

Parecer Técnico Científico

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

Brasília

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

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,^{1,2} especialmente no caso do Brasil onde a toxoplasmose congênita parece estar associada a maior incidência de sequelas oculares por cepas mais virulentas do parasita.³

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.^{1,4} 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 (taquizoíta, bradizoíta e esporozoíta), sendo que todos eles são capazes de infectar os hospedeiros.^{4,5} 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.^{1,4,6}

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.^{1,11,12,20} 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.^{1,6-8}

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.^{1,2,4,5,6,9,10} As maiores taxas de infecção por *T. gondii* são relatadas na Europa, América Central, Brasil e África

Central.^{5,10} 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.^{1,2,5} 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.^{3,11} 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%.^{2,9}

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.¹² 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.^{4,6,13}

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.^{1,2} 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.²

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 avididade de anticorpos contra a toxoplasmose IgG, que é sugestivo de infecção a menos de 12 a 16 semanas quando observada avididade baixa (abaixo de 30%). Porém, deve-se atentar que a avididade 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.^{2,6}

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.⁶ 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.^{2,6,14,15}

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.⁶ De acordo com o consenso da Sociedade Canadense de Ginecologia e Obstetria, 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).¹⁶

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.^{1,4-6,12,17} 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.¹ Especialmente, no recém-nascido as manifestações clínicas são diversas e inespecíficas e por isso muitas vezes não são diagnosticadas.¹⁸

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 cefaloraquidiano (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^{1,4,9,19} Podem ainda surgir sintomas apenas na adolescência ou na idade adulta por sequelas da doença previamente não diagnosticada.^{1,20,21} 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,⁶ especialmente no caso do Brasil onde a toxoplasmose congênita parece estar associada a maior incidência de sequelas oculares por cepas mais virulentas do parasita.^{3,11}

O diagnóstico precoce da toxoplasmose congênita é importante para o pronto início da terapia, devendo ser suspeitado com base na sorologia da mãe, triagem neonatal e manifestações clínicas, geralmente sendo definido de acordo com a combinação dos achados clínicos e laboratoriais.¹ Deve ser suspeitada 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.^{1,22}

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.^{2,6}

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.^{2,6} 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.^{6,23} Ademais,

avaliação adicional é recomendada quando há um alto índice de suspeita de infecção congênita, incluindo exame de líquido, exame oftalmológico e de neuroimagem.^{1,5,24,25}

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,^{2,6} 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.⁶

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.^{6,9,23,26,27} Embora ainda exista uma diversidade de protocolos entre os países, quanto a droga, posologias e tempo de tratamento.^{5-7,9,14,26,28,29} Ademais, na presença de retinocoroidite em atividade ou de hiperproteinorraquia (proteína no líquido acima de 1.000 mg/dL), deve-se corticoterapia (prednisona ou prednisolona), que é mantida até que ocorra melhora do quadro.^{6,7,9,14,26}

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-hidrofólico (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.^{6,23,26,30}

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.^{26,28,29} 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.^{5-7,9,14,26,28,29}

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.²⁶ Porém, até o momento, os protocolos de tratamento não são padronizados e há uma variação considerável na prática clínica em diferentes partes do mundo.^{5-7,9,14,26,28,29} 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,^{6,7} 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.^{6,7,31,32}

A sulfadiazina é a sulfonamida mais ativa contra o *Toxoplasma gondii*,¹⁴ 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.^{5-7,9,14,26,28,29} 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.^{6,7} As doses devem ser ajustadas conforme o ganho de peso semanalmente.²⁶

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.^{14,26,33}

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.^{13,14,26,34-41} 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).^{19,22}

Evento adversos com o uso de sulfadiazina/pirimetamina podem ocorrer em 20 a 50% dos casos.⁴² Porém, em estudo realizado na Dinamarca não houve tolerância do tratamento em somente 14% das crianças tratadas.⁵⁵ Os efeitos colaterais da sulfasalazina mais comuns são erupção cutânea, cristalúria, anemia e toxicidade medular.^{14,33} O principal

efeito colateral da pirimetamina é a neutropenia, que geralmente reverte com o aumento da dose de ácido folínico. Em alguns casos, é necessária a modificação da dose de pirimetamina. Outros efeitos adversos podem incluir anemia aplástica, hepatotoxicidade e hipersensibilidade.²⁶

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.^{18,23,28,29,44-48} 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.⁴⁸ 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,⁴⁹ assim como também não está nos Estados Unidos.⁴⁸

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.^{18,23,27-29,44-47} 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.⁵⁰ Ademais, a meia vida longa da droga pode estar associada a uma maior exposição em crianças com predisposição alérgica.^{27,44}

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 folínico (5 mg/semana).^{9,23,28,29} 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.^{9,14,23,28,29,46,47} 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).^{9,14}

Como as outras sulfonamidas, a sulfadoxina atua inibindo a síntese de folato e tem sua ação potencializada em associação com a pirimetamina.²⁶ 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.^{42,51} 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.⁴² Porém a meia-vida longa da sulfadoxina deve ser levada em consideração, quanto a demora para interrupção de seus efeitos após cessar a administração.^{9,44} 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.²³ 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).⁴⁶ 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.⁴⁷

6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

6.1. Pergunta de pesquisa

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

População	Crianças com toxoplasmose congênita
Intervenção (tecnologia)	Sulfadoxina associada à pirimetamina
Comparador	Sulfadiazina associada à pirimetamina
Desfechos (Outcomes)	Retinocoroidite, sintomas clínicos de toxoplasmose congênita, diagnóstico laboratorial de toxoplasmose congênita e eventos adversos.
Tipo de estudo	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
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</p>	14

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
	<p>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 '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')</p>	
<p>The Cochrane Library</p>	<p>Toxoplasmosis, Congenital AND Sulfadoxine AND Sulfadiazine OR Pyrimethamine OR Leucovorin</p>	<p>2469</p>
<p>LILACS</p>	<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) AND “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) AND “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) OR “Pirimetamina” or (Pyrimethamine) or (Pirimetamina) or (Pyriméthamine) or (MH:D03.383.742.675) OR “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>	<p>7</p>
<p>Scopus</p>	<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) AND “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) AND “Sulfadiazine” OR (Sulphadiazine) OR (Zinc Sulfadiazine) OR (Sulfadiazine, Zinc) OR (Sulfazin) OR</p>	<p>30</p>

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
	<p>(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>	
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 (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>	7
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> <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

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
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

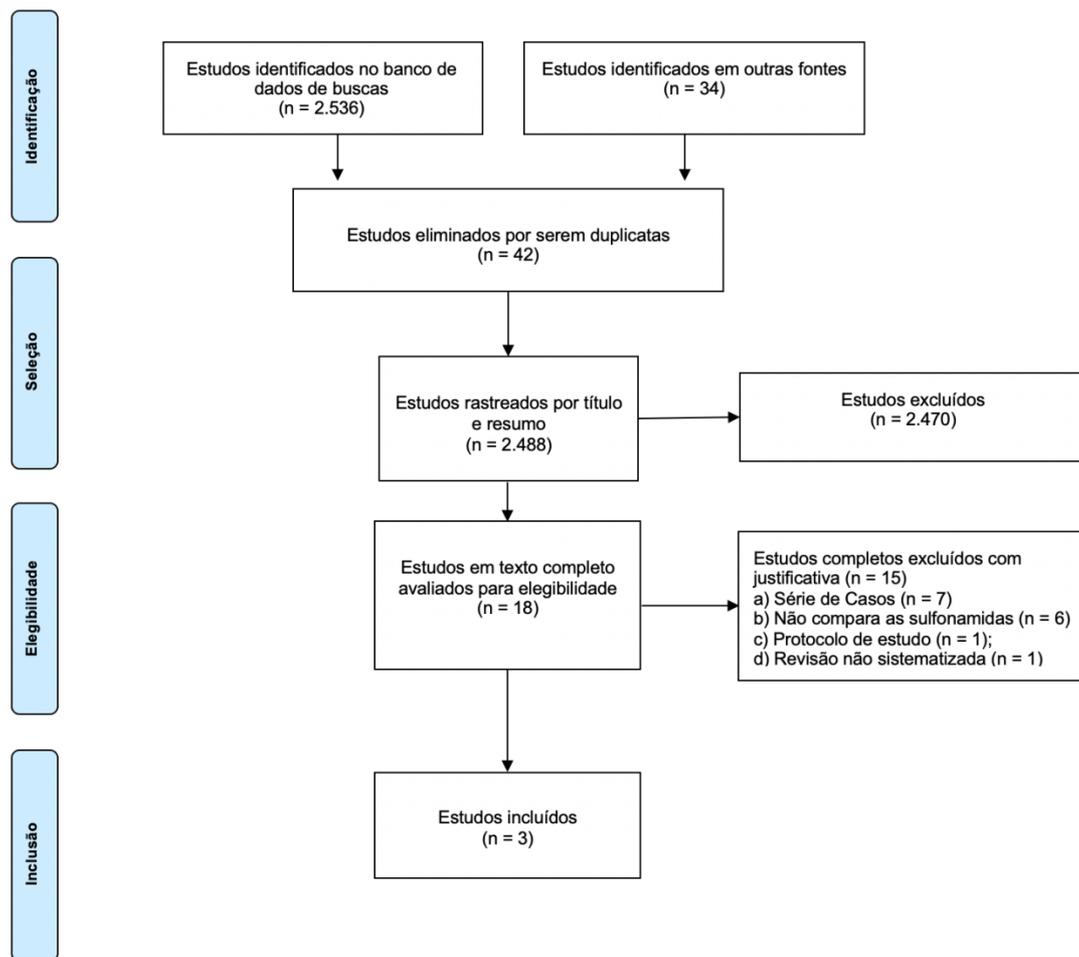


Figura 1: Fluxograma da seleção dos estudos.

Artigos excluídos da análise após leitura do texto completo:

- Wallon et al. (2011)⁸: o estudo foi excluído por se tratar da publicação de um protocolo de estudo.
- Trenque (1998)⁵² e Chemla & Villena (2011)⁵³: os estudos foram excluídos por serem cartas ao editor que descrevem séries de casos, sem comparação entre sulfonamidas.
- Hohlfeld et al. (1989)¹⁸, Villena (1998)²³, Bessièrès et al. (2009)⁴⁵, Faucher et al. (2012)⁴⁶ e Teil et al. (2016)⁴⁷: os estudos foram excluídos por serem séries de casos, sem comparação entre sulfonamidas.
- SYROCOT et al. (2007)¹³, Foulon et al. (1999)³⁷, Wallon et al. (2001)³⁸, Gras et al. (2005)³⁹, Brézin et al. (2003)⁴⁰ e Wallon et al. (2004)⁴¹: os estudos foram excluídos por não diferenciarem as sulfonamidas utilizadas que permitisse a comparação dos desfechos entre elas.
- Pohl-Schickinger et al. (2012)⁵⁴: o estudo foi excluído por ser uma revisão não sistematizada.

6.4. Caracterização dos estudos selecionados

Foram incluídos três estudos: Gilbert et al. (2001)²⁸, Kieffer et al. (2008)²⁹ e Mack & McLeod (1983)³⁶. Os estudos de Gilbert et al. (2001)²⁸ e Kieffer et al. (2008)²⁹ 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)³⁶ 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 Comparador e	Desfechos	Principais resultados
Kieffer et al. (2008) ²⁹ 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.	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.	● 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) ● 14,3% (n = 14/98) em Paris (protocolo somente com sulfadiazina) ● Não houve diferença estatisticamente significativa entre os centros, p = 0,58.
Gilbert et al. (2001) ²⁸ 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	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,	● Manifestações clínicas até 3 anos de idade nas crianças infectadas. ● Desenvolvimento de retinocoroidite até 3 anos de idade nas crianças infectadas. ● Diagnóstico de toxoplasmose congênita (persistência da	1. Desenvolvimento de Retinocoroidite até 3 anos de idade* ● 21,8% (n = 33/151) em Lion (protocolo incluindo sulfadoxina + pirimetamina). ● 9,1% (n = 3/33) na Áustria (protocolo com sulfadiazina + pirimetamina e sem sulfadoxina +

Estudo/Desenho do estudo/Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados
	acompanhamento: 3 anos.	<p>alternando com espiramicina a cada 3 semanas.</p> <p>– Criança: sulfadiazina + pirimetamina por 3 meses, seguido de espiramicina até criança pesar 5 Kg. Após, sulfadoxina + pirimetamina até completar 12 meses</p> <p>Comparador:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Austria (n = 131 gestantes, 33 crianças com toxoplasmose congênita) <ul style="list-style-type: none"> – 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). 	positividade da IgG específica por 12 semanas e/ou reação de polimerase em cadeia ou cultura)	<p>pirimetamina).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 15,4% (n= 4/26) na Dinamarca (protocolo com sulfadiazina + pirimetamina e sem sulfadoxina + pirimetamina). • 25,0% (n= 3/12) na Holanda (sem protocolo de tratamento da criança). • Não houve diferença estatisticamente significativa entre os centros, p = 0,50. <p>2. Manifestações clínicas nas crianças infectadas até 3 anos de idade:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 26,5% (n = 40/151) em Lion (protocolo incluindo sulfadoxina + pirimetamina); RR ajustado para o tempo de acompanhamento: 1,00 (categoria referência) • 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). • 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). • 33,3% (n= 4/12) na Holanda (sem protocolo de tratamento da criança); RR ajustado para o tempo de acompanhamento: 1,46

Estudo/Desenho do estudo/Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados
		<ul style="list-style-type: none"> - 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 		<p>(IC95%: 0,51-2,72).</p> <p>3. Diagnóstico de toxoplasmose congênita</p> <ul style="list-style-type: none"> • 28,4% (n = 156/549) em Lion (protocolo incluindo sulfadoxina + pirimetamina); RR ajustado: 1,00. • 26,0% (n = 34/131) na Áustria (protocolo somente com sulfadiazina + pirimetamina); RR ajustado: 1,24 (IC95%: 0,88-1,59). • 21,1% (n= 26/123) na Dinamarca (protocolo somente com sulfadiazina + pirimetamina); RR ajustado: 0,59 (IC95%: 0,41-0,81). • 23,5% (n= 12/51) na Holanda (sem protocolo de tratamento da criança); RR ajustado: 0,65 (IC95%: 0,37-1,01).
<p>Mack & McLeod (1983)³⁶</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>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sulfadiazina: 25 e 100 µg/mL, e 25 µg/mL associado a pirimetamina. <p>Comparador:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comparador: Sulfadoxina: 25 e 100 µg/mL, e 25 µg/mL associado a pirimetamina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Micrométodo e macrométodo de captação em cultura ([5,6-H³]uracil). • Células infectadas em 24 horas • Vacúolos com mais de oito trofozoítos nas células infectadas. 	<p>1. Micrométodo e macrométodo de captação em cultura ([5,6-H³]uracil):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sulfadiazina (25 µg/mL) + pirimetamina foi superior a sulfadoxina (25 µg/mL) + pirimetamina, p < 0,05. <p>2. Células infectadas em 24 horas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 14% com sulfadiazina (25 µg/mL) + pirimetamina • 17% com sulfadoxina (25 µg/mL) + pirimetamina • 12% com sulfadiazina (25 µg/mL) isolada • 24% com

Estudo/Desenho do estudo/Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção Comparador	Desfechos	Principais resultados
				sulfadiazina (100 µg/mL) isolada <ul style="list-style-type: none"> ● 26% sulfadoxina (25 µg/mL) isolada <ul style="list-style-type: none"> ● 34% sulfadoxina (100 µg/mL) isolada 3. Vacúolos com mais de oito trofozoítos nas células infectadas: <ul style="list-style-type: none"> ● 6% com sulfadiazina (25 µg/mL) + pirimetamina ● 12% com sulfadoxina (25 µg/mL) + pirimetamina ● 100% com sulfadiazina (25 µg/mL) ● 100% sulfadiazina (100 µg/mL) ● 100% sulfadoxina (25 µg/mL); ● 100% sulfadoxina (100 µg/mL).

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)⁵.

6.5. Avaliação da qualidade metodológica

Foi utilizada a ferramenta ROBINS-I (*Risk Of Bias in Non-randomized Studies of Interventions*)⁵⁵ para avaliação da qualidade metodológica dos estudos de Gilbert et al. (2001)²⁸ e Kieffer et al. (2008)²⁹. Não foi realizada análise da qualidade metodológica do estudo de Mack & McLeod (1983)³⁶ 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.⁵⁶

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)²⁸.

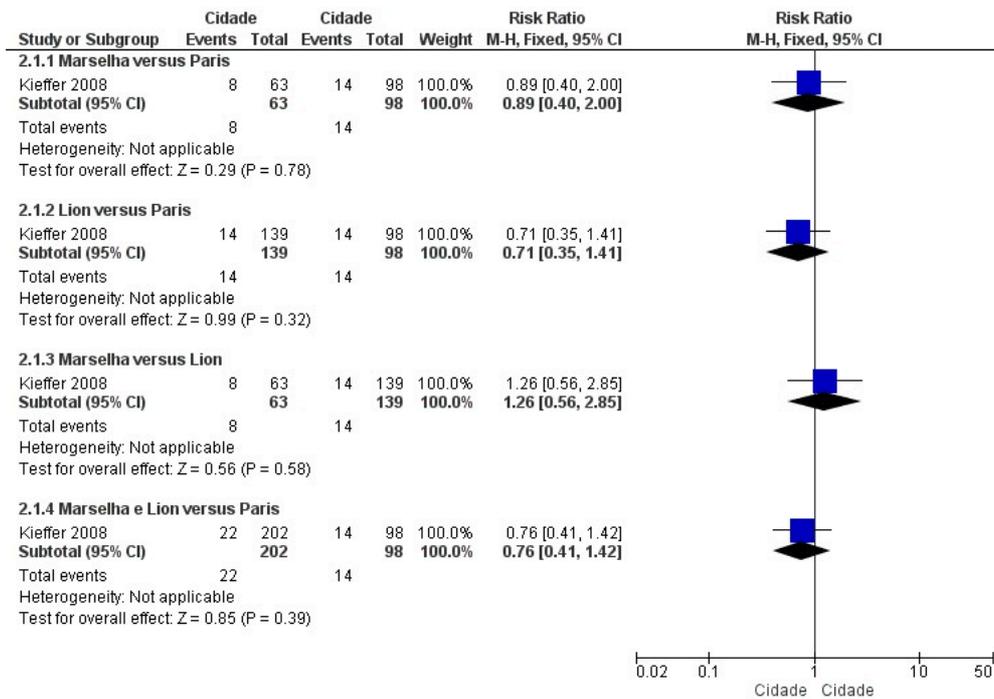


Figura 2. Desenvolvimento de retinocoroidite até 3 anos de idade entre os centros no estudo de Kieffer et al. (2008)⁶: (1) Lion - sulfadiazina/pirimetamina nos primeiros 2 meses, seguida de espiramicina até criança completar 5 Kg e, após, suldadoxina/pirimetamina até completar 12 meses, (2) Áustria - 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.

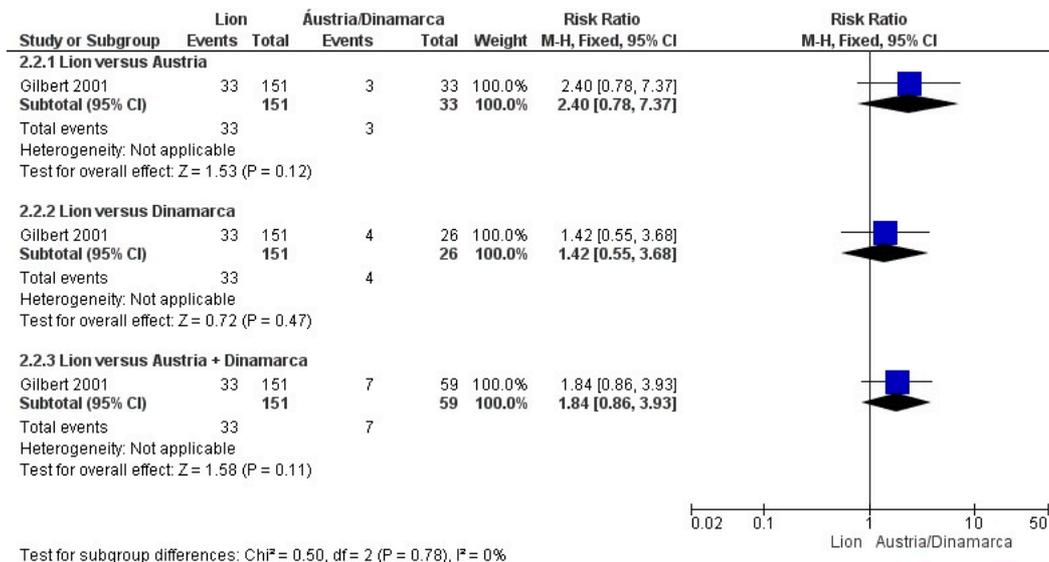


Figura 3. Desenvolvimento de retinocoroidite até 3 anos de idade entre os centros no estudo de Gilbert et al. (2001)⁵: (1) Marselha - suldadoxina/pirimetamina por 12 meses, (2) Lion - sulfadiazina/pirimetamina por 2 meses seguida de suldadoxina/pirimetamina até completar 12 meses e (3) Paris - sulfadiazina/pirimetamina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

Kieffer et al. (2008)²⁹

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)²⁸

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)²⁸

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 ([5,6-³H]uracil):

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

Mack & McLeod. (1983)³⁶

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 ([5,6-³H]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.

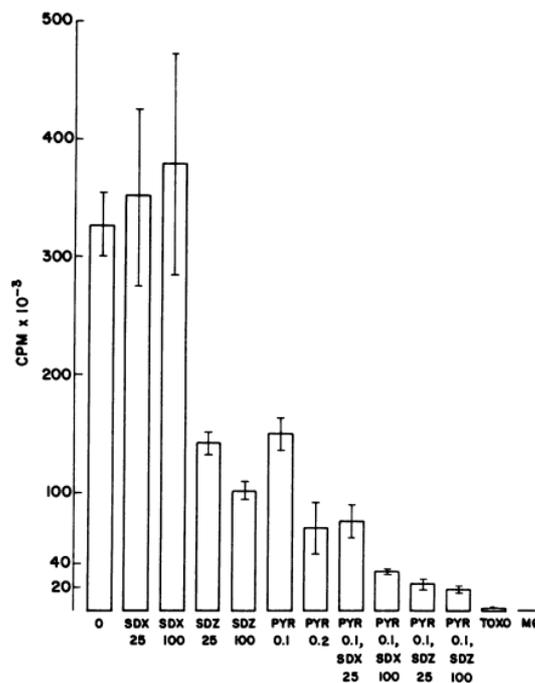


Figura 4. Efeito de agentes antimicrobianos contra o *Toxoplasma gondii* avaliado pela macrométodo de captação em cultura ([5,6-³H]uracil). SDX, Sulfadoxina; SDZ, sulfadiazina; PYR, pirimetamina; TOXO, *T. gondii* sozinho; M +, macrófagos sozinhos. As concentrações de agentes antimicrobianos são mostradas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

Extraída de Mack & McLeod. (1983)⁷⁹.

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)²⁹ e Gilbert et al. (2001)²⁸, classificados como estudos de coorte retrospectiva com amostragem e alocação dos grupos por conglomerados (*cluster*). O estudo de Kieffer (2008)²⁹ apresentou “sério” risco de viés e Gilbert (2001)²⁸ 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)²⁸, 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)²⁹.
- 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)²⁹, sendo este domínio classificado como baixo risco de viés. No estudo de Gilbert (2001)²⁸, 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).⁵⁶ 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)		

Desenvolvimento de retinocoroidite em 2 anos - Marselha versus Paris

1	estudo observacional	Muito grave ^a	Grave ^b	Não grave	Muito grave ^c	Gadiente de dose-resposta	8/63 (12.7%)	14/98 (14.3%)	RR 0.89 (0.40 para 2.00)	16 menos por 1.000 (de 86 menos para 143 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	----------------------	--------------------------	--------------------	-----------	--------------------------	---------------------------	--------------	---------------	------------------------------------	--	---------------------	---------

Desenvolvimento de retinocoroidite em 2 anos - Lion versus Paris

1	estudo observacional	Muito grave ^a	Grave ^b	Não grave	Muito grave ^c	Gadiente de dose-resposta	14/139 (10.1%)	14/98 (14.3%)	RR 0.71 (0.35 para 1.41)	41 menos por 1.000 (de 93 menos para 59 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	----------------------	--------------------------	--------------------	-----------	--------------------------	---------------------------	----------------	---------------	------------------------------------	---	---------------------	---------

Desenvolvimento de retinocoroidite em 2 anos - Marselha versus Lion

1	estudo observacional	Muito grave ^a	Grave ^b	Não grave	Muito grave ^c	Gadiente de dose-resposta	8/63 (12.7%)	14/139 (10.1%)	RR 1.26 (0.56 para 2.85)	26 mais por 1.000 (de 44 menos para 186 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	----------------------	--------------------------	--------------------	-----------	--------------------------	---------------------------	--------------	----------------	------------------------------------	---	---------------------	---------

Desenvolvimento de retinocoroidite em 2 anos - Marselha e Lion versus Paris

1	estudo observacional	Muito grave ^a	Grave ^b	Não grave	Muito grave ^c	Gadiente de dose-resposta	22/202 (10.9%)	14/98 (14.3%)	RR 0.76 (0.41 para 1.42)	34 menos por 1.000 (de 84 menos para 60 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	----------------------	--------------------------	--------------------	-----------	--------------------------	---------------------------	----------------	---------------	------------------------------------	---	---------------------	---------

Desenvolvimento de retinocoroidite em 3 anos - Lion versus Austria

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

Desenvolvimento de retinocoroidite em 3 anos - Lion versus Dinamarca

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

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

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

Manifestação clínica - Lion versus Áustria

1	Estudo observacional	Extremamente sério ^d	Grave ^b	Não grave	Muito grave ^c	Gadiente de dose-resposta	40/151 (26.5%)	3/33 (9.1%)	RR 2.91 (0.96 para 8.85)	174 mais por 1.000 (de 4 menos para 714 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	----------------------	---------------------------------	--------------------	-----------	--------------------------	---------------------------	----------------	-------------	------------------------------------	---	---------------------	---------

Manifestação clínica - Lion versus Dinamarca

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

Manifestação clínica - Lion versus Áustria + Dinamarca

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

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Grau de Certeza	Importância
Nº de estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Comparação entre Cidades	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Diagnóstico de toxoplasmose congênita - Lion versus Austria

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

Diagnóstico de toxoplasmose congênita - Lion versus Dinamarca

1	Estudo observacional	Extremamente sério ^d	Grave ^b	Não grave	Muito grave ^c	Gradiente de dose-resposta	156/549 (28.4%)	26/123 (21.1%)	RR 1.34 (0.93 para 1.94)	72 mais por 1.000 (de 15 menos para 199 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	----------------------	---------------------------------	--------------------	-----------	--------------------------	----------------------------	-----------------	----------------	------------------------------------	---	---------------------	---------

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

^a Avaliado como "Sério risco de viés" por meio da ferramenta Robins-I

^b resultado com base em apenas um estudo

^c Baixo número de eventos e amostra

^d 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 sulfadoxina/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.
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
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.
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. Disponível 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
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, Binquet 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. Disponível em: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.589.9404&rep=rep1&type=pdf>.
43. 52 Schmidt DR, Høgh 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
49. 39 smERP. Consulta de Registros ANVISA. smERP.com [Internet]. Disponível em: <https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodSimilar&anvisaid=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. 58 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. 59 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)⁶

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
Bias due to confounding	
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If <u>N/PN</u> 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 <u>Y/PY</u> 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 <u>N/PN</u>, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If <u>Y/PY</u>, 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 <u>N/PN</u>, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If <u>Y/PY</u>, answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)	NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
Questions relating to baseline confounding only	
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 <u>Y/PY</u> 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
Questions relating to baseline and time-varying confounding	
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 <u>Y/PY</u> 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
Risk of bias judgement	Low / Moderate / Serious / <u>Critical</u> / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?	Favours experimental / Favours comparator / <u>Unpredictable</u>

Bias in selection of participants into the study	
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If <u>N/PN</u> to 2.1: go to 2.4	<u>Y / PY</u> / <u>PN / N</u> / NI
2.2. If <u>Y/PY</u> 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 <u>Y/PY</u> 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 <u>Y/PY</u> to 2.2 and 2.3, or <u>N/PN</u> 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
Risk of bias judgement	<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> / Away from null / Unpredictable / Unpredictable

Bias in classification of interventions	
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
Risk of bias judgement	<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> / Away from null / Unpredictable

Bias due to deviations from intended interventions	
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2	
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 and likely to have affected the outcome?	NA / Y / PY / PN / N / NI
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6	
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
Risk of bias judgement	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

Bias due to missing data	
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
Risk of bias judgement	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

Bias in measurement of outcomes	
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
Risk of bias judgement	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

Bias in selection of the reported result	
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
Risk of bias judgement	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

Overall bias	
Risk of bias judgement	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)⁵

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
Bias due to confounding	
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If N/PN 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 Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:	Y / PY / <u>PN / N</u>
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY, 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 N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY, answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)	NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
Questions relating to baseline confounding only	
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 Y/PY 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
Questions relating to baseline and time-varying confounding	
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 Y/PY 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
Risk of bias judgement	Low / Moderate / Serious / <u>Critical</u> / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?	Favours experimental / Favours comparator / <u>Unpredictable</u>

Bias in selection of participants into the study	
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
2.2. If Y/PY 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 Y/PY 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 Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN 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
Risk of bias judgement	<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> / Away from null / Unpredictable / Unpredictable

Bias in classification of interventions	
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
Risk of bias judgement	<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> / Away from null / Unpredictable

Bias due to deviations from intended interventions	
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2	
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
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6	
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
Risk of bias judgement	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

Bias due to missing data	
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
Risk of bias judgement	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

Bias in measurement of outcomes	
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
Risk of bias judgement	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

Bias in selection of the reported result	
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
Risk of bias judgement	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

Overall bias	
Risk of bias judgement	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