapêutico, com as devidas considerações clínicas e legais. Resta, assim, apenas a conduta quimioterápica para tratamento apenas da mãe com espiramicina, que não ultrapassa a barreira placentária e não alcança o feto (BRASIL, 2014; FRENKEL E BERMUDEZ, 2020).

A toxoplasmose congênita é o resultado da infecção intrauterina em que aproximadamente 85% dos recém-nascidos não apresentam sinais clínicos evidentes ao nascimento. Segundo Frenkel e Bermudez (2020) os achados comuns são: prematuridade, baixo peso, coriorretinite pós-maturidade (5,7% bilateral), estrabismo, icterícia e hepatomegalia. Os achados laboratoriais incluem pleocitose com proteinorraquia e, ocasionalmente, defeitos endócrinos

resultantes de disfunção hipotalâmica e pituitária. Essas manifestações clínicas podem ser encontradas no período neonatal ou ao longo dos primeiros meses de vida, podendo também surgir sequelas da doença, previamente não diagnosticada, apenas na adolescência ou na idade adulta. No recém-nascido as manifestações clínicas são diversas e inespecíficas e por isso muitas vezes não são diagnosticadas (BRASIL, 2014). Apesar de não ser uma condição muito frequente, o alto risco de sequelas tardias, que podem comprometer o desenvolvimento físico e intelectual das crianças, torna a toxoplasmose congênita relevante e indica a necessidade de identificação e tratamento das crianças acometidas (BRASIL, 2014).

A doença na primeira infância, é singular em virtude da imaturidade imunológica do hospedeiro e da imunização passiva por anticorpos maternos, resultando em uma infecção discreta, porém prolongada e, portanto, destrutiva. Se a infecção ocorrer no terceiro trimestre da gestação, o bebê pode apresentar principalmente pneumonia, miocardite ou hepatite com icterícia e anemia, trombocitopenia, retinocoroidite, falta de ganho de peso ou é assintomático. Se ocorrer no segundo trimestre, o bebê pode nascer prematuro, mostrando sinais de encefalite com convulsões, pleocitose do LCR, liquor ventricular com alto teor proteico, calcificações cerebrais e acentuada destruição da retina (FRENKEL E BERMUDEZ, 2020).

## 2.7 QUADRO CLÍNICO

Algumas lesões são patognomônicas da toxoplasmose como: estenose do aqueduto acompanhada de obstrução da drenagem do sistema ventricular com hidrocefalia interna, necrose periventricular e necrose por infarto. Dependendo da extensão dessa necrose no hipotálamo a temperatura corporal da criança pode ser instável. Já alguns sinais oculares são importantes no diagnóstico: nistagmo, estrabismo, microftalmia, retinocoroidite e iridociclite (FRENKEL E BERMUDEZ, 2020).

A toxoplasmose congênita não tratada pode gerar um impacto muito grande na vida da criança e da família com variadas sequelas tardias, mesmo entre aquelas que nasceram assintomáticas. Estima-se que 90% apresentarão cicatrizes de retinocoroidite nas primeiras décadas de vida e 50% evoluirão com anormalidades neurológicas. As sequelas são ainda mais frequentes e mais graves nos recém-nascidos que já apresentam sinais ao nascer, com acometimento visual em graus variados, retardo mental, crises convulsivas,

anormalidades motoras e surdez (BRASIL, 2014). Sabin descreveu algumas sequelas que as crianças assintomáticas poderiam desenvolver no futuro que ficou conhecida como a “Tétrade de Sabin” que seria: coriorretinite (90%); calcificações cerebrais e convulsões (70%); retardamento psicomotor e mental (60%) e alterações do volume craniano com microcefalia ou macrocefalia pela substituição da massa encefálica por liquor (50%) (FRENKEL E BERMUDEZ, 2020).

## **2.8 DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico de toxoplasmose é muito complexo, muitas vezes é necessário a combinação de vários métodos diagnósticos. Em geral, deve ser baseado na associação entre manifestações clínicas, riscos para o desenvolvimento de doença sintomática e avaliação sorológica e mesmo assim, pode ser difícil distinguir a infecção aguda da crônica, em muitos casos (BRASIL, 2018b; BAQUERO- ARTIGAO, 2013). Ele se inicia no pré-natal sendo muito importante ser rastreado sorologicamente (IgG e IgM para toxoplasmose) logo na abertura do pré-natal com vistas a detecção precoce de gestantes suscetíveis para seguimento e acompanhamento ao longo de toda gestação, além de prevenir uma infecção aguda a partir da prevenção primária, também é possível iniciar o tratamento caso seja detectada uma infecção aguda. Se ao realizar a sorologia houver a presença de anticorpos IgG positivos e IgM negativos considera-se que a gestante é imune. No entanto mesmo assim é importante orientar as mesmas medidas de prevenção, pois em um número bem pequeno de gestantes pode ocorrer contaminação com uma cepa com genótipos diferentes da primo-infecção e também pode ocorrer uma reativação do parasita de uma infecção prévia a gestação em caso de gestantes imunocomprometidas (BRASIL, 2012; BRASIL, 2018b).

Se ao realizar a sorologia houver a presença de anticorpos IgG e IgM negativos considera-se que a gestante é suscetível, então caso ela seja proveniente de uma região de alta endemicidade ela deverá ter um rastreio especial dessas sorologias a cada dois ou três meses para detectar uma infecção aguda na gestação. Caso a sorologia seja positiva, especialmente o IgM, já se inicia imediatamente o tratamento e realiza outro exame em um

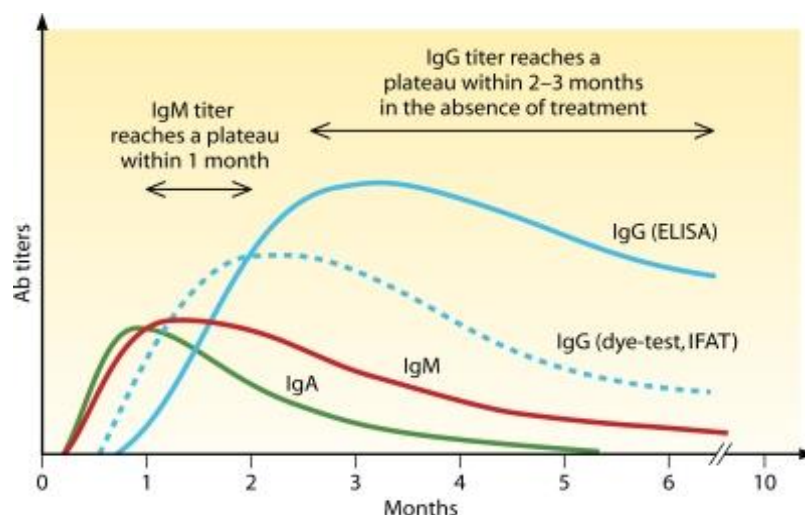
laboratório diferente e então o sangue deve ser encaminhado congelado. Se tiver disponível na rede IgA o mesmo deve ser realizado para auxiliar no diagnóstico de uma infecção aguda. Caso o exame seja realizado em uma gestação menor de dezesseis semanas e houver a presença de anticorpos IgM positivos o laboratório já utiliza a mesma amostra e realiza o teste da avidéz de IgG, marcador importante para determinar a época da infecção pelo toxoplasma na gestante, caso seja alta avidéz indica que os anticorpos foram produzidos há mais de 12-16 semanas, por isso é recomendado que o mesmo seja realizado no máximo na gestação até 16 semanas, se vier com baixa titulação acredita-se que se trata de uma infecção aguda e portanto é iniciado imediatamente o tratamento com espiramicina e também deve-se notificar o serviço de Vigilância Epidemiológica imediatamente para abertura de investigação de caso. Deve-se atentar que a presença de baixa avidéz (menores que 30%) pode durar até um ano, portanto é importante repetir a sorologia após duas ou três semanas e caso tenha elevação dos títulos de IgM e IgG confirma uma infecção aguda, mas se apresentar valores estáveis de IgG e persistentemente baixos de IgM confirma que a infecção ocorreu há alguns meses (BRASIL, 2012; BRASIL, 2018b).

O diagnóstico é baseado principalmente em métodos indiretos, como sorologia, mas também pode ser utilizado métodos de detecção direta do parasito, podendo ser necessário, muitas vezes, combinar diferentes formas para alcançar a avaliação adequada (BAQUERO-ARTIGAO, 2013; MARQUES, 2015).

Seguem alguns métodos para diagnóstico de toxoplasmose:

Diagnóstico por método indireto: sorologia para detecção de IgG, IgM, IgA e determinação da avidéz de IgG. No Brasil, os testes laboratoriais mais indicados para detecção e quantificação de anticorpos IgG anti *T. gondii* no soro são: enzimaímunoensaio (ELISA); teste imunoenzimático de micropartículas (MEIA), quimiluminescência e eletroquimioluminescência, e imunoensaio fluorescente ligado a enzima (ELFA). Para detecção de IgM anti-*T. gondii* no soro são indicados enzimaímunoensaio por captura (ELISA-captura), teste imunoenzimático de micropartículas (MEIA), quimiluminescência e eletroquimioluminescência, imunoensaio fluorescente ligado a enzima (ELFA) (BRASIL, 2014).

Diagnóstico por métodos diretos: técnicas moleculares de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR e PCR em tempo real), por isolamento (cultivos celulares e inoculação em camundongos) e histológico ou imunohistológico (BRASIL, 2014).



**Figura 3:** Cinética da resposta dos anticorpos. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis (ROBERT-GANGNEUX & DARDÉC, 2012)

O diagnóstico de infecção fetal é algo complexo de ser realizado e deve sempre partir do estado sorológico materno, verificando se a gestante adquiriu durante a gestação, situação em que há um risco de infecção fetal. Um dos exames que podem ser solicitados são os anticorpos IgA (que são pouco disponíveis no Brasil) e IgM que se presentes na criança com menos de seis meses confirmam o diagnóstico de toxoplasmose congênita, pois essas imunoglobulinas não ultrapassam a barreira placentária, diferente da imunoglobulina IgG, que são transferidas via transplacentária e são gradativamente degradadas ao longo dos primeiros doze meses de idade. E no caso da criança que recebeu tratamento é importante esperar até seis meses após a suspeição dos medicamentos para termos a soronegativação. Caso tenha negativação dos títulos de imunoglobulina IgG antes de completar um ano de idade, deve-se realizar uma nova solicitação de IgG em dois meses e caso seja confirmada a soronegativação o diagnóstico de toxoplasmose congênita é descartado (BRASIL 2018; BRASIL 2014).

Um grande problema dos testes sorológicos realizados no recém-nascido para detecção de anticorpos IgM é que podem detectar no máximo 75% dos recém-nascidos infectados e a sensibilidade desses testes podem reduzir mais se a gestante recebeu tratamento para toxoplasmose com o esquema tríplice (sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico) ou se a infecção ocorreu na primeira metade da gestação. Caso não haja disponibilidade de detecção de IgM e/ou IgA ao nascimento o diagnóstico pode ser feito por acompanhamento periódico dos títulos de IgG ao longo do primeiro ano de vida comparado aos índices maternos

que devem negatizar e os da criança permanecerem positivos (BRASIL 2018; BRASIL 2014).

Na presença de infecção aguda materna, o Ministério da Saúde recomenda no “Roteiro para Rastreamento Pré-Natal da Toxoplasmose” a investigação de infecção fetal através da pesquisa do *Toxoplasma gondii* no líquido amniótico. O melhor exame isolado para esse diagnóstico é a reação em cadeia da polimerase (PCR) no líquido amniótico, que pode ser feita a partir da décima oitava semana de gestação e após quatro semanas da infecção materna. A PCR comum pode ter muitos falsos positivos e falsos negativos, sendo indicada atualmente apenas a PCR em tempo real (BRASIL 2014; BRASIL 2012).

Embora o exame ecográfico só diagnostique as complicações da toxoplasmose fetal, lideradas por hidrocefalia, calcificações cerebrais, ascite fetal e alterações de ecotextura hepática e esplênica, está indicada a ecografia mensal nos casos de infecção aguda da gestante, pois a presença de sinais anormais pode determinar a mudança do tratamento, da espiramicina para o tratamento tríplice. Na toxoplasmose adquirida após a trigésima semana da gestação, o risco de infecção fetal é alto o suficiente para dispensar procedimentos de diagnóstico fetal e indicar o início imediato do tratamento em esquema tríplice (pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico) (BRASIL 2012; BRASIL 2014).

Toda gestante que teve diagnóstico de certeza ou suspeita de toxoplasmose adquirida na gestação deve ter o seu recém-nascido submetido a uma investigação completa para toxoplasmose congênita, então deve ser realizado:

exame clínico e neurológico, exame oftalmológico completo com fundoscopia, exame de imagem cerebral (ecografia ou tomografia computadorizada), exames hematológicos e de função hepática. O lactente deve ser acompanhado e o tratamento iniciado a critério do pediatra assistente. Em crianças com toxoplasmose congênita comprovada e em filhos de mulheres com toxoplasmose aguda comprovada ou provável durante a gestação, deve-se adicionalmente realizar análise de líquido cefalorraquidiano (bioquímica e celularidade), tomografia computadorizada (sem necessidade de uso de contraste radiológico) ou ultrassonografia de crânio, caso a tomografia não esteja disponível, avaliação da função hepática e avaliação auditiva, utilizando o exame de emissões fotoacústicas (teste da orelhinha), complementado pelo teste de audiometria de tronco cerebral (Bera) quando indicado (BRASIL 2012, BRASIL 2014).



## 2.9 TRATAMENTO DA TOXOPLASMOSE NA GESTANTE

O tratamento na gestante depende da idade gestacional que é feito o diagnóstico ou a suspeita, sendo que em países que permitem em sua legislação a realização do aborto terapêutico o mesmo deverá ser indicado caso a infecção tenha ocorrido um pouco antes ou logo no início da gestação. Caso o diagnóstico seja feito ou suspeitado antes da trigésima semana deve ser iniciado o tratamento com espiramicina na dose de 1g (3.000.000 UI) de 8 em 8 horas, via oral, continuamente até o final da gravidez, pois essa medicação parece reduzir a ocorrência de transmissão vertical, mesmo que seja realizado o exame do líquido amniótico e ele seja negativo, algumas referências recomendam que se mantenha a medicação até o final da gestação. Há outras referências que relatam que se pode usar a espiramicina por apenas quatro semanas, caso o exame do líquido amniótico tenha sido realizado após dezoito semanas. A espiramicina é um macrolídeo de ação bacteriostática atuando na inibição da síntese proteica. É administrado por via oral e apresenta uma meia vida curta (aproximadamente 5 a 8 horas), sendo metabolizada pelo fígado e excretada pelos rins. Uma droga que poderá substituir a espiramicina, caso haja alergia a sua composição, seria a clindamicina 600mg de 6 em 6 horas, via oral. Ela é uma lincosamida que atua inibindo a síntese proteica, possui uma absorção quase completa por via oral, sendo excretada uma pequena porcentagem nas eliminações fisiológicas. O problema dessas medicações é que elas não atravessam a membrana placentária, portanto elas não têm indicação de uso quando há uma probabilidade muito grande de infecção fetal, que seria caso a gestante adquirisse a infecção após a trigésima semana, ou caso tenha um resultado positivo na PCR realizada no líquido amniótico ou na detecção de anormalidades características na ultrassonografia obstétrica, então nesses casos o recomendado é iniciar, apenas a partir da décima oitava semana, pois a pirimetamina é potencialmente teratogênica antes desse período, o esquema tríplice: pirimetamina dose de 25mg de 12 em 12 horas, por via oral, associado a sulfadiazina na dose de 1.500mg de 12 em 12 horas, por via oral, e ácido fólico na dose de 10mg por dia, este imprescindível para prevenção de aplasia medular causada pela pirimetamina. Segundo o protocolo espanhol esse esquema tríplice pode ser realizado de duas formas: uma delas seria utilizar ele

por três semanas seguidas e depois alternar com três semanas usando apenas a espiramicina e fazer essa combinação até o parto; a outra forma seria utilizar apenas o esquema tríplice até o parto sem alternar com a espiramicina. A sulfadiazina pode causar falência renal aguda irreversível, somado a ação teratogênica da pirimetamina, essas medicações deveriam ser restritas apenas as gestantes que tem a infecção fetal confirmadas no estudo do líquido amniótico (BRASIL, 2012; BRASIL, 2014; FRENKEL E BERMUDEZ, 2020; BAQUERO-ARTIGAO, 2013).

## **2.10 TRATAMENTO DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA**

Atualmente o tratamento da toxoplasmose congênita não está totalmente consolidado no mundo, mas em geral os protocolos de tratamento incluem uma sulfonamida, associada a pirimetamina e ácido folínico. No entanto ainda não há bem definido a dose dos fármacos, a medicação mais adequada e nem o tempo de tratamento mais eficaz, há países como a Dinamarca que estabelecem o tempo de três meses, enquanto que no Brasil, Espanha e EUA são realizados protocolos de tratamento de um ano e na França há protocolos que variam de um ano a dois anos. As sulfonamidas são uma classe de fármacos antimicrobianos análogos estruturalmente ao PABA (ácido p-aminobenzoico) e inibem a di-hidropteroato sintetase e a produção de folato, um dos precursores do DNA e RNA dos seres vivos. Os mamíferos adquirem o ácido fólico na dieta, enquanto as bactérias e os outros microrganismos precisam sintetizá-lo, dessa forma esse antimicrobiano acaba inibindo o crescimento das bactérias e outros microrganismos, tendo, portanto, uma ação bacteriostática. As sulfonamidas dificilmente são empregadas isoladamente, devido as resistências de muitas cepas originalmente sensíveis, sendo por isso muito comum a combinação de trimetoprima e pirimetamina. Esta é um derivado sintético aminopirimidina, estruturalmente relacionado à trimetoprima inibidor da di-hidrofolato redutase, que tem a ação de reduzir o ácido fólico a ácido tetra-hidrofolico (ácido folínico) o que acaba interferindo na produção dos ácidos nucleicos, e em conjunto com a sulfonamida tem o mecanismo de ação aumentado, pois os dois fármacos juntos bloqueiam etapas sequenciais da via de síntese do folato. No tratamento tríplice o ácido folínico é associado para prevenir e tratar a toxicidade medular

da pirimetamina e o mesmo não pode ser substituído pelo ácido fólico (BRASIL, 2014; BRASIL, 2006; VILLENA et al, 1998).

No Brasil e na Espanha o tratamento é semelhante na escolha dos fármacos também na posologia. A atual recomendação de tratamento da toxoplasmose congênita consiste no esquema tríplice: sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico durante todo o primeiro ano de vida. A sulfadiazina é a sulfonamida mais ativa contra o *Toxoplasma gondii* (BAQUERO- ARTIGAO, 2013) apresenta uma atividade de ação intermediária, tendo uma meia vida de aproximadamente 10 a 17 horas, com ação antibacteriana sobre variados microrganismos gram-positivos e negativos e alguns protozoários. Ela é administrada por via oral, com lenta absorção oral, chegando a níveis máximos em quatro a oito horas. Ela se distribui por todos os tecidos e são capazes de atravessar a barreira placentária. Sua excreção é renal, mas uma parcela dela é absorvida e acetilada ou glicuronizada no fígado. Caso haja insuficiência renal a dose deve ser corrigida. Ela é um pouco menos solúvel que outras sulfonamidas, portanto altas doses associado a baixa ingestão hídrica podem gerar cristalúria e depósitos tubulares de cristais de sulfonamida. A dose utilizada é 100mg/Kg/dia dividido em duas doses durante o período de um ano. Já a pirimetamina possui um mecanismo de ação lento, possuindo uma meia-vida de aproximadamente 85 a 100 horas, a sua absorção ocorre por via oral, de forma imediata, sendo eliminada na urina e também excretada no leite materno. A dose utilizada é 1mg/Kg/dia, durante dois a seis meses dependendo da intensidade do acometimento, depois utiliza-se 1mg/Kg três vezes por semana, até completar um ano de tratamento. O ácido fólico deve ser administrado na dose de 10mg durante três vezes por semana, caso ocorra neutropenia com neutrófilos e entre 1000 e 500 a dose de ácido fólico deve ser aumentada para 20mg diariamente, se os neutrófilos ficarem abaixo de 500 deve ser suspenso o uso da pirimetamina até que ocorra a recuperação e depois se mantém mais uma semana sem o uso. As doses devem ser ajustadas conforme o ganho de peso semanalmente (GUERINA et al., 2020). Havendo presença de retinocoroidite em atividade ou de hiperproteinorraquia (proteína no líquido acima de 1.000 mg/dL), deve-se associar prednisona ou prednisolona na dose de 1mg/Kg/dia em duas doses

diárias, que deve ser mantida até que ocorra melhora do quadro e depois deve ser feita a retirada gradual (BRASIL 2014; BAQUERO- ARTIGAO, 2013).

A sulfadiazina é excretada pelo rim. Em casos de deficiência de 6-glicose-fosfato-desidrogenase, deve ser substituída pela clindamicina. Apresenta ainda interação com anticonvulsivantes, aumentando a meia-vida da fenitoína e reduzindo a excreção do clonazepam. A administração concomitante com clonazepam, carbamazepina, zidovudina e trimetoprim-sulfametoxazol aumenta a toxicidade medular, aumentando a chance de neutropenia (GUERINA et al., 2020; BAQUERO- ARTIGAO, 2013).

A evidência da eficácia da terapia contra o *Toxoplasma gondii* é decorrente de estudos observacionais em crianças com toxoplasmose congênita e evidências indiretas de ensaios clínicos em adultos com HIV e de estudos in vitro (GUERINA et al., 2020; BAQUERO- ARTIGAO, 2013). Em estudos realizados nos Estados Unidos que acompanharam 120 crianças com toxoplasmose congênita tratadas com sulfadiazina/pirimetamina associadas ao ácido fólico por um ano, foram observados desfechos melhores em comparação a controles históricos (crianças não tratadas ou tratadas por um mês) (MCLEOD, 2004; MCAULEY 1994).

A sulfadiazina está incorporada no estoque estratégico do Ministério da Saúde conforme a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, publicada em 2020, estando disponível na formulação como comprimido de 500 mg, sendo recomendada para o tratamento de crianças com toxoplasmose congênita no âmbito do Sistema Único de Saúde (BRASIL 2014; BRASIL 2019; BRASIL 2021).

Geralmente há uma dificuldade em determinar o início do tratamento, devido a complexidade em realizar o diagnóstico, então sugere-se iniciar a quimioterapia desde o nascimento em recém-nascidos com toxoplasmose congênita comprovada e em filhos de mulheres com toxoplasmose gestacional comprovada ou provável, principalmente se a infecção ocorreu no final da gestação. É muito importante iniciar o tratamento para evitar as complicações a longo prazo que a doença pode causar, mesmo em mães que realizaram tratamento adequado o recomendado é iniciar o tratamento caso o recém-

nascido apesente achados clínicos compatíveis com toxoplasmose congênita (calcificações intracranianas, coriorretinite, hidrocefalia, por exemplo), o mais precocemente possível até que seja realizado todos os exames laboratoriais para confirmação ou exclusão do diagnóstico, pois os mesmos podem demorar meses para serem conclusivos. Acredita-se que com início precoce do tratamento, principalmente até três semanas após a infecção aguda na gestante ou até dois meses após o nascimento, está associado a melhor prognóstico com menos danos neurológicos e oftalmológicos. No entanto, alguns estudos de coortes de grandes centros europeus mostram que o tratamento da toxoplasmose congênita não consegue prevenir completamente a coriorretinite em até 30% das crianças. (BRASIL 2014, GUERINA et al., 2020; BAQUERO-ARTIGAO, 2013)

Os recém-nascidos que forem assintomáticos e forem filhos de mulheres com diagnóstico possível ou inconclusivo, antes de iniciar o tratamento, deverão realizar sorologias a cada dois meses, caso a imunoglobulina IgG apresente aumento do seu valor ou se mantenha sem declínio deve-se iniciar imediatamente o tratamento por doze meses. Antes de realizar o tratamento é importante descartar outras infecções congênicas que também podem cursar com sintomas clínicos semelhantes (sífilis, citomegalovírus e rubéola). Nas crianças que se confirmem a toxoplasmose congênita é necessário acompanhamento oftalmológico semestral até a idade escolar e depois anuais, devido a possibilidade de surgirem novas lesões na retina ou recidiva de lesões cicatrizadas (BRASIL 2014).

A instituição do tratamento com sulfadiazina e pirimetamina ao longo do primeiro ano de vida pode levar à diminuição de sequelas tardias da doença. Entre os recém-nascidos tratados, cerca de 25% apresentarão anormalidades oftalmológicas e 20% alterações neurológicas. A porcentagem de RN que terão novas lesões retinianas também é menor (29%) que a observada em controles históricos das décadas de 1980 e 1990. No entanto, não há estudo controlado que responda definitivamente se o tratamento é benéfico. Muitos serviços europeus utilizam ciclos de 21 a 30 dias de sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico, alternados ao longo do primeiro ano de vida com ciclos de 4 a 6 semanas de espiramicina. Não há estudo comparativo da eficácia dos diferentes esquemas de tratamento, mas considerando que a espiramicina não evita a ocorrência de neurotoxoplasmose em recém-nascidos imunossuprimidos, recomenda-se o esquema tríplice (BRASIL 2014).

Em alguns países, sendo um deles a França, a medicação Fansidar®, sulfadoxina associado a pirimetamina, é também utilizada no tratamento de toxoplasmose congênita. A sulfadoxina é uma sulfonamida que também inibe a síntese de folato e tem a sua ação potencializada em associação com a pirimetamina. Ela possui uma meia vida longa de aproximadamente 120 a 195 horas e é excretada pelos rins. A administração pode ser de um ano a dois anos a depender dos sintomas que o paciente apresente, tendo a posologia de 25mg/Kg de sulfadoxina e 1,25mg/Kg de pirimetamina que devem ser administrados a cada quinze dias e também deve ser prescrito ácido fólico na dose de 5mg/semana. Alguns esquemas de tratamento envolvem uma associação com a espiramicina a cada três meses, porém não é um consenso o seu uso e em muitos países ela é utilizada apenas na prevenção da transmissão vertical. Protocolos publicados mais recentes de vários centros europeus não incluem a espiramicina em regimes de tratamento pós-natal, pois essa droga não possui penetração no sistema nervoso central e é parasitostático, ao contrário das sulfonamidas que penetram bem no sistema nervoso central e são parasiticidas, embora só atuem na fase ativa do ciclo de desenvolvimento do *Toxoplasma gondii* (taquizoítos) (MALDONADO et al. 2017; BAQUERO-ARTIGAO, 2013). Há também alguns estudos que trazem uma proposta de tratamento envolvendo sulfadiazina+pirimetamina por dois meses e depois é introduzido o Fansidar®. Essa medicação tem sido empregada no Brasil no tratamento da malária em infecções não complicadas por *Plasmodium falciparum* em regiões com resistência aumentada à cloroquina (LEXICOMP, 2021). O uso da sulfadoxina/pirimetamina foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com o nome comercial de Fansidar®, para prevenção e tratamento da malária (Registros 1010000300036 e 1010000300087). Porém, esses registros se encontram vencidos desde 01 de agosto de 2016, não estando disponível para uso atualmente no Brasil, assim como também não está nos Estados Unidos. (VILLENA et al., 1998; LEXICOMP, 2021) Outro ponto comparativo em relação ao Fansidar® e o tratamento com a sulfadiazina é a concentração de pirimetamina, pois alguns estudos sugerem que a concentração é menor no Fansidar® e, portanto, geraria menos neutropenia ou outras complicações hematológicas (VILLENA et al., 1998).

A principal vantagem da sulfadoxina é a meia vida longa, o que possibilita a administração de doses de sulfadoxina/pirimetamina a cada sete a quinze dias com maior comodidade posológica do que as sulfonamidas com meia vida curta, como a sulfadiazina, possibilitando maior aderência ao tratamento (GILBERT, 2001; KIEFFER, 2008; CORTESA, 2017). Porém, em um estudo realizado em 32 crianças que receberam um protocolo de tratamento com sulfadoxina/pirimetamina a cada 10 dias, não foi possível estabelecer a dosagem mais eficaz dessa associação de fármacos para o tratamento de crianças com toxoplasmose congênita, sendo que, mesmo com o uso de doses padronizadas para o peso corporal, as concentrações séricas mínimas e máximas da sulfadoxina variaram entre quatro e cinco vezes e da pirimetamina entre oito e 25 vezes (CORVAISIER 2004). Ademais, a meia vida longa da droga pode estar associada a uma maior exposição em crianças com predisposição alérgica (CORTESA, 2017; KIEFFER, 2013).

As sulfonamidas têm alguns efeitos colaterais muito comuns como: febre, erupções cutâneas, dermatite esfoliativa, fotossensibilidade, urticária, náuseas, vômitos e diarreia. Uma complicação pouco comum (há relatos de menos de 1% de casos), mas que pode ser potencialmente fatal é a Síndrome de Stevens-Johnson. Também podem ocorrer alguns distúrbios envolvendo o trato urinário, como alguns tipos de nefrose e nefrite. E por fim alterações hematológicas como anemia hemolítica ou aplásica, granulocitopenia, trombocitopenia ou reações leucemoides, sendo que o efeito colateral mais comum do tratamento é a neutropenia reversível, que pode ocorrer em até 58% das crianças tratadas. Em pacientes com deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase as reações hemolíticas podem ser mais intensas. Assim, logo que se inicia o tratamento com uma sulfonamida, recomenda-se realizar semanalmente os exames hematológicos durante os primeiros dois meses de tratamento, depois se os exames vierem sem alterações eles podem ser realizados a cada duas semanas, por mais dois meses e depois pode seguir a investigação mensalmente até encerrar o tratamento (BRASIL, 2014).

Uma outra opção de tratamento para a toxoplasmose congênita seria a clindamicina associada com a pirimetamina, porém ela só é instituída quando o

paciente apresenta alergia ou outra impossibilidade de uso de uma sulfonamida. Ela é uma licosamida que atua inibindo a síntese proteica, possui uma absorção quase completa por via oral, sendo metabolizada pelo fígado e excretada uma pequena porcentagem nas eliminações fisiológicas. Ela tem uma boa penetração nos tecidos, com exceção do cérebro e do líquido cerebrospinal. Ela possui uma meia-vida de aproximadamente 2,5 horas. A sua posologia seria de 25-30 mg / kg / dia dividida em 4 doses (GUERINA et al., 2020; BAQUERO- ARTIGAO, 2013).

No Brasil a toxoplasmose não é considerada uma doença negligenciada em nenhum documento oficial brasileiro, apesar da relevância e magnitude dessa doença e de preencher os critérios de uma doença negligenciada segundo a OMS e está intrinsecamente associado à condição de pobreza das pessoas afetadas (BRASIL, 2017). Se ela fosse considerada relevante poderia atrair mais investimentos para pesquisa e teria prioridades na logística envolvendo o seu tratamento. Devido a pandemia de covid-19 o Brasil está com dificuldades no abastecimento da sulfadiazina. No Brasil em 2020 haviam dois laboratórios aprovados para elaboração da sulfadiazina a Fundação para o Remédio Popular (Furp) e Theodoro F Sobral & Cia, no entanto o laboratório Sobral encerrou suas atividades em 2020 e o único laboratório apresentou dificuldades na elaboração da medicação devido a indisponibilidade do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) no Brasil, que é produzido por cinco produtores em todo o mundo e quatro deles estão presentes na China, país que sofreu muito impacto em sua produção de medicamentos e insumos devido a pandemia de Covid-19. Já a pirimetamina e espiramicina são produzidas por um único laboratório privado cada uma delas e o IFA delas também não é produzido no Brasil, o da pirimetamina é produzido por seis empresas sendo quatro localizadas na Índia, uma na China e uma no México, já a espiramicina tem três empresas que produzem o seu IFA sendo duas localizadas na China e uma na França, portanto também são medicações que podem sofrer desabastecimento colocando o nosso sistema de saúde em um situação de extrema vulnerabilidade (CEE-FIOCRUZ, 2021).

Acredita-se que para o desenvolvimento econômico e social de um país é necessário investimento em saúde, ciência e tecnologia, no entanto as



pesquisas ainda têm sido em torno da produção de drogas para doenças dos países desenvolvidos que serão lucrativas e rentáveis ao mercado, enquanto que um grande número de doenças que afetam especialmente os países mais pobres ou em desenvolvimento têm um baixíssimo número de pesquisas, mostrando que a maioria das pesquisas não atende a maior parte da população em geral, que está concentrada nos países em desenvolvimento. Apesar dos avanços tecnológicos atuais as doenças infecciosas ainda afetam desproporcionalmente populações pobres e marginalizadas e isso tem sido muito influenciado por conhecimento insuficiente das doenças e ferramentas ineficazes seja no diagnóstico e tratamento das mesmas. O Fórum Global de Pesquisas em Saúde apontou que menos de 10% dos gastos globais em pesquisas em saúde são dedicados a doenças ou condições que representam 90% da carga global de doenças (MOREL, 2004).

Considerando o cenário da toxoplasmose congênita enquanto doença negligenciada de grande impacto sobre a saúde pública, e a dificuldade de abastecimento e acesso aos medicamentos adequados, faz-se urgente e necessária a avaliação de possíveis alternativas de tratamento, que subsidiem a tomada de decisão de gestores do sistema de saúde, com vistas a garantir a qualidade, resolutividade e integralidade do cuidado de pacientes com toxoplasmose congênita. Nesse sentido, a realização de revisão da literatura, que permita listar, comparar e indicar as opções de tratamento disponíveis, avaliando sua eficácia e segurança, constitui estratégia fundamental para embasar futuras avaliações de incorporação de tecnologias relacionadas ao tratamento da toxoplasmose congênita.

### 3. OBJETIVOS

#### **Objetivo geral**

Estudar as opções terapêuticas existentes para o tratamento da toxoplasmose congênita em crianças.

#### **Objetivos específicos**

- Realizar uma revisão de escopo acerca do tratamento da toxoplasmose congênita em crianças.
- Listar, avaliar e comparar a eficácia e segurança dos possíveis regimes de tratamento descritos para a toxoplasmose congênita em crianças.
- Avaliar a efetividade dos diversos regimes de tratamento da toxoplasmose congênita em crianças sobre os desfechos de retinocoroidite, sintomas clínicos de toxoplasmose congênita, eventos adversos e diagnóstico laboratorial.

#### 4. METODOLOGIA

Tendo em vista os objetivos do estudo, o desenho metodológico escolhido aproximou-se de uma Revisão de Escopo. Esta metodologia permite fornecer uma visão ampla de determinado tópico, ao mesmo tempo em que permite revelar as práticas em determinado contexto e identificar lacunas nas evidências. Diferentemente das revisões sistemáticas que são focadas em questões mais precisas que devem ser respondidas por estudos muito específicos, as revisões de escopo tendem a abordar tópicos amplos, incluindo estudos com desenhos diversos (ARKSEY; O'MALLEY, 2005).

Dadas as características de uma revisão de escopo, elas podem ser utilizadas para identificar os tipos de evidências disponíveis em um determinado campo, revelar lacunas de conhecimento, identificar os principais conceitos/definições na literatura, identificar as principais características ou fatores relacionados a um conceito, avaliar como os estudos são conduzidos em determinado campo e como precursora de uma revisão sistemática (MUNN et al. 2018). As revisões de escopo são a melhor escolha para situações em que se pretende identificar determinadas características de uma área e mapear e discutir esses achados, em contraposição a responder perguntas clínicas únicas ou muito específicas (PETERS et al. 2020).

A revisão de escopo mostrou-se o recurso metodológico mais adequado para uma revisão da literatura que pretende apontar as principais evidências relacionadas ao tratamento da toxoplasmose congênita, considerando que a disponibilidade e oferta regular de medicamentos para essa doença tem sido um desafio para diversos países, em especial para aqueles de média e baixa renda. Dessa forma espera-se que essa revisão permita a identificação dos principais estudos disponíveis e das lacunas de pesquisa na área, e potencialmente apoie a condução de uma revisão sistemática acerca do tratamento mais eficaz para esse agravo tão relevante.

Essa revisão de escopo baseou-se nas recomendações do The Joanna Briggs Institute Manual for Evidence Synthesis 2020 e utilizou a seguinte

estrutura recomendada para a condução de uma revisão de escopo (PETERS et al. 2020):

1. Definir e alinhar os objetivos e as perguntas
2. Desenvolver e alinhar os critérios de inclusão com os objetivos e as perguntas
3. Descrever a abordagem planejada para busca de evidências, seleção, extração de dados e apresentação de evidências
4. Procurar as evidências
5. Selecionar as evidências
6. Extrair as evidências
7. Analisar as evidências
8. Apresentar os resultados
9. Resumir as evidências em relação ao objetivo da revisão, realizar conclusões e apontar implicações dos achados.

#### **4.1 PERGUNTA DA PESQUISA**

A pergunta realizada na Revisão de Escopo foi baseada nos elementos PCC (População, Conceito e Contexto), sendo no presente estudo definidos como:

- População: crianças com toxoplasmose congênita;
- Conceito: tratamento da toxoplasmose congênita;
- Contexto: sem contexto definido.

Desta feita, a pergunta de pesquisa resultou na seguinte expressão: **quais as possibilidades de tratamentos existentes para toxoplasmose congênita em crianças?**

#### **4.2 BUSCA POR EVIDÊNCIAS**

Com base na pergunta PCC estruturada acima, foi realizada uma busca em 31 de outubro de 2021, sem restrição de idioma. Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: Medline (PUBMED), EMBASE, The Cochrane Library, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS),

Scopus e *Web of Science*. Primeiramente, foram considerados: revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECRs) bem delineados, sem falhas metodológicas importantes, considerando a hierarquia de qualidade de evidência; na sequência foram analisados os ECR's (estudos primários). Devido à ausência de estudos clínicos controlados que avaliem drogas no tratamento da toxoplasmose congênita, foram incluídos estudos observacionais e experimentais na busca da melhor evidência disponível para o tratamento da toxoplasmose congênita. Visando ampliar as buscas, a literatura cinzenta também foi consultada, por meio das plataformas Google Scholar e Open Grey. Além disso, foram verificadas as referências dos artigos incluídos.

O Quadro 1 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada base de dados, bem como o número de publicações encontradas. Foram encontrados trinta e quatro estudos adicionais na busca manual das referências dos artigos.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed)	<p>"Toxoplasmosis, Congenital"[MeSH] OR (Toxoplasma Infections, Congenital) OR (Congenital Infection, Toxoplasma gondii) OR (Congenital Toxoplasma Infections) OR (Congenital Toxoplasma Infection) OR (Infection, Congenital Toxoplasma) OR (Infections, Congenital Toxoplasma) OR (Toxoplasma Infection, Congenital) OR (Congenital Toxoplasmosis) OR (Congenital Toxoplasmoses) OR (Toxoplasmoses, Congenital) OR (Congenital Toxoplasma gondii Infection) OR (Toxoplasmosis, Fetal) OR (Fetal Toxoplasmoses) OR (Fetal Toxoplasmosis) OR (Toxoplasmoses, Fetal) OR (Toxoplasmosis, Prenatal) OR (Prenatal Toxoplasmoses) OR (Prenatal Toxoplasmosis) OR (Toxoplasmoses, Prenatal)</p> <p>AND</p> <p>"Fanasil, pyrimethamine drug combination" [Supplementary Concept] OR (sulphadoxine-pyrimethamine) OR (fanasil - pyrimethamine) OR (sulfadoxine-pyrimethamine) OR (Fansidar) OR (Suldox) OR "Sulfadoxine"[MeSH] OR (Sulphormetoxin) OR (Sulphorthodimethoxine) OR (Sulformetoxine) OR (Sulformethoxine) OR (Sulforthomidine) OR (Ro 4-4393) OR (Ro 4 4393) OR (Ro 44393) OR (Fanasil)</p> <p>AND</p> <p>"Sulfadiazine"[MeSH] OR (Sulphadiazine) OR (Zinc Sulfadiazine) OR (Sulfadiazine, Zinc) OR (Sulfazin) OR (Sulfazine) OR "Pyrimethamine"[MeSH] OR (Malocide) OR (Tindurine) OR (Chloridin) OR (Daraprim) OR "Leucovorin"[MeSH] OR (Folinic Acid-SF) OR (Folinic Acid SF) OR (Leucovorin) OR (Leukovorum) OR (Folinic Acid) OR (Acid, Folinic) OR (Leucovorin, (DL)-Isomer) OR (Citrovorum Factor) OR (Factor, Citrovorum) OR (Calcium Leucovorin) OR (Leucovorin, Calcium) OR (Calcium Folate) OR (Folate, Calcium) OR (Leucovorin, (R)-Isomer) OR (Leucovorin, Calcium (1:1) Salt) OR (Leucovorin, Calcium (1:1) Salt, Pentahydrate) OR (Leucovorin, Monosodium Salt) OR (Monosodium Salt Leucovorin) OR (N(5)-Formyltetrahydrofolate) OR (5-Formyltetrahydropteroylglutamate) OR (5-Formyltetrahydropteroylglutamate) OR (5-Formyltetrahydrofolate) OR (5-Formyltetrahydrofolate) OR (Wellcovorin) OR (Leucovorin, (D)-Isomer) OR (Leucovorin, Calcium (1:1) Salt, (DL)-Isomer)</p>	9
EMBASE	'congenital toxoplasmosis'/exp OR 'congenital toxoplasma gondii infection' OR 'congenital toxoplasma infection' OR 'congenital toxoplasmosis' OR 'connatal toxoplasmosis' OR 'fetal toxoplasmosis' OR 'newborn toxoplasmosis' OR 'prenatal toxoplasmosis' OR 'toxoplasmosis,	14

	<p>congenital' OR 'toxoplasmosis, newborn') AND ('fanasil pyrimethamine drug combination'/exp OR 'sulfadoxine'/exp OR '4 amino n (5, 6 dimethoxy 4 pyrimidinyl) benzenesulfonamide' OR '6 (4 aminobenzenesulfonamido) 4, 5 dimethoxypyrimidine' OR 'fanasil' OR 'fanzil' OR 'n1 (5, 6 dimethoxy 4 pyrimidinyl) sulfanilamide' OR 'n1 (5, 6 dimethoxy 4 pyrimidyl) sulfanilamide' OR 'n1 (5, 6 dimethoxypyrimid 4 yl) sulfanilamide' OR 'ro 4 4393' OR 'sanasil' OR 'sulfadoxin' OR 'sulfadoxine' OR 'sulfaorthodimethoxin' OR 'sulfaorthodimethoxine' OR 'sulfonmetoxine' OR 'sulfor metoxine' OR 'sulformethoxine' OR 'sulformethoxinum' OR 'sulformetoxin' OR 'sulformetoxine' OR 'sulformetoxinum' OR 'sulforthodimethoxine' OR 'sulforthomidine' OR 'sulfurmetoxine' OR 'sulphadoxine' OR 'sulphor methoxine' OR 'sulphormethoxine' OR 'sulphormetoxine' OR 'pyrimethamine plus sulfadoxine'/exp OR 'fansidar' OR 'laridox' OR 'madomine' OR 'methamar' OR 'pyralfin' OR 'pyrimethamine plus sulfadoxine' OR 'pyrimethamine plus sulphadoxine' OR 'pyrimethamine sulfadoxine' OR 'pyrimethamine with sulfadoxine' OR 'pyrimethamine-sulfadoxine' OR 'pyrimethamine-sulphadoxine' OR 'pyrimethamine/sulfadoxine' OR 'pyrimethamine/sulphadoxine' OR 'rimodar' OR 'suldox' OR 'sulfadoxine plus pyrimethamine' OR 'sulfadoxine pyrimethamine' OR 'sulfadoxine with pyrimethamine' OR 'sulfadoxine-pyrimethamine' OR 'sulfadoxine/pyrimethamine' OR 'sulphadoxine plus pyrimethamine' OR 'sulphadoxine-pyrimethamine' OR 'sulphadoxine/pyrimethamine' OR 'vivaxine') AND ('sulfadiazine'/exp OR '2 sulfanil amidopyrimidine' OR '2 sulfanilamidopyrimidine' OR 'adiazine' OR 'aldiazine' OR 'coco-diazine' OR 'cocodiazine' OR 'codiazine' OR 'cremodiazine' OR 'debenal' OR 'di azo mil' OR 'diastrep' OR 'diazine' OR 'eskadiazine' OR 'eustral' OR 'keladiazine' OR 'liquadiazine' OR 'microsulfon' OR 'pirimal' OR 'pyrimal' OR 'sodium sulfadiazine' OR 'sterazine' OR 'sulfacombin' OR 'sulfadiazin' OR 'sulfadiazine' OR 'sulfadiazine sodium' OR 'sulfadiazine sulfur' OR 'sulfapyrimidine' OR 'sulfazine' OR 'sulphadiazine' OR 'pyrimethamine'/exp OR '2, 4 diamino 5 (4 chlorophenyl) 6 ethylpyrimidine' OR '2, 4 diamino 5 para chlorophenyl 6 ethylpyrimidine' OR '5 (4 chlorophenyl) 6 ethyl 2, 4 pyrimidinediamide' OR '5 (4 chlorophenyl) 6 ethyl 2, 4 pyrimidinediamine' OR '5 (4 chlorophenyl) 6 ethylpyrimidine 2, 4 diamine' OR '5 (para chlorophenyl) 2, 4 diamino 6 ethylpyrimidine' OR 'bw 50 63' OR 'bw 50-63' OR 'bw 5063' OR 'bw50 63' OR 'bw50-63' OR 'bw5063' OR 'chloridin' OR 'chloridine' OR 'daraprain' OR 'darapram' OR 'daraprim' OR 'daraprin' OR 'malocide' OR 'nsc 3061' OR 'nsc3061' OR 'pirimethamine' OR 'primethamine' OR 'pyrimethamin' OR 'pyrimethamine' OR 'pyrimethamine sulfate' OR 'pyrimethamine sulphate' OR 'pyrimethylamine' OR 'rp 4753' OR 'rp4753' OR 'tindurin' OR 'folinic acid'/exp OR '5 formyl 5, 6, 7, 8 tetrahydrofolic acid' OR '5 formyltetrahydrofolate' OR '5 formyltetrahydrofolic acid' OR '5 formyltetrahydropteroylglutamic acid' OR 'folinic acid' OR 'folinic acid sf' OR 'folinic acid sf rescue' OR 'formyltetrahydrofolate' OR 'formyltetrahydrofolates' OR 'formyltetrahydropteroylglutamic acid' OR 'lencovorin' OR 'leucovorin' OR 'leukovorin' OR 'leukovorin' OR 'n formyltetrahydrofolic acid' OR 'n5 formyl 5, 6, 7, 8 tetrahydropteroylglutamic acid' OR 'n5 formyl tetrahydrofolic acid' OR 'n5 formyltetrahydrofolate' OR 'n5 formyltetrahydrofolic acid') AND ('clinical trial'/exp OR 'clinical drug trial' OR 'clinical trial' OR 'major clinical trial' OR 'trial, clinical' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis' OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'comparative study'/exp OR 'comparative studies' OR 'comparative study' OR 'comparison')</p>	
The Cochrane Library	Toxoplasmosis, Congenital AND Sulfadoxine AND Sulfadiazine OR Pyrimethamine OR Leucocovorin	2469
LILACS	<p>"Toxoplasmose Congênita" or (Toxoplasmosis, Congenital) or (Toxoplasmosis Congênita) or (Toxoplasmose congénitale) or (Infecção por Toxoplasma gondii Congênita) or (Toxoplasmose Fetal) or (Toxoplasmose Pré-Fetal) or (MH:C01.207.205.300.900) or (MH:C01.610.752.250.800.445) or (MH:C10.228.228.205.300.900) or (MH:C16.614.909) or (MH:SP4.012.138.124.095)</p> <p>AND</p> <p>"Sulfadoxina" or (Sulfadoxine) or (Sulfadoxina) or (Sulfadoxine) or (Sulformetoxina) or (Sulfortomidina) or (MH:D02.065.884.725.765) or (MH:D02.092.146.807.765) or (MH:D02.886.590.700.725.765)</p>	7

	<p>AND</p> <p>“Sulfadiazina” or (Sulfadiazine) or (Sulfadiazina) or (Sulfadiazine) or (MH:D02.065.884.725.755) or (MH:D02.092.146.807.755) or (MH:D02.886.590.700.725.765)</p> <p>OR</p> <p>“Pirimetamina” or (Pyrimethamine) or (Pirimetamina) or (Pyriméthamine) or (MH:D03.383.742.675)</p> <p>OR</p> <p>“Leucovorina” or (Leucovorin) or (Leucovorina) or (Leucovorine) or (Cálcio Leucovorina) or (Fator Citrovorum) or (N(5)-Formiltetraidrofolato) or (Ácido Fólico) or (MH:D03.633.100.733.631.400)</p>	
Scopus	<p>“Toxoplasmosis, Congenital” OR (Toxoplasma Infections, Congenital) OR (Congenital Infection, Toxoplasma gondii) OR (Congenital Toxoplasma Infections) OR (Congenital Toxoplasma Infection) OR (Infection, Congenital Toxoplasma) OR (Infections, Congenital Toxoplasma) OR (Toxoplasma Infection, Congenital) OR (Congenital Toxoplasmosis) OR (Congenital Toxoplasmoses) OR (Toxoplasmoses, Congenital) OR (Congenital Toxoplasma gondii Infection) OR (Toxoplasmosis, Fetal) OR (Fetal Toxoplasmoses) OR (Fetal Toxoplasmosis) OR (Toxoplasmoses, Fetal) OR (Toxoplasmosis, Prenatal) OR (Prenatal Toxoplasmoses) OR (Prenatal Toxoplasmosis) OR (Toxoplasmoses, Prenatal)</p> <p>AND</p> <p>“Fanasil, pyrimethamine drug combination” OR (sulphadoxine-pyrimethamine) OR (fanasil - pyrimethamine) OR (sulfadoxine-pyrimethamine) OR (Fansidar) OR (Suldox) OR “Sulfadoxine” OR (Sulphormetoxin) OR (Sulphorthodimethoxine) OR (Sulformetoxine) OR (Sulformethoxine) OR (Sulforthomidine) OR (Ro 4-4393) OR (Ro 4 4393) OR (Ro 44393) OR (Fanasil)</p> <p>AND</p> <p>“Sulfadiazine” OR (Sulphadiazine) OR (Zinc Sulfadiazine) OR (Sulfadiazine, Zinc) OR (Sulfazin) OR (Sulfazine) OR “Pyrimethamine” OR (Malocide) OR (Tindurine) OR (Chloridin) OR (Daraprim) OR “Leucovorin” OR (Folinic Acid-SF) OR (Folinic Acid SF) OR (Leucovorin) OR (Leucovorum) OR (Folinic Acid) OR (Acid, Folinic) OR (Leucovorin, DL-Isomer) OR (Citrovorum Factor) OR (Factor, Citrovorum) OR (Calcium Leucovorin) OR (Leucovorin, Calcium) OR (Calcium Folate) OR (Folate, Calcium) OR (Leucovorin, R-Isomer) OR (Leucovorin, Calcium 1:1 Salt) OR (Leucovorin, Calcium 1:1 Salt, Pentahydrate) OR (Leucovorin, Monosodium Salt) OR (Monosodium Salt Leucovorin) OR (N5-Formyltetrahydrofolate) OR (5-Formyltetrahydropteroylglutamate) OR (5-Formyltetrahydropteroylglutamate) OR (5-Formyltetrahydrofolate) OR (5-Formyltetrahydrofolate) OR (Wellcovorin) OR (Leucovorin, D-Isomer) OR (Leucovorin, Calcium 1:1 Salt, DL-Isomer)</p> <p>AND</p> <p>“Comparative Study” OR (Comparative Studies) OR “Clinical Trial” OR (Intervention Study) OR “Randomized Controlled Trial” OR “Meta-Analysis”</p>	30
Web of Science	<p>“Toxoplasmosis, Congenital” OR (Toxoplasma Infections, Congenital) OR (Congenital Infection, Toxoplasma gondii) OR (Congenital Toxoplasma Infections) OR (Congenital Toxoplasma Infection) OR (Infection, Congenital Toxoplasma) OR (Infections, Congenital Toxoplasma) OR (Toxoplasma Infection, Congenital) OR (Congenital Toxoplasmosis) OR (Congenital Toxoplasmoses) OR (Toxoplasmoses, Congenital) OR (Congenital Toxoplasma gondii Infection) OR (Toxoplasmosis, Fetal) OR (Fetal Toxoplasmoses) OR (Fetal Toxoplasmosis) OR (Toxoplasmoses, Fetal) OR (Toxoplasmosis, Prenatal) OR (Prenatal Toxoplasmoses) OR (Prenatal Toxoplasmosis) OR (Toxoplasmoses, Prenatal)</p> <p>AND</p> <p>“Fanasil, pyrimethamine drug combination” OR (sulphadoxine-pyrimethamine) OR (fanasil - pyrimethamine) OR (sulfadoxine-pyrimethamine) OR (Fansidar) OR (Suldox) OR “Sulfadoxine” OR (Sulphormetoxin) OR (Sulphorthodimethoxine) OR (Sulformetoxine) OR</p>	7

	(Sulfomethoxine) OR (Sulforthomidine) OR (Ro 4-4393) OR (Ro 4 4393) OR (Ro 44393) OR (Fanasil) AND "Sulfadiazine" OR (Sulphadiazine) OR (Zinc Sulfadiazine) OR (Sulfadiazine, Zinc) OR (Sulfazin) OR (Sulfazine) OR "Pyrimethamine" OR (Malocide) OR (Tindurine) OR (Chloridin) OR (Daraprim) OR "Leucovorin" OR (Folinic Acid-SF) OR (Folinic Acid SF) OR (Leucovorin) OR (Leukovorum) OR (Folinic Acid) OR (Acid, Folinic) OR (Leucovorin, (DL)-Isomer) OR (Citrovorum Factor) OR (Factor, Citrovorum) OR (Calcium Leucovorin) OR (Leucovorin, Calcium) OR (Calcium Folate) OR (Folate, Calcium) OR (Leucovorin, (R)-Isomer) OR (Leucovorin, Calcium (1:1) Salt) OR (Leucovorin, Calcium (1:1) Salt, Pentahydrate) OR (Leucovorin, Monosodium Salt) OR (Monosodium Salt Leucovorin) OR (N(5)-Formyltetrahydrofolate) OR (5-Formyltetrahydropteroylglutamate) OR (5-Formyltetrahydropteroylglutamate) OR (5-Formyltetrahydrofolate) OR (5-Formyltetrahydrofolate) OR (Wellcovorin) OR (Leucovorin, (D)-Isomer) OR (Leucovorin, Calcium (1:1) Salt, (DL)-Isomer)	
Google Scholar	"Toxoplasmosis, Congenital"[MeSH] OR (Congenital Infection, Toxoplasma gondii) AND "Fanasil, pyrimethamine drug combination" OR (sulphadoxine-pyrimethamine) OR (fanasil - pyrimethamine) OR (sulfadoxine-pyrimethamine) OR (Fansidar) OR "Sulfadoxine"[MeSH] OR (Fanasil) AND "Sulfadiazine"[MeSH] OR (Sulphadiazine) OR (Zinc Sulfadiazine) "Pyrimethamine"[MeSH] OR "Leucovorin"[MeSH] OR (Folinic Acid SF) OR (Leucovorin) OR (Folinic Acid) OR (Acid, Folinic)	0
Open Grey	Toxoplasmosis, Congenital"[MeSH] OR (Congenital Infection, Toxoplasma gondii) AND "Fanasil, pyrimethamine drug combination" OR (sulphadoxine-pyrimethamine) OR (fanasil - pyrimethamine) OR (sulfadoxine-pyrimethamine) OR (Fansidar) OR "Sulfadoxine"[MeSH] OR (Fanasil) AND "Sulfadiazine"[MeSH] OR (Sulphadiazine) OR (Zinc Sulfadiazine) "Pyrimethamine"[MeSH] OR "Leucovorin"[MeSH] OR (Folinic Acid SF) OR (Leucovorin) OR (Folinic Acid) OR (Acid, Folinic)	0
<b>Total</b>		<b>2536</b>

Tabela 1. Estratégia de busca nas bases de dados consultadas.

### 4.3 SELEÇÃO DE ESTUDOS

- **Crerios de inclusao**: Estudos clínicos randomizados (estudos primários), estudos observacionais e revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECRs) bem delineados, sem falhas metodológicas importantes, considerando a hierarquia de qualidade de evidência que



comparassem a eficácia ou segurança de esquemas de tratamento da toxoplasmose congênita.

- **Critérios de exclusão**: Revisões não sistematizadas e demais estudos que não atenderam ao escopo definido de acordo com a estratégia PCC.

Foram encontrados 2.536 registros nas bases de dados utilizadas, além de 34 estudos identificados em busca ativa de referências bibliográficas. Foi utilizada a Plataforma online Rayyan para Revisões Sistemáticas, como ferramenta para triagem e seleção dos estudos identificados pela busca, de modo que dois revisores pudessem fazer a triagem de maneira independente, contando com um terceiro revisor para dirimir as possíveis divergências. Daquele total de 2.570 estudos, 42 eram duplicatas, restando 2.488 para triagem por título e resumo. Essa etapa excluiu 2.431, restando 59 estudos para análise dos textos completos. Nessa última etapa, foram excluídos 3 artigos que não tinham comparador na intervenção, 3 que eram séries de casos, 1 protocolo de estudo, 4 que eram revisões não sistematizada, 10 estudos não clínicos, 26 que não avaliavam o tratamento da toxoplasmose congênita, 3 por se tratarem de diretrizes e 2 textos que não foram encontrados na íntegra por serem antigos e seus escritores já terem falecido.

A figura abaixo apresenta o fluxograma completo de todas as etapas da seleção de estudos:

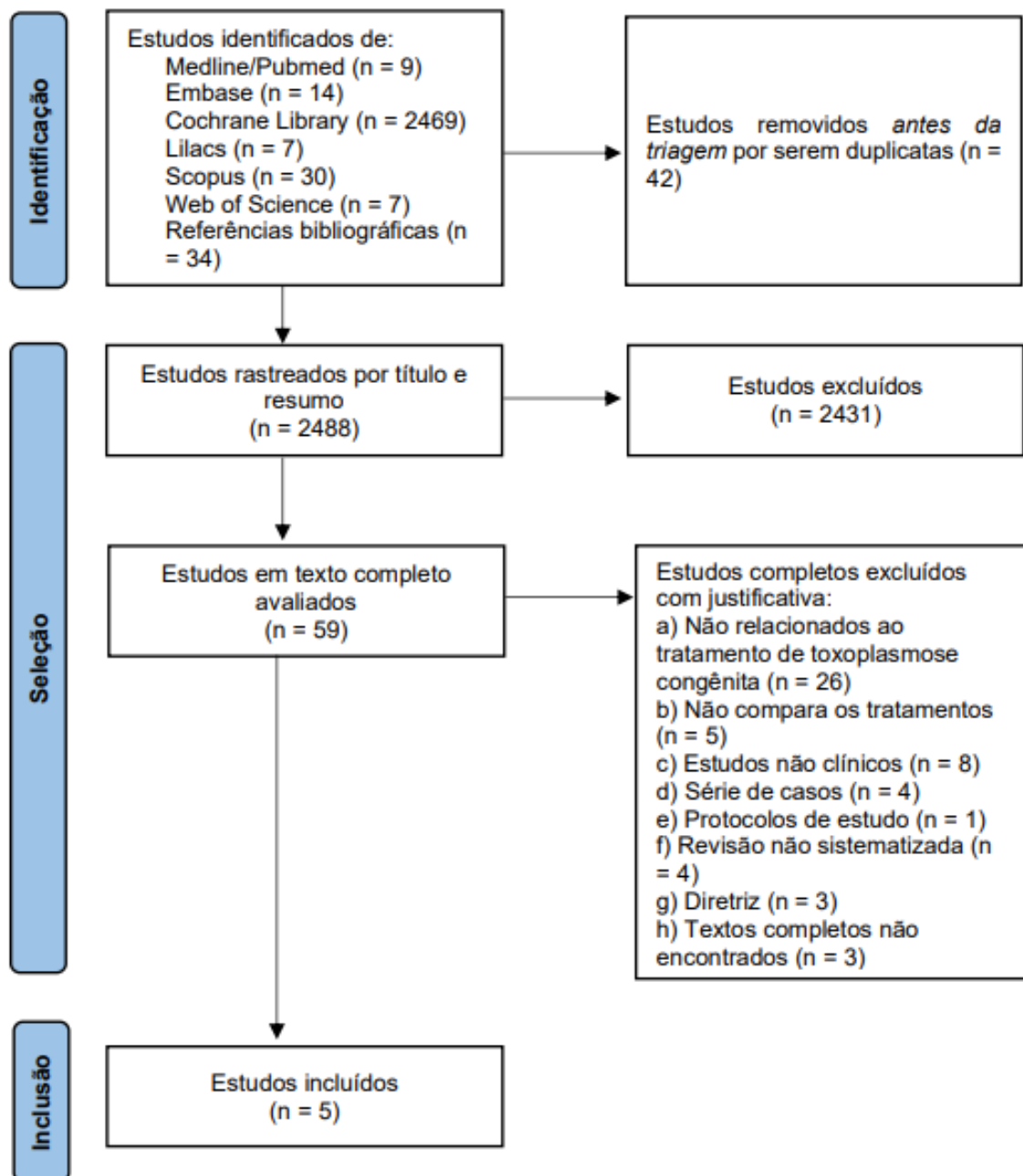


Figura 4. Fluxograma de seleção dos estudos.

## 5. RESULTADOS

Os resultados dessa dissertação serão apresentados no formato de artigo de revisão de escopo, conforme a seguir. Ademais, constitui produto dessa dissertação o Parecer Técnico Científico (PTC) que avaliou o esquema Sulfadoxina associada à pirimetamina (sulfadoxina/pirimetamina) versus sulfadiazina associada à pirimetamina (sulfadiazina/pirimetamina) para o tratamento de crianças com toxoplasmose congênita. O PTC foi demandado pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (DGITIS/SCTIE/MS) e elaborado pela autora junto a equipe do Laboratório de Saúde Baseada em Evidências da ESCS e se encontra como Anexo I dessa dissertação.

## 5.1 ARTIGO

TRATAMENTO DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA EM CRIANÇAS:  
UMA REVISÃO DE ESCOPO

TREATMENT OF CONGENITAL TOXOPLASMOSIS IN CHILDREN: A  
SCOPING REVIEW

TRATAMIENTO DE LA TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA EN NIÑOS:  
REVISIÓN EXPLORATORIA

**RESUMO:**

**Objetivo:** O presente estudo tem objetivo de promover revisão de escopo acerca das opções de tratamento da toxoplasmose congênita alternativas ao esquema terapêutico proposto no Brasil composto pela associação de sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico por 12 meses. **Método:** O desenho metodológico usado foi uma revisão de escopo em busca de respostas para a pergunta elaborada “Quais são as possibilidades de tratamentos existentes para toxoplasmose congênita?”. Foram realizadas buscas em oito bases de dados no mês de outubro de 2021. **Resultados:** A busca encontrou 2488 estudos, dos quais cinco foram selecionados e analisados nessa revisão. Os textos foram caracterizados por número de participantes e duração do estudo; intervenção proposta, desfechos esperados e resultados descritos. **Conclusões:** A partir da análise do material selecionado é possível concluir que 1) Embora não haja proposta consensual para o tratamento da toxoplasmose congênita, a associação de sulfonamida e pirimetamina é protetora de complicações e sequelas pela doenças; 2) A sulfadoxina não parece ser superior à sulfadiazina como alternativa à sulfonamida de escolha e 3) É urgente a necessidade de direcionar esforços para a ampliação da produção científica em busca de evidências que embasem a proposição de formas de tratamento para a toxoplasmose congênita. Além disso, a Atenção Básica à Saúde no Brasil é o locus estratégico para fortalecimento das ações de saúde necessárias ao enfrentamento da toxoplasmose congênita.

**Palavras-chave:** Toxoplasmose congênita; Atenção Primária à Saúde; Sulfonamidas; Pirimetamina; Leucovorina

## ABSTRACT

**Objective:** The purpose of this study is to promote a scoping review about treatment options for congenital toxoplasmosis with intention to look for alternatives for Brazilian treatment proposal based on the association of sulfadiazine, pyrimethamine and folinic acid for 12 months. **Method:** The methodological design used was a scoping review in search of answers to the elaborated question: “What are the possible treatments for congenital toxoplasmosis?” We searched eight databases in October 2021. **Results:** The search found 2488 studies, of which five were selected and analyzed in this review. The texts were characterized by the number of participants and length of the study; intervention, expected outcomes and main results. **Conclusions:** From the analysis of the selected material, it is possible to conclude that 1) Although there is no consensual proposal for the treatment of congenital toxoplasmosis, the association of sulfonamide and pyrimethamine is protective of complications and sequelae due to the disease; 2) That sulfadoxine does not seem to be superior to sulfadiazine as an alternative to the sulfonamide first choice and 3) There is an urgent need to direct efforts to expand search for evidences to underlay the proposition of forms to treat congenital toxoplasmosis treatment. In addition, Primary Health Care in Brazil is the strategic locus to booster the health actions necessary to face congenital toxoplasmosis.

**Key words:** Congenital Toxoplasmosis; Primary Health Care; Sulfonamides; Pyrimethamines; Leucovorin

## Introdução

A toxoplasmose congênita é uma parasitose de relevância mundial, determinada pela transmissão materno-fetal do parasita *Toxoplasma gondii* durante o período gestacional potencialmente responsável por sequelas que contribuem para deficiências física e intelectual quando não identificada e tratada em tempo oportuno <sup>1,2,3,4,5,6</sup>.

Estima-se taxa de incidência de 1 a 10 crianças infectadas pelo *T. gondii* para cada 10.000 nascidos-vivos em todo mundo e registra-se maior frequência de complicações relacionadas à toxoplasmose congênita em países do hemisfério sul decorrentes de menor índice de tratamento durante o pré-natal e à presença de cepas mais virulentas <sup>2,7</sup>.

A transmissão vertical da toxoplasmose pode ocorrer durante toda a gravidez e mais raramente no intraparto. O risco de infecção congênita é de aproximadamente 40% em infecções agudas e é crescente no decorrer da gestação variando de 6% a 14% no primeiro trimestre, 29% a 40% no segundo trimestre e 59% a 72% no terceiro trimestre gestacionais, podendo chegar a 100% quando a infecção materna ocorre no último mês de gestação. Entretanto, a gravidade da doença é inversamente proporcional à precocidade da infecção <sup>5,6,8</sup>.

No Brasil, 50% a 80% das gestantes e mulheres em idade fértil já foram infectadas com toxoplasmose e 4% a 5% correm risco de se infectar durante a gestação<sup>5</sup> e muito raramente pode ocorrer a reativação da toxoplasmose crônica, adquirida antes da gravidez, em mulheres imunocomprometidas, especialmente em mulheres portadoras de HIV <sup>3,7</sup>.

A mais eficaz medida de prevenção primária da doença está vinculada a possibilidade de identificação de mulheres susceptíveis à doença através de rastreamento sorológico no período de planejamento para a gravidez ou no acompanhamento gestacional inicial<sup>7</sup>.

O Ministério da Saúde recomenda o rastreamento universal para toxoplasmose na gravidez através de triagem sorológica solicitada no primeiro contato das mulheres com os serviços de saúde para acompanhamento de saúde pré-natal, especialmente em localidades onde a prevalência é elevada<sup>5</sup>.

O objetivo da abordagem é identificar as gestantes susceptíveis e orientar medidas de prevenção primária da doença caracterizadas por medidas de higiene e profilaxia para evitar o contato com o patógeno na sua forma infectante<sup>3,5</sup>.

A investigação sorológica periódica durante a gestação possibilita identificar precocemente quadros de infecção aguda em mulheres susceptíveis e situações de reinfecção ou reagudização da doença no subgrupo de mulheres previamente expostas ao parasita<sup>3,5</sup>.

A doença na gestante é frequentemente assintomática ou assemelha-se a um quadro gripal com sintomas inespecíficos, o que torna indispensável o acompanhamento sorológico sistemático para identificação de mulheres suscetíveis e imunes uma vez que o diagnóstico a partir de sinais e sintomas clínicos é improvável<sup>7</sup>.

O tratamento da toxoplasmose durante a gestação diminui a ocorrência de infecção fetal e evita complicações relacionadas à infecção congênita, sendo a estratégia mais eficaz a prevenção de complicações relacionadas à doença fetal<sup>3,5,7</sup>.

O diagnóstico da infecção fetal e o tratamento da toxoplasmose congênita antes do primeiro ano de vida são importantes estratégias para evitar complicações e sequelas relacionadas à toxoplasmose congênita ou para a atenuação destas<sup>9,10,11</sup>. No entanto, a abordagem propedêutica desta condição é complexa por envolver apresentações clínicas incomuns e inespecíficas e por limitações da investigação por exames complementares<sup>3,7,12,13</sup>.

A suspeição de infecção fetal e doença deve partir do quadro sorológico materno, devendo ser investigadas todas as crianças filhas de mulheres com quadros sorológicos suspeitos ou confirmados para toxoplasmose. Ainda devem ser investigados os quadros de crianças que apresentem malformações ou alterações clínicas identificadas durante a gestação, exame do recém-nascido ou durante o acompanhamento de seu crescimento e desenvolvimento<sup>3,13,14,15</sup>.

Na presença de infecção aguda materna, o Ministério da Saúde recomenda no “Roteiro para Rastreamento Pré-Natal da Toxoplasmose” a



investigação de infecção fetal através da pesquisa do *T. gondii* através da reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) no líquido amniótico, indicada a partir da décima oitava semana de gestação e após quatro semanas da infecção materna<sup>5</sup>.

Recém-nascidos e crianças devem ser avaliados para a presença de achados clínicos mais comuns, quais sejam: prematuridade, baixo peso, coriorretinite, estrabismo, icterícia e hepatomegalia. Os achados laboratoriais incluem pleocitose com proteinorraquia e menos frequentemente disfunção hipotalâmica e pituitária<sup>6</sup>.

O diagnóstico sorológico do recém-nascido pode ser feito pela titulação de Imunoglobulinas tipo IgA e IgM, que quando presentes antes dos seis meses de vida, definem o diagnóstico ou pela titulação comparada de Imunoglobulinas tipo IgG de crianças e suas mães. Crianças que apresentem titulação de IgG crescentes ou persistentes após um ano de vida e cujas mães progridam para soronegativação também devem ser consideradas portadoras de toxoplasmose congênita<sup>5,16</sup>.

As manifestações clínicas da toxoplasmose congênita podem ser encontradas no período perinatal ou ao longo dos primeiros meses de vida, e em não havendo diagnóstico perinatal, as sequelas determinadas pela doença podem provocar diagnósticos tardios durante a adolescência ou na idade adulta<sup>1,17</sup>.

A toxoplasmose congênita não tratada frequentemente determina sequelas mesmo entre crianças nascidas assintomáticas. Aproximadamente 90% apresentarão cicatrizes de retinocoroidite nas primeiras décadas de vida e 50% evoluirão com anormalidades neurológicas. As sequelas são ainda mais frequentes e mais graves nos recém-nascidos que já apresentam sinais ao nascer, com acometimento visual em graus variados, retardo mental, crises convulsivas, anormalidades motoras e surdez<sup>9,10,11,15</sup>.

Uma vez diagnosticada, a toxoplasmose congênita deve ser tratada nos primeiros anos de vida e, embora não haja consenso sobre a estratégia terapêutica e evidências robustas de comparação entre as propostas em uso no mundo, o uso de esquema de antiparasitários combinados em associação de

uma sulfonamida (sulfadiazina, sulfamerazina, sulfametazina ou sulfadoxina), pirimetamina e ácido fólico é o mais frequente na prática clínica<sup>2,12,18</sup>.

No Brasil, a atual recomendação de tratamento da toxoplasmose congênita consiste no esquema tríplice: sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico durante todo o primeiro ano de vida<sup>5,8</sup>.

As estratégias de enfrentamento à toxoplasmose congênita devem estar intrinsecamente conectadas à política de atenção básica no Brasil e muito claramente definidas como ações de proteção à saúde das comunidades<sup>5,7</sup>.

Estrategicamente, as equipes de Atenção Básica devem ser pontos de indução das redes de cuidados em saúde e das linhas de cuidado para mulheres e crianças com toxoplasmose por estarem diretamente em contato com as mulheres também durante o cuidado pré-natal e, neste período, serem responsáveis pelo rastreamento e proteção à saúde das mulheres suscetíveis à doença; identificação de mulheres infectadas e estabelecimento tratamento em tempo oportuno e acompanhamento conjunto destas aos serviços de pré-natal de alto risco, bem como pelo acompanhamento longitudinal das crianças.

Os serviços de atenção básica à saúde são pontos essenciais para evitar desfechos prejudiciais à saúde das crianças e da população como um todo por articularem nas suas práticas cotidianas todos os níveis de prevenção e por coordenarem o cuidado em rede.

Esta revisão teórica tem a intenção de demonstrar que é importante que as ações de saúde estejam articuladas e sejam capazes de interromper os ciclos de transmissão da doença e efetivamente produzam a proteção dos conceptos.

Até que as ações de saúde produzam a diminuição da taxa global de infecções pelo *T. gondii*, as estratégias de investigação e tratamento medicamentoso em tempo oportuno são os mais eficazes recursos dentre os disponíveis.

Como parte desse conjunto de ações, desde 2017, a sulfadiazina e a pirimetamina, são parte do componente estratégico da assistência farmacêutica e por isso o Sistema Único de Saúde é responsável pela compra e distribuição dos medicamentos do esquema terapêutico tríplice<sup>18</sup>.

Todavia o Brasil enfrenta dificuldades no abastecimento de sulfadiazina desde 2019, comprometendo o acesso ao tratamento adequado de pacientes com toxoplasmose congênita. A produção nacional do medicamento enfrenta dificuldades na negociação de preço e na obtenção do ingrediente farmacêutico ativo (IFA) comprometendo a produção – atualmente concentrada em apenas um laboratório - e o abastecimento da rede de atenção à saúde<sup>19</sup>.

Considerando o cenário da toxoplasmose congênita enquanto doença negligenciada de grande impacto sobre a saúde pública e a dificuldade de abastecimento e acesso aos medicamentos adequados, faz-se urgente e necessária a avaliação de possíveis alternativas de tratamento, que subsidiem a tomada de decisão de gestores do sistema de saúde, com vistas a garantir acesso ao tratamento de crianças com toxoplasmose congênita.

Este estudo propõe a realização de uma revisão da literatura, que permita sistematizar as opções de tratamento disponíveis, avaliando sua eficácia e segurança.

## **Método**

O desenho metodológico proposto foi o de revisão tipo revisão de escopo<sup>20</sup> a partir da pergunta “Quais possibilidades de tratamentos existentes para toxoplasmose congênita em crianças?” considerando-se como elementos PCC (População, Conceito e Contexto) da proposta metodológica para a delimitação da pergunta:

- População: crianças com toxoplasmose congênita;
- Conceito: tratamento da toxoplasmose congênita;
- Contexto: sem contexto determinado.

Baseada nas recomendações do The Joanna Briggs Institute Manual for Evidence Synthesis de 2020, a presente pesquisa utilizou a estrutura recomendada por Peters *et al*<sup>20</sup>. para a condução de uma revisão de escopo.

A partir da pergunta (PCC) apresentada acima, foi realizada em 31 de outubro de 2021 uma busca nas plataformas: Medline (PUBMED), EMBASE, The Cochrane Library, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scopus e *Web of Science*. Primeiramente, foram considerados: revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECRs) bem delineados, sem falhas metodológicas importantes, considerando a hierarquia de qualidade de evidência; na sequência foram analisados os ECR's (estudos primários). Devido à ausência de estudos clínicos controlados que avaliem drogas no tratamento da toxoplasmose congênita, foram incluídos estudos observacionais e experimentais na busca da melhor evidência disponível para o tratamento da toxoplasmose congênita. Visando ampliar as buscas, a literatura cinzenta também foi consultada, por meio das plataformas Google Scholar e Open Grey. Além disso, foram verificadas as referências dos artigos incluídos.

O Quadro 1 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada base de dados, bem como o número de publicações encontradas. Foram encontrados trinta e quatro estudos adicionais na busca manual das referências dos artigos.

Quadro 1: Estratégia de busca nas bases de dados consultadas

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
<b>MEDLINE (Pubmed)</b>	<p>"Toxoplasmosis, Congenital"[MeSH] OR (Toxoplasma Infections, Congenital) OR (Congenital Infection, Toxoplasma gondii) OR (Congenital Toxoplasma Infections) OR (Congenital Toxoplasma Infection) OR (Infection, Congenital Toxoplasma) OR (Infections, Congenital Toxoplasma) OR (Toxoplasma Infection, Congenital) OR (Congenital Toxoplasmosis) OR (Congenital Toxoplasmoses) OR (Toxoplasmoses, Congenital) OR (Congenital Toxoplasma gondii Infection) OR (Toxoplasmosis, Fetal) OR (Fetal Toxoplasmoses) OR (Fetal Toxoplasmosis) OR (Toxoplasmoses, Fetal) OR (Toxoplasmosis, Prenatal) OR (Prenatal Toxoplasmoses) OR (Prenatal Toxoplasmosis) OR (Toxoplasmoses, Prenatal)</p> <p>AND</p> <p>"Fanasil, pyrimethamine drug combination" [Supplementary Concept] OR (sulphadoxine-pyrimethamine) OR (fanasil - pyrimethamine) OR (sulfadoxine-pyrimethamine) OR (Fansidar) OR (Suldox) OR "Sulfadoxine"[MeSH] OR (Sulphormetoxin) OR (Sulphorthodimethoxine) OR (Sulformetoxine) OR (Sulformethoxine) OR (Sulforthomidine) OR (Ro 4-4393) OR (Ro 4 4393) OR (Ro 44393) OR (Fanasil)</p> <p>AND</p> <p>"Sulfadiazine"[MeSH] OR (Sulphadiazine) OR (Zinc Sulfadiazine) OR (Sulfadiazine, Zinc) OR (Sulfazin) OR (Sulfazine) OR "Pyrimethamine"[MeSH] OR (Malocide) OR (Tindurine) OR (Chloridin) OR (Daraprim) OR "Leucovorin"[MeSH] OR (Folinic Acid-SF) OR (Folinic Acid SF) OR (Leucovorin) OR (Leucovorum) OR (Folinic Acid) OR (Acid, Folinic) OR (Leucovorin, (DL)-Isomer) OR (Citrovorum Factor) OR (Factor, Citrovorum) OR (Calcium Leucovorin) OR (Leucovorin, Calcium) OR (Calcium</p>	9

	Folinate) OR (Folinate, Calcium) OR (Leucovorin, (R)-Isomer) OR (Leucovorin, Calcium (1:1) Salt) OR (Leucovorin, Calcium (1:1) Salt, Pentahydrate) OR (Leucovorin, Monosodium Salt) OR (Monosodium Salt Leucovorin) OR (N(5)-Formyltetrahydrofolate) OR (5-Formyltetrahydropteroylglutamate) OR (5-Formyltetrahydropteroylglutamate) OR (5-Formyltetrahydrofolate) OR (5-Formyltetrahydrofolate) OR (Wellcovorin) OR (Leucovorin, (D)-Isomer) OR (Leucovorin, Calcium (1:1) Salt, (DL)-Isomer)	
<b>EMBASE</b>	('congenital toxoplasmosis'/exp OR 'congenital toxoplasma gondii infection' OR 'congenital toxoplasma infection' OR 'congenital toxoplasmosis' OR 'connatal toxoplasmosis' OR 'fetal toxoplasmosis' OR 'newborn toxoplasmosis' OR 'prenatal toxoplasmosis' OR 'toxoplasmosis, congenital' OR 'toxoplasmosis, newborn') AND ('fanasil pyrimethamine drug combination'/exp OR 'sulfadoxine'/exp OR '4 amino n (5, 6 dimethoxy 4 pyrimidinyl) benzenesulfonamide' OR '6 (4 aminobenzenesulfonamido) 4, 5 dimethoxypyrimidine' OR 'fanasil' OR 'fanzil' OR 'n1 (5, 6 dimethoxy 4 pyrimidinyl) sulfanilamide' OR 'n1 (5, 6 dimethoxy 4 pyrimidyl) sulfanilamide' OR 'n1 (5, 6 dimethoxypyrimid 4 yl) sulfanilamide' OR 'ro 4 4393' OR 'sanasil' OR 'sulfadoxin' OR 'sulfadoxine' OR 'sulfaorthodimethoxin' OR 'sulfaorthodimethoxine' OR 'sulfonmetoxine' OR 'sulfor metoxine' OR 'sulformethoxine' OR 'sulformethoxinum' OR 'sulformetoxin' OR 'sulformetoxine' OR 'sulformetoxinum' OR 'sulforthodimethoxine' OR 'sulforthomidine' OR 'sulformetoxine' OR 'sulphadoxine' OR 'sulphor methoxine' OR 'sulphormethoxine' OR 'sulphormetoxine' OR 'pyrimethamine plus sulfadoxine'/exp OR 'fansidar' OR 'laridox' OR 'madomine' OR 'methamar' OR 'pyralfin' OR 'pyrimethamine plus sulfadoxine' OR 'pyrimethamine plus sulphadoxine' OR 'pyrimethamine sulfadoxine' OR 'pyrimethamine with sulfadoxine' OR 'pyrimethamine-sulfadoxine' OR 'pyrimethamine-sulphadoxine' OR 'pyrimethamine/sulfadoxine' OR 'pyrimethamine/sulphadoxine' OR 'rimodar' OR 'suldox' OR 'sulfadoxine plus pyrimethamine' OR 'sulfadoxine pyrimethamine' OR 'sulfadoxine with pyrimethamine' OR 'sulfadoxine-pyrimethamine' OR 'sulfadoxine/pyrimethamine' OR 'sulphadoxine plus pyrimethamine' OR 'sulphadoxine-pyrimethamine' OR 'sulphadoxine/pyrimethamine' OR 'vivaxine') AND ('sulfadiazine'/exp OR '2 sulfanil amidopyrimidine' OR '2 sulfanilamidopyrimidine' OR 'adiazine' OR 'aldiazine' OR 'coco-diazine' OR 'cocodiazine' OR 'codiazine' OR 'cremodiazine' OR 'debenal' OR 'di azo mil' OR 'diastrep' OR 'diazine' OR 'eskadiazine' OR 'eustral' OR 'keladiazine' OR 'liquadiazine' OR 'microsulfonyl' OR 'pirimal' OR 'pyrimal' OR 'sodium sulfadiazine' OR 'sterazine' OR 'sulfacombin' OR 'sulfadiazin' OR 'sulfadiazine' OR 'sulfadiazine sodium' OR 'sulfadiazine sulfur' OR 'sulfapyrimidine' OR 'sulfazine' OR 'sulphadiazine' OR 'pyrimethamine'/exp OR '2, 4 diamino 5 (4 chlorophenyl) 6 ethylpyrimidine' OR '2, 4 diamino 5 para chlorophenyl 6 ethylpyrimidine' OR '5 (4 chlorophenyl) 6 ethyl 2, 4 pyrimidinediamide' OR '5 (4 chlorophenyl) 6 ethyl 2, 4 pyrimidinediamine' OR '5 (4 chlorophenyl) 6 ethylpyrimidine 2, 4 diamine' OR '5 (para chlorophenyl) 2, 4 diamino 6 ethylpyrimidine' OR 'bw 50 63' OR 'bw 50-63' OR 'bw 5063' OR 'bw50-63' OR 'bw5063' OR 'chloridin' OR 'chloridine' OR 'daraprim' OR 'darapram' OR 'daraprim' OR 'daraprin' OR 'malocide' OR 'nsc 3061' OR 'nsc3061' OR 'pirimethamine' OR 'primethamine' OR 'pyrimethamin' OR 'pyrimethamine' OR 'pyrimethamine sulfate' OR 'pyrimethamine sulphate' OR 'pyrimethylamine' OR 'rp 4753' OR 'rp4753' OR 'tindurin' OR 'folinic acid'/exp OR '5 formyl 5, 6, 7, 8 tetrahydrofolic acid' OR '5 formyltetrahydrofolate' OR '5 formyltetrahydrofolic acid' OR '5 formyltetrahydropteroylglutamic acid' OR 'folinic acid' OR 'folinic acid sf' OR 'folinic acid sf rescue' OR 'formyltetrahydrofolate' OR 'formyltetrahydrofolates' OR 'formyltetrahydropteroylglutamic acid' OR 'lencovorin' OR 'leucovorin' OR 'leukovorin' OR 'leukovorin' OR 'n formyltetrahydrofolic acid' OR 'n5 formyl 5, 6, 7, 8 tetrahydropteroylglutamic acid' OR 'n5 formyl tetrahydrofolic acid' OR 'n5 formyltetrahydrofolate' OR 'n5 formyltetrahydrofolic acid') AND ('clinical trial'/exp OR 'clinical drug trial' OR 'clinical trial' OR 'major clinical trial' OR 'trial, clinical' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis' OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'comparative study'/exp OR 'comparative studies' OR 'comparative study' OR 'comparison')	14
<b>The Cochrane Library</b>	Toxoplasmosis, Congenital AND Sulfadoxine AND Sulfadiazine OR Pyrimethamine OR Leucocovorin	2469
<b>LILACS</b>	"Toxoplasmose Congênita" or (Toxoplasmosis, Congenital) or (Toxoplasmosis Congênita) or (Toxoplasmose congênitale) or (Infecção por Toxoplasma gondii Congênita) or (Toxoplasmose Fetal) or (Toxoplasmose Pré-Fetal) or (MH:C01.207.205.300.900) or (MH:C01.610.752.250.800.445) or (MH:C10.228.228.205.300.900) or (MH:C16.614.909) or (MH:SP4.012.138.124.095)	7

	<p>AND</p> <p>“Sulfadoxina” or (Sulfadoxine) or (Sulfadoxina) or (Sulfadoxine) or (Sulformetoxina) or (Sulfortomidina) or (MH:D02.065.884.725.765) or (MH:D02.092.146.807.765) or (MH:D02.886.590.700.725.765)</p> <p>AND</p> <p>“Sulfadiazina” or (Sulfadiazine) or (Sulfadiazina) or (Sulfadiazine) or (MH: D02.065.884.725.755) or (MH:D02.092.146.807.755) or (MH:D02.886.590.700.725.765)</p> <p>OR</p> <p>“Pirimetamina” or (Pyrimethamine) or (Pirimetamina) or (Pyriméthamine) or (MH:D03.383.742.675)</p> <p>OR</p> <p>“Leucovorina” or (Leucovorin) or (Leucovorina) or (Leucovorine) or (Cálcio Leucovorina) or (Fator Citrovorum) or (N(5)-Formiltetraidrofolato) or (Ácido Folinico) or (MH:D03.633.100.733.631.400)</p>	
<b>Scopus</b>	<p>“Toxoplasmosis, Congenital” OR (Toxoplasma Infections, Congenital) OR (Congenital Infection, Toxoplasma gondii) OR (Congenital Toxoplasma Infections) OR (Congenital Toxoplasma Infection) OR (Infection, Congenital Toxoplasma) OR (Infections, Congenital Toxoplasma) OR (Toxoplasma Infection, Congenital) OR (Congenital Toxoplasmosis) OR (Congenital Toxoplasmoses) OR (Toxoplasmoses, Congenital) OR (Congenital Toxoplasma gondii Infection) OR (Toxoplasmosis, Fetal) OR (Fetal Toxoplasmoses) OR (Fetal Toxoplasmosis) OR (Toxoplasmoses, Fetal) OR (Toxoplasmosis, Prenatal) OR (Prenatal Toxoplasmoses) OR (Prenatal Toxoplasmosis) OR (Toxoplasmoses, Prenatal)</p> <p>AND</p> <p>“Fanasil, pyrimethamine drug combination” OR (sulphadoxine-pyrimethamine) OR (fanasil - pyrimethamine) OR (sulfadoxine-pyrimethamine) OR (Fansidar) OR (Suldox) OR “Sulfadoxine” OR (Sulphormetoxin) OR (Sulphorthodimethoxine) OR (Sulformetoxine) OR (Sulformethoxine) OR (Sulforthomidine) OR (Ro 4-4393) OR (Ro 4 4393) OR (Ro 44393) OR (Fanasil)</p> <p>AND</p> <p>“Sulfadiazine” OR (Sulphadiazine) OR (Zinc Sulfadiazine) OR (Sulfadiazine, Zinc) OR (Sulfazin) OR (Sulfazine) OR “Pyrimethamine” OR (Malocide) OR (Tindurine) OR (Chloridin) OR (Daraprim) OR “Leucovorin” OR (Folinic Acid-SF) OR (Folinic Acid SF) OR (Leukovorin) OR (Leukovorum) OR (Folinic Acid) OR (Acid, Folinic) OR (Leucovorin, DL-Isomer) OR (Citrovorum Factor) OR (Factor, Citrovorum) OR (Calcium Leucovorin) OR (Leucovorin, Calcium) OR (Calcium Folate) OR (Folate, Calcium) OR (Leucovorin, R-Isomer) OR (Leucovorin, Calcium 1:1 Salt) OR (Leucovorin, Calcium 1:1 Salt, Pentahydrate) OR (Leucovorin, Monosodium Salt) OR (Monosodium Salt Leucovorin) OR (N5-Formyltetrahydrofolate) OR (5-Formyltetrahydropteroylglutamate) OR (5 Formyltetrahydropteroylglutamate) OR (5-Formyltetrahydrofolate) OR (5 Formyltetrahydrofolate) OR (Wellcovorin) OR (Leucovorin, D-Isomer) OR (Leucovorin, Calcium 1:1 Salt, DL-Isomer)</p> <p>AND</p> <p>“Comparative Study” OR (Comparative Studies) OR “Clinical Trial” OR (Intervention Study) OR “Randomized Controlled Trial” OR “Meta-Analysis”</p>	30
<b>Web of Science</b>	<p>“Toxoplasmosis, Congenital” OR (Toxoplasma Infections, Congenital) OR (Congenital Infection, Toxoplasma gondii) OR (Congenital Toxoplasma Infections) OR (Congenital Toxoplasma Infection) OR (Infection, Congenital Toxoplasma) OR (Infections, Congenital Toxoplasma) OR (Toxoplasma Infection, Congenital) OR (Congenital Toxoplasmosis) OR (Congenital Toxoplasmoses) OR (Toxoplasmoses, Congenital) OR (Congenital Toxoplasma gondii Infection) OR (Toxoplasmosis, Fetal) OR (Fetal Toxoplasmoses) OR (Fetal Toxoplasmosis) OR (Toxoplasmoses, Fetal) OR (Toxoplasmosis, Prenatal) OR (Prenatal Toxoplasmoses) OR (Prenatal Toxoplasmosis) OR (Toxoplasmoses, Prenatal)</p> <p>AND</p> <p>“Fanasil, pyrimethamine drug combination” OR (sulphadoxine-pyrimethamine) OR (fanasil - pyrimethamine) OR (sulfadoxine-pyrimethamine) OR (Fansidar) OR (Suldox) OR “Sulfadoxine” OR (Sulphormetoxin) OR (Sulphorthodimethoxine) OR</p>	7

	(Sulfometoxine) OR (Sulformethoxine) OR (Sulforthomidine) OR (Ro 4-4393) OR (Ro 4 4393) OR (Ro 44393) OR (Fanasil)  AND  "Sulfadiazine" OR (Sulphadiazine) OR (Zinc Sulfadiazine) OR (Sulfadiazine, Zinc) OR (Sulfazin) OR (Sulfazine) OR "Pyrimethamine" OR (Malocide) OR (Tindurine) OR (Chloridin) OR (Daraprim) OR "Leucovorin" OR (Folinic Acid-SF) OR (Folinic Acid SF) OR (Leucovorin) OR (Leucovorum) OR (Folinic Acid) OR (Acid, Folinic) OR (Leucovorin, (DL)-Isomer) OR (Citrovorum Factor) OR (Factor, Citrovorum) OR (Calcium Leucovorin) OR (Leucovorin, Calcium) OR (Calcium Folate) OR (Folate, Calcium) OR (Leucovorin, (R)-Isomer) OR (Leucovorin, Calcium (1:1) Salt) OR (Leucovorin, Calcium (1:1) Salt, Pentahydrate) OR (Leucovorin, Monosodium Salt) OR (Monosodium Salt Leucovorin) OR (N(5)-Formyltetrahydrofolate) OR (5-Formyltetrahydropteroylglutamate) OR (5-Formyltetrahydropteroylglutamate) OR (5-Formyltetrahydrofolate) OR (5-Formyltetrahydrofolate) OR (Wellcovorin) OR (Leucovorin, (D)-Isomer) OR (Leucovorin, Calcium (1:1) Salt, (DL)-Isomer)	
<b>Google Scholar</b>	"Toxoplasmosis, Congenital"[MeSH] OR (Congenital Infection, Toxoplasma gondii)  AND  "Fanasil, pyrimethamine drug combination" OR (sulphadoxine-pyrimethamine) OR (fanasil - pyrimethamine) OR (sulfadoxine-pyrimethamine) OR (Fansidar) OR "Sulfadoxine"[MeSH] OR (Fanasil)  AND  "Sulfadiazine"[MeSH] OR (Sulphadiazine) OR (Zinc Sulfadiazine) "Pyrimethamine"[MeSH] OR "Leucovorin"[MeSH] OR (Folinic Acid SF) OR (Leucovorin) OR (Folinic Acid) OR (Acid, Folinic)	0
<b>Open Grey</b>	Toxoplasmosis, Congenital"[MeSH] OR (Congenital Infection, Toxoplasma gondii)  AND  "Fanasil, pyrimethamine drug combination" OR (sulphadoxine-pyrimethamine) OR (fanasil - pyrimethamine) OR (sulfadoxine-pyrimethamine) OR (Fansidar) OR "Sulfadoxine"[MeSH] OR (Fanasil)  AND  "Sulfadiazine"[MeSH] OR (Sulphadiazine) OR (Zinc Sulfadiazine) "Pyrimethamine"[MeSH] OR "Leucovorin"[MeSH] OR (Folinic Acid SF) OR (Leucovorin) OR (Folinic Acid) OR (Acid, Folinic)	0
<b>Total</b>		2536

Para a análise foram incluídos estudos clínicos randomizados (estudos primários), estudos observacionais e revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECRs) bem delineados, sem falhas metodológicas importantes, considerando a hierarquia de qualidade de evidência que comparassem a eficácia ou segurança de esquemas de tratamento da toxoplasmose congênita.

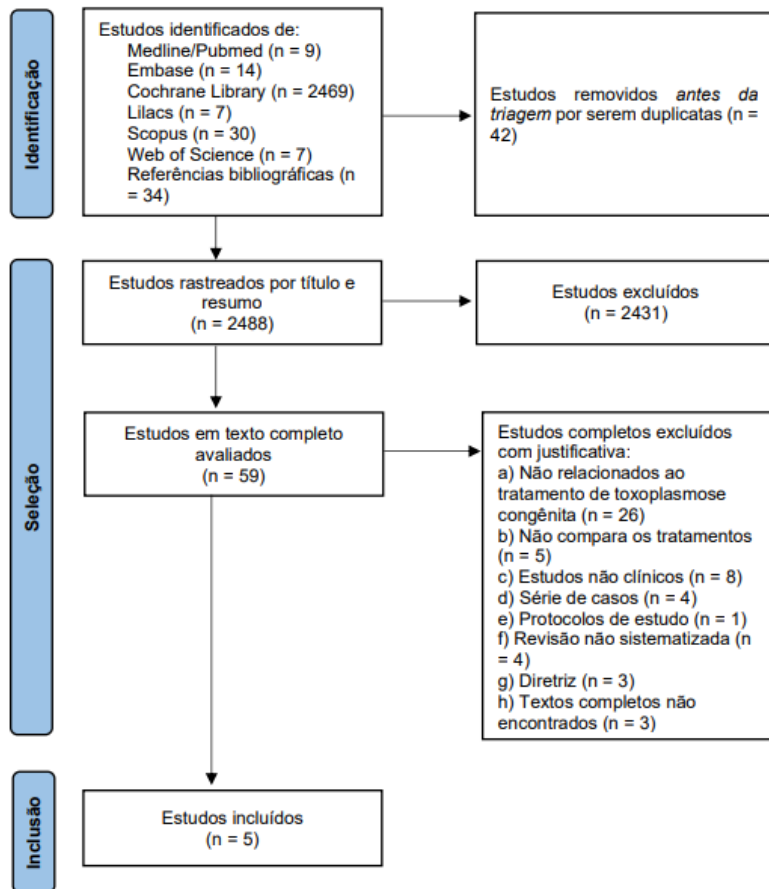
Do conjunto inicialmente selecionado foram excluídas revisões não sistematizadas e demais estudos que não atenderam ao escopo buscado de acordo com a estratégia PCC.

Foram encontrados 2.536 registros nas bases de dados utilizadas, além de 34 estudos identificados em busca ativa de referências bibliográficas. Foi utilizada a Plataforma online Rayyan para Revisões Sistemáticas, como ferramenta para triagem e seleção dos estudos identificados pela busca, de modo que dois revisores pudessem fazer a triagem de maneira independente, contando com um terceiro revisor para dirimir as possíveis divergências. Daquele total de 2.570 estudos, 42 eram duplicatas, restando 2.488 para triagem por título e resumo. Essa etapa excluiu 2.431, restando 59 estudos para análise dos textos completos. Nessa última etapa, foram excluídos 3 artigos que não tinham comparador na intervenção, 3 que eram séries de casos, 1 protocolo de estudo, 4 que eram revisões não sistematizada, 10 estudos não clínicos, 26 que não avaliavam o tratamento da toxoplasmose congênita, 3 por se tratarem de diretrizes e 2 textos que não foram encontrados na íntegra por serem antigos e seus escritores já terem falecido.

A figura abaixo apresenta o fluxograma completo de todas as etapas da seleção de estudos:



Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos



## Resultados:

Quadro 2: Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada.

Estudo/ Desenho do estudo/ Origem	Descrição do estudo	
<a href="#">Kieffer et al. (2008)<sup>21</sup></a> Estudo coorte retrospectiva com amostra análise em cluster de três centros (Paris – França, Lion – França e Marselha – França)	População e duração do estudo:	População: 300 recém-nascidos de mulheres com primo-infecção por <i>Toxoplasma gondii</i> durante a gestação. Duração: 2 anos
	Intervenção e comparador:	Intervenção: ● Marselha (n = 63) –Criança: Sulfadoxina + Pirimetamina por 12 meses. ● Lion (n = 139) –Criança: Sulfadiazina (nos primeiros 2 meses), seguido de Sulfadoxina (nos 10 meses restantes) + Pirimetamina por 12 meses. Comparador: ● Paris (n = 98) –Criança: Sulfadiazina + Pirimetamina por 12 meses.
	Desfechos:	Retinocoroidite até 2 anos de idade.
	Principais resultados:	Desenvolvimento de retinocoroidite até 2 anos de idade: ● 12,7% (n = 8/63) em Marselha (protocolo com sulfadoxina por 12 meses) ● 10,1% (n = 14/139) em Lion (protocolo com sulfadoxina a partir do segundo mês por 10 meses restantes) ● 14,3% (n = 14/98) em Paris (protocolo somente com sulfadiazina) ● Não houve diferença estatisticamente significativa entre os centros, p = 0,58.
<a href="#">Gilbert et al. (2001)<sup>14</sup></a> Estudo coorte retrospectiva com amostra de cluster de quatro centros/países (Lion – França, Áustria, Dinamarca e Holanda)	População e duração do estudo:	População ● 222 crianças com toxoplasmose congênita, sem interrupção planejada da gestação ● 824 gestantes com conversão da sorologia para toxoplasmose (anticorpos IgG) durante a gestação Duração do acompanhamento: 3 anos.
	Intervenção e comparador:	Intervenção: ● Lion (n = 549 gestantes, 151 crianças com toxoplasmose congênita) –Gestante: Se menor que 32 semanas e sem diagnóstico de infecção fetal, espiramicina isolada. Acima de 32 semanas, sulfadiazina + pirimetamina, alternando com espiramicina a cada 3 semanas. –Criança: sulfadiazina + pirimetamina por 3 semanas, seguido de espiramicina até criança pesar 5 Kg. Após, sulfadoxina + pirimetamina até completar 12 meses Comparador: ● Áustria (n = 131 gestantes, 33 crianças com toxoplasmose congênita) –Gestante: sulfadiazina + pirimetamina após o nascimento, alternando com espiramicina a cada 4 semanas, após diagnóstico materno e infecção fetal. Se menor que 16 semanas de gestação ou feto não infectado, espiramicina isolada. –Criança: sulfadiazina + pirimetamina por 6 meses, sendo então intercalada com espiramicina a cada 4 semanas até completar 1 ano de tratamento em crianças com sintomas, e sulfadiazina + pirimetamina intercalada com espiramicina a cada 6 semanas até completar 1 ano de tratamento em crianças sem sintomas. ● Dinamarca (n = 123 gestantes, 26 crianças com toxoplasmose congênita) –Gestante: Sem tratamento. –Criança: sulfadiazina + pirimetamina, alternando com Espiramicina a cada 4 semanas, por 28 semanas. ● Holanda (n = 51 gestantes, 12 crianças com toxoplasmose congênita) –Gestante: espiramicina e sulfadiazina por 2 semanas após diagnóstico materno. –Criança: Sem tratamento após o nascimento
	Desfechos:	1. Desenvolvimento de retinocoroidite até 3 anos de idade nas crianças infectadas. 2. Manifestações clínicas até 3 anos de idade nas crianças infectadas. 3. Diagnóstico de toxoplasmose congênita (persistência da positividade da IgG específica por 12 semanas e/ou reação de polimerase em cadeia ou cultura)

	Principais resultados:	<p>1. Desenvolvimento de Retinocoroidite até 3 anos de idade*</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 21,8% (n = 33/151) em Lion (protocolo incluindo sulfadoxina + pirimetamina).</li> <li>● 9,1% (n = 3/33) na Áustria (protocolo com sulfadiazina + pirimetamina e sem sulfadoxina + pirimetamina).</li> <li>● 15,4% (n= 4/26) na Dinamarca (protocolo com sulfadiazina + pirimetamina e sem sulfadoxina + pirimetamina).</li> <li>● 25,0% (n= 3/12) na Holanda (sem protocolo de tratamento da criança).</li> </ul> <p>● Não houve diferença estatisticamente significativa entre os centros, p = 0,50.</p> <p>2. Manifestações clínicas nas crianças infectadas até 3 anos de idade:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 26,5% (n = 40/151) em Lion (protocolo incluindo sulfadoxina + pirimetamina); RR ajustado para o tempo de acompanhamento: 1,00 (categoria referência)</li> <li>● 9,1% (n = 3/33) na Áustria (protocolo somente com sulfadiazina + pirimetamina); RR ajustado para o tempo de acompanhamento: 0,19 (IC95%: 0,04-0,51).</li> <li>● 19,2% (n= 5/26) na Dinamarca (protocolo somente com sulfadiazina + pirimetamina); RR ajustado para o tempo de acompanhamento: 0,60 (IC95%: 0,13-1,08).</li> <li>● 33,3% (n= 4/12) na Holanda (sem protocolo de tratamento da criança); RR ajustado para o tempo de acompanhamento: 1,46 (IC95%: 0,51-2,72).</li> </ul> <p>3. Diagnóstico de toxoplasmose congênita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 28,4% (n = 156/549) em Lion (protocolo incluindo sulfadoxina + pirimetamina); RR ajustado: 1,00.</li> <li>● 26,0% (n = 34/131) na Áustria (protocolo somente com sulfadiazina + pirimetamina); RR ajustado: 1,24 (IC95%: 0,88-1,59).</li> <li>● 21,1% (n= 26/123) na Dinamarca (protocolo somente com sulfadiazina + pirimetamina); RR ajustado: 0,59 (IC95%: 0,41-0,81).</li> <li>● 23,5% (n= 12/51) na Holanda (sem protocolo de tratamento da criança); RR ajustado: 0,65 (IC95%: 0,37-1,01).</li> </ul>
Villena et al. (1998) <sup>22</sup>	População e duração do estudo:	População: 73 crianças diagnosticadas com toxoplasmose congênita. Duração do acompanhamento: 16 anos
Estudo coorte prospectiva em um centro (Reims – França)	Intervenção e comparador:	<p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Grupo 2 (n = 18)</li> <li>- Criança: Sulfadoxina + Pirimetamina por 24 meses.</li> <li>- Gestante: sem tratamento</li> <li>● Grupo 3 (n = 11)</li> <li>- Criança: Sulfadoxina + Pirimetamina por 24 meses.</li> <li>- Gestante: Sulfadoxina + Pirimetamina após o diagnóstico materno até o parto</li> </ul> <p>Comparador:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Grupo 1 (n = 44)</li> <li>- Criança: Sulfadoxina + Pirimetamina por 12 meses e Espiramicina até o terceiro mês.</li> </ul>
	Desfechos:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Retinocoroidite durante o tratamento</li> <li>2. Retinocoroidite após o tratamento</li> <li>3. Rebote imunológico durante o tratamento</li> <li>4. Rebote imunológico após o tratamento</li> </ol>
	Principais resultados:	<p>1. Desenvolvimento de Retinocoroidite durante o tratamento</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 11,4% (n = 5/44) no grupo 1 (protocolo com Sulfadoxina + Pirimetamina por 12 meses)</li> <li>● 5,5% (n = 1/18) no grupo 2 (protocolo de tratamento das crianças com Sulfadoxina + Pirimetamina por 24 meses, sem tratamento das gestantes).</li> <li>● 9,1% (n = 1/11) no grupo 3 (protocolo de tratamento das crianças com Sulfadoxina + Pirimetamina por 24 meses e tratamento das gestantes com Sulfadoxina + Pirimetamina do diagnóstico materno até o parto).</li> </ul> <p>2. Retinocoroidite após o tratamento</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 20,5% (n = 9/44) no grupo 1 (protocolo com Sulfadoxina + Pirimetamina por 12 meses)</li> <li>● 5,5% (n = 1/18) no grupo 2 (protocolo de tratamento das crianças com Sulfadoxina + Pirimetamina por 24 meses, sem tratamento das gestantes).</li> <li>● 0% (n = 0/11) no grupo 3 (protocolo de tratamento das crianças com Sulfadoxina + Pirimetamina por 24 meses e tratamento das gestantes com Sulfadoxina + Pirimetamina do diagnóstico materno até o parto).</li> </ul> <p>3. Rebote imunológico durante o tratamento</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 18,2% (n = 8/44) no grupo 1 (protocolo com Sulfadoxina + Pirimetamina por 12 meses)</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 33,3% (n = 6/18) no grupo 2 (protocolo de tratamento das crianças com Sulfadoxina + Pirimetamina por 24 meses, sem tratamento das gestantes).</li> <li>● 36,4% (n = 4/11) no grupo 3 (protocolo de tratamento das crianças com Sulfadoxina + Pirimetamina por 24 meses e tratamento das gestantes com Sulfadoxina + Pirimetamina do diagnóstico materno até o parto).</li> </ul> <p>4. Rebote imunológico após o tratamento</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 84,1% (n = 37/44) no grupo 1 (protocolo com Sulfadoxina + Pirimetamina por 12 meses)</li> <li>● 94,4% (n = 17/18) no grupo 2 (protocolo de tratamento das crianças com Sulfadoxina + Pirimetamina por 24 meses, sem tratamento das gestantes).</li> <li>● 54,5% (n = 6/11) no grupo 3 (protocolo de tratamento das crianças com Sulfadoxina + Pirimetamina por 24 meses e tratamento das gestantes com Sulfadoxina + Pirimetamina do diagnóstico materno até o parto).</li> </ul>
<p>Faucher et al. (2012)<sup>23</sup></p> <p>Estudo coorte prospectiva em um centro (Marselha – França)</p>	<p>População e duração do estudo:</p>	<p>População: 127 crianças diagnosticadas com toxoplasmose congênita.</p> <p>Duração do acompanhamento: 16 anos (mediana do tempo de acompanhamento foi de 4 anos)</p>
	<p>Intervenção e comparador:</p>	<p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Grupo 2 (n = 5)</li> <li>- Criança: Sulfadoxina + Pirimetamina interrompida antes de 12 meses</li> <li>● Grupo 3 (n = 60)</li> <li>- Criança: Sulfadoxina + Pirimetamina por mais de 12 meses.</li> </ul> <p>Comparador:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Grupo 1 (n = 51)</li> <li>- Criança: Sulfadoxina + Pirimetamina por 12 meses.</li> </ul>
	<p>Desfechos:</p>	<p>Retinocoroidite no seguimento de longo prazo (excluídos os 11 casos de retinocoroidite ao nascimento)</p>
	<p>Principais resultados:</p>	<p>Desenvolvimento de retinocoroidite no seguimento de longo prazo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 7,8% (n = 4/51) no grupo 1 (crianças tratadas com sulfadoxina + pirimetamina por 12 meses)</li> <li>● 20% (n = 1/5) no grupo 2 (crianças tratadas com sulfadoxina + pirimetamina por menos de 12 meses).</li> <li>● 13,3% (n = 8/60) no grupo 3 (crianças tratadas com sulfadoxina + pirimetamina por mais de 12 meses).</li> </ul>
<p>Chemla et al. (2017)<sup>25</sup></p> <p>Estudo observacional (Reims - França)</p>	<p>População e duração do estudo:</p>	<p>População: 145 crianças diagnosticadas com toxoplasmose congênita.</p> <p>Duração do acompanhamento: 24 meses</p>
	<p>Intervenção e comparador:</p>	<p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Grupo A (n = 35)</li> <li>- Criança: Sulfadoxina + Pirimetamina (Fansidar) e Espiramicina (realizada 1 mês a cada 3 meses) durante 12 meses.</li> </ul> <p>Comparador:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Grupo B (n = 110)</li> <li>- Criança: Sulfadoxina + Pirimetamina por 24 meses.</li> </ul>
	<p>Desfechos:</p>	<p>1. Síndrome de Lyell ou Stevens-Johnson; 2. Neutropenia persistente 3. Trombopenia transitória</p>
	<p>Principais resultados:</p>	<p>1. Síndrome de Lyell ou Stevens-Johnson</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Nenhuma ocorrência em ambos os grupos</li> </ul> <p>2. Neutropenia persistente</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 0% (n = 0/35) no grupo A (crianças tratadas com Sulfadoxina + Pirimetamina e Espiramicina por 12 meses)</li> <li>● 0,91% (n = 1/110) no grupo B (crianças tratadas com Sulfadoxina + Pirimetamina por 24 meses)</li> </ul> <p>3. Trombopenia transitória</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 0% (n = 0/35) no grupo A (crianças tratadas com Sulfadoxina + Pirimetamina e Espiramicina por 12 meses)</li> <li>● 0,91% (n = 1/110) no grupo B (crianças tratadas com Sulfadoxina + Pirimetamina por 24 meses)</li> </ul>

## Discussão

Os resultados da pesquisa demonstram que a proposta de abordagem terapêutica em esquema tríplice pela associação de uma sulfonamida e pirimetamina são eficazes e seguros para proteger os indivíduos acometidos pela doença de suas sequelas e complicações, muito embora vários outros elementos sejam influentes na determinação de tais complicações<sup>14,21,23,24</sup>.

A observação das publicações analisadas torna seguro afirmar que a proposta medicamentosa mais frequente não é inferior às associações com outros agentes antimicrobianos, e para alguns desfechos mostra-se mais eficiente<sup>14,21,23,24</sup>.

Ainda é possível deduzir que a sulfadoxina, embora apresente maior conforto posológico, não provoca proteção superior quando comparada com a sulfadiazina<sup>14,21,23</sup>.

Os achados, no entanto, fazem relevantes duas dimensões importantes para a proposição desta pesquisa e de sua intenção de discutir o tratamento da toxoplasmose congênita.

O primeiro deles é o diagnóstico de que há pouca literatura científica acerca do tratamento da toxoplasmose congênita que permita conclusões apoiadas em estudos de maior robustez metodológica. Se, em parte, a casuística desta condição é de baixa frequência, certamente a negligência do tema contribui para que o investimento não esteja direcionado para preencher esta lacuna.

O segundo aspecto a ser observado é o de que não há uma proposta de alternativa terapêutica à associação em uso protocolar no Brasil. Frente ao momento de insegurança na oferta do tratamento medicamentoso e na inexistência de opções com o mesmo patamar de eficácia, faz-se absolutamente necessário que o país empreenda esforços no sentido de:

- a) Incluir a toxoplasmose congênita no rol de doenças negligenciadas, forçando o direcionamento do esforço científico em busca de alternativas seguras, eficazes e disponíveis para esta condição;

- b) Instituir reforço às ações de rastreamento e diagnóstico precoce de mulheres em idade fértil que planejem gestar e mulheres gestantes no sentido de concentrar as ações na população mais frágil exposta às formas graves e potenciais sequelas graves da doença: os conceitos de mulheres infectadas durante a gestação.
- c) Ampliar a capacidade da rede de atenção básica em oferecer ações de saúde necessárias para prevenir o adoecimento deste grupo populacional.

O potencial dos serviços de atenção básica à saúde para enfrentamento de situações que demandem esta ampla articulação entre promoção de saúde, prevenção de doenças e suas complicações é muito grande tendo em vista a convergência oportuna de acompanhamento longitudinal das pessoas; vigilância e monitoramento de condições de saúde em um determinado território; responsabilidade para dirigir ações prioritárias singulares a cada contexto sanitários e oportunizar tratamento e acompanhamento em situações de adoecimento através de ações próprias desse nível de cuidado e também de cuidado coordenado com outros níveis de atenção <sup>5,7</sup>.

O apoio ao trabalho nas equipes de Estratégia de Saúde da Família por todo território nacional com ênfase na organização de redes e fluxos de atenção à saúde a partir desse *locus* potente do Sistema Único de Saúde possivelmente permita, a longo prazo, observar a toxoplasmose congênita e suas sequelas como memórias de um tempo em que a interrupção das cadeias de transmissão da doença fez parecer um objetivo inalcançável.

## Referências Bibliográficas

1. Guerina NG, Marquez L. Congenital toxoplasmosis: Clinical features and diagnosis. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/congenital-toxoplasmosis-clinical-features-and-diagnosis?search=toxoplasmosis&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_rank=4](https://www.uptodate.com/contents/congenital-toxoplasmosis-clinical-features-and-diagnosis?search=toxoplasmosis&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4).
2. Maldonado YA, Read JS. Committee on Infectious Diseases. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics*. 2017;139(2):e20163860.
3. Cortesa JA, Gómez JE, Silva PI et al. Clinical practice guideline. Integral Care Guidelines for the prevention, early detection and treatment of pregnancy, childbirth and puerperium complications: section on toxoplasmosis in pregnancy. *Infectio*. 2017;21(2):102-16.
4. Sociedade Brasileira de Pediatria. Toxoplasmose congênita. Sociedade Brasileira de Pediatria [Internet], 2020. 2021. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/22620c-DC\\_-\\_Toxoplasmose\\_congenita.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22620c-DC_-_Toxoplasmose_congenita.pdf)
5. Brasil. Ministério da Saúde. Toxoplasmose congênita. In: Brasil. Ministério da Saúde. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde. Volume 2. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. p. 109-24.
6. Frenkel J, Bermudez J. Toxoplasmose. "In": Focaccia R. Veronesi: Tratado de infectologia. 6ª edição. São Paulo: Editora Atheneu; 2020. 1945-1964
7. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de notificação e investigação: Toxoplasmose gestacional e congênita. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
8. Andrade GMQ, Vasconcelos-Santos DVV, Carellos EVM et al. Toxoplasmose congênita em filho de mãe cronicamente infectada com reativação de retinocoroidite na gestação. *J Pediatr*. 2010;86(1):85-8.
9. ilbert RE, Freeman K, Lago EG et al. Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(8):e277.

10. McAuley J, Boyer KM, Patel D et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial. *Clin Infect Dis*. 1994;18(1):38-72. Erratum in: *Clin Infect Dis* 1994 Oct;19(4):820.
11. Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B et al. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(2 Pt 1):410-5.
12. Guerina NG, Marquez L. Congenital toxoplasmosis: Treatment, outcome, and prevention. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponible em: [https://www.uptodate.com/contents/congenital-toxoplasmosis-treatment-outcome-and-prevention?search=congenital%20toxoplasmosis&topicRef=14426&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/congenital-toxoplasmosis-treatment-outcome-and-prevention?search=congenital%20toxoplasmosis&topicRef=14426&source=see_link).
13. Guerina NG, Hsu HW, Meissner HC et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. The New England Regional *Toxoplasma* Working Group. *N Engl J Med*. 1994;330(26):1858-63.
14. Gilbert R, Dunn D, Wallon M et al. Ecological comparison of the risks of mother-to-child transmission and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis according to prenatal treatment protocol. *Epidemiol Infect*. 2001;127(1):113-20.
15. Brézin AP, Thulliez P, Couvreur J et al. Ophthalmic outcomes after prenatal and postnatal treatment of congenital toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(6):779-84.
16. Lebech M, Andersen O, Christensen NC et al. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. Danish Congenital Toxoplasmosis Study Group. *Lancet*. 1999;353(9167):1834-7.
17. Sever JL, Ellenberg JH, Ley AC et al. Toxoplasmosis: maternal and pediatric findings in 23,000 pregnancies. *Pediatrics*. 1988;82(2):181-92.
18. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaud R, Leproust S et al. Effectiveness of prenatal treatment



- for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 2007;369(9556):115-22.
19. Neto PTPF, Nunes PHC, Villa BBLF. Assistência farmacêutica em toxoplasmose congênita e a constante ameaça de desabastecimento [Internet]. Centro de Estudos Estratégicos da Fiocruz Antônio Ivo de Carvalho: Gadelha C; 2021; citado em 15 de maio de 2022. Disponível em: <https://cee.fiocruz.br/?q=assistencia-farmaceutica-toxoplasmose-congenita-constante-ameaca-de-desabastecimento> (URL).
  20. Peters MDJ, *et al.* Chapter 11: Scoping Reviews (2020 version). In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBI Manual for Evidence Synthesis*, JBI, 2020.
  21. Kieffer F, Wallon M, Garcia P *et al.* Risk factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(1):27-32.
  22. Villena I, Aubert D, Leroux B *et al.* Pyrimethamine-sulfadoxine treatment of congenital toxoplasmosis: follow-up of 78 cases between 1980 and 1997. Reims Toxoplasmosis Group. *Scand J Infect Dis*. 1998;30(3):295-300.
  23. Faucher B, Garcia-Meric P, Franck J *et al.* Long-term ocular outcome in congenital toxoplasmosis: a prospective cohort of treated children. *J Infect*. 2012;64(1):104-9.
  24. Chemla C, Villena I. Sulfadoxine-Pyrimethamine Combination in Congenital Toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(3):349-350.

## 6. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

Os resultados desse estudo nos permitem concluir que todas as propostas de tratamento para toxoplasmose congênita em crianças, descritas na literatura, estão baseadas no esquema tríplice, constituído por uma sulfonamida, pirimetamina e ácido folínico, que se revelaram como opções seguras e eficazes no tratamento da doença.

O esquema terapêutico composto pela associação de sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico parece ser superior ao esquema com sulfadoxina, pirimetamina e ácido folínico, quanto a prevenção do desenvolvimento de retinocoroidite e manifestações clínicas nas crianças infectadas. Esta recomendação está baseada em estudos observacionais, não tendo sido encontrados estudos clínicos controlados, que comparassem diretamente os tratamentos disponíveis, sendo, portanto, o grau de evidência atual para essa recomendação muito baixo.

Esses achados revelam que a literatura científica acerca do tratamento da toxoplasmose congênita em crianças é bastante escassa e faltam estudos clínicos randomizados para embasar a tomada de decisão. Esse cenário pode ser explicado pela baixa incidência da doença, mas também pelo escasso investimento no desenvolvimento de alternativas terapêuticas mais eficazes para o tratamento da doença.

Frente a um contexto de insegurança na oferta do medicamento recomendado pelas autoridades sanitárias brasileiras e de ausência de opções terapêuticas mais eficazes e bem estabelecidas, faz-se absolutamente necessário que a toxoplasmose congênita seja incluída no rol de doenças negligenciadas. Essa medida visa levar o Estado brasileiro a empreender esforços na busca de tratamentos seguros, eficazes e disponíveis para essa condição, reduzindo a dependência científica e tecnológica nacional e garantindo o direito a assistência à saúde de crianças acometidas pela doença.

Em associação com essas medidas, as ações de rastreamento e diagnóstico precoce, no contexto da atenção às gestantes, são centrais para garantir o início do tratamento pré-natal no tempo adequado, o que pode reduzir

significativamente o risco de desenvolvimento de complicações nas crianças contaminadas. Destaca-se também a necessidade de ampliar a capacidade da rede de atenção básica em ofertar ações de prevenção primária, que possam minorar o risco de contaminação de gestantes e mulheres em idade fértil.

A capacidade dos serviços de atenção básica à saúde para enfrentamento de situações que demandam esta ampla articulação entre promoção de saúde, prevenção de doenças e suas complicações é muito potente, tendo em vista a convergência oportuna de acompanhamento longitudinal das pessoas; vigilância e monitoramento de condições de saúde em um determinado território; responsabilidade para dirigir ações prioritárias singulares a cada contexto sanitários e oportunizar tratamento e acompanhamento em situações de adoecimento através de ações próprias desse nível de cuidado e também coordenação com outros níveis de atenção.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alford CA Jr, Stagno S, Reynolds DW. Congenital toxoplasmosis: clinical, laboratory, and therapeutic considerations, with special reference to subclinical disease. *Bull N Y Acad Med.* 1974;50(2):160-81.
2. Arksey H e O'Malley L Scoping studies: towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology.* 2005;8(1):19-32.
3. Baquero-Artigao F, del Castillo Martín F, Fuentes Corripio I et al. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita. *An Pediatr (Barc).* 2013;79(2):116.e1-116.e16.
4. Berger F, Goulet V, Le Strat Y et al. Toxoplasmosis among pregnant women in France: risk factors and change of prevalence between 1995 and 2003. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2009;57(4):241-8.
5. Bessières MH, Berrebi A, Cassaing S et al. Diagnosis of congenital toxoplasmosis: prenatal and neonatal evaluation of methods used in Toulouse University Hospital and incidence of congenital toxoplasmosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104(2):389-92.
6. Binqet C, Wallon M, Metral P, Gadreau M, Quentin C, Peyron F. Toxoplasmosis seroconversion in pregnant women. The differing attitudes in France. *Presse Med.* 2004;10:775-9
7. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas. Brasília: ANVISA [Internet]. 2021. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=8404>.
8. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Atenção primária e sistemas universais de saúde: compromisso indissociável e direito humano fundamental. Brasília: CNS, 2018a.
9. Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988. Brasília, DF: Presidência da República, 1988. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/constituicao/constituicao.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm).
10. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Memento terapêutico. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

11. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Política Nacional de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de notificação e investigação: Toxoplasmose gestacional e congênita. Brasília: Ministério da Saúde, 2018b.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2020. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. Avaliação de tecnologias em saúde: ferramentas para a gestão do SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Toxoplasmose congênita. In: Brasil. Ministério da Saúde. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde. Volume 2. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. p. 109-24.
17. Brézin AP, Thulliez P, Couvreur J et al. Ophthalmic outcomes after prenatal and postnatal treatment of congenital toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(6):779-84.
18. Chemla C, Villena I. Sulfadoxine-Pyrimethamine Combination in Congenital Toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(3):349-350.
19. Cortesa JA, Gómez JE, Silva PI et al. Clinical practice guideline. Integral Care Guidelines for the prevention, early detection and treatment of pregnancy, childbirth and puerperium complications: section on toxoplasmosis in pregnancy. *Infectio*. 2017;21(2):102-16.
20. Corvaisier S, Charpiat B, Mounier C et al. Population pharmacokinetics of pyrimethamine and sulfadoxine in children treated for congenital toxoplasmosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(10):3794-800.
21. Couvreur J, Desmots G, Tournier G et al. Etude d'une série homogène de 210 cas de toxoplasmose congénitale chez des nourrissons âgés de 0 à 11 mois et dépistés de façon prospective. *Ann Pediatr (Paris)*. 1984;31(10):815-9.
22. Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing

- pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. The California Collaborative Treatment Group. *Ann Intern Med.* 1992;116(1):33-43.
23. Daveluy A, Haramburu F, Bricout H et al.; European Toxoprevention Study Group (EUROTOXO). Review of data related to side effects of drugs used in congenital toxoplasmosis (Panel 2: treatment issues). Bordeaux: The Eurotox Project, 2005. Disponível em: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.589.9404&rep=rep1&type=pdf>.
24. Desmonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med.* 1974;290(20):1110-6.
25. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992;268(17):2420-5.
26. Faucher B, Garcia-Meric P, Franck J et al. Long-term ocular outcome in congenital toxoplasmosis: a prospective cohort of treated children. *J Infect.* 2012;64(1):104-9.
27. Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B et al. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(2 Pt 1):410-5.
28. Frenkel J, Bermudez J. Toxoplasmose. In: Focaccia R. Veronesi: Tratado de infectologia. 6ª edição. São Paulo: Editora Atheneu; 2020. 1945-1964
29. Garrido MV, Kristensen F, Nielsen C, et al. Health technology assessment and health policy-making in Europe. Current status, challenges and potential. WHO Regional Office for Europe; 2008.
30. Gilbert R, Dunn D, Wallon M et al. Ecological comparison of the risks of mother-to-child transmission and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis according to prenatal treatment protocol. *Epidemiol Infect.* 2001;127(1):113-20.
31. Gilbert RE, Freeman K, Lago EG et al. Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2(8):e277.

32. Gras L, Wallon M, Pollak A et al. Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centres. *Acta Paediatr.* 2005;94(12):1721-31.
33. Guerina NG, Hsu HW, Meissner HC et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. The New England Regional *Toxoplasma* Working Group. *N Engl J Med.* 1994;330(26):1858-63.
34. Guerina NG, Marquez L. Congenital toxoplasmosis: Treatment, outcome, and prevention. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponible em: [https://www.uptodate.com/contents/congenital-toxoplasmosis-treatment-outcome-and-prevention?search=congenital%20toxoplasmosis&topicRef=14426&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/congenital-toxoplasmosis-treatment-outcome-and-prevention?search=congenital%20toxoplasmosis&topicRef=14426&source=see_link).
35. Guerina NG, Marquez L. Congenital toxoplasmosis: Clinical features and diagnosis. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponible em: [https://www.uptodate.com/contents/congenital-toxoplasmosis-clinical-features-and-diagnosis?search=toxoplasmosis&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_rank=4](https://www.uptodate.com/contents/congenital-toxoplasmosis-clinical-features-and-diagnosis?search=toxoplasmosis&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4).
36. Hohlfeld P, Daffos F, Thulliez P et al. Fetal toxoplasmosis: outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. *J Pediatr.* 1989;115(5 Pt 1):765-9.
37. Kieffer F, Wallon M, Garcia P et al. Risk factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(1):27-32.
38. Kieffer F, Wallon M. Congenital toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol.* 2013;112:1099-101.
39. Kravetz J. Congenital toxoplasmosis. *BMJ Clin Evid.* 2013;2013:0906.
40. Lebech M, Andersen O, Christensen NC et al. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. Danish Congenital Toxoplasmosis Study Group. *Lancet.* 1999;353(9167):1834-7.
41. Lexicomp. Sulfadiazine: Drug information. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponible em: <https://www.uptodate.com/contents/sulfadiazine-drug>

- information?search=sulfadiazine&source=panel\_search\_result&selected Title=1~61&usage\_type=panel&kp\_tab=drug\_general&display\_rank=1
42. Mack DG, McLeod R. New micromethod to study the effect of antimicrobial agents on *Toxoplasma gondii*: comparison of sulfadoxine and sulfadiazine individually and in combination with pyrimethamine and study of clindamycin, metronidazole, and cyclosporin A. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984;26(1):26-30.
  43. Maldonado YA, Read JS. Committee on Infectious Diseases. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics.* 2017;139(2):e20163860.
  44. Marques BA, de Andrade GMQ, Neves SPF et al. Revisão sistemática dos métodos sorológicos utilizados em gestantes nos programas de triagem diagnóstica pré-natal da toxoplasmose. *Rev Med Minas Gerais.* 2015;25(Supl 6):S68-81.
  45. McAuley J, Boyer KM, Patel D et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial. *Clin Infect Dis.* 1994;18(1):38-72. Erratum in: *Clin Infect Dis* 1994 Oct;19(4):820.
  46. McLeod R, Boyer K, Karrison T et al. Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: the National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study. *Clin Infect Dis.* 2006;42(10):1383-94.
  47. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet.* 2004;363:1965-1976.
  48. Morel CM. A pesquisa em saúde e os objetivos do milênio: desafios e oportunidades globais, soluções e políticas nacionais. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2004;9(2):261-270.
  49. Munn Z, Peters MD, Stern C, et al. 'Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach'. *BMC Med Res Methodol.* 2018;18(1):143.
  50. Neto PTPF, Nunes PHC e Villa BBF. Assistência farmacêutica em toxoplasmose congênita e a constante ameaça de desabastecimento. Centro de Estudos Estratégicos: Fiocruz, 2021. Disponível em: <https://cee.fiocruz.br/?q=assistencia-farmaceutica-toxoplasmose-congenita-constante-ameaca-de-desabastecimento>



51. Novaes HMD e Soárez PC. A Avaliação das Tecnologias em Saúde: origem, desenvolvimento e desafios atuais. Panorama internacional e Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2020; 36(9):e00006820
52. Organização Mundial da Saúde. Health topics: Health technology assessment. 2022. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/health-technology-assessment#tab=tab\\_2](https://www.who.int/health-topics/health-technology-assessment#tab=tab_2)
53. Organização Panamericana da Saúde. Parasitosis: protozoosis – Toxoplasmosis. In: *Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales: parasitosis*. Washington. 2003.
54. Paquet C, Yudin MH. No. 285-Toxoplasmosis in Pregnancy: Prevention, Screening, and Treatment. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(8):e687-93.
55. Pereira LH, Staudt M, Tanner CE et al. Exposure to *Toxoplasma gondii* and cat ownership in Nova Scotia. *Pediatrics.* 1992;89(6 pt 2):1169–117.
56. Peters MDJ, Godfrey C, McInerney P, et al. Chapter 11: Scoping Reviews (2020 version). In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBIManual for Evidence Synthesis*, JBI, 2020.
57. Pinto LF, Giovanella L. Do Programa à Estratégia Saúde da Família: expansão do acesso e redução das internações por condições sensíveis à atenção básica (ICSAB). *Ciênc. saúde coletiva.* 2018; 23:1903-14.
58. Pohl-Schickinger A, Feiterna-Sperling C, Weizsäcker K et al. Postnatale Therapie der konnatalen Toxoplasmose: Ein Vergleich zweier unterschiedlicher Vorgehensweisen [Postnatal therapy for congenital toxoplasmosis: a comparison of 2 different treatment approaches]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2012 Apr;216(2):73-6.
59. Rico-Torres CP, Vargas-Villavicencio JA, Correa D. Is *Toxoplasma gondii* type related to clinical outcome in human congenital infection? Systematic and critical review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35(7):1079-88.
60. Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev.* 2012 Apr;25(2):264-96. doi: 10.1128/CMR.05013-11. Erratum in: *Clin Microbiol Rev.* 2012 Jul;25(3):583. PMID: 22491772; PMCID: PMC3346298.
61. Schmidt DR, Hogh B, Andersen O et al. Treatment of infants with congenital toxoplasmosis: tolerability and plasma concentrations of sulfadiazine and pyrimethamine. *Eur J Pediatr.* 2006;165(1):19-25.

62. Sever JL, Ellenberg JH, Ley AC et al. Toxoplasmosis: maternal and pediatric findings in 23,000 pregnancies. *Pediatrics*. 1988;82(2):181-92.
63. Sociedade Brasileira de Pediatria. Toxoplasmose congênita. Sociedade Brasileira de Pediatria [Internet], 2020. 2021. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/22620c-DC\\_-\\_Toxoplasmose\\_congenita.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22620c-DC_-_Toxoplasmose_congenita.pdf)
64. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
65. Straus S, et al. Evidence-Based Medicine: how to practice and teach EBM. 5 ed. Elsevier, 2018.
66. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaud R, Leproust S et al. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 2007;369(9556):115-22.
67. Teil J, Dupont D, Charpiat B et al. Treatment of Congenital Toxoplasmosis: Safety of the Sulfadoxine-Pyrimethamine Combination in Children Based on a Method of Causality Assessment. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(6):634-8.
68. Toma TS, Pereira TV, Vanni T, JOM B, organizador. Avaliação de tecnologias de saúde & políticas informadas por evidência. São Paulo: Instituto de Saúde; 2017. p. 399-410.
69. Trenque T, Marx C, Quereux C et al. Human maternofetal distribution of pyrimethamine-sulphadoxine. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;45(2):179-80.
70. Villena I, Aubert D, Leroux B et al. Pyrimethamine-sulfadoxine treatment of congenital toxoplasmosis: follow-up of 78 cases between 1980 and 1997. Reims Toxoplasmosis Group. *Scand J Infect Dis*. 1998;30(3):295-300.
71. Wallon M, Cozon G, Ecochard R et al. Serological rebound in congenital toxoplasmosis: long-term follow-up of 133 children. *Eur J Pediatr*. 2001;160(9):534-40.
72. Wallon M, Kieffer F, Binquet C et al. Toxoplasmose congénitale: comparaison randomisée de stratégies de prévention des rétinocoroïdites. *Thérapie*. 2011;66(6):473-80.

73. Wallon M, Kodjikian L, Biquet C et al. Long-term ocular prognosis in 327 children with congenital toxoplasmosis. *Pediatrics*. 2004;113(6):1567-72.
74. Wilson CB, Remington JS, Stagno S et al. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital *Toxoplasma* infection. *Pediatrics*. 1980;66(5):767-74.

## 8. ANEXOS

Anexo I

### **Parecer Técnico Científico**

**Sulfadoxina associada à pirimetamina *versus* sulfadiazina associada à pirimetamina para o tratamento de crianças com toxoplasmose congênita**

Dezembro de 2021

*Informações:*

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Coordenação de Pesquisa e Comunicação Científica

Laboratório de Saúde Baseada em evidências

SMHN Quadra 03, conjunto A, Bloco 1 - Edifício Fepecs - Brasília - DF

CEP: 70.335-900

E-mail: [cpecc@escs.edu.br](mailto:cpecc@escs.edu.br)**Autores**

Fábio Ferreira Amorim (coordenador)

Aline Mizusaki Imoto (vice-coordenadora)

Ana Maria Costa

Cláudia Cardoso Gomes da Silva

Cláudia Vicari Bolognani

Leila Bernarda Donato Göttems

Levy Aniceto Santana

Lucas Ribeiro dos Santos

Márcio Luis Duarte

Maria Stella Peccin da Silva

Patrícia dos Santos Massanaro

Paulo Ricardo Giusti

Raiza Meira Vieira

Sanderson César Macedo Barbalho

Sérgio Eduardo Soares Fernandes

## 1. APRESENTAÇÃO

Esse documento se refere à avaliação da sulfadoxina associada à pirimetamina *versus* sulfadiazina associada à pirimetamina para o tratamento de crianças com toxoplasmose congênita, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS), sendo então, esse parecer técnico-científico (PTC) e elaborado pelo Laboratório de Saúde Baseada em Evidências da Escola Superior de Ciências da Saúde (LabSBE/ ESCS), visando sua incorporação na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Título/pergunta:** Sulfadoxina associada à pirimetamina (sulfadoxina/pirimetamina) versus sulfadiazina associada à pirimetamina (sulfadiazina/pirimetamina) para o tratamento de crianças com toxoplasmose congênita.

**População-alvo:** Crianças com toxoplasmose congênita.

**Tecnologia:** Sulfadoxina associada à pirimetamina.

**Comparador:** Sulfadiazina associada à pirimetamina.

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS)

**Processo de busca e análise de evidências científicas:**

A busca de evidências foi realizada nas bases de dados científicas: *Medline (PUBMED)*, *EMBASE*, *The Cochrane Library*, *Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*, *Scopus* e *Web of Science*. Complementada por busca na literatura cinzenta (*Open Grey* e *Google Acadêmico*) e referências dos artigos. Foram 2536 registros e ao final do processo de seleção de estudos, foram escolhidos três artigos científicos, sendo dois estudos de coorte retrospectivos com amostragem e alocação dos grupos por conglomerados (*cluster*) e um estudo experimental *in vitro*.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:**

Não há evidência de superioridade da tecnologia sulfadoxina/pirimetamina em relação a tecnologia já padronizada sulfadiazina/pirimetamina. Há ainda evidência muito baixa de superioridade da sulfadiazina/pirimetamina em relação a sulfadoxina/pirimetamina no desenvolvimento de manifestações clínicas até os três anos de idade comparando centros/países que incluíam o uso sulfadoxina ou não no protocolo terapêutico da toxoplasmose congênita (Risco relativo ajustado para o tempo de acompanhamento até 3 anos: 0,19; IC95%: 0,04-0,51). Não houve diferença em relação ao desenvolvimento de retinocoroidite. Ademais um estudo experimental sugere ação inferior da associação sulfadoxina/pirimetamina em relação a sulfadiazina/pirimetamina, pelo menos *in vitro*.

**Qualidade da evidência (GRADE):**

Retinocoroidite	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	( X ) Muito baixa
Manifestações clínicas	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	( X ) Muito baixa
Atividade contra o <i>Toxoplasma gondii</i>	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	( X ) Muito baixa

## 4. CONTEXTO

A toxoplasmose congênita é resultante da transmissão vertical da gestante para o concepto por transferência transplacentária, pode determinar complicações graves no feto e no recém-nascido, especialmente, quanto ao desenvolvimento de retinocoroidite com comprometimento severo da visão, que pode continuar até a vida adulta. O Brasil é um dos países que apresenta a maior incidência de toxoplasmose, apresentando uma prevalência de positividade de anticorpos contra o *Toxoplasma gondii* que varia de 50% a 80%. O alto risco de sequelas tardias, que podem comprometer o desenvolvimento físico e intelectual das crianças, torna a toxoplasmose congênita relevante, sendo importante a identificação e o tratamento das crianças acometidas,<sup>1,2</sup> especialmente no caso do Brasil onde a toxoplasmose congênita parece estar associada a maior incidência de sequelas oculares por cepas mais virulentas do parasita.<sup>3</sup>

### 4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O *Toxoplasma gondii* é um protozoário intracelular obrigatório que possui distribuição ubíqua e tem como hospedeiro definitivo o gato e intermediário o homem e outros mamíferos.<sup>1,4</sup> É o único membro conhecido de seu gênero, sendo subdividido em três linhagens clonais: tipo I, tipo II e tipo III. No Brasil, é mais comum o tipo I. Já, no hemisfério norte, é mais comum infecções causadas pelo tipo II. Possui três estágios principais de desenvolvimento (taquizoíto, bradizoíto e esporozoíto), sendo que todos eles são capazes de infectar os hospedeiros.<sup>4,5</sup> O ser humano é infectado quando ingere cistos dos protozoários em carne crua ou mal passada, ou por cistos provenientes de fezes de gatos infectados que contaminem as mãos, alimentos ou água, sendo a primeira a causa principal de transmissão para o homem. Transfusões de sangue, transplante de órgãos contaminados, inalação de aerossóis contaminados e inoculação acidental são outras formas raras de transmissão.<sup>1,4,6</sup>

A maioria das infecções em indivíduos imunocompetentes é assintomática. Porém, a toxoplasmose congênita, adquirida pela transmissão vertical da gestante para o concepto por transferência transplacentária devido à infecção primária da mulher durante a gestação, pode determinar complicações graves no feto e no recém-nascido, especialmente quanto ao desenvolvimento de retinocoroidite com comprometimento severo da visão e retardo no neurodesenvolvimento.<sup>1,11,12,20</sup> Mais raramente, pode ser decorrente de reativação de uma toxoplasmose crônica adquirida antes da gravidez, especialmente em mulheres com imunossupressão, como portadoras do vírus da imunodeficiência humana (HIV), ou reinfecção da gestante por cepas mais virulentas.<sup>1,6-8</sup>



A toxoplasmose possui distribuição geográfica mundial, sendo uma das zoonoses mais difundidas no mundo, porém com uma prevalência que varia entre os países e até mesmo entre as regiões, estando relacionada aos hábitos alimentares e higiênicos, densidade populacional, contato com gatos e clima quente, por isso, é mais comum em países tropicais.<sup>1,2,4,5,6,9,10</sup> As maiores taxas de infecção por *T. gondii* são relatadas na Europa, América Central, Brasil e África Central.<sup>5,10</sup> Estima-se que, uma a dez crianças nasçam infectadas pelo *Toxoplasma gondii* para cada 10.000 nascidos-vivos em todo o mundo, porém com uma frequência variando de aproximadamente 1 por 1000 nascidos vivos em algumas áreas da América Latina a 1 por 10.000 nascidos vivos nos Estados Unidos.<sup>1,2,5</sup> Também se percebe uma maior frequência de complicações pela toxoplasmose congênita em países do hemisfério sul, devido ao menor índice de tratamento durante o pré-natal e a presença de cepas mais virulentas.<sup>3,11</sup> Dessa forma, o Brasil é um dos países que apresenta a maior incidência de toxoplasmose, apresentando uma prevalência de positividade de anticorpos contra o *Toxoplasma gondii* que varia de 50% a 80%.<sup>2,9</sup>

A toxoplasmose pode ser transmitida ao feto durante toda a gravidez e mais raramente no intraparto. Na presença de infecção aguda materna, o risco de infecção congênita é de aproximadamente 40%, aumentando no decorrer da gestação, sendo de 6% a 14% no primeiro trimestre, 29% a 40% no segundo trimestre e 59% a 72% no terceiro trimestre, podendo chegar a 100% quando a infecção materna ocorre no último mês de gestação, dependendo do fluxo sanguíneo placentário e da virulência da cepa.<sup>12</sup> Entretanto, a gravidade da doença é inversamente proporcional à precocidade da infecção. Quanto mais precoce a infecção materna (primeiro ou segundo trimestre) maior o risco de morte fetal ou perinatal e aborto espontâneo.<sup>4,6,13</sup>

Como a maioria das infecções pelo *Toxoplasma gondii* é assintomática e os sintomas comumente são inespecíficos, podendo simular um quadro gripal, muitas vezes a infecção durante a gestação pode passar despercebida.<sup>1,2</sup> Esse fato chama a atenção para as medidas de prevenção e de rastreamento com acompanhamento sorológico durante o pré-natal. Teste sorológico de anticorpos contra a toxoplasmose IgG e IgM devem ser realizados logo na primeira consulta com vistas a detecção precoce de gestantes suscetíveis para seguimento e acompanhamento ao longo de toda gestação, prevenir uma infecção aguda a partir da prevenção primária e iniciar o tratamento caso seja detectada uma infecção aguda, sendo essa prática recomendada pelo Ministério da Saúde do Brasil.<sup>2</sup>

Se os anticorpos contra a toxoplasmose IgG e IgM forem não reagentes, considera-se que a gestante é suscetível, devendo ser realizado acompanhamento sorológico com maior frequência durante a gestação, a cada dois ou três meses, para detectar uma infecção aguda na gestação,

principalmente em regiões de alta endemicidade. Já, gestantes com anticorpos contra a toxoplasmose IgG reagentes e IgM não reagentes são consideradas imunes, mas devem ser orientadas a manter as medidas de prevenção, pois pode ocorrer contaminação com cepa que apresente genótipo diferente da primo-infecção ou reativação de uma infecção prévia na vigência de imunossupressão. Quando os anticorpos contra a toxoplasmose IgM forem reagentes, há a possibilidade de ter ocorrido infecção durante a gestação. Se os anticorpos IgG também estiverem reagentes deve ser realizado novo teste sorológico em três semanas e ocorrendo elevação dos títulos de IgM e IgG é confirmada a infecção aguda. Em gestantes com menos de 16 semanas, pode ser solicitado o teste de avidéz de anticorpos contra a toxoplasmose IgG, que é sugestivo de infecção a menos de 12 a 16 semanas quando observada avidéz baixa (abaixo de 30%). Porém, deve-se atentar que a avidéz baixa pode durar até um ano, devendo ser repetida a sorologia em três semanas e, caso ocorra elevação dos títulos de IgM e IgG, infecção aguda é confirmada. Finalmente, anticorpos contra toxoplasmose IgM reagentes e IgG não reagentes podem estar relacionados a infecção muito recente ou teste sorológico da IgM falso positivo, sendo recomendado repetir a sorologia em três semanas. A infecção da gestante é confirmada se os anticorpos IgG passarem a ser reagentes. Se disponível, anticorpos contra toxoplasmose IgA podem ser utilizados para auxiliar no diagnóstico diferencial de infecção aguda.<sup>2,6</sup>

No Brasil, 50% a 80% das gestantes e mulheres em idade fértil já foram infectadas com toxoplasmose e 4% a 5% correm risco de se infectar durante a gestação.<sup>6</sup> Durante a gestação, os casos confirmados devem ser encaminhados ao pré-natal de alto risco, pois cerca de 40% das gestantes com toxoplasmose aguda podem transmitir o *Toxoplasma gondii* ao feto. Na suspeita de infecção aguda, o tratamento deve ser iniciado e o serviço de vigilância epidemiológica notificado imediatamente. Vale ainda salientar que o diagnóstico de toxoplasmose é complexo, sendo muitas vezes necessária a combinação de vários métodos diagnósticos, pois pode ser difícil distinguir a infecção aguda da crônica em muitos casos, devendo o diagnóstico ser baseado na associação entre manifestações clínicas, riscos para o desenvolvimento de doença sintomática e avaliação sorológica.<sup>2,6,14,15</sup>

No roteiro para rastreamento pré-natal da toxoplasmose, o Ministério da Saúde recomenda a investigação de infecção fetal por meio da pesquisa do *Toxoplasma gondii* no líquido amniótico, sendo a reação em cadeia da polimerase (PCR) o melhor teste diagnóstico, o qual deve ser realizado a partir da 18ª semana de gestação e após quatro semanas da infecção materna. A PCR pelo método tradicional pode ter muitos falsos positivos e falsos negativos, sendo indicada atualmente a realização de PCR em tempo real.<sup>6</sup> De acordo com o consenso da Sociedade

Canadense de Ginecologia e Obstetricia, em gestações acima de 18 semanas e após quatro semanas da suspeita da infecção da gestante, a amniocentese deve ser oferecida para identificação do *Toxoplasma gondii* no líquido amniótico por PCR quando: (a) a infecção primária materna for diagnosticada, (b) o teste sorológico não puder confirmar ou excluir a infecção aguda, ou (c) achados ultrassonográficos anormais (calcificação intracraniana, microcefalia, hidrocefalia, ascite, hepatoesplenomegalia ou restrição de crescimento intrauterino grave).<sup>16</sup>

Quanto mais precoce a infecção materna (primeiro ou segundo trimestre) maior o risco de morte fetal ou perinatal e aborto espontâneo; já a infecção tardia (terceiro trimestre) usualmente resulta em neonatos aparentemente saudáveis. Aproximadamente 70% a 90% dos recém-nascidos infectados pelo *Toxoplasma gondii* não apresentam sinais clínicos evidentes ao nascimento ou nos primeiros meses de vida.<sup>1,4-6,12,17</sup> Nesse aspecto, a toxoplasmose congênita pode ser classificada de acordo com quatro apresentações clínicas: infecção subclínica, doença leve a moderada clinicamente aparente nos primeiros meses de vida, doença neonatal grave, e sequelas tardias de infecção não diagnosticada que se tornam clinicamente aparentes mais tarde na primeira infância, infância ou adolescência.<sup>1</sup> Especialmente, no recém-nascido as manifestações clínicas são diversas e inespecíficas e por isso muitas vezes não são diagnosticadas.<sup>18</sup>

Os achados clínicos incluem coriorretinite (85% a 92%, bilateral em 5,7% dos casos), calcificações intracranianas (50% a 85%), hidrocefalia (30% a 68%), alterações no líquido cefalorraquidiano (63%, especialmente pleiocitose mononuclear com proteinorraquia), icterícia (40% a 60%), trombocitopenia (40%), anemia (25 a 50%), febre (40%), hepatoesplenomegalia (30% a 40%), linfadenopatia (30%), pneumonite (27%), rash cutâneo (25%), convulsões (20% a 40%), microftalmia (20%), microcefalia (15%), estrabismo, prematuridade, baixo peso e defeitos endócrinos resultantes de disfunção hipotalâmica e pituitária.<sup>1,4,9,19</sup> Podem ainda surgir sintomas apenas na adolescência ou na idade adulta por sequelas da doença previamente não diagnosticada.<sup>1,20,21</sup> O alto risco de sequelas tardias, que podem comprometer o desenvolvimento físico e intelectual das crianças, torna a toxoplasmose congênita relevante, sendo importante a identificação e o tratamento das crianças acometidas,<sup>6</sup> especialmente no caso do Brasil onde a toxoplasmose congênita parece estar associada a maior incidência de sequelas oculares por cepas mais virulentas do parasita.<sup>3,11</sup>

O diagnóstico precoce da toxoplasmose congênita é importante para o pronto início da terapia, devendo ser suscitado com base na sorologia da mãe, triagem neonatal e manifestações clínicas, geralmente sendo definido de acordo com a combinação dos achados clínicos e laboratoriais.<sup>1</sup> Deve ser suscitada em recém-nascidos de gestante com evidência de infecção

primária durante a gestação, recém-nascidos de mulheres imunossuprimidas e com evidência sorológica de infecção anterior por *Toxoplasma gondii*, crianças com achados clínicos compatíveis (como calcificações intracranianas, coriorretinite e pleiocitose mononuclear com proteinorraquia sem outra causa aparente) e recém nascidos com anticorpos contra toxoplasmose IgM reagentes na triagem sorológica.<sup>1,22</sup>

Um problema dos testes sorológicos realizados no recém-nascido para detecção de anticorpos IgM é que são capazes de detectar no máximo 75% dos recém-nascidos infectados, podendo a sensibilidade dos testes estar ainda mais reduzida em gestantes que receberam tratamento com esquema tríplice (sulfonamida, pirimetamina e ácido fólico) ou se a infecção ocorreu na primeira metade da gestação. Caso não haja disponibilidade de detecção de anticorpos contra a toxoplasmose IgM e/ou IgA ao nascimento, o diagnóstico deve ser feito por acompanhamento periódico dos títulos de anticorpos contra a toxoplasmose IgG ao longo do primeiro ano de vida comparado aos índices maternos que devem negativar e os das crianças permanecerem positivos.<sup>2,6</sup>

Geralmente há uma dificuldade em determinar o início do tratamento, devido à complexidade da confirmação diagnóstica. Desse modo, para evitar as complicações da doença em recém-nascidos com toxoplasmose congênita comprovada e em filhos de mulheres com toxoplasmose gestacional comprovada ou provável, principalmente se a infecção ocorreu no final da gestação, sugere-se iniciar a quimioterapia o mais precocemente possível desde o nascimento até que sejam realizados todos os exames laboratoriais para confirmação ou exclusão do diagnóstico, pois esses podem demorar meses para serem conclusivos.<sup>2,6</sup> Os recém-nascidos assintomáticos e filhos de mulheres com diagnóstico possível ou inconclusivo devem realizar sorologias a cada dois meses, caso os anticorpos contra toxoplasmose IgG apresentem aumento de sua titulação ou não apresente declínio deve ser iniciado imediatamente o tratamento por doze meses. Antes de realizar o tratamento é importante descartar outras infecções congênicas que também podem cursar com sintomas clínicos semelhantes (sífilis, citomegalovírus e rubéola). Nas crianças com toxoplasmose congênita confirmada, é necessário acompanhamento oftalmológico semestral até a idade escolar e depois anual, devido à possibilidade de surgirem novas lesões na retina ou recidiva em lesões cicatrizadas.<sup>6,23</sup> Ademais, avaliação adicional é recomendada quando há um alto índice de suspeita de infecção congênita, incluindo exame de líquido, exame oftalmológico e de neuroimagem.<sup>1,5,24,25</sup>

Acredita-se que com o início precoce do tratamento, principalmente até três semanas após a infecção aguda na gestante ou até dois meses após o nascimento, está associado a um prognóstico melhor com redução da incidência de acometimento neurológico e oftalmológico

nas crianças,<sup>2,6</sup> sendo o desenvolvimento de lesões retinianas novas com tratamento menor do que a observada em séries históricas das décadas de 1980 e 1990. Muitos serviços europeus utilizam ciclos de 21 a 30 dias de uma sulfonamida, pirimetamina e ácido folínico, alternados ao longo do primeiro ano de vida com ciclos de 4 a 6 semanas de espiramicina. Porém, mesmo entre os recém-nascidos tratados, aproximadamente 25% ainda apresentarão anormalidades oftalmológicas e 20% alterações neurológicas.<sup>6</sup>

Entre os agentes antiparasitários para a toxoplasmose congênita, o regime de tratamento preferido consiste no esquema tríplice com a associação de uma sulfonamida (sulfadiazina, sulfamerazina, sulfametazina ou sulfadoxina), pirimetamina e ácido folínico.<sup>6,9,23,26,27</sup> Embora ainda exista uma diversidade de protocolos entre os países, quanto a droga, posologias e tempo de tratamento.<sup>5-7,9,14,26,28,29</sup> Ademais, na presença de retinocoroidite em atividade ou de hiperproteinorraquia (proteína no liquor acima de 1.000 mg/dL), deve-se corticoterapia (prednisona ou prednisolona), que é mantida até que ocorra melhora do quadro.<sup>6,7,9,14,26</sup>

As sulfonamidas são uma classe de fármacos antimicrobianos que agem por competição seletiva da enzima sintase dihidroperato por serem análogos estruturalmente a seu substrato, o ácido p-aminobenzoico (PABA), inibindo a sintetase de folato, um dos precursores do DNA e RNA dos seres vivos. Os mamíferos adquirem o ácido fólico na dieta, enquanto as bactérias e os outros microrganismos precisam sintetizá-lo, dessa forma esse antimicrobiano acaba inibindo o crescimento das bactérias e outros microrganismos. As sulfonamidas dificilmente são empregadas isoladamente, devido a aumento da resistência, sendo por isso muito comum a combinação com a trimetoprima ou a pirimetamina. A pirimetamina é um derivado sintético aminopirimidina, estruturalmente relacionado à trimetoprima, sendo um inibidor da dihidrofolato redutase, que tem a ação de reduzir o ácido fólico ao ácido tetra-hidrofolico (ácido folínico), o que acaba interferindo na produção dos ácidos nucleicos. Dessa forma, a combinação de uma sulfonamida a pirimetamina potencializa suas ações ao bloquearem etapas sequenciais da via de síntese do folato. No esquema de tratamento tríplice da toxoplasmose, o ácido folínico é associado para prevenir a toxicidade medular da pirimetamina, não podendo ser substituído pelo ácido fólico.<sup>6,23,26,30</sup>

Até o momento, não há ensaio clínico controlado que compare a eficácia de diferentes esquemas terapêuticos e o benefício dos esquemas de tratamento da toxoplasmose congênita. Por esse motivo, como já mencionado anteriormente, os protocolos de tratamento não são padronizados e há uma variação considerável na prática clínica em diferentes partes do mundo com uso de diferentes drogas, doses e durações de tratamento.<sup>26,28,29</sup> Como exemplo, na Dinamarca, preconiza-se o tratamento por três meses, enquanto que, no Brasil, Espanha,

Colômbia e Estados Unidos, são utilizados protocolos de tratamento por um ano e, na França, os protocolos variam de um a dois anos de acordo com os centros de tratamento.<sup>5-7,9,14,26,28,29</sup>

## 4.2. Tratamento recomendado

Entre os agentes antiparasitários para a toxoplasmose congênita, o regime de tratamento preferido consiste no esquema tríplice com a associação de uma sulfonamida (sulfadiazina, sulfamerazina, sulfametazina ou sulfadoxina), pirimetamina e ácido folínico.<sup>26</sup> Porém, até o momento, os protocolos de tratamento não são padronizados e há uma variação considerável na prática clínica em diferentes partes do mundo.<sup>5-7,9,14,26,28,29</sup> No Brasil, a atual recomendação de tratamento da toxoplasmose congênita consiste no esquema tríplice: sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico durante todo o primeiro ano de vida,<sup>6,7</sup> estando a sulfadiazina está incorporada no estoque estratégico do Ministério da Saúde conforme a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, publicada em 2020, estando disponível na formulação como comprimido de 500 mg, sendo recomendada para o tratamento de crianças com toxoplasmose congênita no âmbito do Sistema Único de Saúde.<sup>6,7,31,32</sup>

A sulfadiazina é a sulfonamida mais ativa contra o *Toxoplasma gondii*,<sup>14</sup> sendo preconizada, em associação com a pirimetamina e o ácido fólico, como droga de primeira linha no tratamento da toxoplasmose congênita em protocolos de diversos países, incluindo o Brasil.<sup>5-7,9,14,26,28,29</sup> No Brasil, o esquema terapêutico recomendado é sulfadiazina 100 mg/kg/dia por via oral duas vezes ao dia por um ano, associada a primetamina 2 mg/Kg por via oral duas vezes ao dia nos dois primeiros dias, seguida de 1 mg/Kg por via oral uma vez ao dia até completar um ano, e ácido folínico 5 a 10 mg por via oral três vezes por semana.<sup>6,7</sup> As doses devem ser ajustadas conforme o ganho de peso semanalmente.<sup>26</sup>

A sulfadiazina é excretada pelo rim. Em casos de deficiência de 6-glicose-fosfato-desidrogenase, deve ser substituída pela clindamicina. Apresenta ainda interação com anticonvulsivantes, aumentando a meia-vida da fenitoína e reduzindo a excreção do clonazepam. A administração concomitante com clonazepam, carbamazepina, zidovudina e trimetoprim-sulfametoxazol aumenta a toxicidade medular, aumentando a chance de neutropenia.<sup>14,26,33</sup>

A evidência da eficácia da terapia da terapia contra o *Toxoplasma gondii* é decorrente de estudos observacionais em crianças com toxoplasmose congênita e evidências indiretas de ensaios clínicos em adultos com HIV e de estudos in vitro.<sup>13,14,26,34-41</sup> Em estudos realizados nos Estados Unidos que acompanharam 120 crianças com toxoplasmose congênita tratadas com sulfadiazina/pirimetamina associadas ao ácido folínico por um ano, foram observados desfechos

melhores em comparação a controles históricos (crianças não tratadas ou tratadas por um mês).<sup>19,22</sup>

Evento adversos com o uso de sulfadiazina/pirimetamina podem ocorrer em 20 a 50% dos casos.<sup>42</sup> Porém, em estudo realizado na Dinamarca não houve tolerância do tratamento em somente 14% das crianças tratadas.<sup>55</sup> Os efeitos colaterais da sulfasalazina mais comuns são erupção cutânea, cristalúria, anemia e toxicidade medular.<sup>14,33</sup> O principal efeito colateral da pirimetamina é a neutropenia, que geralmente reverte com o aumento da dose de ácido fólico. Em alguns casos, é necessária a modificação da dose de pirimetamina. Outros efeitos adversos podem incluir anemia aplástica, hepatotoxicidade e hipersensibilidade.<sup>26</sup>

## 5. TECNOLOGIA AVALIADA

### 5.1. Descrição

O sulfadoxina é uma sulfonamida de longa duração com meia-vida de 120 a 195 horas, que tem sido utilizada em alguns centros como primeira opção no tratamento de crianças com toxoplasmose congênita, principalmente na França.<sup>18,23,28,29,44-48</sup> Tem sido empregada associada à pirimetamina, principalmente no tratamento da malária em infecções não complicadas por *Plasmodium falciparum* em regiões com resistência aumentada à cloroquina.<sup>48</sup> O uso da sulfadoxina/pirimetamina foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com o nome comercial de Fansidar®, para prevenção e tratamento da malária (Registros 1010000300036 e 1010000300087). Porém, esses registros se encontram vencidos desde 01 de agosto de 2016, não estando, a tecnologia disponível para uso atualmente no Brasil,<sup>49</sup> assim como também não está nos Estados Unidos.<sup>48</sup>

A principal vantagem da sulfadoxina é a meia vida longa, o que possibilita a administração de doses de sulfadoxina/pirimetamina a cada sete a quinze dias com maior comodidade posológica do que as sulfonamidas com meia vida curta, como a sulfadiazina, possibilitando maior aderência ao tratamento, sendo, por isso, utilizada no tratamento de toxoplasmose congênita em alguns países, como a França.<sup>18,23,27-29,44-47</sup> Porém, em um estudo realizado em 32 crianças que receberam um protocolo de tratamento com sulfadoxina/pirimetamina a cada 10 dias, não foi possível estabelecer a dosagem mais eficaz dessa associação de fármacos para o tratamento de crianças com toxoplasmose congênita, sendo que, mesmo com o uso de doses padronizadas para o peso corporal, as concentrações séricas mínimas e máximas da sulfadoxina variaram entre quatro e cinco vezes e da pirimetamina entre oito e 25 vezes.<sup>50</sup> Ademais, a meia

vida longa da droga pode estar associada a uma maior exposição em crianças com predisposição alérgica.<sup>27,44</sup>

No tratamento da toxoplasmose congênita, a depender do protocolo estabelecido, a sulfadoxina/pirimetamina pode ser administrada por um ano a dois anos a depender dos sintomas que a criança apresente, sendo a posologia geralmente utilizada de 25 mg/Kg de sulfadoxina e 1,25 mg/Kg de pirimetamina por via oral a cada dez dias, associadas a ácido fólico (5 mg/semana).<sup>9,23,28,29</sup> Porém, não há uniformidade do uso dessa droga, havendo diversos protocolos. Em alguns países, a sulfadoxina/pirimetamina é utilizada apenas na prevenção da transmissão vertical durante a gestação. Há ainda alguns protocolos de tratamento que propõem o uso inicial de sulfadiazina/pirimetamina nos primeiros meses, seguido de sulfadoxina/pirimetamina e outros esquemas de tratamento sugerem intercalar a sulfadoxina/pirimetamina com a espiramicina a cada três meses. Em centros franceses, antes de 2011, era comum a prescrição de sulfadiazina/pirimetamina nas primeiras 3 semanas, seguida de espiramicina até os 2 meses de idade, e, posteriormente, sulfadoxina/pirimetamina até 1 ano.<sup>9,14,23,28,29,46,47</sup> Porém, protocolos publicados mais recentes de vários centros europeus não incluem a espiramicina em regimes de tratamento pós-natal, pois essa droga não possui penetração no sistema nervoso central e é parasitostático, ao contrário das sulfonamidas que penetram bem no sistema nervoso central e são parasitocidas, embora só atuem na fase ativa do ciclo de desenvolvimento do *Toxoplasma gondii* (taquizoítos).<sup>9,14</sup>

Como as outras sulfonamidas, a sulfadoxina atua inibindo a síntese de folato e tem sua ação potencializada em associação com a pirimetamina.<sup>26</sup> Em um estudo que avaliou as notificações de reações adversas da sulfadoxina/pirimetamina no sistema de vigilância de eventos adversos do Reino Unido, eventos adversos graves foram relatados em uma para cada 2100 prescrições, reações cutâneas em uma para cada 4.900 prescrições, reações hepáticas severas em uma para cada 11.100 prescrições e morte em uma para cada 11.100 prescrições.<sup>42,51</sup> Especificamente, no tratamento de crianças com toxoplasmose congênita, os efeitos adversos relacionados sulfadoxina/pirimetamina foram pouco frequentes de acordo com revisão realizada por um painel de especialistas (1 a 2% dos casos), geralmente relacionados a erupções cutâneas e reações urticariformes.<sup>42</sup> Porém a meia-vida longa da sulfadoxina deve ser levada em consideração, quanto a demora para interrupção de seus efeitos após cessar a administração.<sup>9,44</sup> Em um estudo realizado na França, que acompanhou 78 crianças tratadas com sulfadoxina/pirimetamina, nenhuma criança necessitou descontinuar o tratamento e apenas uma apresentou rash cutâneo leve.<sup>23</sup> Em outro estudo realizado na França, que incluiu 127 crianças, abandono de tratamento ocorreu em cinco casos e outras cinco crianças apresentaram



efeitos adversos, sendo duas neutropenia (necessidade de interrupção do tratamento por um mês), uma anemia (necessidade de interrupção do tratamento por um mês), uma vômitos (necessidade de interrupção do tratamento por um mês) e uma rash cutâneo (tratamento não foi reintroduzido).<sup>46</sup> Em um estudo que teve por objetivo avaliar a segurança da associação da sulfadoxina e pirimetamina em 65 crianças tratadas para toxoplasmose congênita, sendo que 15 crianças apresentaram efeitos adversos, principalmente vômitos, somente sete crianças tiveram alteração em exames hematológicos, especialmente neutropenia, sendo que em seis crianças foram consideradas potencialmente relacionadas à droga em estudo.<sup>47</sup>

## 6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

### 6.1. Pergunta de pesquisa

**Quadro 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.**

<b>População</b>	Crianças com toxoplasmose congênita
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Sulfadoxina associada à pirimetamina
<b>Comparador</b>	Sulfadiazina associada à pirimetamina
<b>Desfechos (<i>Outcomes</i>)</b>	Retinocoroidite, sintomas clínicos de toxoplasmose congênita, diagnóstico laboratorial de toxoplasmose congênita e eventos adversos.
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos randomizados (estudos primários), estudos observacionais e estudos experimentais.

**Pergunta:** A sulfadoxina associada à pirimetamina é eficaz e segura quando comparada a sulfadiazina associada à pirimetamina para o tratamento de crianças com toxoplasmose congênita?

### 6.2. Busca de evidências

Com base na pergunta PICO estruturada na Tabela 1, foi realizada uma busca em 31 de outubro de 2021, sem restrição de idioma. Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: Medline (PUBMED), EMBASE, The Cochrane Library, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scopus e *Web of Science*. Primeiramente, foram considerados: revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECRs) bem delineados, sem falhas metodológicas importantes, considerando a hierarquia de qualidade de evidência; na sequência foram analisados os ECR's (estudos primários). Devido à ausência de estudos clínicos controlados que avaliem drogas no tratamento da toxoplasmose congênita, foram incluídos estudos observacionais e experimentais na busca da melhor evidência disponível para o tratamento da toxoplasmose congênita. Visando ampliar as buscas, a literatura cinzenta também foi consultada, por meio das plataformas Google Scholar e Open Grey. Além disso, foram verificadas as referências dos artigos incluídos.

O Quadro 2 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada base de dados, bem como o número de publicações encontradas. Foram encontrados trinta e quatro estudos adicionais na busca manual das referências dos artigos.

**Quadro 2.** Estratégia de busca nas plataformas consultadas

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed)	<p>“Toxoplasmosis, Congenital”[MeSH] OR (Toxoplasma Infections, Congenital) OR (Congenital Infection, Toxoplasma gondii) OR (Congenital Toxoplasma Infections) OR (Congenital Toxoplasma Infection) OR (Infection, Congenital Toxoplasma) OR (Infections, Congenital Toxoplasma) OR (Toxoplasma Infection, Congenital) OR (Congenital Toxoplasmosis) OR (Congenital Toxoplasmoses) OR (Toxoplasmoses, Congenital) OR (Congenital Toxoplasma gondii Infection) OR (Toxoplasmosis, Fetal) OR (Fetal Toxoplasmoses) OR (Fetal Toxoplasmosis) OR (Toxoplasmoses, Fetal) OR (Toxoplasmosis, Prenatal) OR (Prenatal Toxoplasmoses) OR (Prenatal Toxoplasmosis) OR (Toxoplasmoses, Prenatal)</p> <p>AND</p> <p>“Fanasil, pyrimethamine drug combination” [Supplementary Concept] OR (sulphadoxine-pyrimethamine) OR (fanasil - pyrimethamine) OR (sulfadoxine-pyrimethamine) OR (Fansidar) OR (Suldox) OR “Sulfadoxine”[MeSH] OR (Sulphormetoxin) OR (Sulphorthodimethoxine) OR (Sulformetoxine) OR (Sulformethoxine) OR (Sulforthomidine) OR (Ro 4-4393) OR (Ro 4 4393) OR (Ro 44393) OR (Fanasil)</p> <p>AND</p> <p>“Sulfadiazine”[MeSH] OR (Sulphadiazine) OR (Zinc Sulfadiazine) OR (Sulfadiazine, Zinc) OR (Sulfazin) OR (Sulfazine) OR “Pyrimethamine”[MeSH] OR (Malocide) OR (Tindurine) OR (Chloridin) OR (Daraprim) OR “Leucovorin”[MeSH] OR (Folinic Acid-SF) OR (Folinic Acid SF) OR (Leukovorin) OR (Leukovorum) OR (Folinic Acid) OR (Acid, Folinic) OR (Leucovorin, (DL)-Isomer) OR (Citrovorum Factor) OR (Factor, Citrovorum) OR (Calcium Leucovorin) OR (Leucovorin, Calcium) OR (Calcium Folate) OR (Folate, Calcium) OR (Leucovorin, (R)-Isomer) OR (Leucovorin, Calcium (1:1) Salt) OR (Leucovorin, Calcium (1:1) Salt, Pentahydrate) OR (Leucovorin, Monosodium Salt) OR (Monosodium Salt Leucovorin) OR (N(5)-Formyltetrahydrofolate) OR (5-Formyltetrahydropteroylglutamate) OR (5-Formyltetrahydropteroylglutamate) OR (5-Formyltetrahydrofolate) OR (5 Formyltetrahydrofolate) OR (Wellcovorin) OR (Leucovorin, (D)-Isomer) OR (Leucovorin, Calcium (1:1) Salt, (DL)-Isomer)</p>	9

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
EMBASE	<p>('congenital toxoplasmosis'/exp OR 'congenital toxoplasma gondii infection' OR 'congenital toxoplasma infection' OR 'congenital toxoplasmosis' OR 'connatal toxoplasmosis' OR 'fetal toxoplasmosis' OR 'newborn toxoplasmosis' OR 'prenatal toxoplasmosis' OR 'toxoplasmosis, congenital' OR 'toxoplasmosis, newborn') AND ('fanasil pyrimethamine drug combination'/exp OR 'sulfadoxine'/exp OR '4 amino n (5, 6 dimethoxy 4 pyrimidinyl) benzenesulfonamide' OR '6 (4 aminobenzenesulfonamido) 4, 5 dimethoxypyrimidine' OR 'fanasil' OR 'fanzil' OR 'n1 (5, 6 dimethoxy 4 pyrimidinyl) sulfanilamide' OR 'n1 (5, 6 dimethoxy 4 pyrimidyl) sulfanilamide' OR 'n1 (5, 6 dimethoxypyrimid 4 yl) sulfanilamide' OR 'ro 4 4393' OR 'sanasil' OR 'sulfadoxin' OR 'sulfadoxine' OR 'sulfaorthodimethoxin' OR 'sulfaorthodimethoxine' OR 'sulfonmetoxine' OR 'sulfor metoxine' OR 'sulformethoxine' OR 'sulformethoxinum' OR 'sulformetoxin' OR 'sulformetoxine' OR 'sulformetoxinum' OR 'sulforthodimethoxine' OR 'sulforthomidine' OR 'sulfurmetoxine' OR 'sulphadoxine' OR 'sulphor methoxine' OR 'sulphormethoxine' OR 'sulphormetoxine' OR 'pyrimethamine plus sulfadoxine'/exp OR 'fansidar' OR 'laridox' OR 'madomine' OR 'methamar' OR 'pyralfin' OR 'pyrimethamine plus sulfadoxine' OR 'pyrimethamine plus sulphadoxine' OR 'pyrimethamine sulfadoxine' OR 'pyrimethamine with sulfadoxine' OR 'pyrimethamine-sulfadoxine' OR 'pyrimethamine-sulphadoxine' OR 'pyrimethamine/sulfadoxine' OR 'pyrimethamine/sulphadoxine' OR 'rimodar' OR 'suldox' OR 'sulfadoxine plus pyrimethamine' OR 'sulfadoxine pyrimethamine' OR 'sulfadoxine with pyrimethamine' OR 'sulfadoxine-pyrimethamine' OR 'sulfadoxine/pyrimethamine' OR 'sulphadoxine plus pyrimethamine' OR 'sulphadoxine-pyrimethamine' OR 'sulphadoxine/pyrimethamine' OR 'vivaxine') AND ('sulfadiazine'/exp OR '2 sulfanil amidopyrimidine' OR '2 sulfanilamidopyrimidine' OR 'adiazine' OR 'aldiazine' OR 'coco-diazine' OR 'cocodiazine' OR 'codiazine' OR 'cremodiazine' OR 'debenal' OR 'di azo mil' OR 'diastrep' OR 'diazine' OR 'eskadiazine' OR 'eustral' OR 'keladiazine' OR 'liquadiazine' OR 'microsulfon' OR 'pirimal' OR 'pyrimal' OR 'sodium sulfadiazine' OR 'sterazine' OR 'sulfacombin' OR 'sulfadiazin' OR 'sulfadiazine' OR 'sulfadiazine sodium' OR 'sulfadiazine sulfur' OR 'sulfapyrimidine' OR 'sulfazine' OR 'sulphadiazine' OR 'pyrimethamine'/exp OR '2, 4 diamino 5 (4 chlorophenyl) 6 ethylpyrimidine' OR '2, 4 diamino 5 para chlorophenyl 6 ethylpyrimidine' OR '5 (4 chlorophenyl) 6 ethyl 2, 4 pyrimidinediamide' OR '5 (4 chlorophenyl) 6 ethyl 2, 4 pyrimidinediamine' OR '5 (4 chlorophenyl) 6 ethylpyrimidine 2, 4 diamine' OR '5 (para chlorophenyl) 2, 4 diamino 6 ethylpyrimidine' OR 'bw 50 63' OR 'bw 50-63' OR 'bw 5063' OR 'bw50 63' OR 'bw50-63' OR 'bw5063' OR 'chloridin' OR 'chloridine' OR 'daraprain' OR 'darapram' OR 'daraprim' OR 'daraprin' OR 'malocide' OR 'nsc 3061' OR 'nsc3061' OR 'pirimethamine' OR 'primethamine' OR 'pyrimethamin' OR 'pyrimethamine' OR 'pyrimethamine sulfate' OR 'pyrimethamine sulphate' OR 'pyrimethylamine' OR 'rp 4753' OR 'rp4753' OR 'tindurin' OR 'folinic acid'/exp OR '5 formyl 5, 6, 7, 8 tetrahydrofolic acid' OR '5 formyltetrahydrofolate' OR '5 formyltetrahydrofolic acid' OR '5 formyltetrahydropteroylglutamic acid' OR 'folinic acid' OR 'folinic</p>	14

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
	<p>acid sf' OR 'folinic acid sf rescue' OR 'formyltetrahydrofolate' OR 'formyltetrahydrofolates' OR 'formyltetrahydropteroylglutamic acid' OR 'lencovorin' OR 'leucovorin' OR 'leukovorin' OR 'leukovorin' OR 'n formyltetrahydrofolic acid' OR 'n5 formyl 5, 6, 7, 8 tetrahydropteroylglutamic acid' OR 'n5 formyl tetrahydrofolic acid' OR 'n5 formyltetrahydrofolate' OR 'n5 formyltetrahydrofolic acid') AND ('clinical trial'/exp OR 'clinical drug trial' OR 'clinical trial' OR 'major clinical trial' OR 'trial, clinical' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis' OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'comparative study'/exp OR 'comparative studies' OR 'comparative study' OR 'comparison')</p>	
The Cochrane Library	Toxoplasmosis, Congenital AND Sulfadoxine AND Sulfadiazine OR Pyrimethamine OR Leucovorin	2469
LILACS	<p>“Toxoplasmose Congênita” or (Toxoplasmosis, Congenital) or (Toxoplasmosis Congénita) or (Toxoplasmose congénitale) or (Infecção por Toxoplasma gondii Congênita) or (Toxoplasmose Fetal) or (Toxoplasmose Pré-Fetal) or (MH:C01.207.205.300.900) or (MH:C01.610.752.250.800.445) or (MH:C10.228.228.205.300.900) or (MH:C16.614.909) or (MH:SP4.012.138.124.095)</p> <p>AND</p> <p>“Sulfadoxina” or (Sulfadoxine) or (Sulfadoxina) or (Sulfadoxine) or (Sulformetoxina) or (Sulfortomidina) or (MH:D02.065.884.725.765) or (MH:D02.092.146.807.765) or (MH:D02.886.590.700.725.765)</p> <p>AND</p> <p>“Sulfadiazina” or (Sulfadiazine) or (Sulfadiazina) or (Sulfadiazine) or (MH: D02.065.884.725.755) or (MH:D02.092.146.807.755) or (MH:D02.886.590.700.725.765)</p> <p>OR</p> <p>“Pirimetamina” or (Pyrimethamine) or (Pirimetamina) or (Pyriméthamine) or (MH:D03.383.742.675)</p> <p>OR</p> <p>“Leucovorina” or (Leucovorin) or (Leucovorina) or (Leucovorine) or (Cálcio Leucovorina) or (Fator Citrovorum) or (N(5)-Formiltetraidrofolato) or (Ácido Folínico) or (MH:D03.633.100.733.631.400)</p>	7

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
Scopus	<p>“Toxoplasmosis, Congenital” OR (Toxoplasma Infections, Congenital) OR (Congenital Infection, Toxoplasma gondii) OR (Congenital Toxoplasma Infections) OR (Congenital Toxoplasma Infection) OR (Infection, Congenital Toxoplasma) OR (Infections, Congenital Toxoplasma) OR (Toxoplasma Infection, Congenital) OR (Congenital Toxoplasmosis) OR (Congenital Toxoplasmoses) OR (Toxoplasmoses, Congenital) OR (Congenital Toxoplasma gondii Infection) OR (Toxoplasmosis, Fetal) OR (Fetal Toxoplasmoses) OR (Fetal Toxoplasmosis) OR (Toxoplasmoses, Fetal) OR (Toxoplasmosis, Prenatal) OR (Prenatal Toxoplasmoses) OR (Prenatal Toxoplasmosis) OR (Toxoplasmoses, Prenatal)</p> <p>AND</p> <p>“Fanasil, pyrimethamine drug combination” OR (sulphadoxine-pyrimethamine) OR (fanasil - pyrimethamine) OR (sulfadoxine-pyrimethamine) OR (Fansidar) OR (Suldox) OR “Sulfadoxine” OR (Sulphormetoxin) OR (Sulphorthodimethoxine) OR (Sulformetoxine) OR (Sulformethoxine) OR (Sulforthomidine) OR (Ro 4-4393) OR (Ro 4 4393) OR (Ro 44393) OR (Fanasil)</p> <p>AND</p> <p>“Sulfadiazine” OR (Sulphadiazine) OR (Zinc Sulfadiazine) OR (Sulfadiazine, Zinc) OR (Sulfazin) OR (Sulfazine) OR “Pyrimethamine” OR (Malocide) OR (Tindurine) OR (Chloridin) OR (Daraprim) OR “Leucovorin” OR (Folinic Acid-SF) OR (Folinic Acid SF) OR (Leucovorin) OR (Leucovorum) OR (Folinic Acid) OR (Acid, Folinic) OR (Leucovorin, DL-Isomer) OR (Citrovorum Factor) OR (Factor, Citrovorum) OR (Calcium Leucovorin) OR (Leucovorin, Calcium) OR (Calcium Folate) OR (Folate, Calcium) OR (Leucovorin, R-Isomer) OR (Leucovorin, Calcium 1:1 Salt) OR (Leucovorin, Calcium 1:1 Salt, Pentahydrate) OR (Leucovorin, Monosodium Salt) OR (Monosodium Salt Leucovorin) OR (N5-Formyltetrahydrofolate) OR (5-Formyltetrahydropteroylglutamate) OR (5-Formyltetrahydropteroylglutamate) OR (5-Formyltetrahydrofolate) OR (5 Formyltetrahydrofolate) OR (Wellcovorin) OR (Leucovorin, D-Isomer) OR (Leucovorin, Calcium 1:1 Salt, DL-Isomer)</p> <p>AND</p> <p>“Comparative Study” OR (Comparative Studies) OR “Clinical Trial” OR (Intervention Study) OR “Randomized Controlled Trial” OR “Meta-Analysis”</p>	30
Web of Science	<p>“Toxoplasmosis, Congenital” OR (Toxoplasma Infections, Congenital) OR (Congenital Infection, Toxoplasma gondii) OR (Congenital Toxoplasma Infections) OR (Congenital Toxoplasma Infection) OR (Infection, Congenital Toxoplasma) OR (Infections, Congenital Toxoplasma) OR (Toxoplasma Infection, Congenital) OR (Congenital Toxoplasmosis) OR (Congenital Toxoplasmoses) OR (Toxoplasmoses, Congenital) OR (Congenital Toxoplasma gondii Infection) OR (Toxoplasmosis, Fetal) OR (Fetal</p>	7

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
	<p>Toxoplasmoses) OR (Fetal Toxoplasmosis) OR (Toxoplasmoses, Fetal) OR (Toxoplasmosis, Prenatal) OR (Prenatal Toxoplasmoses) OR (Prenatal Toxoplasmosis) OR (Toxoplasmoses, Prenatal)</p> <p>AND</p> <p>“Fanasil, pyrimethamine drug combination” OR (sulphadoxine-pyrimethamine) OR (fanasil - pyrimethamine) OR (sulfadoxine-pyrimethamine) OR (Fansidar) OR (Suldox) OR “Sulfadoxine” OR (Sulphormetoxin) OR (Sulphorthodimethoxine) OR (Sulformetoxine) OR (Sulformethoxine) OR (Sulforthomidine) OR (Ro 4-4393) OR (Ro 4 4393) OR (Ro 44393) OR (Fanasil)</p> <p>AND</p> <p>“Sulfadiazine” OR (Sulphadiazine) OR (Zinc Sulfadiazine) OR (Sulfadiazine, Zinc) OR (Sulfazin) OR (Sulfazine) OR “Pyrimethamine” OR (Malocide) OR (Tindurine) OR (Chloridin) OR (Daraprim) OR “Leucovorin” OR (Folinic Acid-SF) OR (Folinic Acid SF) OR (Leukovorin) OR (Leukovorum) OR (Folinic Acid) OR (Acid, Folinic) OR (Leucovorin, (DL)-Isomer) OR (Citrovorum Factor) OR (Factor, Citrovorum) OR (Calcium Leucovorin) OR (Leucovorin, Calcium) OR (Calcium Folate) OR (Folate, Calcium) OR (Leucovorin, (R)-Isomer) OR (Leucovorin, Calcium (1:1) Salt) OR (Leucovorin, Calcium (1:1) Salt, Pentahydrate) OR (Leucovorin, Monosodium Salt) OR (Monosodium Salt Leucovorin) OR (N(5)-Formyltetrahydrofolate) OR (5-Formyltetrahydropteroylglutamate) OR (5-Formyltetrahydropteroylglutamate) OR (5-Formyltetrahydrofolate) OR (5-Formyltetrahydrofolate) OR (Wellcovorin) OR (Leucovorin, (D)-Isomer) OR (Leucovorin, Calcium (1:1) Salt, (DL)-Isomer)</p>	
Google Scholar	<p>“Toxoplasmosis, Congenital”[MeSH] OR (Congenital Infection, Toxoplasma gondii)</p> <p>AND</p> <p>“Fanasil, pyrimethamine drug combination” OR (sulphadoxine-pyrimethamine) OR (fanasil - pyrimethamine) OR (sulfadoxine-pyrimethamine) OR (Fansidar) OR “Sulfadoxine”[MeSH] OR (Fanasil)</p> <p>AND</p> <p>“Sulfadiazine”[MeSH] OR (Sulphadiazine) OR (Zinc Sulfadiazine) “Pyrimethamine”[MeSH] OR “Leucovorin”[MeSH] OR (Folinic Acid SF) OR (Leukovorin) OR (Folinic Acid) OR (Acid, Folinic)</p>	0
Open Grey	<p>Toxoplasmosis, Congenital”[MeSH] OR (Congenital Infection, Toxoplasma gondii)</p> <p>AND</p> <p>“Fanasil, pyrimethamine drug combination” OR (sulphadoxine-pyrimethamine) OR (fanasil - pyrimethamine) OR (sulfadoxine-pyrimethamine) OR (Fansidar) OR “Sulfadoxine”[MeSH] OR (Fanasil)</p> <p>AND</p>	0

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
	“Sulfadiazine”[MeSH] OR (Sulphadiazine) OR (Zinc Sulfadiazine) “Pyrimethamine”[MeSH] OR “Leucovorin”[MeSH] OR (Folinic Acid SF) OR (Leukovorin) OR (Folinic Acid) OR (Acid, Folinic)	
Total		2536

### 6.3. Seleção de estudos

- Critérios de inclusão: Estudos clínicos randomizados (estudos primários), estudos observacionais e revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECRs) bem delineados, sem falhas metodológicas importantes, considerando a hierarquia de qualidade de evidência que comparassem a eficácia ou segurança da sulfadoxina associada a pirimetamina em relação à sulfadiazina associada a pirimetamina no tratamento da toxoplasmose congênita.
- Critérios de exclusão: Revisões não sistematizadas e demais estudos que não atenderam ao escopo buscado de acordo com a estratégia PICO.

Foram encontrados 2.536 registros nas bases de dados utilizadas, além de 34 estudos identificados em busca ativa de referências bibliográficas. Foi utilizada a Plataforma online Rayyan para Revisões Sistemáticas, como ferramenta para triagem e seleção dos estudos identificados pela busca, de modo que dois revisores pudessem fazer a triagem de maneira independente, contando com um terceiro revisor para dirimir as possíveis divergências. Daquele total de 2.570 estudos, 42 eram duplicatas, restando 2.488 para triagem por título e resumo. Essa etapa excluiu 2.470, restando 18 estudos para análise dos textos completos. Nessa última etapa, foram excluídos, com justificativa, 15 estudos que não atendiam à pergunta PICO. Foram incluídos, então, três estudos para essa avaliação.

A Figura 1 apresenta o fluxograma completo de todas as etapas da seleção de estudos



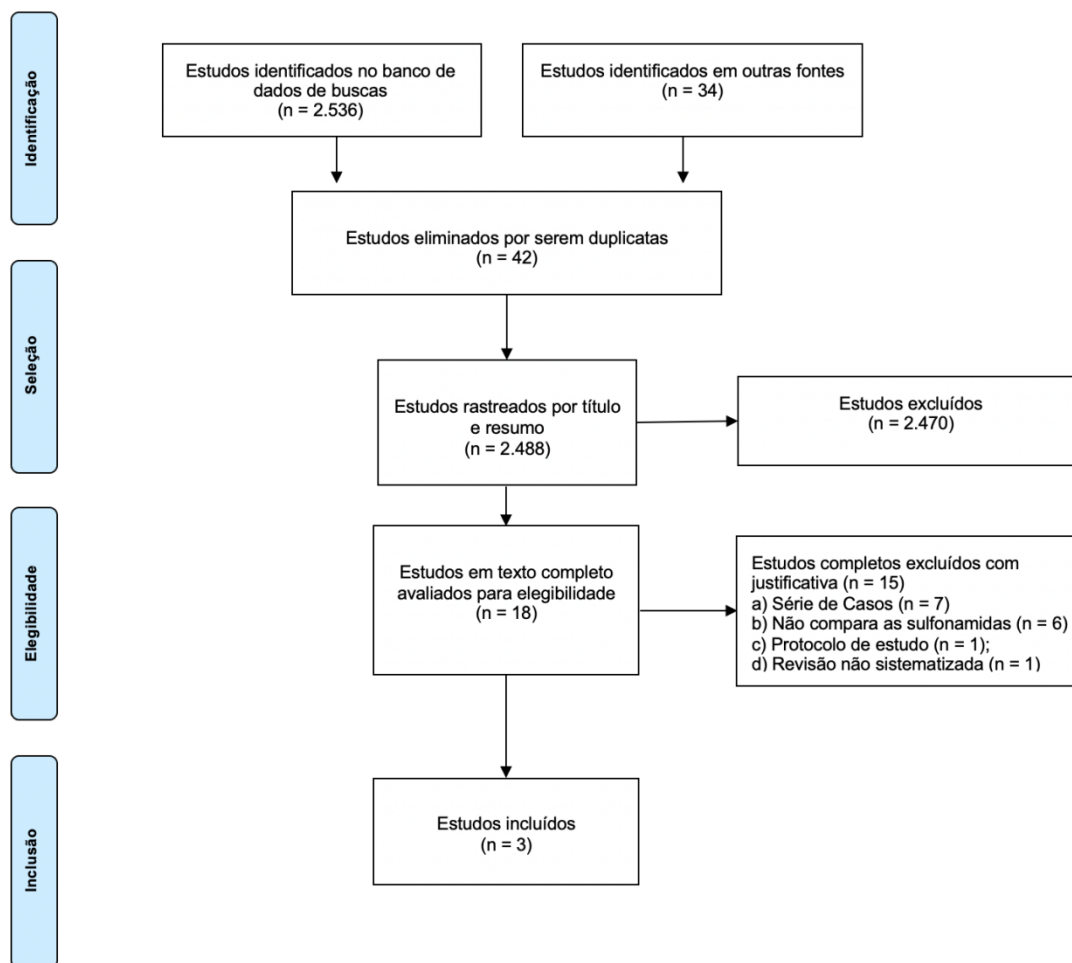


Figura 1: Fluxograma da seleção dos estudos.

#### Artigos excluídos da análise após leitura do texto completo:

- Wallon et al. (2011)<sup>8</sup>: o estudo foi excluído por se tratar da publicação de um protocolo de estudo.
- Trenque (1998)<sup>52</sup> e Chemla & Villena (2011)<sup>53</sup>: os estudos foram excluídos por serem cartas ao editor que descrevem séries de casos, sem comparação entre sulfonamidas.
- Hohlfeld et al. (1989)<sup>18</sup>, Villena (1998)<sup>23</sup>, Bessièrès et al. (2009)<sup>45</sup>, Faucher et al. (2012)<sup>46</sup> e Teil et al. (2016)<sup>47</sup>: os estudos foram excluídos por serem séries de casos, sem comparação entre sulfonamidas.
- SYROCOT et al. (2007)<sup>13</sup>, Foulon et al. (1999)<sup>37</sup>, Wallon et al. (2001)<sup>38</sup>, Gras et al. (2005)<sup>39</sup>, Brézin et al. (2003)<sup>40</sup> e Wallon et al. (2004)<sup>41</sup>: os estudos foram excluídos por não diferenciarem as sulfonamidas utilizadas que permitisse a comparação dos desfechos entre elas.

- Pohl-Schickinger et al. (2012)<sup>54</sup>: o estudo foi excluído por ser uma revisão não sistematizada.

#### 6.4. Caracterização dos estudos selecionados

Foram incluídos três estudos: Gilbert et al. (2001)<sup>28</sup>, Kieffer et al. (2008)<sup>29</sup> e Mack & McLeod (1983)<sup>36</sup>. Os estudos de Gilbert et al. (2001)<sup>28</sup> e Kieffer et al. (2008)<sup>29</sup> são estudos de coorte retrospectiva com amostragem e comparação dos grupos em cluster, que avaliaram a evolução de crianças com diagnóstico de toxoplasmose congênita de acordo com o protocolo de tratamento de cada centro ou país. O estudo de Mack & McLeod (1983)<sup>36</sup> é um estudo que comparou o efeito in vitro contra o *Toxoplasma gondii* da sulfadoxina e sulfadiazina, associadas ou não à pirimetamina.

Abaixo, no Quadro 2, são apresentados e caracterizados os estudos selecionados para a análise conduzida neste relatório.

**Quadro 2.** Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada.

Estudo/Desenho do estudo/Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados
Kieffer et al. (2008) <sup>29</sup>  Estudo coorte retrospectiva com amostra análise em cluster de três centros (Paris – França, Lion – França e Marselha – França)	300 recém-nascidos de mulheres com primo-infecção por <i>Toxoplasma gondii</i> durante a gestação.  Duração do acompanhamento: 2 anos.	<b>Intervenção:</b> • Marselha (n = 63) – Criança: Sulfadoxina + Pirimetamina por 12 meses.  • Lion (n = 139) – Criança: Sulfadiazina (nos primeiros 2 meses), seguido de Sulfadoxina (nos 10 meses restantes) +	• Retinocoroidite até 2 anos de idade.	1. Desenvolvimento de retinocoroidite até 2 anos de idade: • 12,7% (n = 8/63) em Marselha (protocolo com sulfadoxina por 12 meses)  • 10,1% (n = 14/139) em Lion (protocolo com sulfadoxina a partir do segundo mês por 10 meses restantes)

Estudo/Desenho do estudo/Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados
		Pirimetamina por 12 meses.  <b>Comparador:</b> • Paris (n = 98) – Criança: Sulfadiazina + Pirimetamina por 12 meses.		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 14,3% (n = 14/98) em Paris (protocolo somente com sulfadiazina)</li> <li>• Não houve diferença estatisticamente significativa entre os centros, p = 0,58.</li> </ul>
Gilbert et al. (2001) <sup>28</sup>  Estudo coorte retrospectiva com amostra de cluster de quatro centros/países (Lion – França, Áustria, Dinamarca e Holanda)	222 crianças com toxoplasmose congênita, sem interrupção planejada da gestação  824 gestantes com conversão da sorologia para toxoplasmose (anticorpos IgG) durante a gestação  Duração do acompanhamento: 3 anos.	<b>Intervenção:</b> • Lion (n = 549 gestantes, 151 crianças com toxoplasmose congênita) – Gestante: Se menor que 32 semanas e sem diagnóstico de infecção fetal, espiramicina isolada. Acima de 32 semanas, sulfadiazina + pirimetamina, alternando com espiramicina a cada 3 semanas. – Criança: sulfadiazina + pirimetamina por 3 meses, seguido de espiramicina até criança pesar 5 Kg. Após, sulfadoxina + pirimetamina até completar 12 meses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manifestações clínicas até 3 anos de idade nas crianças infectadas.</li> <li>• Desenvolvimento de retinocoroidite até 3 anos de idade nas crianças infectadas.</li> <li>• Diagnóstico de toxoplasmose congênita (persistência da positividade da IgG específica por 12 semanas e/ou reação de polimerase em cadeia ou cultura)</li> </ul>	1. Desenvolvimento de Retinocoroidite até 3 anos de idade* <ul style="list-style-type: none"> <li>• 21,8% (n = 33/151) em Lion (protocolo incluindo sulfadoxina + pirimetamina).</li> <li>• 9,1% (n = 3/33) na Áustria (protocolo com sulfadiazina + pirimetamina e sem sulfadoxina + pirimetamina).</li> <li>• 15,4% (n = 4/26) na Dinamarca (protocolo com sulfadiazina + pirimetamina e sem sulfadoxina + pirimetamina).</li> <li>• 25,0% (n = 3/12) na Holanda (sem protocolo de tratamento da criança).</li> </ul>

Estudo/Desenho do estudo/Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados
		<p><b>Comparador:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Austria (n = 131 gestantes, 33 crianças com toxoplasmose congênita)</b></li> <li>– <b>Gestante:</b> sulfadiazina + pirimetamina após o nascimento, alternando com espiramicina a cada 4 semanas, após diagnóstico materno e infecção fetal. Se menor que 16 semanas de gestação ou feto não infectado, espiramicina isolada.</li> <li>– <b>Criança:</b> sulfadiazina + pirimetamina por 6 meses, sendo então intercalada com espiramicina a cada 4 semanas até completar 1 ano de tratamento em crianças com sintomas, e sulfadiazina + pirimetamina intercalada com espiramicina a cada 6 semanas até completar 1 ano de tratamento em crianças sem sintomas.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Não houve diferença estatisticamente significativa entre os centros, <math>p = 0,50</math>.</li> <li>2. <b>Manifestações clínicas nas crianças infectadas até 3 anos de idade:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 26,5% (n = 40/151) em Lion (protocolo incluindo sulfadoxina + pirimetamina); RR ajustado para o tempo de acompanhamento: 1,00 (categoria referência)</li> <li>● 9,1% (n = 3/33) na Áustria (protocolo somente com sulfadiazina + pirimetamina); RR ajustado para o tempo de acompanhamento: 0,19 (IC95%: 0,04-0,51).</li> <li>● 19,2% (n= 5/26) na Dinamarca (protocolo somente com sulfadiazina + pirimetamina); RR ajustado para o tempo de acompanhamento: 0,60 (IC95%: 0,13-1,08).</li> </ul> </li> </ul>

Estudo/Desenho do estudo/Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados
		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Dinamarca (n = 123 gestantes, 26 crianças com toxoplasmose congênita).               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Gestante: Sem tratamento.</li> <li>– Criança: sulfadiazina + pirimetamina, alternando com Espiramicina a cada 4 semanas, por 28 semanas.</li> </ul> </li> <li>● Holanda (n = 51 gestantes, 12 crianças com toxoplasmose congênita)               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Gestante: espiramicina e sulfadiazina por 2 semanas após diagnóstico materno.</li> <li>– Criança: Sem tratamento após o nascimento</li> </ul> </li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 33,3% (n= 4/12) na Holanda (sem protocolo de tratamento da criança); RR ajustado para o tempo de acompanhamento: 1,46 (IC95%: 0,51-2,72).</li> <li>3. Diagnóstico de toxoplasmose congênita               <ul style="list-style-type: none"> <li>● 28,4% (n = 156/549) em Lion (protocolo incluindo sulfadoxina + pirimetamina); RR ajustado: 1,00.</li> <li>● 26,0% (n = 34/131) na Áustria (protocolo somente com sulfadiazina + pirimetamina); RR ajustado: 1,24 (IC95%: 0,88-1,59).</li> <li>● 21,1% (n= 26/123) na Dinamarca (protocolo somente com sulfadiazina + pirimetamina); RR ajustado: 0,59 (IC95%: 0,41-0,81).</li> <li>● 23,5% (n= 12/51) na Holanda (sem protocolo de tratamento da criança);</li> </ul> </li> </ul>

Estudo/Desenho do estudo/Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados
				RR ajustado: 0,65 (IC95%: 0,37-1,01).
<p>Mack &amp; McLeod (1983)<sup>36</sup></p> <p>Estudo in vitro em cultura de macrófagos peritoneais</p>	<p>Cultura de macrófagos peritoneais expostas ao <i>Toxoplasma gondii</i>.</p> <p>Duração do acompanhamento: 24 horas.</p>	<p><b>Intervenção:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sulfadiazina: 25 e 100 µg/mL, e 25 µg/mL associado a pirimetamina.</li> </ul> <p><b>Comparador:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Comparador: Sulfadoxina: 25 e 100 µg/mL, e 25 µg/mL associado a pirimetamina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Micrométodo e macrométodo de captação em cultura ([5,6-H<sup>3</sup>]uracil).</li> <li>Células infectadas em 24 horas</li> <li>Vacúolos com mais de oito trofozoítos nas células infectadas.</li> </ul>	<p>1. Micrométodo e macrométodo de captação em cultura ([5,6-H<sup>3</sup>]uracil):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sulfadiazina (25 µg/mL) + pirimetamina foi superior a sulfadoxina (25 µg/mL) + pirimetamina, p &lt; 0,05.</li> </ul> <p>2. Células infectadas em 24 horas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>14% com sulfadiazina (25 µg/mL) + pirimetamina</li> <li>17% com sulfadoxina (25 µg/mL) + pirimetamina</li> <li>12% com sulfadiazina (25 µg/mL) isolada</li> <li>24% com sulfadiazina (100 µg/mL) isolada</li> <li>26% sulfadoxina (25 µg/mL) isolada</li> <li>34% sulfadoxina (100 µg/mL) isolada</li> </ul> <p>3. Vacúolos com mais de oito trofozoítos nas células infectadas:</p>

Estudo/Desenho do estudo/Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados
				<ul style="list-style-type: none"> <li>● 6% com sulfadiazina (25 µg/mL) + pirimetamina</li> <li>● 12% com sulfadoxina (25 µg/mL) + pirimetamina</li> <li>● 100% com sulfadiazina (25 µg/mL)</li> <li>● 100% sulfadiazina (100 µg/mL)</li> <li>● 100% sulfadoxina (25 µg/mL);</li> <li>● 100% sulfadoxina (100 µg/mL).</li> </ul>

RR: risco relativo; IC95%: intervalo de confiança 95%. \*Dados calculados a partir dos dados apresentados na tabela 3 do estudo de Gilbert et al. (2001)<sup>5</sup>.

### 6.5. Avaliação da qualidade metodológica

Foi utilizada a ferramenta ROBINS-I (*Risk Of Bias in Non-randomized Studies of Interventions*)<sup>55</sup> para avaliação da qualidade metodológica dos estudos de Gilbert et al. (2001)<sup>28</sup> e Kieffer et al. (2008)<sup>29</sup>. Não foi realizada análise da qualidade metodológica do estudo de Mack & McLeod (1983)<sup>36</sup> por ser um estudo *in vitro*.

A análise dos desfechos primários e secundários de cada estudo primário foi realizada e sumarizada na tabela baseada nas Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE e demonstrada na seção de qualidade da evidência.<sup>56</sup>

### 6.6. Síntese dos resultados

Não foi possível a realização de metanálise devido ao fato de os desfechos terem sido avaliados em momentos diferentes entre os estudos. A síntese dos dados foi realizada por meio da estimativa do efeito por meio do cálculo do risco relativo. O tipo de dados presentes nos estudos incluídos foi binário. Dessa forma, extraiu-se o número de eventos e o tamanho a amostra de cada grupo.

A estimativa do tamanho do efeito para dados binários foi realizada por meio do cálculo do risco relativo (RR) com intervalo de confiança de 95% (IC95%).

## 6.7. Efeitos desejáveis da tecnologia

### Desenvolvimento de retinocoroidite

#### Até 2 anos de idade:

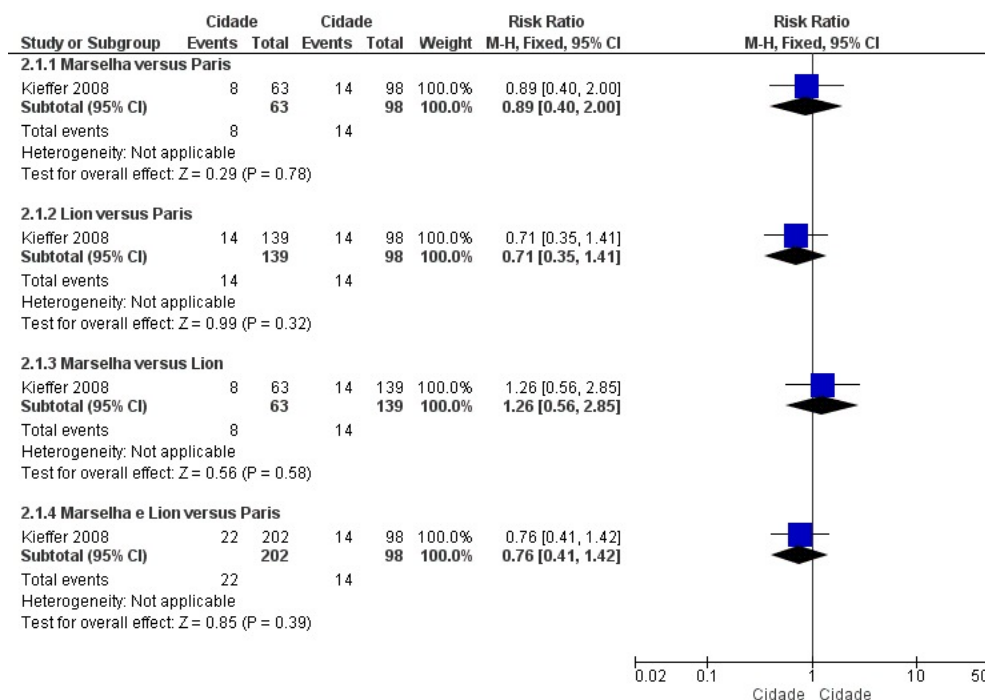
- Esquemas de tratamento incluindo sulfadoxina/pirimetamina (Marselha e Lion) *versus* esquema de tratamento somente com sulfadiazina/pirimetamina (Paris) – Sem diferença estatisticamente significativa; RR: 0,76 (IC95%: 0,41-1,42),  $p = 0,39$ .
- Esquema de tratamento com sulfadoxina/pirimetamina por 12 meses (Marselha) *versus* esquema de tratamento com sulfadiazina/pirimetamina por 12 meses (Paris) – Sem diferença estatisticamente significativa; RR: 0,89 (IC95%: 0,40-2,00),  $p = 0,78$ .
- Esquema de tratamento com sulfadoxina/pirimetamina por 12 meses (Marselha) *versus* esquema de tratamento com sulfadiazina/pirimetamina por 2 meses seguida de sulfadoxina/pirimetamina até completar 12 meses (Lion) – Sem diferença estatisticamente significativa; RR: 1,26 (IC95%: 0,56-2,85),  $p = 0,58$ .
- Esquema de tratamento com sulfadiazina/pirimetamina por 2 meses seguida de sulfadoxina/pirimetamina até completar 12 meses (Lion) *versus* Esquema de tratamento com sulfadiazina/pirimetamina por 12 meses (Paris) – Sem diferença estatisticamente significativa; RR: 0,71 (IC95%: 0,35-1,41),  $p = 0,32$ .

#### Até 3 anos de idade:

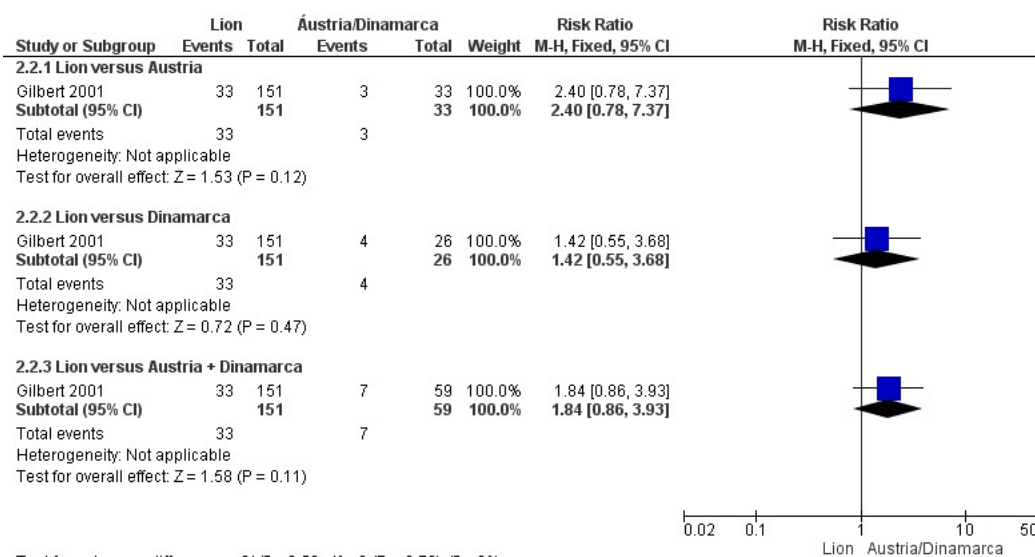
- Esquema de tratamento incluindo sulfadoxina/pirimetamina (Lion) *versus* Esquemas de tratamento com sulfadiazina/pirimetamina e sem sulfadoxina/pirimetamina (Áustria e Dinamarca) – Sem diferença estatisticamente significativa; RR: 1,84 (IC95%: 0,86-3,93),  $p = 0,11^*$ .
- Esquema com sulfadoxina/pirimetamina (Lion) *versus* Esquema com sulfadiazina/pirimetamina e sem sulfadoxina/pirimetamina por 12 meses (Áustria) – Sem diferença estatisticamente significativa; RR: 2,40 (IC95%: 0,78-7,37),  $p = 0,12^*$ .
- Esquema com sulfadoxina/pirimetamina (Lion) *versus* Esquema com sulfadiazina/pirimetamina e sem sulfadoxina/pirimetamina por 28 semanas (Dinamarca) – Sem diferença estatisticamente significativa; RR: 1,42 (IC95%: 0,55-3,68),  $p = 0,47^*$ .



\*Calculado a partir dos dados apresentados na tabela 3 do manuscrito original de Gilbert et al. (2001)<sup>28</sup>.



**Figura 2.** Desenvolvimento de retinocoroidite até 3 anos de idade entre os centros no estudo de Kieffer et al. (2008)<sup>6</sup>: (1) Lion - sulfadiazina/pirimetamina nos primeiros 2 meses, seguida de espiramicina até criança completar 5 Kg e, após, suldadoxina/pirimetamina até completar 12 meses, (2) Áustria - sulfadiazina/pirimetamina por 6 meses, sendo então intercalada com espiramicina a cada 4 semanas até completar 1 ano de tratamento em crianças com sintomas, e sulfadiazina/pirimetamina intercalada com espiramicina a cada 6 semanas até completar 1 ano de tratamento em crianças sem sintomas, (3) Dinamarca - sulfadiazina/pirimetamina alternando com espiramicina a cada quatro semanas por 28 semanas, e (4) Holanda - sem tratamento após o nascimento.



Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 0.50, df = 2 (P = 0.78), I<sup>2</sup> = 0%

**Figura 3.** Desenvolvimento de retinocoroidite até 3 anos de idade entre os centros no estudo de Gilbert et al. (2001)<sup>5</sup>: (1) Marselha - sulfadoxina/pirimetamina por 12 meses, (2) Lion - sulfadiazina/pirimetamina por 2 meses seguida de sulfadoxina/pirimetamina até completar 12 meses e (3) Paris - sulfadiazina/pirimetamina por 12 meses.

**Kieffer et al. (2008)<sup>29</sup>**

Comparou o desenvolvimento de retinocoroidite até os dois anos de idade em crianças com toxoplasmose congênita tratadas em 3 centros na França com protocolos terapêuticos distintos: (1) sulfadoxina/pirimetamina por 12 meses (Marselha), (2) sulfadiazina/pirimetamina por 2 meses seguida de sulfadoxina/pirimetamina até completar 12 meses (Lion) e (3) sulfadiazina/pirimetamina por 12 meses (Paris). Não houve diferença estatisticamente significativa no desenvolvimento de retinocoroidite até os dois anos de idade entre os centros: 12,7% em Marselha - sulfadoxina/pirimetamina por 12 meses (n = 8/63), 10,1% em Lion - sulfadiazina/pirimetamina por 2 meses seguida de sulfadoxina/pirimetamina até completar 12 meses (n = 14/139) e 14,3% em Paris - sulfadiazina/pirimetamina por 12 meses (n = 14/98), p = 0,58.

**Gilbert et al. (2001)<sup>28</sup>**

Avaliou o desenvolvimento de retinocoroidite até os três anos de idade em crianças com toxoplasmose congênita tratadas em um centro na França (Lion) e três países com protocolos terapêuticos distintos (Áustria, Dinamarca e Holanda): (1) sulfadiazina/pirimetamina nos primeiros 2 meses, seguida de espiramicina até criança completar 5 Kg e, após, sulfadoxina/pirimetamina até completar 12 meses (Lion), (2) sulfadiazina/pirimetamina por 6 meses, sendo então intercalada com espiramicina a cada 4 semanas até completar 1 ano de tratamento em crianças com sintomas, e sulfadiazina/pirimetamina intercalada com espiramicina a cada 6 semanas até completar 1 ano de tratamento em crianças sem sintomas (Áustria), (3) sulfadiazina/pirimetamina alternando com espiramicina a cada quatro semanas por 28 semanas (Dinamarca), e (4) sem tratamento após o nascimento (Holanda). Não houve diferença estatisticamente significativa no desenvolvimento de retinocoroidite até os 3 anos de idade entre os centros: 21,8% em Lion - sulfadiazina/pirimetamina nos primeiros 2 meses, seguida de espiramicina até criança completar 5 Kg e, após, sulfadoxina/pirimetamina a partir dos 5 Kg até completar 12 meses (n = 33/151), 9,1% na Áustria – sulfadiazina + pirimetamina por 6 meses, sendo então intercalada com espiramicina a cada 4 semanas até completar 1 ano de tratamento em crianças com sintomas, e sulfadiazina + pirimetamina intercalada com

espiramicina a cada 6 semanas até completar 1 ano de tratamento em crianças sem sintomas ( $n = 3/33$ ), 15,4% na Dinamarca - sulfadiazina + pirimetamina, alternando com Espiramicina a cada 4 semanas, por 28 semanas ( $n = 4/26$ ) e 25,0% na Holanda - sem tratamento da criança ( $n = 3/12$ ),  $p = 0,50$ . Esses dados foram inferidos a partir dos dados apresentados na tabela 3 do manuscrito original.

### Desenvolvimento de manifestações clínicas

#### Até 3 anos de idade:

- Esquema com sulfadoxina/pirimetamina (Lion) *versus* esquema com sulfadiazina/pirimetamina e sem sulfadoxina/pirimetamina por 12 meses (Áustria) – favorável ao esquema com sulfadiazina/pirimetamina e sem sulfadoxina/pirimetamina por 12 meses (Áustria); RR não ajustado: 2,91 (IC95%: 0,96-8,85),  $p = 0,06$ . Risco relativo ajustado para o tempo de acompanhamento até 3 anos - RR: 0,19 (IC95%: 0,04-0,51).
- Esquema com sulfadoxina/pirimetamina (Lion) *versus* esquema com sulfadiazina/pirimetamina e sem sulfadoxina/pirimetamina por 28 semanas (Dinamarca) – Sem diferença estatisticamente significativa; RR não ajustado: 1,38 (IC95%: 0,60-3,16),  $p = 0,45$ . Risco relativo ajustado para o tempo de acompanhamento até 3 anos - RR: 0,60 (IC95%: 0,13-1,08).

#### Gilbert et al. (2001)<sup>28</sup>

Avaliou o desenvolvimento de manifestações clínicas até os três anos de idade em crianças com toxoplasmose congênita tratadas em um centro na França (Lion) e três países com protocolos terapêuticos distintos (Áustria, Dinamarca e Holanda): (1) sulfadiazina/pirimetamina nos primeiros 2 meses, seguida de espiramicina até criança completar 5 Kg e, após, sulfadoxina/pirimetamina até completar 12 meses (Lion), (2) sulfadiazina/pirimetamina por 6 meses, sendo então intercalada com espiramicina a cada 4 semanas até completar 1 ano de tratamento em crianças com sintomas, e sulfadiazina/pirimetamina intercalada com espiramicina a cada 6 semanas até completar 1 ano de tratamento em crianças sem sintomas (Áustria), (3) sulfadiazina/pirimetamina alternando com espiramicina a cada quatro semanas por 28 semanas (Dinamarca), e (4) sem tratamento após o nascimento (Holanda). Quando ajustado para o tempo de acompanhamento, houve um menor risco de desenvolvimento de manifestação clínicas na Áustria (sem uso de sulfadoxina/pirimetamina) em relação a Lion (com uso de sulfadoxina/pirimetamina): 26,5% em Lion - sulfadiazina/pirimetamina nos primeiros 2 meses, seguida de espiramicina até criança completar 5 Kg e, após, sulfadoxina/pirimetamina a partir dos 5 Kg até completar 12 meses ( $n = 40/151$ ; RR ajustado para o tempo de

acompanhamento: 1,00 – categoria de referência), 9,1% na Áustria – sulfadiazina + pirimetamina por 6 meses, sendo então intercalada com espiramicina a cada 4 semanas até completar 1 ano de tratamento em crianças com sintomas, e sulfadiazina + pirimetamina intercalada com espiramicina a cada 6 semanas até completar 1 ano de tratamento em crianças sem sintomas (n = 3/33; RR ajustado para o tempo de acompanhamento: 0,19; IC95%: 0,04-0,51), 19,2% na Dinamarca - sulfadiazina + pirimetamina, alternando com espiramicina a cada 4 semanas, por 28 semanas (n = 5/26; RR ajustado para o tempo de acompanhamento: 0,60; IC95%: 0,13-1,08) e 33,3% na Holanda - sem tratamento da criança (n = 4/12; RR ajustado para o tempo de acompanhamento: 1,46; IC95%: 0,51-2,72).

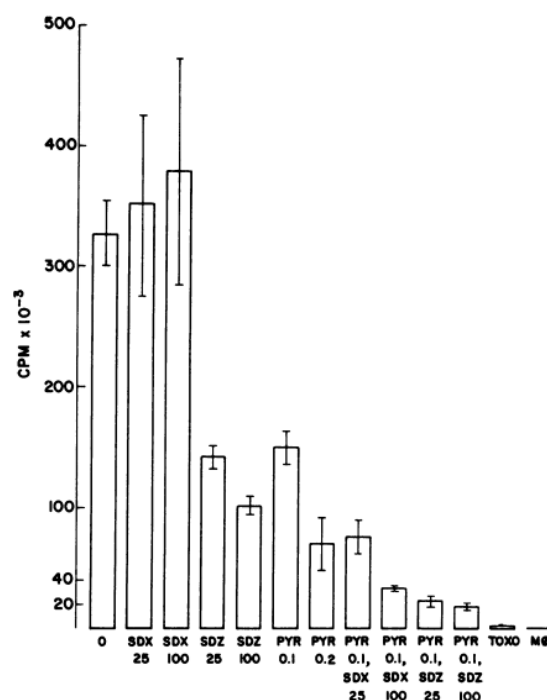
#### **Atividade contra o *Toxoplasma gondii***

Atividade *in vitro* - avaliada por micrométodo e macrométodo de captação em cultura ([5,6-<sup>3</sup>H]uracil):

Sulfadoxina/pirimetamina versus sulfadiazina/pirimetamina – Favorável a sulfadiazina/pirimetamina; p = 0,03.

#### **Mack & McLeod. (1983)<sup>36</sup>**

Comparou a atividade contra o *Toxoplasma gondii in vitro* (cultura de células) da sulfadiazina, pirimetamina, sulfadoxina, sulfadoxina/pirimetamina e sulfadiazina/pirimetamina por meio de micrométodo e macrométodo de captação em cultura ([5,6-<sup>3</sup>H]uracil), a sulfadiazina (25 µg/mL)/pirimetamina foi superior a sulfadoxina (25 µg/mL)/pirimetamina, p < 0,05, Figura 4. Células infectadas em 24 horas e vacúolos com mais de oito trofozoítos nas células infectadas foram, respectivamente, 14% e 6% com o uso da associação sulfadiazina (25 µg/mL)/pirimetamina e 17% e 12% sulfadoxina (25 µg/mL)/pirimetamina.



**Figura 4.** Efeito de agentes antimicrobianos contra o *Toxoplasma gondii* avaliado pela macrométodo de captação em cultura ([5,6-<sup>3</sup>H]uracil). SDX, Sulfadoxina; SDZ, sulfadiazina; PYR, pirimetamina; TOXO, *T. gondii* sozinho; M+, macrófagos sozinhos. As concentrações de agentes antimicrobianos são mostradas em microgramas por mililitro; os dados estão apresentados como médias  $\pm$  desvio padrão. Extraída de Mack & McLeod. (1983)<sup>79</sup>.

## 6.8. Efeitos indesejáveis da tecnologia

### Eventos adversos

- Não foram encontrados estudos comparando diretamente os efeitos adversos da sulfadoxina associada a pirimetamina e da sulfadiazina associada a pirimetamina. Desse modo, a comparação de segurança entre essas drogas é incerta.

## 6.9. Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência

Conforme recomendado pelas diretrizes metodológicas para a Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos, utilizou-se a ferramenta Robins-I para a avaliação do risco de viés dos estudos de Kieffer (2008)<sup>29</sup> e Gilbert et al. (2001)<sup>28</sup>, classificados como estudos de coorte retrospectiva com amostragem e alocação dos grupos por conglomerados (*cluster*). O estudo de Kieffer (2008)<sup>29</sup> apresentou “sério” risco de viés e Gilbert (2001)<sup>28</sup> apresentou risco de viés crítico. A descrição de cada domínio é apresentada a seguir.

- Viés por confundimento: ambos os estudos apresentaram possibilidade de desequilíbrio quanto às características prognósticas possíveis de influenciar no desfecho, como o trimestre da

infecção na gestação, diferença na prevalência de toxoplasmose entre os países, forma de exposição ao protozoário, rotina de detecção durante a gestação assim como outras variáveis que possam apresentar distribuição geográfica de acordo com a localização dos centros/países avaliados como nível sócio-econômico. Ademais, no estudo de Gilbert et al. (2001)<sup>28</sup>, o tempo de seguimento das crianças entre os centros/países não foi uniforme, embora tenha sido realizada ajuste na análise estatística com ajuste para o tempo de acompanhamento, os desfechos não foram ajustados para outros fatores confundidores.

- Viés na seleção dos participantes: por se tratar de uma coorte retrospectiva, provavelmente, não houve viés para selecionar os participantes e formação dos grupos no estudo de Kieffer (2008)<sup>29</sup>.
- Viés na classificação das intervenções: provavelmente, não houve influência do tipo de intervenção pelo risco de desenvolver determinado desfecho.
- Viés por desvio das intervenções pretendidas: devido ao fato de não haver controle sobre intervenções paralelas ou sobre a adesão dos pacientes ao tratamento, o risco de viés foi classificado como sério.
- Viés por dados faltantes: a perda de pacientes foi baixa para no estudo de Kieffer (2008)<sup>29</sup>, sendo este domínio classificado como baixo risco de viés. No estudo de Gilbert (2001)<sup>28</sup>, a perda de pacientes foi significativa, sendo este domínio classificado como crítico.
- Viés da avaliação dos desfechos: por não haver mascaramento na avaliação dos desfechos, este domínio foi classificado como crítico.
- Viés na seleção dos resultados reportados: provavelmente não houve seleção dos dados reportados. O artigo não apresenta múltiplas análises ou subgrupos.

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).<sup>56</sup> Com base na avaliação do tipo de estudo, risco de viés, inconsistência, evidência indireta e imprecisão, a evidência da sulfadiazina, pirimetamina e sulfadoxina toxoplasmose congênita é considerada muito baixa para os desfechos apresentados no Quadro 4.

**Quadro 4.** Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Grau de Certeza	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Comparação entre Cidades	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Desenvolvimento de retinocoroidite em 2 anos - Marselha versus Paris</b>												
1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Muito grave <sup>c</sup>	Gadiente de dose-resposta	8/63 (12.7%)	14/98 (14.3%)	<b>RR 0.89</b> (0.40 para 2.00)	<b>16 menos por 1.000</b> (de 86 menos para 143 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
<b>Desenvolvimento de retinocoroidite em 2 anos - Lion versus Paris</b>												
1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Muito grave <sup>c</sup>	Gadiente de dose-resposta	14/139 (10.1%)	14/98 (14.3%)	<b>RR 0.71</b> (0.35 para 1.41)	<b>41 menos por 1.000</b> (de 93 menos para 59 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
<b>Desenvolvimento de retinocoroidite em 2 anos - Marselha versus Lion</b>												
1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Muito grave <sup>c</sup>	Gadiente de dose-resposta	8/63 (12.7%)	14/139 (10.1%)	<b>RR 1.26</b> (0.56 para 2.85)	<b>26 mais por 1.000</b> (de 44 menos para 186 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
<b>Desenvolvimento de retinocoroidite em 2 anos - Marselha e Lion versus Paris</b>												

Certainty assessment							No de pacientes		Efeito		Grau de Certeza	Importância
No de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Comparação entre Cidades	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Muito grave <sup>c</sup>	Gadiente de dose-resposta	22/202 (10.9%)	14/98 (14.3%)	<b>RR 0.76</b> (0.41 para 1.42)	<b>34 menos por 1.000</b> (de 84 menos para 60 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO

## Desenvolvimento de retinocoroidite em 3 anos - Lion versus Áustria

1	Estudo observacional	Extremament e sério <sup>d</sup>	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Muito grave <sup>c</sup>	Gadiente de dose-resposta	33/151 (21.9%)	3/33 (9.1%)	<b>RR 2.40</b> (0.78 para 7.37)	<b>127 mais por 1.000</b> (de 20 menos para 579 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	----------------------	----------------------------------	--------------------	-----------	--------------------------	---------------------------	----------------	-------------	------------------------------------	--	---------------------	---------

## Desenvolvimento de retinocoroidite em 3 anos - Lion versus Dinamarca

1	Estudo observacional	Extremament e sério <sup>d</sup>	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Muito grave <sup>c</sup>	Gadiente de dose-resposta	33/151 (21.9%)	4/26 (15.4%)	<b>RR 1.42</b> (0.55 para 3.68)	<b>65 mais por 1.000</b> (de 69 menos para 412 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	----------------------	----------------------------------	--------------------	-----------	--------------------------	---------------------------	----------------	--------------	------------------------------------	---	---------------------	---------

## Desenvolvimento de retinocoroidite em 3 anos - Lion versus Áustria + Dinamarca

1	Estudo observacional	Extremament e sério <sup>d</sup>	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Muito grave <sup>c</sup>	Gadiente de dose-resposta	33/151 (21.9%)	7/59 (11.9%)	<b>RR 1.84</b> (0.86 para 3.93)	<b>100 mais por 1.000</b> (de 17 menos para 348 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	----------------------	----------------------------------	--------------------	-----------	--------------------------	---------------------------	----------------	--------------	------------------------------------	--	---------------------	---------

## Manifestação clínica - Lion versus Áustria



Certainty assessment							No de pacientes		Efeito		Grau de Certeza	Importância
No de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Comparação entre Cidades	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	Estudo observacional	Extremament e sério <sup>d</sup>	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Muito grave <sup>c</sup>	Gadiante de dose-resposta	40/151 (26.5%)	3/33 (9.1%)	<b>RR 2.91</b> (0.96 para 8.85)	<b>174 mais por 1.000</b> (de 4 menos para 714 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO

**Manifestação clínica - Lion versus Dinamarca**

1	Estudo observacional	Extremament e sério <sup>d</sup>	Grave <sup>b</sup>	não grave	Muito grave <sup>c</sup>	Gadiante de dose-resposta	40/151 (26.5%)	5/26 (19.2%)	<b>RR 1.38</b> (0.60 para 3.16)	<b>73 mais por 1.000</b> (de 77 menos para 415 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	----------------------	----------------------------------	--------------------	-----------	--------------------------	---------------------------	----------------	--------------	------------------------------------	---	---------------------	---------

**Manifestação clínica - Lion versus Áustria + Dinamarca**

1	Estudo observacional	Extremament e sério <sup>d</sup>	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Muito grave <sup>c</sup>	Gadiante de dose-resposta	40/151 (26.5%)	4/59 (6.8%)	<b>RR 3.91</b> (1.46 para 10.44)	<b>197 mais por 1.000</b> (de 31 mais para 640 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	----------------------	----------------------------------	--------------------	-----------	--------------------------	---------------------------	----------------	-------------	-------------------------------------	---	---------------------	---------

**Diagnóstico de toxoplasmose congênita - Lion versus Austria**

1	Estudo observacional	Extremament e sério <sup>d</sup>	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Muito grave <sup>c</sup>	Gadiante de dose-resposta	156/549 (28.4%)	34/131 (26.0%)	<b>RR 1.09</b> (0.80 para 1.51)	<b>23 mais por 1.000</b> (de 52 menos para 132 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	----------------------	----------------------------------	--------------------	-----------	--------------------------	---------------------------	--------------------	-------------------	------------------------------------	---	---------------------	---------

**Diagnóstico de toxoplasmose congênita - Lion versus Dinamarca**

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Grau de Certeza	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Comparação entre Cidades	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	Estudo observacional	Extremamente e sério <sup>d</sup>	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Muito grave <sup>c</sup>	Gradiente de dose-resposta	156/549 (28.4%)	26/123 (21.1%)	<b>RR 1.34</b> (0.93 para 1.94)	<b>72 mais por 1.000</b> (de 15 menos para 199 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO

**Legendas:** RR: Risco relativo; IC 95%: Intervalo de confiança 95%; Confidence interval;

<sup>a</sup> Avaliado como "Sério risco de viés" por meio da ferramenta Robins-I

<sup>b</sup> resultado com base em apenas um estudo

<sup>c</sup> Baixo número de eventos e amostra

<sup>d</sup> Avaliado como "Crítico risco de viés" por meio da ferramenta Robins-I

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo buscou avaliar as melhores evidências disponíveis relacionadas à eficácia e segurança da sulfadoxina associada à pirimetamina *versus* sulfadiazina associada à pirimetamina para o tratamento de crianças com toxoplasmose congênita. Não foi observada evidência de superioridade dessa tecnologia em relação a tecnologia já padronizada quanto a prevenção do desenvolvimento de retinocoroidite e manifestações clínicas nas crianças infectadas.

Ademais, um estudo sugeriu superioridade quanto ao desenvolvimento de manifestações clínicas no tratamento de crianças com toxoplasmose de um centro que adota o protocolo terapêutico com sulfadiazina/pirimetamina (sem uso de sulfafoxina/pirimetamina), em relação a outro centro que adota protocolo terapêutico com uso de sulfametoxazol/pirimetamina. Outro estudo experimental sugere ação inferior da associação sulfametoxazol/pirimetamina em relação a sulfadiazina/pirimetamina, pelo menos *in vitro*.

Deve ser salientado que não foram encontrados estudos clínicos controlados que comparassem diretamente os tratamentos de crianças com toxoplasmose congênita com sulfadoxina/pirimetamina e sulfadiazina/pirimetamina, sendo o grau de evidência atual para essa recomendação muito baixa.

## 8. REFERÊNCIAS

1. Guerina NG, Marquez L. Congenital toxoplasmosis: Clinical features and diagnosis. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/congenital-toxoplasmosis-clinical-features-and-diagnosis?search=toxoplasmosis&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_rank=4](https://www.uptodate.com/contents/congenital-toxoplasmosis-clinical-features-and-diagnosis?search=toxoplasmosis&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4).
2. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de notificação e investigação: Toxoplasmose gestacional e congênita. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
3. Gilbert RE, Freeman K, Lago EG et al. Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. PLoS Negl Trop Dis. 2008;2(8):e277.
4. 19 Frenkel JK, Bermudez JEVI. Toxoplasmose. In: Focaccia, Roberto (ed). Veronesi: tratado de infectologia. 5ª ed. São Paulo: Atheneu, 2015. p.1945-64.
5. 7 Guerina NG, Hsu HW, Meissner HC et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. The New England Regional *Toxoplasma* Working Group. N Engl J Med. 1994;330(26):1858-63.
6. 12 Brasil. Ministério da Saúde. Toxoplasmose congênita. In: Brasil. Ministério da Saúde. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde. Volume 2. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. p. 109-24.
7. 11 Sociedade Brasileira de Pediatria. Toxoplasmose congênita. Sociedade Brasileira de Pediatria [Internet], 2020. 2021. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/22620c-DC\\_-\\_Toxoplasmose\\_congenita.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22620c-DC_-_Toxoplasmose_congenita.pdf)
8. 20 Wallon M, Kieffer F, Binquet C et al. Toxoplasmose congénitale : comparaison randomisée de stratégies de prévention des rétinochoroïdites. Therapie. 2011;66(6):473-80.
9. 8 Maldonado YA, Read JS. Committee on Infectious Diseases. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. Pediatrics. 2017;139(2):e20163860.
10. 22 Berger F, Goulet V, Le Strat Y et al. Toxoplasmosis among pregnant women in France: risk factors and change of prevalence between 1995 and 2003. Rev Epidemiol Sante Publique. 2009;57(4):241-8.

11. 24 Rico-Torres CP, Vargas-Villavicencio JA, Correa D. Is *Toxoplasma gondii* type related to clinical outcome in human congenital infection? Systematic and critical review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(7):1079-88.
12. 29 Desmonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med*. 1974;290(20):1110-6.
13. 26 SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaud R, Leproust S et al. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 2007;369(9556):115-22.
14. 10 Baquero-Artigao F, del Castillo Martín F, Fuentes Corripio I et al. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79(2):116.e1-116.e16.
15. 27 Marques BA, de Andrade GMQ, Neves SPF et al. Revisão sistemática dos métodos sorológicos utilizados em gestantes nos programas de triagem diagnóstica pré-natal da toxoplasmose. *Rev Med Minas Gerais*. 2015;25(Supl 6):S68-81.
16. 28 Paquet C, Yudin MH. No. 285-Toxoplasmosis in Pregnancy: Prevention, Screening, and Treatment. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40(8):e687-93.
17. 30 Lebech M, Andersen O, Christensen NC et al. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. Danish Congenital Toxoplasmosis Study Group . *Lancet*. 1999;353(9167):1834-7.
18. 14 Hohlfeld P, Daffos F, Thulliez P et al. Fetal toxoplasmosis: outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. *J Pediatr*. 1989;115(5 Pt 1):765-9.
19. 31 McLeod R, Boyer K, Karrison T et al. Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: the National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study. *Clin Infect Dis*. 2006;42(10):1383-94.
20. 32 Wilson CB, Remington JS, Stagno S et al. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital *Toxoplasma* infection. *Pediatrics*. 1980;66(5):767-74.
21. 33 Sever JL, Ellenberg JH, Ley AC et al. Toxoplasmosis: maternal and pediatric findings in 23,000 pregnancies. *Pediatrics*. 1988;82(2):181-92.
22. 34 McAuley J, Boyer KM, Patel D et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago

- Collaborative Treatment Trial. *Clin Infect Dis*. 1994;18(1):38-72. Erratum in: *Clin Infect Dis* 1994 Oct;19(4):820.
23. 13 Villena I, Aubert D, Leroux B et al. Pyrimethamine-sulfadoxine treatment of congenital toxoplasmosis: follow-up of 78 cases between 1980 and 1997. Reims Toxoplasmosis Group. *Scand J Infect Dis*. 1998;30(3):295-300.
  24. 35 Couvreur J, Desmonts G, Tournier G et al. Etude d'une série homogène de 210 cas de toxoplasmose congénitale chez des nourrissons âgés de 0 à 11 mois et dépistés de façon prospective. *Ann Pediatr (Paris)*. 1984;31(10):815-9.
  25. 36 Alford CA Jr, Stagno S, Reynolds DW. Congenital toxoplasmosis: clinical, laboratory, and therapeutic considerations, with special reference to subclinical disease. *Bull N Y Acad Med*. 1974;50(2):160-81.
  26. 4 Guerina NG, Marquez L Congenital toxoplasmosis: Treatment, outcome, and prevention. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/congenital-toxoplasmosis-treatment-outcome-and-prevention?search=congenital%20toxoplasmosis&topicRef=14426&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/congenital-toxoplasmosis-treatment-outcome-and-prevention?search=congenital%20toxoplasmosis&topicRef=14426&source=see_link).
  27. 9 Cortesa JA, Gómez JE, Silva PI et al. Clinical practice guideline. Integral Care Guidelines for the prevention, early detection and treatment of pregnancy, childbirth and puerperium complications: section on toxoplasmosis in pregnancy. *Infectio*. 2017;21(2):102-16.
  28. 5 Gilbert R, Dunn D, Wallon M et al. Ecological comparison of the risks of mother-to-child transmission and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis according to prenatal treatment protocol. *Epidemiol Infect*. 2001;127(1):113-20.
  29. 6 Kieffer F, Wallon M, Garcia P et al. Risk factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(1):27-32.
  30. 37 Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Memento terapêutico. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
  31. 53 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas. Brasília: ANVISA [Internet]. 2021. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=8404>.
  32. 54 Brasil. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2020. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

33. 43 Lexicomp. Sulfadiazine: Drug information. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponible em:  
[https://www.uptodate.com/contents/sulfadiazine-drug-information?search=sulfadiazine&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~61&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/sulfadiazine-drug-information?search=sulfadiazine&source=panel_search_result&selectedTitle=1~61&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)
34. 44 Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. The California Collaborative Treatment Group. *Ann Intern Med.* 1992;116(1):33-43.
35. 45 Kravetz J. Congenital toxoplasmosis. *BMJ Clin Evid.* 2013;2013:0906.
36. 46 Mack DG, McLeod R. New micromethod to study the effect of antimicrobial agents on *Toxoplasma gondii*: comparison of sulfadoxine and sulfadiazine individually and in combination with pyrimethamine and study of clindamycin, metronidazole, and cyclosporin A. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984;26(1):26-30.
37. 47 Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B et al. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(2 Pt 1):410-5.
38. 48 Wallon M, Cozon G, Ecochard R et al. Serological rebound in congenital toxoplasmosis: long-term follow-up of 133 children. *Eur J Pediatr.* 2001;160(9):534-40.
39. 49 Gras L, Wallon M, Pollak A et al. Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centres. *Acta Paediatr.* 2005;94(12):1721-31
40. 50 Brézin AP, Thulliez P, Couvreur J et al. Ophthalmic outcomes after prenatal and postnatal treatment of congenital toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(6):779-84.
41. 51 Wallon M, Kodjikian L, Biquet C et al. Long-term ocular prognosis in 327 children with congenital toxoplasmosis. *Pediatrics.* 2004;113(6):1567-72.
42. 42 Daveluy A, Haramburu F, Bricout H et al.; European Toxoprevention Study Group (EUROTOXO). Review of data related to side effects of drugs used in congenital toxoplasmosis (Panel 2: treatment issues). Bordeaux: The Eurotox Project, 2005. Disponible em:  
<https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.589.9404&rep=rep1&type=pdf>.

43. 52 Schmidt DR, Hogh B, Andersen O et al. Treatment of infants with congenital toxoplasmosis: tolerability and plasma concentrations of sulfadiazine and pyrimethamine. *Eur J Pediatr*. 2006;165(1):19-25.
44. 15 Kieffer F, Wallon M. Congenital toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol*. 2013;112:1099-101.
45. 16 Bessières MH, Berrebi A, Cassaing S et al. Diagnosis of congenital toxoplasmosis: prenatal and neonatal evaluation of methods used in Toulouse University Hospital and incidence of congenital toxoplasmosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(2):389-92.
46. 17 Faucher B, Garcia-Meric P, Franck J et al. Long-term ocular outcome in congenital toxoplasmosis: a prospective cohort of treated children. *J Infect*. 2012;64(1):104-9.
47. 18 Teil J, Dupont D, Charpiat B et al. Treatment of Congenital Toxoplasmosis: Safety of the Sulfadoxine-Pyrimethamine Combination in Children Based on a Method of Causality Assessment. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(6):634-8.
48. 38 Lexicomp. Sulfadoxine and pyrimethamine: International drug information (concise). Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/sulfadoxine-and-pyrimethamine-international-drug-information-concise?search=Sulfadoxine&source=search\\_result&selectedTitle=1~17&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/sulfadoxine-and-pyrimethamine-international-drug-information-concise?search=Sulfadoxine&source=search_result&selectedTitle=1~17&usage_type=default&display_rank=1)
49. 39 smERP. Consulta de Registros ANVISA. smERP.com [Internet]. Disponível em: <https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodSimilar&anvisald=101000030>
50. 40 Corvaisier S, Charpiat B, Mounier C et al. Population pharmacokinetics of pyrimethamine and sulfadoxine in children treated for congenital toxoplasmosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(10):3794-800.
51. 41 Pereira LH, Staudt M, Tanner CE et al. Exposure to *Toxoplasma gondii* and cat ownership in Nova Scotia. *Pediatrics*. 1992;89(6 pt 2):1169-117.
52. 55 Trenque T, Marx C, Quereux C et al. Human maternofetal distribution of pyrimethamine-sulphadoxine. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;45(2):179-80.
53. 56 Chemla C, Villena I. Sulfadoxine-Pyrimethamine Combination in Congenital Toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(3):349-350.
54. 57 Pohl-Schickinger A, Feiterna-Sperling C, Weizsäcker K et al. Postnatale Therapie der konnatalen Toxoplasmose: Ein Vergleich zweier unterschiedlicher Vorgehensweisen



[Postnatal therapy for congenital toxoplasmosis: a comparison of 2 different treatment approaches]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2012 Apr;216(2):73-6.

55. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919.
56. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. p. 72.

## ANEXO A – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE EVIDÊNCIA

Kieffer et al. (2008)<sup>6</sup>

## The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) assessment tool (version for cohort-type studies)

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Signalling questions	Response options
<b>Bias due to confounding</b>	
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If <b>N/PN</b> to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered If <b>Y/PY</b> to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:	<b>Y/PY</b> / <u>PN/N</u>
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If <b>N/PN</b> , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If <b>Y/PY</b> , go to question 1.3.	NA / <b>Y/PY</b> / <b>PN/N</b> / NI
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If <b>N/PN</b> , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If <b>Y/PY</b> , answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)	NA / <b>Y/PY</b> / <b>PN/N</b> / NI
<b>Questions relating to baseline confounding only</b>	
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	NA / <b>Y/PY</b> / <b>PN/N</b> / NI
1.5. If <b>Y/PY</b> to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	NA / <b>Y/PY</b> / <b>PN/N</b> / NI
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	NA / <b>Y/PY</b> / <b>PN/N</b> / NI
<b>Questions relating to baseline and time-varying confounding</b>	
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	NA / <b>Y/PY</b> / <b>PN/N</b> / NI
1.8. If <b>Y/PY</b> to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	NA / <b>Y/PY</b> / <b>PN/N</b> / NI
<b>Risk of bias judgement</b>	Low / Moderate / Serious / <b>Critical</b> / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?	Favours experimental / Favours comparator / <b>Unpredictable</b>

<b>Bias in selection of participants into the study</b>	
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If <b>N/PN</b> to 2.1: go to 2.4	<b>Y/PY</b> / <u>PN/N</u> / NI
2.2. If <b>Y/PY</b> to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?	NA / <b>Y/PY</b> / <b>PN/N</b> / NI
2.3. If <b>Y/PY</b> to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	NA / <b>Y/PY</b> / <b>PN/N</b> / NI
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	<u>Y/PY</u> / <b>PN/N</b> / NI
2.5. If <b>Y/PY</b> to 2.2 and 2.3, or <b>N/PN</b> to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	NA / <b>Y/PY</b> / <b>PN/N</b> / NI
<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b> / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?	Favours experimental / Favours comparator / <b>Towards null</b> / Away from null / Unpredictable / Unpredictable

<b>Bias in classification of interventions</b>	
3.1. Were intervention groups clearly defined?	<b>Y/PY</b> / <b>PN/N</b> / NI
3.2. Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?	<b>Y/PY</b> / <b>PN/N</b> / NI
3.3. Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?	<b>Y/PY</b> / <b>PN/N</b> / NI
<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b> / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to classification of interventions?	Favours experimental / Favours comparator / <b>Towards null</b> / Away from null / Unpredictable

<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>	
<b>If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2</b>	
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	Y / PY / PN / N / NI
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups <i>and</i> likely to have affected the outcome?	NA / Y / PY / PN / N / NI
<b>If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6</b>	
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?	Y / PY / PN / N / NI
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?	Y / PY / PN / N / NI
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?	Y / PY / PN / N / NI
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?	NA / Y / PY / PN / N / NI
<b>Risk of bias judgement</b>	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to classification of interventions?	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

<b>Bias due to missing data</b>	
5.1. Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	Y / PY / PN / N / NI
5.2. Were participants excluded due to missing data on intervention status?	Y / PY / PN / N / NI
5.3. Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	Y / PY / PN / N / NI
5.4. If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	NA / Y / PY / PN / N / NI
5.5. If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	NA / Y / PY / PN / N / NI
<b>Risk of bias judgement</b>	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing data?	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

<b>Bias in measurement of outcomes</b>	
6.1. Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Y / PY / PN / N / NI
6.2. Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y / PY / PN / N / NI
6.3. Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?	Y / PY / PN / N / NI
6.4. Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	Y / PY / PN / N / NI
<b>Risk of bias judgement</b>	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes?	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

<b>Bias in selection of the reported result</b>	
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...	
7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?	Y / PY / PN / N / NI
7.2. ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?	Y / PY / PN / N / NI
7.3. ... different <i>subgroups</i> ?	Y / PY / PN / N / NI
<b>Risk of bias judgement</b>	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

<b>Overall bias</b>	
<b>Risk of bias judgement</b>	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

## ANEXO B – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE EVIDÊNCIA

Gilbert (2001)<sup>5</sup>

### The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) assessment tool (version for cohort-type studies)

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Signalling questions	Response options
<b>Bias due to confounding</b>	
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If <b>N/PN</b> to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered If <b>Y/PY</b> to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:	<u>Y / PY</u> / <u>PN / N</u>
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If <b>N/PN</b> , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If <b>Y/PY</b> , go to question 1.3.	NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If <b>N/PN</b> , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If <b>Y/PY</b> , answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)	NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
<b>Questions relating to baseline confounding only</b>	
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	NA / <u>Y / PY</u> / <u>PN / N</u> / NI
1.5. If <b>Y/PY</b> to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	NA / <u>Y / PY</u> / <u>PN / N</u> / NI
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	NA / <u>Y / PY</u> / <u>PN / N</u> / NI
<b>Questions relating to baseline and time-varying confounding</b>	
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	NA / <u>Y / PY</u> / <u>PN / N</u> / NI
1.8. If <b>Y/PY</b> to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	NA / <u>Y / PY</u> / <u>PN / N</u> / NI
<b>Risk of bias judgement</b>	Low / Moderate / Serious / <u>Critical</u> / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?	Favours experimental / Favours comparator / <u>Towards null</u> / <u>Away from null</u> / Unpredictable

<b>Bias in selection of participants into the study</b>	
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If <b>N/PN</b> to 2.1: go to 2.4	<u>Y / PY</u> / <u>PN / N</u> / NI
2.2. If <b>Y/PY</b> to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?	NA / <u>Y / PY</u> / <u>PN / N</u> / NI
2.3. If <b>Y/PY</b> to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	NA / <u>Y / PY</u> / <u>PN / N</u> / NI
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	<u>Y / PY</u> / <u>PN / N</u> / NI
2.5. If <b>Y/PY</b> to 2.2 and 2.3, or <b>N/PN</b> to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	NA / <u>Y / PY</u> / <u>PN / N</u> / NI
<b>Risk of bias judgement</b>	<u>Low</u> / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?	Favours experimental / Favours comparator / <u>Towards null</u> / <u>Away from null</u> / Unpredictable

<b>Bias in classification of interventions</b>	
3.1 Were intervention groups clearly defined?	<u>Y / PY</u> / <u>PN / N</u> / NI
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?	<u>Y / PY</u> / <u>PN / N</u> / NI
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?	<u>Y / PY</u> / <u>PN / N</u> / NI
<b>Risk of bias judgement</b>	<u>Low</u> / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to classification of interventions?	Favours experimental / Favours comparator / <u>Towards null</u> / <u>Away from null</u> / Unpredictable

<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>	
<b>If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2</b>	
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	Y / PY / PN / N / NI
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups <i>and</i> likely to have affected the outcome?	NA / Y / PY / PN / N / NI
<b>If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6</b>	
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?	Y / PY / PN / N / NI
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?	Y / PY / PN / N / NI
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?	Y / PY / PN / N / NI
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?	NA / Y / PY / PN / N / NI
<b>Risk of bias judgement</b>	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to classification of interventions?	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

<b>Bias due to missing data</b>	
5.1. Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	Y / PY / PN / N / NI
5.2. Were participants excluded due to missing data on intervention status?	Y / PY / PN / N / NI
5.3. Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	Y / PY / PN / N / NI
5.4. If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	NA / Y / PY / PN / N / NI
5.5. If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	NA / Y / PY / PN / N / NI
<b>Risk of bias judgement</b>	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing data?	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

<b>Bias in measurement of outcomes</b>	
6.1. Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Y / PY / PN / N / NI
6.2. Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y / PY / PN / N / NI
6.3. Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?	Y / PY / PN / N / NI
6.4. Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	Y / PY / PN / N / NI
<b>Risk of bias judgement</b>	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes?	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

<b>Bias in selection of the reported result</b>	
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...	
7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?	Y / PY / PN / N / NI
7.2. ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?	Y / PY / PN / N / NI
7.3. ... different <i>subgroups</i> ?	Y / PY / PN / N / NI
<b>Risk of bias judgement</b>	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

<b>Overall bias</b>	
<b>Risk of bias judgement</b>	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable