



UFRJ
UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO



instituto de
ciências farmacêuticas
Universidade Federal do Rio de Janeiro - Macaé

ISABELLE MARCELINO SILVA ALVES

**REVISÃO INTEGRATIVA: PREPARAÇÕES FARMACOTÉCNICAS NA
TERAPIA DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA**

MACAÉ
2022

ISABELLE MARCELINO SILVA ALVES

**REVISÃO INTEGRATIVA: PREPARAÇÕES FARMACOTÉCNICAS NA
TERAPIA DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA**

Trabalho de conclusão de curso (TCC) apresentado ao Curso de Farmácia do Centro Multidisciplinar UFRJ-Macaé, como requisito para obtenção do título de farmacêutico.

Orientadora: Profa. Dra. Cássia Brito Detonni

MACAÉ

2022

ISABELLE MARCELINO SILVA ALVES

PREPARAÇÕES FARMACOTÉCNICAS NA TERAPIA DA TOXOPLASMOSE
CONGÊNITA

Trabalho de conclusão de curso (TCC) defendido e aprovado como requisito para
obtenção do título de farmacêutico.

Macaé, 08 de dezembro de 2022

Comissão avaliadora:

Prof. Dra. Cásia Brito Detonni (Presidente da banca)

UFRJ/Campus Macaé

<http://lattes.cnpq.br/6034877561577208>

Prof. Dra. Carolina Gonçalves Pupe

UFRJ/Campus Macaé

<http://lattes.cnpq.br/7538325025221559>

Prof. Dra. Lilian Maria Garcia Bahia de Oliveira

UFRJ/Campus Macaé

<http://lattes.cnpq.br/9168412252510262>

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

M314p Marcelino Silva Alves, Isabelle
PREPARAÇÕES FARMACOTÉCNICAS NA TERAPIA DA
TOXOPLASMOSE CONGÊNITA / Isabelle Marcelino Silva
Alves. -- Rio de Janeiro, 2022.
53 f.

Orientadora: Cássia Brito Detonni.
Trabalho de conclusão de curso (graduação) -
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto
de Ciências Farmacêuticas, Bacharel em Farmácia,
2022.

1. toxoplasmose congênita. 2. tratamento da
toxoplasmose congênita. 3. sulfadiazina . 4.
pirimetamina. 5. formas farmacêuticas pediátricas
de sulfadiazina e pirimetamina. I. Brito Detonni,
Cássia, orient. II. Título.

Elaborado pelo Sistema de Geração Automática da UFRJ com os dados fornecidos pelo(a) autor(a), sob a responsabilidade de Miguel Romeu Amorim Neto - CRB-7/6283.

AGRADECIMENTOS

Agradecer faz parte da minha rotina. Eu agradeço por tudo que tenho, por tudo que sou e por tudo que ainda virá e serei. Eu agradeço todos os dias porque sei que sou privilegiada, e quando digo privilégio é: ter um lar, colo e saber que sempre tenho a quem recorrer e um lugar para voltar.

Gilberto Alves, meu pai, e Lidia Maria, minha mãe, são as pessoas mais incríveis do mundo. Eles me proporcionam tudo que podem e está ao alcance deles. Se passei para a faculdade, se tiver recurso para ir às aulas, suporte e, por fim, escrevo esse agradecimento è graças à eles. A minha parte foi ser um instrumento de realização, eles foram os responsáveis por preparar o caminho e tornar tudo possível. Agradeço aos meus irmãos: Gabriel, Pérola e Guilherme. Eles também são responsáveis por eu ser quem sou e por eu saber que jamais vou estar sozinha nesse mundo. Eu agradeço à minha família pela paciência, pela empatia e por sempre acreditarem em mim e validarem minha capacidade de ser o que eu quiser. Ninguém chega a nenhum lugar sozinho, então sou muito grata a cada um que cruzou meu caminho nesse tempo: amigos, professores, colaboradores.

E não menos importante, eu preciso agradecer a mim. Eu fui forte e aguentei até os dias que imaginei que não suportaria. Eu me propus a aprender, aceitar o desafio e muito mais do que apenas conquistar um título, “do lado de fora” eu estava conquistando autoconhecimento, crescimento e tentando entender “o que eu vim fazer nesse mundo”. Eu entrei na faculdade uma menina de 17 anos que pouco sabia da vida e sobre mim. Hoje eu saio uma mulher, uma pessoa disposta a oferecer para o mundo e na minha profissão o que eu tiver de melhor.

À minha orientadora Cássia, muito obrigada! Eu não tenho dúvidas que você era a pessoa certa para me guiar. Aprendi tanto com você! Muito mais do que como fazer um “trabalha lindo”, mas também que posso ser uma grande mulher, mãe e profissional. Obrigada por acreditar em mim de forma tão genuína e gentil.

E se eu tenho tantos motivos para agradecer é graças a Deus. Obrigada.

RESUMO

Introdução: A toxoplasmose congênita é uma doença causada pela transmissão do *Toxoplasma gondi* da gestante para o feto. A doença é ocorrente em todo o mundo, e o tratamento feito com sulfadiazina, pirimetamina e associação de ácido fólico é eficaz e garante qualidade de vida ao paciente. Porém, não há no mercado formas farmacêuticas para administração pediátrica, surgindo a necessidade de preparar suspensões a partir de comprimidos comerciais ou pó bruto. A distribuição dos comprimidos é assegurada pelo SUS e preconizada pelos municípios e se espera que as orientações do preparo das suspensões sejam feitas na dispensação. O preparo doméstico dessas suspensões pode acarretar em: concentrações erradas, contaminação cruzada, consumo indevido por terceiros e até mesmo má adesão ao tratamento por conta da necessidade de tal manuseio. **Metodologia:** Este trabalho é uma revisão integrativa. A pergunta norteadora foi: “Quais as formas de realizar preparações farmacotécnicas de pirimetamina e sulfadiazina para o tratamento de toxoplasmose congênita?”. Foram utilizadas as bases de dados Google Acadêmico e Scielo (Scientific Electronic Library Online) e selecionados textos nos idiomas português e inglês, publicados até novembro de 2021, que contivessem a descrição da forma farmacêutica utilizada. O processo de seleção dos textos, realizado por dois pesquisadores independentes, tomou como base as fases de leitura: exploratória, seletiva, analítica e interpretativa. Os estudos foram então agrupados e analisados criticamente. **Resultados e discussões:** Foram selecionados 11 textos, eles foram agrupados em estudos com humanos e laboratoriais. Nos ensaios com humanos, 3 dos 5 estudos utilizaram suspensões, estas foram preparadas em bases de xaropes, simples, comerciais e sem açúcar. Alternativamente, 2 dos 5 estudos, utilizaram o pó embalado para dispersar no momento da administração, estes não descrevem os excipientes utilizados. A dispensação da forma farmacêutica usando xaropes como veículo é eficaz, não há um estudo de eficácia descrevendo a dispensação do pó para dispersão. De modo geral, a adesão ao tratamento multi medicamentoso e em dias alternados é complexa. Os estudos, de forma geral, mostram adesão de 73 a 94%. Eventos adversos à terapia medicamentosa podem ocorrer e foram observados eventos hematológicos tanto em estudos que usam a forma farmacêutica líquida quanto em pó. Foram selecionados dois estudos que avaliam a farmacocinética, porém os resultados são dependentes de muitas co-variáveis, apresentando um

grande viés. Foram selecionados, também, 6 textos que descreviam formulações de pirimetamina e sulfadiazina em um contexto de estudo laboratorial, em todos os casos foram realizados estudos de estabilidade. Os estudos realizados em laboratório comprovaram que suspensões, corretamente embaladas, usando água e adjuvantes ou xarope como veículos de pirimetamina e sulfadiazina possuem estabilidade em refrigeração ou temperatura ambiente por pelo menos 14 dias. **Conclusão:** A maior parte dos estudos publicados utilizam os medicamentos em xaropes, como veículo, e estes apresentam estabilidade físico-química e microbiológica para viabilidade de formulações extemporâneas. Poucos (2) estudos foram feitos com formulações de pós para dispersão e estes foram voltados para farmacocinética e eventos adversos.

Palavras-chaves: toxoplasmose congênita; tratamento da toxoplasmose congênita; sulfadiazina; pirimetamina; formas farmacêuticas pediátricas de sulfadiazina e pirimetamina.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Ciclo de vida de *Toxoplasma gondii*. _____ 13
- Figura 2:** Ciclo enteroepitelial de *Toxoplasma gondii*. _____ 14
- Figura 3:** Medicamentos utilizados para tratamento da toxoplasmose congênita durante o primeiro ano de vida. _____ 20
- Figura 4:** Medicamentos utilizados para tratamento da toxoplasmose congênita a partir do primeiro mês de vida por seis meses. _____ 20

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1:** Instrumento elaborado para a execução da fase de leitura analítica dos documentos selecionados. _____ 30
- Tabela 2:** Classificação dos textos pelo tipo de estudo. _____ 33
- Tabela 3:** Resultados e dados dos estudos com humanos de suspensões de pirimetamina e sulfadiazina a partir de comprimidos no tratamento de toxoplasmose congênita. _____ 40
- Tabela 4:** Resultados dos estudos de estabilidade de suspensões de sulfadiazina a partir de comprimidos. _____ 45
- Tabela 5:** Resultados dos estudos de estabilidade de suspensões de pirimetamina a partir de comprimidos. _____ 46

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1:** Manifestações clínicas da toxoplasmose e seus sinais e sintomas.
_____ 15
- Quadro 2:** Indicações de tratamentos de protocolos municipais. _____ 21
- Quadro 3:** Descrição do tratamento da toxoplasmose com o DARAPRIM®.
_____ 23
- Quadro 4:** Descrição do tratamento com SULADRIN® para crianças. _____ 25

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Proporção da classificação dos textos estudados por nível. ____ 34

Gráfico 2: Proporção dos textos sobre ensaios com humanos e laboratoriais que foram estudados. _____ 34

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	13
1.1	O PROTOZOÁRIO E A DOENÇA	13
1.2	TOXOPLASMOSE CONGÊNITA	16
1.3	DADOS DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA	18
1.4	TRATAMENTO E PROTOCOLOS DISPONÍVEIS	19
1.5	FORMAS FARMACÊUTICAS INDUSTRIALMENTE DISPONÍVEIS	23
2.	JUSTIFICATIVA	25
3.	OBJETIVOS	27
3.1	OBJETIVO GERAL	27
3.2	OBJETIVO ESPECÍFICO	27
4.	METODOLOGIA	27
4.1	TIPO DE PESQUISA	27
4.2	BUSCA NA LITERATURA	28
4.3	COLETA DE DADOS	28
4.4	ANÁLISE CRÍTICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	28
4.5	ASPECTOS ÉTICOS	29
5.	RESULTADOS E DISCUSSÕES	29
5.1	ELABORAÇÃO DA PERGUNTA NORTEADORA	29
5.2	BUSCA NA LITERATURA	29
5.3	COLETA DE DADOS	30
5.4	ANÁLISE CRÍTICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	32

5.5	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	34
5.6	APRESENTAÇÃO DA REVISÃO INTEGRATIVA	36
5.6.1	ESTUDOS COM HUMANOS	36
5.6.2	ESTUDOS DE ESTABILIDADE	43
6.	CONCLUSÕES	47
7.	REFERÊNCIAS	48

1. INTRODUÇÃO

1.1 O PROTOZOÁRIO E A DOENÇA

O protozoário intracelular obrigatório *Toxoplasma gondii* tem o humano, ave, boi e outros animais como seus hospedeiros intermediários e como hospedeiro definitivo os felídeos - principalmente gatos domésticos, sendo esses popularmente conhecidos como “responsáveis” pela propagação da toxoplasmose (MARIA et al., 2010). A transmissão horizontal se dá pela ingestão de oocistos que são liberados ao ambiente pelas fezes de gatos - contaminando água, areia, terra, frutas e verduras, e taquizoítas/cistos teciduais provenientes de carne e vísceras animais dos hospedeiros intermediários. Vale salientar que roedores, alguns insetos e o ar atuam como disseminadores do protozoário. Enquanto a transmissão vertical ocorre por transmissão transplacentária, a amamentação e transfusão sanguínea dos taquizoítas (HELENE et al., 2014). Resumidamente este ciclo é apresentado na Figura 1.

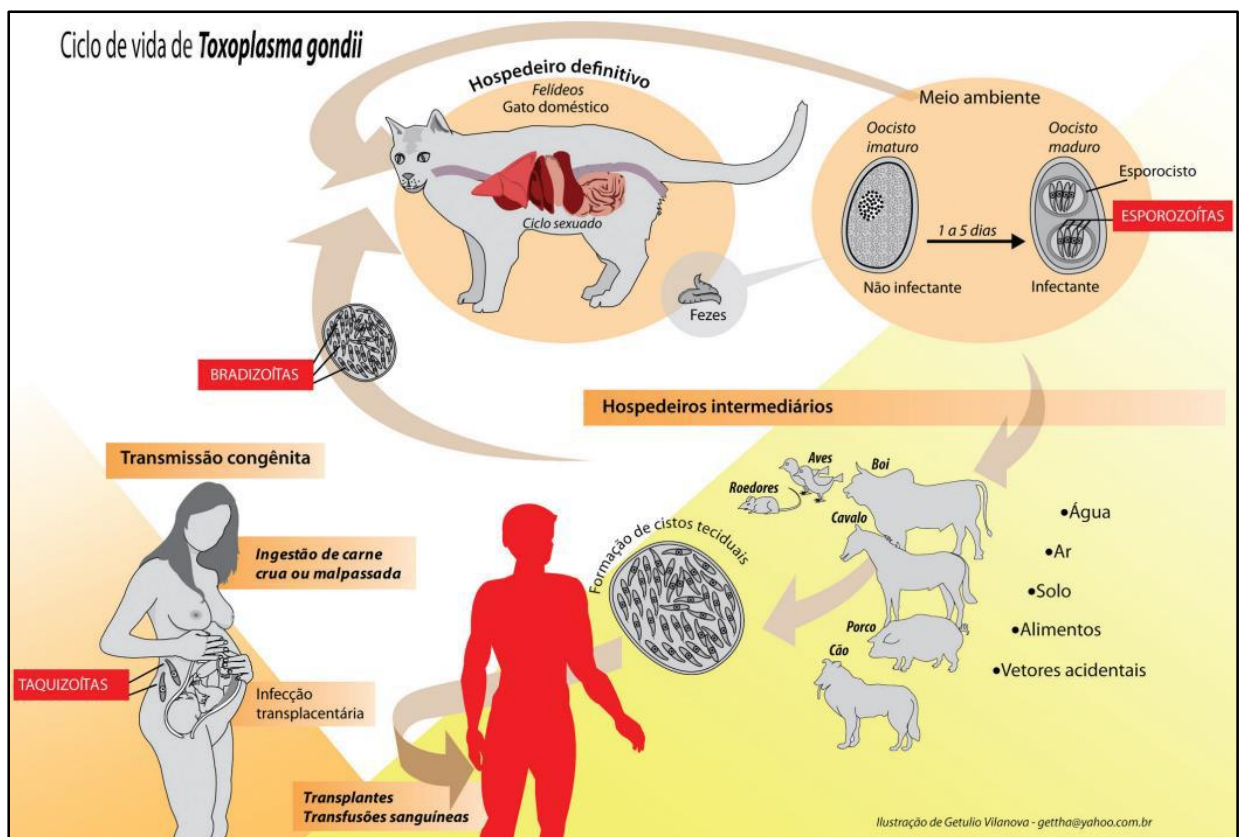


Figura 1. Ciclo de vida de *Toxoplasma gondii*. Fonte: MOURA et al, 2009.

De forma sucinta, o gato doméstico ingere cistos teciduais que rompem no estômago liberando os bradizoítas, estes passam pelo encistamento que garantem a sua sobrevivência e possibilitam sua latência. Com o rompimento dos cistos, os bradizoítas são liberados e se interconvertem em taquizoítas, então estes invadem outras células, se interconvertem em bradizoítas, ocorre o encistamento e o ciclo se sucede. Taquizoíta é a forma proliferativa através da reprodução assexuada em células não intestinais, sendo os esquizontes o estágio enteroepitelial. Os bradizoítas também se reproduzem de forma assexuada originando os oocistos que contêm a forma infectante do protozoário e são liberados ao ambiente na sua forma imatura, se maturando no ambiente e são eliminados pelas fezes dos gatos. Então, os hospedeiros intermediários se infectam por esses oocistos (HELENE et al., 2014). Este ciclo é apresentado na Figura 2.

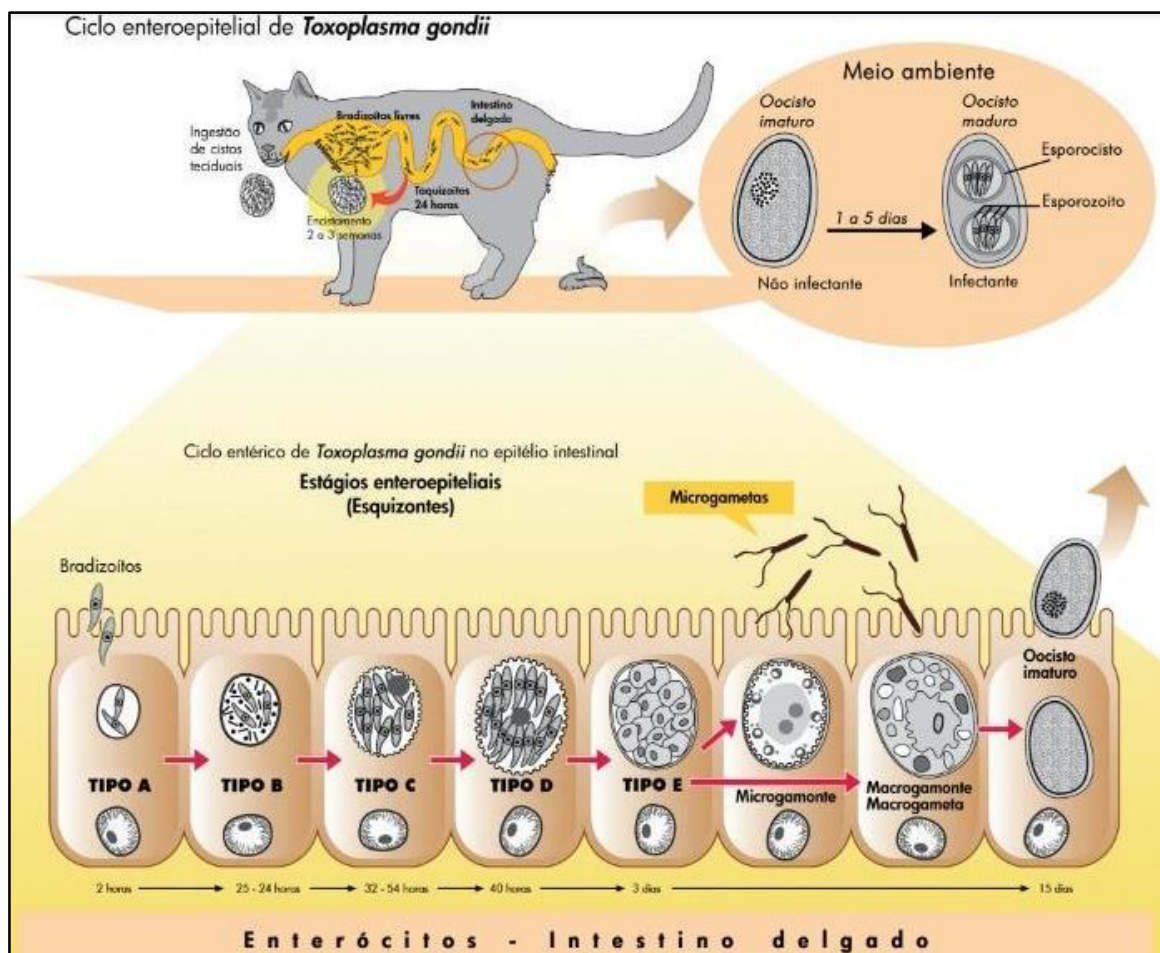


Figura 2. Ciclo enteroepitelial de *Toxoplasma gondii*. Fonte: MOURA et al, 2009.

A toxoplasmose, doença causada pelo *Toxoplasma gondii*, é majoritariamente assintomática em pacientes imunocompetentes. Além disso, normalmente os sinais e sintomas desaparecem - em alguns casos até mesmo sem tratamento - cerca de 1 mês após a fase aguda. Há chance de recidiva e surgimento tardio da doença por conta da latência dos cistos (LEVI, 2014). Vale salientar que o predomínio de sinais e sintomas permite a classificação didática em: linfonodal, neurológica, pulmonar, miocárdica, e ocular (CARVALHO & FARHAT, 1999). Sendo as manifestações clínicas mais recorrentes apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1. Manifestações clínicas da toxoplasmose e seus sinais e sintomas.

Forma clínica	Sinais e sintomas
Linfonodal	Principal manifestação clínica. Febre, linfadenomegalia, hepatomegalia e esplenomegalia, cefaléia e mialgia. Pode ocorrer dor de garganta, erupção cutânea e sudorese noturna. Gânglios costumam apresentar consistência normal e ser um pouco dolorosos à palpação.
Neurológica	Cefaleia, distúrbios de comportamento e do nível de consciência. Pode ocorrer conjuntamente perda auditiva.
Pulmonar	Febre, tosse, calafrios e falta de ar normalmente.
Miocárdica	Pode ocorrer arritmias, insuficiência cardíaca e pericardite associada.

Ocular	Lesão ocular retinocoroidite necrosante focal, unilateral, granulomatosa e exsudativa que podem causar visão borrada, escotomas, dor, fotofobia e cegueira em alguns casos.
--------	---

Fonte: CARVALHO e FARHAT, 1999.

Dentre as medidas de prevenção primária, pode-se citar: cozimento adequado de carnes para consumo; higienização de frutas, verduras e legumes ou qualquer alimento exposto à moscas, baratas, formigas e outros insetos; evitar contato direto das mãos com terra e areia; não consumir água sem tratamento; evitar o consumo de leite pasteurizado e sem fervura; manuseio e descarte correto de materiais possivelmente contaminados com fezes de gatos (SOUZA & BELFORT, 2019).

O diagnóstico laboratorial para detectar a presença do protozoário pode ser indireto, através de métodos sorológicos que detectam a presença de anticorpos específicos para *T. gondii*, sendo IgM em infecções agudas e IgG em infecções crônicas. O IgM pode permanecer no indivíduo de quatro a seis meses depois da fase aguda e IgG pode aparecer desde o início da doença, o que pode complicar a distinção da fase aguda e crônica da doença. Ou com métodos de detecção direta, como: PCR, hibridação, isolamento e anatomopatologia (CRISTO et al., 2005).

1.2 TOXOPLASMOSE CONGÊNITA

Como mencionado anteriormente, uma das vias de transmissão do *T. gondii* é a transplacentária, onde a mãe infectada e na fase aguda da doença transmite para o feto. Devido à característica prevalente assintomática da doença e quando há sintomas (como fadiga, mialgia, febre e cefaléia) estes podem comumente ser confundidos com outras doenças, a toxoplasmose pode não ser detectada e sendo impossível evitar tal transmissão (AMENDOEIRA et al., 2010). Por conta deste quadro se faz necessária a triagem sorológica através dos exames de pré-natal para toxoplasmose o mais breve possível ao descobrir a gravidez, para que havendo a detecção na fase aguda se faça o tratamento (BICHARA et al., 2014).

Caso o pré-natal detecte a presença de IgM e IgG antitoxoplasma na gestante, indica a necessidade de realizar outros testes como: o de avidéz de IgG e ultrassom obstétrico com o objetivo de identificar possíveis alterações no feto como calcificações no cérebro e dilatação dos ventrículos laterais do sistema nervoso central, por exemplo. Em casos de gestantes soronegativas, vale o monitoramento e orientações de prevenção primária (MONTROYA & LIESENFELD, 2004).

A transmissão depende da virulência e cepa do protozoário, idade gestacional, desenvolvimento da placenta e carga parasitária (CRISTO et al., 2005). De acordo com COSTA et al (2007), o risco de transmissão para o feto no primeiro trimestre é de 6% e é neste período que pode ocorrer morte fetal, no segundo trimestre de 29% a 40% e onde pode ocorrer a tétrede de Sabin (hidrocefalia ou microcefalia, calcificações intracranianas, retardo psicomotor/perturbações neurológicas e retinocoroidite), no terceiro trimestre é de 59% a 72% e quando normalmente não há comprometimento neurológico mas pode ocorrer ocular. Normalmente as manifestações clínicas não são observadas no nascimento e quando ocorre trata-se da forma mais grave apresentando infecção generalizada, hepatomegalia, icterícia, miocardite e outros. Também pode ocorrer alterações oculares como degeneração, estrabismo, nistagmo, edema de retina, lesões, neurite óptica e microftalmia vasculares da coróide (CRISTO et al., 2005).

Sabe-se que em casos de infecções congênicas no recém-nascido não há sintomas, mas quase a totalidade de indivíduos com a doença apresentarão dificuldades oculares e/ou do sistema nervoso central. Fato é que em sua grande maioria os indivíduos acometidos pela toxoplasmose congênita apresentam deficiência mental (COSTA et al., 2005).

O caráter assintomático da doença torna a necessidade de exames complementares para o diagnóstico da doença. Assim como na toxoplasmose adquirida, os exames de detecção sorológica de IgG e IgM antitoxoplasma são os mais usados por conta da facilidade e rapidez. Porém, enfrenta-se uma problemática por conta do comportamento imunológico, já que o IgG pode ser transferido passivamente por via placentária da mãe para o filho. Sendo assim, a presença de IgG neonatal não indica com certeza que há infecção congênita. (MORI et al., 2011). Então, em caso de suspeita são realizados outros exames complementares,

como: exame de fundo de olho, exame do líquido cefalorraquidiano, exames de imagem do sistema nervoso central e exame audiológico (BICHARA et al., 2014). Além disso, a presença de IgG ao final dos 12 meses de vida é considerado importante para a confirmação, já que estes anticorpos podem permanecer no indivíduo por este tempo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

De acordo com a Lei nº 14.154 de 26 de maio de 2021 que diz sobre o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), o Teste do Pezinho é obrigatório para todos os recém-nascidos sendo realizado na rede pública e abrange triagem, confirmação, diagnóstico e tratamento. Porém, só em 8 de junho de 2022 foi publicada a portaria que insere a detecção de toxoplasmose congênita em recém-nascidos na Tabela SUS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

1.3 DADOS DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA

A toxoplasmose é uma doença negligenciada, apesar de ser uma zoonose difundida pelo mundo e de grande prevalência afetando cerca de um terço da população (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 2016). A incidência brasileira tem sido uma das mais descritas na literatura, geralmente apresentando-se em surtos. Tudo indica que a contaminação ambiental acomete a água consumida pela população e é uma das principais causas do grande número de casos. Apesar de não haver correlação com pré-disposições genotípicas, normalmente a população acometida encontra-se em situações mais precárias e com baixo ou nenhum saneamento ambiental (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

De acordo com o volume 2 do Guia para os Profissionais de Saúde de Atenção à Saúde do Recém-Nascido (2011) cerca de 50 à 80% das gestantes e mulheres na idade fértil já foram infectadas pelo *T. gondii* e 5 à 8% podem ser infectadas durante uma gravidez. Além disso, cerca de em 40% dos casos de gravidez com quadro agudo infeccioso ocorre a transmissão para o feto.

Os dados mais recentes da literatura são mostrados no Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde (2019) que cerca de 0,3-1,8% das mulheres brasileiras grávidas podem apresentar infecção aguda, sendo 8,6% em Goiás. Quanto ao número de crianças que nascem infectadas o número varia de 5 à 23 a cada 10.000 nascidos vivos. Em comparação, seguindo crianças infectadas:nascidos vivos se tem: na Suíça

4:10.000; França 3:10.000; Dinamarca 2:10.000; Suécia 1: 10.000; New England (EUA) 1:10.000.

As diretrizes e protocolos específicos para a vigilância da doença no Brasil ainda se encontram defasados, o que impede uma quantificação real de dados. Segundo o Protocolo de notificação e investigação: Toxoplasmose gestacional e congênita do Ministério da Saúde (2018) desde 2015 há movimentos coordenados pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) para preconizar e implementar diretrizes e protocolos de notificação da toxoplasmose congênita e adquirida. Prova desse esforço é a incorporação da detecção da toxoplasmose congênita no Teste do pezinho, como já mencionado.

1.4 TRATAMENTO E PROTOCOLOS DISPONÍVEIS

A toxoplasmose tem cura, sua terapia com pirimetamina e sulfadiazina é usada desde 1950 mundialmente como tratamento de primeira linha para a forma adquirida e congênita da doença (MORI et al., 2011). De acordo com o documento Atenção à Saúde do Recém-Nascido (Volume 2, 2010) vários dados mostram que o tratamento imediato (até os dois primeiros meses após o nascimento) pode diminuir ou evitar sequelas ao recém-nascido tratado. Sendo, apenas cerca de 25% apresentaram anormalidades oftalmológicas e 20% alterações neurológicas. Por isso, os protocolos federais e municipais são necessários e importantes para que haja adequada assistência à saúde do recém-nascido, já que fornecem informações imprescindíveis para os profissionais da saúde desde o diagnóstico neonatal até a dispensação dos medicamentos, garantindo o melhor tratamento e adesão. Assim, assegura-se o controle do surgimento ou evolução de sequelas.

No site do Governo Federal o Ministério da Saúde lista protocolos contendo recomendações para o tratamento da toxoplasmose congênita, são eles: Atenção à Saúde do Recém-Nascido (Volume 2, 2010) e Documento Científico: Toxoplasmose Congênita (2019-2020). Estes são demonstrados, respectivamente, nas Figura 3 e Figura 4.

Medicamento*	Posologia
Sulfadiazina [§] (comprimidos de 500mg)	100mg/kg/dia divididos em 2 doses diárias, durante 1 ano
Pirimetamina [§] (comprimidos de 25mg)	1 mg/kg/dia em 1 dose diária, durante dois a seis meses, dependendo da intensidade do acometimento A seguir, 1mg/kg três vezes por semana, até completar 1 ano de utilização do medicamento
Ácido fólico [§] (comprimidos de 15mg)	10mg administrados três vezes por semana Na ocorrência de neutropenia: se <1000 neutrófilos/mm ³ , aumentar a dose para 20mg diários se <500 neutrófilos/mm ³ , suspender a pirimetamina até que ocorra recuperação Manter por mais uma semana após interrupção do uso da pirimetamina Atenção: o ácido fólico não deve ser utilizado em substituição ao ácido fólico
Prednisona ou prednisolona	1 mg/kg/dia em duas doses diárias se houver retinocoroidite em atividade e/ou se proteinorria \geq 1000mg/dL Utilizar sempre em associação com sulfadiazina e pirimetamina. Realizar retirada gradual após estabilização do processo inflamatório
Efeitos adversos	Neutropenia, anemia (frequentes), trombocitopenia, hiperbilirrubinemia, reações de hipersensibilidade, intolerância gastrointestinal, cristalúria, erupção cutânea

Figura 3. Medicamentos utilizados para tratamento da toxoplasmose congênita durante o primeiro ano de vida. Fonte: Atenção à Saúde do Recém-Nascido (Volume 2, 2010).

Treatment
<p>RN sintomáticos e/ou assintomáticos com exames laboratoriais confirmatórios de infecção pelo <i>Toxoplasma gondii</i> devem ser tratados preferencialmente a partir da primeira semana de vida.</p> <p>Sulfadiazina - 100mg/kg/dia via oral (VO) de 12/12horas.</p> <p>Pirimetamina - 2mg/kg/dia, VO por dois dias, cada 12 horas e posteriormente - 1mg/kg/dia, dose única diária.</p> <p>Acido fólico - para combater a ação antifólica da pirimetamina, com supressão medular, preconiza-se 5 a 10mg, três vezes na semana. Manter por uma semana após a retirada da pirimetamina.</p>

Figura 4. Medicamentos utilizados para tratamento da toxoplasmose congênita a partir do primeiro mês de vida por seis meses. Fonte: Documento Científico: Toxoplasmose Congênita (2019-2020).

Os municípios também possuem os seus próprios protocolos geralmente com informações gerais sobre a doença, dados, meios de transmissão e tratamento. Tais protocolos possuem indicações bastantes parecidas quanto à posologia e administração do tratamento. Como exemplo foram selecionados e listados no Quadro 2 o Protocolo elaborado pelo Grupo de Estudos em Toxoplasmose da Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul (2021) e o Protocolo de Toxoplasmose Congênita da Prefeitura de Aparecida SP (2022) e Prefeitura de Guarulhos-SP (2021).

Quadro 2. Indicações de tratamentos de protocolos municipais.

<p>Protocolo elaborado pelo Grupo de Estudos em Toxoplasmose da Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul (2021)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Sulfadiazina: 100 mg/kg/dia em 2 doses diárias VO; duração: 1 ano. Comprimidos de 500 mg então orientar a preparação de suspensão a 100 mg/mL. ● Pirimetamina: 1 mg/kg/dia em 1 dose diária VO, por 6 meses, após, mesma dose 3 vezes por semana; duração: 1 ano. Daraprim®: Comprimidos de 25 mg. Orientar a preparação de suspensão a 2 mg/mL. Só administrar em conjunto com ácido fólico.
<p>Protocolo de Toxoplasmose Congênita da Prefeitura de Aparecida SP (2022)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Sulfadiazina: 100mg/kg/dia via oral (VO) de 12/12horas; duração: 1 ano; apresentação: comprimidos de 500 mg então orientar a preparação de suspensão a 100 mg/mL; ● Pirimetamina: 2mg/kg/dia, VO por dois dias, cada 12 horas e posteriormente - 1mg/kg/dia dose única diária por 6 meses; após, mesma dose 3 vezes por semana;

	<p>duração: 1 ano; Apresentação: comprimidos de 25 mg. Só administrar em conjunto com ácido folínico.</p>
<p>Prefeitura de Guarulhos-SP (2021)</p>	<p>Até dois meses de idade:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Sulfadiazina: dose de 100 mg/Kg/dia, 12/12 horas - por via oral; ● Pirimetamina: dose de ataque mg/Kg/dia, de 12/12 horas, por dois dias – por via oral. Dose de manutenção: 1 mg/Kg/dia (máximo de 25 mg), uma vez ao dia - por via oral; <p>Nos 10 meses seguintes até completar 1 ano:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Sulfadiazina: dose de 100 mg/Kg/dia, de 12/12 horas - por via oral; ● Pirimetamina: dose de 1 mg/Kg/dia (máximo de 25 mg). Três vezes por semana. (Exemplo: segundas, quartas e sextas-feiras) sempre em uma dose ao dia, por via oral.

Como já mencionado, os medicamentos utilizados são encontrados na forma de comprimido, precisando de adaptações para a administração pediátrica. Apesar da escassez de informações para tal, alguns protocolos fornecem recomendações. Por exemplo, no Protocolo elaborado pelo Grupo de Estudos em Toxoplasmose da

Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul (2021) há um informativo sobre a inexistência de outras apresentações dos medicamentos além de comprimidos. Além de orientar que há a possibilidade de dois preparos após a dispensação: a manipulação das suspensões em uma farmácia alopática ou o preparo doméstico, ambos seguindo as especificações adequadas ao peso da criança. Já no documento Documento Científico: Toxoplasmose Congênita (2019-2020) é orientado que a preparação das suspensões seja feita em farmácias de manipulação.

1.5 FORMAS FARMACÊUTICAS INDUSTRIALMENTE DISPONÍVEIS

O tratamento da toxoplasmose adquirida e congênita usualmente se dá pela tríplice pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico e é eficaz na cura da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Estes medicamentos, além de comercializados, estão no Anexo 1 do Rename (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais), sendo dever dos municípios a aquisição e fornecimento à população.

Segundo o Rename de 2022 disponibilizado no site do Governo Federal as orientações quanto às formas farmacêuticas destes medicamentos são:

- Pirimetamina: 25 mg em comprimido;
- Sulfadiazina: 500 mg em comprimido;
- Ácido folínico: 15mg em comprimido.

O DARAPRIM® é o medicamento de referência da pirimetamina na forma de comprimido com concentração de 25 mg, não havendo outras formas farmacêuticas disponíveis no mercado brasileiro. De acordo com a bula deste medicamento há a indicação para o tratamento da doença em questão, sendo orientado o uso concomitantemente com sulfadiazina ou outra sulfonamida por três a seis semanas. A bula indica o tratamento com base no peso corporal como descrito no Quadro 3.

Quadro 3. Descrição do tratamento da toxoplasmose com o DARAPRIM®.

Crianças entre 10 meses e 2 anos:	<ul style="list-style-type: none">● DARAPRIM® - meio comprimido diariamente;
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> ● Sulfadiazina - 150 mg/kg de peso corporal (máximo de 1,5 g) diariamente, divididos em quatro doses.
Crianças entre 3 e 9 meses:	<ul style="list-style-type: none"> ● DARAPRIM® - um quarto de comprimido diariamente; ● Sulfadiazina - 100 mg/kg de peso corporal (máximo de 1 g) diariamente, divididos em quatro doses.
Recém-nascidos com menos de 3 meses:	<ul style="list-style-type: none"> ● DARAPRIM® - um quarto de comprimido em dias alternados; ● Sulfadiazina - 100 mg/kg de peso corporal (máximo de 750 mg) em dias alternados, divididos em quatro doses.

Fonte: Bula do paciente DARAPRIM®, 2018.

Ainda de acordo com a bula do DARAPRIM®, ácido fólico é imprescindível em tratamentos com pirimetamina por conta de seu efeito teratogênico. Ele não entra na pesquisa pois está disponível em suspensão, apesar de ser comprimido a forma farmacêutica descrita no Rename.

O SULADRIN® é o medicamento de referência da sulfadiazina. Na bula não há indicação para toxoplasmose e o tratamento é geral, sendo descrito no Quadro 4.

Como citado anteriormente, este tratamento também é usado em toxoplasmose congênita, entretanto, não há disponíveis formas farmacêuticas para a administração em recém-nascidos e bebês que ainda não conseguem ingerir comprimido, o que faz necessário preparações farmacotécnicas para tal. Além disso, levando em conta que

o recém-nascido tem crescimento acelerado e o seu peso muda, é necessário o acompanhamento médico para garantir a posologia adequada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011)

Quadro 4. Descrição do tratamento com SULADRIN® para crianças.

Para crianças:	A dose inicial recomendada é de 75 mg/kg e a dose de manutenção é de 150 mg/kg ao dia fracionada em 3 tomadas.
-----------------------	--

Fonte: Bula SULADRIN®, 2005.

2. JUSTIFICATIVA

A toxoplasmose é uma doença negligenciada que acomete majoritariamente os indivíduos em situação precária de saneamento e com casos em todo o mundo. Apesar de ser conhecida como a doença transmitida pelos gatos domésticos, sabe-se que carne mal cozida, alimentos, terra e água contaminados também são responsáveis pela transmissão. A toxoplasmose pode ser adquirida ou congênita, sendo detectada por exames laboratoriais e de imagem.

A toxoplasmose congênita, caracterizada pela transmissão da gestante para o feto, pode ser evitada ou controlada quando detectada a tempo através do exame de pré-natal e tratamento da mãe. Através do Exame do Pezinho é possível detectar a existência da doença no recém-nascido. A doença pode provocar diversas complicações ao bebê, como lesões oculares irreversíveis e comprometimento no desenvolvimento mental.

Através da tríplice pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico a toxoplasmose pode ser curada e assim evita ou retarda a evolução do quadro clínico garantindo melhor qualidade de vida ao indivíduo. Estes medicamentos devem ter acesso facilitado e através do Rename o Ministério da Saúde assegura a distribuição gratuita desses medicamentos à população, devendo ser preconizados pelos Municípios.

Quando se trata da toxoplasmose congênita, a grande problemática é que a pirimetamina e a sulfadiazina são encontradas apenas na forma de comprimidos, o que faz necessário a preparações farmacotécnica para administração pediátrica. Mesmo que os Municípios possuam seus protocolos e mesmo que haja orientação na dispensação por profissionais da saúde, essas preparações são feitas por mães/pais/responsáveis em ambiente domiciliar. Este quadro acarreta em questões como: erros nas diluições, podendo causar uma hiper ou hipo dosagem; armazenamento em frascos incompatíveis, interferindo na integridade da medicação; contaminação do local, utensílios ou da preparação; ingestão por terceiros; má adesão ao tratamento. Surge a necessidade de se buscar o procedimento mais eficaz e seguro para transformar os comprimidos destes medicamentos em suspensões para a administração terapêutica de recém-nascidos e crianças.

Alguns protocolos recomendam que essa adaptação seja feita em farmácias de manipulação, mas isso além de aumentar o custo do tratamento pode ser uma opção ineficaz em locais sem estabelecimentos especializados. Apesar de ser o mais adequado, gera custo ao tratamento e o acesso a este tipo de serviço é escasso ou mesmo inexistente em alguns locais.

A doença é prevalente a nível global, o tratamento com a tríplice é eficaz e usado mundialmente. Apesar disso, não há um padrão único de forma farmacêutica e não há muitos registros literários de estudos de formulação, o que limita a divulgação do conhecimento acerca destas preparações.

A ausência de formas farmacêuticas pediátricas comercializadas e o baixo número de publicações sobre esta preparações farmacotécnica reafirmam a posição da toxoplasmose congênita como doença negligenciada.

Diante do exposto, ao realizar uma revisão integrativa da literatura sobre as preparações farmacotécnicas destes medicamentos, este trabalho identifica uma lacuna na literatura e traz à luz as possíveis técnicas de preparações pediátricas para os antibióticos usados no tratamento da toxoplasmose congênita.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão integrativa no tema formulações, não industriais, de pirimetamina e sulfadiazina para administração pediátrica no tratamento de toxoplasmose congênita.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Realizar uma busca na literatura e delimitar os estudos pertinentes à pergunta norteadora.
2. Classificar e fazer uma análise crítica do resultado encontrado na etapa anterior.
3. Discutir e apresentar a literatura selecionada.

4. METODOLOGIA

4.1 TIPO DE PESQUISA

O estudo apresentado trata de pesquisa bibliográfica, caracterizando uma revisão integrativa.

De acordo com Souza et al. (2010), este tipo de estudo é uma determinação do conhecimento atual, visto que identifica, analisa e sintetiza resultados de estudos feitos sobre o mesmo assunto mas de forma independente. Sendo este tipo de estudo, um apanhado de dados já existente com olhar e perspectiva baseados em pensamento analítico. Constituindo um material benéfico para a prestação de serviços aos pacientes.

Para a elaboração de uma revisão integrativa, Souza et al. (2010) propõe seis fases. São elas: 1º fase - elaboração da pergunta norteadora; 2º fase - busca na literatura; 3º fase - coleta de dados; 4º fase - análise crítica dos estudos incluídos; 5º fase - discussão dos resultados; 6º fase - apresentação da revisão integrativa.

4.2 BUSCA NA LITERATURA

Para o estudo foram revisados artigos científicos oriundos da base de dados Google Acadêmico e Scielo (Scientific Eletronic Library Online), nos idiomas português e inglês; publicados até novembro de 2021. Para a coleta de dados foram elaborados descritores específicos usando como base a pergunta norteadora e as

formas farmacêuticas possíveis. Os artigos repetidos foram excluídos. Todos os artigos selecionados estão disponíveis on-line de forma completa. A busca na literatura ocorreu entre os meses de setembro a dezembro de 2021.

4.3 COLETA DE DADOS

No processo de coleta de dados tomou-se como base as fases de leitura descritas por Gil (2010), são elas: exploratória, seletiva, analítica e interpretativa. A leitura interpretativa foi realizada na fase de análise crítica dos estudos.

A leitura exploratória é definida como uma leitura rápida dos artigos/material e nesta fase foi possível identificar os artigos de interesse que contemplavam o tema. Por seguinte, a leitura seletiva onde há a seleção dos artigos que de fato tratam dos objetos de estudo de forma específica e direta. Para tal foi usado o critério de seleção: conter os dados relativos às formas farmacêuticas de sulfadiazina e/ou pirimetamina preparadas com a finalidade de tratamento da toxoplasmose congênita. Estas duas etapas foram realizadas por dois pesquisadores de forma independente.

Com o objetivo de enumerar e organizar os dados obtidos, foi feita a leitura analítica que visa analisar dados de forma precisa. Para selecionar as informações de interesse foi elaborado um instrumento na forma de tabela. As colunas da tabela contém os dados de interesse e suas linhas contém os documentos selecionados na fase anterior (leitura seletiva).

4.4 ANÁLISE CRÍTICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A fim de analisar de forma ponderada e minuciosa os dados obtidos, validação dos métodos e resultados e relacionar as aplicações práticas, nesta etapa o material é organizado e elencado de acordo com os assuntos afins. Para tal, Souza et al. (2010) propõe a hierarquia das evidências levando em conta o delineamento do material estudado, para que assim seja escolhida a melhor delas.

A divisão proposta por Souza et al. (2010) é em níveis, são eles:

- Nível 1: evidências resultantes da meta-análise de múltiplos estudos clínicos controlados e randomizados;
- Nível 2: evidências obtidas em estudos individuais com delineamento experimental;
- Nível 3: evidências de estudos quase-experimentais;

- Nível 4: evidências de estudos descritivos (não-experimentais) ou com abordagem qualitativa;
- Nível 5: evidências provenientes de relatos de caso ou de experiência;
- Nível 6: evidências baseadas em opiniões de especialistas.

Para fins organizacionais, os documentos foram também agrupados em com humanos e laboratoriais.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

Todos os dados apresentados mantiveram a autenticidade ideal, conceitual e pré definida pelos autores. Todos os créditos foram dados através de citações e referências, como ordena a ABNT (Associação Brasileira de Normas Técnicas).

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 ELABORAÇÃO DA PERGUNTA NORTEADORA

Diante da problemática de não existir no mercado formas farmacêuticas de sulfadiazina e pirimetamina para administração infantil no tratamento da toxoplasmose congênita surgiu o seguinte questionamento: "Quais as formas de realizar a preparação farmacotécnicas de pirimetamina e sulfadiazina para o tratamento de toxoplasmose congênita e qual influência disso sobre o medicamento?".

5.2 BUSCA NA LITERATURA

Para coletar dados sobre as preparações farmacotécnicas de pirimetamina e sulfadiazina usadas no tratamento da toxoplasmose congênita, foram utilizados descritores específicos. As palavras usadas nos descritores foram guiadas inicialmente pelos termos presentes na pergunta norteadora e em seguida nas possíveis formas farmacêuticas. Foram utilizados descritores em inglês e português. Então os descritores usados como base na pergunta norteadora foram: *congenital toxoplasmosis drug compounding*; *toxoplasmosis pediatric drug compounding*; medicamento pediátrico toxoplasmose; pirimetamina e sulfadiazina.

Por conta da baixa quantidade de conteúdos de interesse, na tentativa de ampliar os resultados foram usados descritores das possíveis formas farmacêuticas da pirimetamina e sulfadiazina. Para tal fim usou-se os seguintes descritores: *sulfadiazine suspension toxoplasmosis*; sulfadiazina suspensão; *pyrimethamine*

suspension; pyrimethamine syrup; pyrimethamine syrup toxoplasmosis; pyrimethamine suspension.

5.3 COLETA DE DADOS

Para que os artigos e materiais literários fossem selecionados necessariamente deveriam conter os dados relativos às formas farmacêuticas de sulfadiazina e/ou pirimetamina preparadas com a finalidade de tratamento pediátrico da toxoplasmose.

Foram usados também conteúdos da “literatura cinzenta” - resumos e revisões.

Foram selecionados 11 documentos. Após a seleção do material, foi realizada a leitura analítica dos documentos, nesse intuito a Tabela 1 foi usada como o instrumento para seleção dos artigos, garantindo uma identificação e/ou descrição da forma farmacêutica utilizada no estudo.

Referência	Ativo	Concentração	Matéria-prima	Veículo	Estudo realizado
Carellos et al. 2017	Sulfadiazina	Pó envasado com concentração específica para cada paciente	Não especificado	Água (mistura preparada no momento da administração)	Longitudinal dos efeitos adversos do tratamento de toxoplasmose congênita
	Pirimetamina	Pó envasado com concentração específica para cada paciente	Não especificado	Água (mistura preparada no momento da administração)	Longitudinal dos efeitos adversos do tratamento de toxoplasmose congênita
Coravasier et al. 2004	Sulfadiazina	Cápsulas de 25 mg e 125 mg	Comprimido comercial	Cápsulas para dispersão em água (mistura preparada no momento da administração)	Longitudinal do tratamento de toxoplasmose congênita

Tabela 1. Instrumento elaborado para a execução da fase de leitura analítica dos documentos selecionados.

	Pirimetamina	Cápsulas de 1,25 mg e 6,25 mg	Comprimido comercial	Cápsulas para dispersão em água (mistura preparada no momento da administração)	Longitudinal do tratamento de toxoplasmose congênita
Costa et al. 2020	Sulfadiazina	100 mg/mL	Comprimido comercial	Xarope simples + Metilcelulose e Sorbitol 70%	Estabilidade físico-química e microbiológica
Dias et al. 2021	Sulfadiazina	100 mg/mL	Pó bruto	Agente espessante, edulcorantes, conservante, solvente e co-solvente	Estabilidade físico-química e microbiológica
Engle et al. 2016	Pirimetamina	2 mg/mL	Comprimido comercial	Xarope simples + Metilcelulose 1%	Padronização hospitalar
	Sulfadiazina	100 mg/mL	Comprimido comercial	Suspensão com Ora-Plus e Ora-Sweet	Padronização hospitalar
Ferreira et al. 2015	Sulfadiazina	100 mg/mL	Pó bruto	SyrSpend® SF PH4	Estabilidade
Hogdson et al. 2017	Pirimetamina	2 mg/ml	Pó bruto	Suspensão oral não especificada	Eficácia no tratamento de toxoplasmose cerebral a partir de suspensão de pirimetamina
Mcauly et al. 1994	Pirimetamina	2 mg/mL	Pó bruto	Suspensão oral em açúcar	Longitudinal do tratamento de toxoplasmose congênita

Tabela 1. Continuação.

	Sulfadiazina	100 mg/mL	Pó bruto	Suspensão oral em açúcar	Longitudinal do tratamento de toxoplasmose congênita
Nahata et al. 1997	Pirimetamina	2 mg/mL	Comprimido comercial	Xarope simples + metilcelulose 1% (1:1)	Estabilidade
Pathmanathan et al. 2004	Sulfadiazina	200 mg/mL	Comprimido comercial e pó bruto	Água estéril para irrigação	Estabilidade
Zamberlan et al. 2021	Pirimetamina	2 mg/mL	Comprimido comercial (Daparin 25 mg)	Água com espessante, edulcorante e conservante	Estabilidade qualitativa

Tabela 1. Continuação;

O estudo realizado por Mcauly et al. 1994, faz parte do experimento “The Chicago Collaborative Treatment Trial” que determinou a eficiência do tratamento de toxoplasmose congênita com sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico usada até hoje. Portanto, este artigo faz referência a outros textos do mesmo estudo. Os estudos em questão não foram selecionados por não se enquadrar no critério de seleção: “conter os dados relativos às formas farmacêuticas de sulfadiazina e/ou pirimetamina”. Sendo assim, na fase de discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa esses artigos, apesar de não selecionados, foram levados em conta.

5.4 ANÁLISE CRÍTICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Para a análise crítica Souza et al. (2010) propõem agrupar os textos selecionados em níveis. Na Tabela 2 são apresentadas as classificações de cada um dos textos.

Foram identificados textos nos níveis 2 e 4 (Gráfico 1). O nível 2 refere-se a evidências obtidas em estudos individuais com delineamento experimental e o nível 4 refere-se a evidências de estudos descritivos (não-experimentais) ou com abordagem qualitativa.

Dentre os textos científicos de cunho experimental foram encontrados experimentos com humanos, nos quais os medicamentos pediátricos eram produzidos e administrados em ensaios com humanos, e experimentos laboratoriais, nos quais os medicamentos eram produzidos e avaliados quanto a parâmetros farmacotécnicos (Gráfico 2).

Os artigos selecionados são majoritariamente do nível dois (onde as evidências são obtidas em estudos individuais com delineamento experimental) e são estudos laboratoriais.

Referência	Tipo de estudo	Nível
Carellos et al. 2017	Com humanos	2
Coravasier et al. 2004	Com humanos	2
Costa et al. 2020	Laboratorial	2
Dias et al.	Laboratorial	2
Engle et al. 2016	Com humanos	4
Ferreira et al. 2015	Laboratorial	2
Hogdson et al. 2017	Com humanos	2
Mcauly et al. 1994	Com humanos	2
Nahata et al.1997	Laboratorial	2
Pathmannathan et al. 2004	Laboratorial	2
Zamberlan et al. 2021	Laboratorial	2

Tabela 2. Classificação dos textos pelo tipo de estudo.

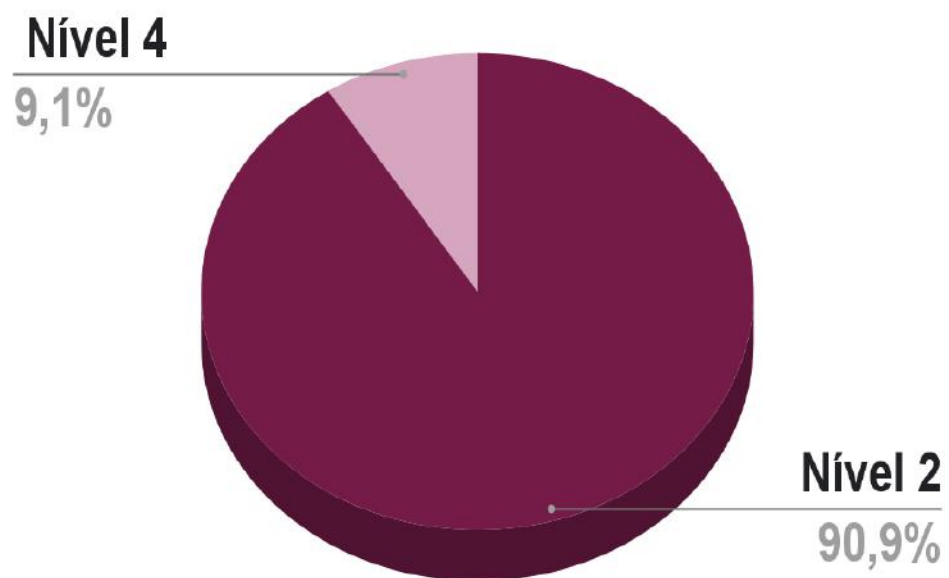


Gráfico 1. Proporção da classificação dos textos estudados por nível.

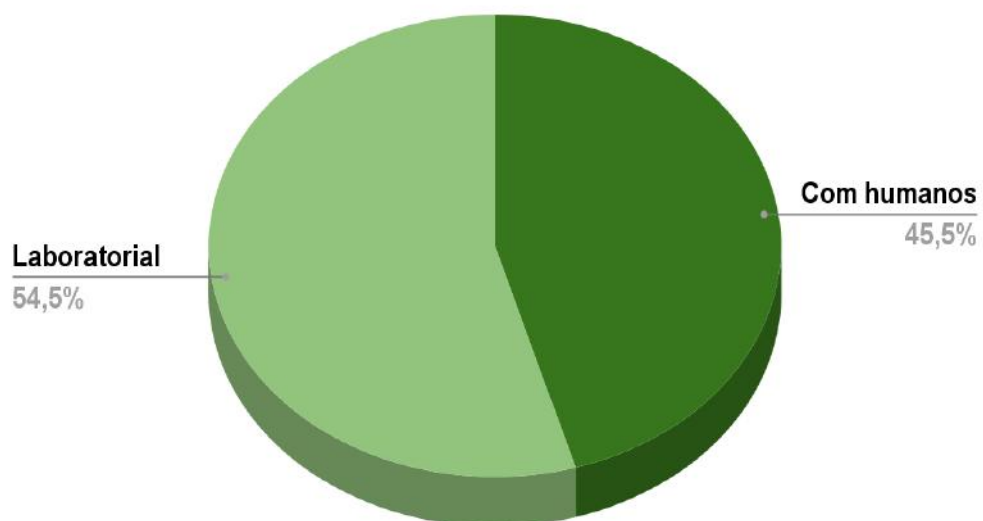


Gráfico 2. Proporção dos textos sobre ensaios com humanos e laboratoriais que foram estudados.

5.5 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Os estudos selecionados apresentaram informações satisfatórias para discutir a problemática no que se refere aos tipos de formas farmacêuticas para a administração de pirimetamina e sulfadiazina.

A abordagem desta revisão integrativa se limitou apenas a trazer dados farmacotécnicos sobre o tratamento em questão, temática na qual há falta de descrições na literatura. Porém sabe-se que tal prática, a administração de formas farmacêuticas pediátricas para toxoplasmose congênita, é habitual, principalmente, em hospitais, farmácias magistrais e/ou órgãos públicos. Isto é notável pela existência de artigos e documentos que descrevem a posologia e não o medicamento em si.

Síven e colaboradores (2016) discutem um pouco este fato, abordando o âmbito hospitalar. A falta de formas farmacêuticas pediátricas se estende a diversos outros medicamentos, o que torna ainda mais problemático os tratamentos de lactantes, bebês e crianças. Argumenta-se que existe muito conhecimento nos meios hospitalares porém poucas informações publicadas e é dito que a falta de instalações analíticas nas farmácias hospitalares pode ser um motivo que justifique essa carência (Síven et al., 2016).

Portanto, um grande limitante desta revisão é a impossibilidade de acessar os conhecimentos e textos locais, usados na prática farmacêutica, além do baixo alcance no que tange a “literatura cinzenta” como monografias, dissertações, teses e resumos de congresso.

Vale acentuar que a escolha pela forma farmacêutica a ser usada depende das instalações, tempo e experiência nas farmácias hospitalares. Além disso, cita que cada local possui uma preferência das preparações, por exemplo na Finlândia a preferência por pó e na Inglaterra as preparações líquidas são predominantes (Síven et al., 2016).

Através das abordagens de Síven e colaboradores (2016), pode-se concluir que: a experiência, a rotina e as condições para os preparos acabam sendo as razões que definem “qual a melhor forma farmacêutica pediátrica” e, em contrapartida, reiterando que há muitas falhas e lacunas para um tratamento padrão, assegurado e facilitado de pacientes pediátricos.

5.6 APRESENTAÇÃO DA REVISÃO INTEGRATIVA

Para fins organizacionais, os estudos foram divididos pelo tipo (estudos de estabilidade e estudos com humanos) e subdivididos de acordo com fármaco estudado (sulfadiazina e pirimetamina).

Vale salientar que a maior parte dos estudos (seis) usou o comprimido comercial como matéria-prima, quatro utilizaram pó bruto e um não especificou. Nos ensaios com humanos, 3 dos 5 estudos utilizaram suspensões, estas foram preparadas em bases de xaropes, simples, comerciais e sem açúcar. Nos ensaios de estabilidade, cinco estudos utilizaram suspensões em bases de xaropes e um em água estéril. Alternativamente, 2 dos 5 estudos em humanos, utilizaram o pó embalado para dispersar no momento da administração, estes não descrevem os excipientes utilizados.

5.6.1 ESTUDOS COM HUMANOS

Os estudos com humanos analisados, de forma geral, usam dados já previamente descritos das preparações/técnicas usadas. Os textos selecionados avaliaram eficiência, adesão, efeitos adversos e farmacocinética do tratamento. Na Tabela 3 são apresentados os resultados dos artigos selecionados.

Entretanto, ao mesmo tempo que analisa os efeitos farmacológicos da sulfadiazina e pirimetamina, também valida que o tratamento com esses medicamentos em nas formas usadas é eficaz.

Os resultados apresentados nos estudos com humanos relacionam-se e confirmam o cenário atual sobre o tratamento da toxoplasmose congênita. O estudo de Mcauley et al. 1994, uma ampla coorte realizada dos Estados Unidos, é de suma importância por ser um dos primeiros a tratar de forma global sobre a doença, mostrando principalmente que o tratamento com sulfadiazina (suspensão oral em xarope simples ou xarope de cereja; 100mg /mL) e pirimetamina (suspensão oral em 2% sugar; 2 mg/mL) por 1 ano garante qualidade de vida e diminuição ou inexistência dos efeitos da doença. O estudo ainda confirma que cerca de 70% das crianças que participaram de estudos e possuíam algum tipo de comprometimento (neurológico e oftalmológico) apresentaram desenvolvimento normal com o tratamento feito por 1 ano. Além de citar que a demora no diagnóstico e na terapia pareciam ser as causas dos danos irreversíveis causados pela doença.

O estudo de caso descrito por Hodgson et al. 2017 também avalia a eficácia do tratamento. O mesmo surgiu da demanda na época de se criar uma alternativa para substituir o uso de comprimidos comerciais de pirimetamina. Isso porque o monopólio na produção do medicamento causou altas no preço dificultando o acesso à eles. Então, a alternativa foi analisar se o tratamento com suspensão em Ora-Plus e Ora-Sweet a partir do pó a granel de pirimetamina seria eficaz. O estudo teve um resultado satisfatório, confirmando que as suspensões preparadas possuíam estabilidade armazenadas em temperatura ambiente (48 dias), mas que a sua validade aumentava quando em refrigeração (90 dias). Além disso, concluiu-se que a suspensão preparada a partir do pó granel usando técnicas descritas nas literaturas se mostrou eficaz no tratamento da toxoplasmose com acometimento cerebral em pacientes com AIDS. Confirmando que a pirimetamina em suspensão mantém sua atividade farmacológica, desde que preparada e armazenada com os padrões previamente estabelecidos.

Ainda, Corvaisier et al. 2004 usa uma alternativa facilitada que é a confecção de cápsulas (de pirimetamina e sulfadizina) com as concentrações usuais por peso, sendo necessário apenas dispersar o conteúdo das cápsulas em água no momento da administração. No estudo foram usados dois tipos de cápsulas: uma cápsula que continha a concentração para cada 1 kg do peso da criança e uma cápsula para cada 5kg, ou seja, a quantidade de cápsulas seria de acordo com o peso. A preparação é indicada a ser feita mediante o uso, o que é positivo por garantir a estabilidade mas pode ser negativo por não ser tão prático. Também, foram entregues aos pais 128 fichas para preenchimento com os horários das medicações e 121 foram preenchidos corretamente e devolvidos, sendo cerca de 94,5% de adesão ao estudo. O uso da forma farmacêutica sólida é uma alternativa para diminuir problemas de estabilidade e integridade do medicamento.

Carellós et al. 2004, assim como Corvaisier et al. 2004, mostra com seus estudos que o fornecimento do pó envasado na dosagem usual para cada administração e personalizado para cada paciente garante uma boa adesão ao tratamento, verificada de modo indireto por meio de entrevistas, sendo confirmado 73,1% de pacientes que aderiram. O Ensaio de Chicago, o qual utilizou a formulação descrita por McAuley et al. 1994, relata uma adesão de 94% para as formulações em

suspensão usando de forma alternada técnicas indiretas de avaliação da adesão e a medida de concentração de pirimetamina no sangue (Mcleod et al., 2006).

Mcauley et al. 1994 e Carello et al. 2004 observaram os efeitos adversos causados pelo tratamento. Ambos os estudos relatam pancitopenias com destaque à neutropenia, leve, moderada e severa. Os casos de neutropenia, foram associados à pirimetamina e foram revertidos por meio de tratamentos medicamentosos em ambos os estudos. Carellos et al. 2014, também relata casos de anemia macrocítica, quando as células vermelhas do sangue estão maiores que o normal. Neste estudo é observada uma correlação da anemia macrocítica e neutropenia severa com o peso da criança, indicando uma possível necessidade de atenção ao estado nutricional. Outro ponto de grande destaque, destes estudos, é o indicativo de necessidade de acompanhamento do paciente e, principalmente, que o uso do ácido fólico é indispensável em associação ao uso da pirimetamina.

Mcauley et al. 1994 e Coravasier et al. 2004 fazem estudos envolvendo a concentração plasmática dos medicamentos no sangue. Coravasier et al. 2004 realizou o estudo farmacocinético mais elaborado e o único envolvendo os dois medicamentos. Neste estudo se observou ampla variabilidade interindividual da concentração sérica de sulfadiazina e pirimetamina (sendo imprevisível mesmo quando a dose é padronizada para o peso corporal). Desta forma, mostrando grande necessidade de acompanhamento do paciente ao longo do tratamento por serem dependentes de muitas co-variáveis.

Já o texto Engels et al. 2016, mostra outra problemática que é a não padronização das dosagens usuais para o tratamento pediátrico, não só da toxoplasmose congênita, quando não se tem disponível no mercado formas farmacêuticas usuais para administração pediátrica possibilitando riscos ao paciente. O estudo indica a padronização de pirimetamina à 2mg/mL e sulfadiazina à 100mg/mL, dentre outros. Ainda no texto é citado como a falta de um guia causa insegurança nos farmacêuticos e profissionais da saúde, dado confirmado por uma pesquisa realizada com esses. A adesão foi por cerca de 48% dos farmacêuticos que participaram da pesquisa. As justificativas para esse baixo número foram, por exemplo: o volume ser difícil de administrar, uma concentração mais baixa era desejada pelo prescritor. Em contrapartida, foi confirmado que após a criação do padrão de concentração esses profissionais se sentiam mais confiantes (cerca de

70%) para a preparação e administração de tais suspensões. Mcauley et al. 1994 cita que em 1989 foi descontinuado a comercialização de suspensões de sulfadiazina ocasionando uma falta de familiaridade das farmácias com a produção deste medicamento, ainda em 2016 observa-se um cenário escasso na segurança para tais preparos por conta da falta de clareza nos procedimentos.

Relacionando esses estudos, chega-se ao seguinte ponto: quase três décadas depois do estudo Mcauley et al. 1994 ainda há desfalque em dados nas padronizações e negligência nos cuidados primários de diagnóstico e posteriormente de tratamento, Engle et al. 2016 confirma que essa ausência de padronização desnorteia os profissionais da saúde causando insegurança e podendo gerar riscos ao paciente e, por fim, Hodgson et al. 2017 reitera como as questões econômicas estão diretamente ligadas aos interesses acerca da acessibilidade ao tratamento da doença. Em contrapartida, uma alternativa plausível, segura e eficaz é a “padronização” do pó envasado em cápsulas ou envelopes para a solubilização em água no momento da administração. Essa alternativa, de já oferecer a dosagem pronta, tem muitos aspectos positivos: diminui os riscos de concentração errada, mantém a integridade do medicamento e garante maior adesão ao tratamento.

Referência	Tipo de estudo	Período (nº de pacientes)	Posologia ou concentração	Apresentação	Validade da preparação	Resultado
Carellós et al. 2017	Coorte prospectivo	Novembro de 2006 à maio de 2007 (171)	Sulfadiazina: 100mg/kg/dia , 2x ao dia; Pirimetamina: 1mg/kg/dia, diariamente nos primeiros seis meses e depois três vezes por semana. Ambos por 1 ano.	Pó envasado em cápsulas ou envelopes com concentração personalizada para mistura em água à cada medicação	Mistura preparada mediante a administração	A adesão foi de 73,1 %, o que mostra que a forma farmacêutica em pó envasado com a dosagem pronta apenas para mistura em água é uma boa alternativa.
Coravasier et al. 2004	Coorte prospectivo	Novembro de 1997 à março de 2001 (32)	Sulfadiazina: 25 mg/kg a cada 10 dias; Pirimetamina: 1,25 mg/kg de peso corporal a cada 10 dias. Ambos por 1 ano.	Pó envasado em cápsulas com concentração personalizada para mistura em água à cada medicação	Mistura preparada mediante a administração	Através do registro do dia e a hora exatos de cada administração em uma folha de dados (com as datas indicadas para a medicação), observou-se que das 128 fichas entregues aos pais 121 foram preenchidos corretamente e devolvidos (94,5%), o que mostra grande adesão ao tratamento.

Tabela 3. Resultados e dados dos estudos com humanos de suspensões de pirimetamina e sulfadiazina a partir de comprimidos no tratamento de toxoplasmose congênita.

Engle et al. 2016	Survey	Fevereiro de 2012 à dezembro de 2014 (-)	Pirimetamina: 2 mg/mL	Pirimetamina: xarope simples com metilculose 1%	91 dias em refrigeração (preferencial) ou temperatura ambiente	A adoção dos padrões se deu por 57% dos entrevistados. Mais de 60% dos farmacêuticos que responderam à pesquisa adotaram em algum grau os padrões de concentração em sua prática. Além disso, mais de 70% dos entrevistados acreditam que a iniciativa de padronização de líquidos orais compostos para pacientes pediátricos melhorou a segurança dos pacientes em Michigan.
			Sulfadiazina: 100 mg/mL	Sulfadiazina: suspensão com Ora-Plus e Ora-Sweet	60 dias em refrigeração (preferencial) ou temperatura ambiente	
Hogdson et al. 2017	Estudo randomizado e controlado	Junho de 2017 (1)	Dose de ataque de 200 mg de pirimetamina seguida de doses diárias de 75 mg cada 6 horas. Por 8 semanas.	Suspensão com Ora-Plus e Ora-Sweet armazenado em frasco âmbar	90 dias quando refrigerado (4,3°C–5,2°C) e 48 dias à temperatura ambiente (20°C–21,4°C)	O estudo mostrou eficácia no tratamento, confirmando que a pirimetamina em suspensão mantém sua atividade farmacológica, desde que preparada e armazenada com os padrões previamente estabelecidos.

Tabela 3. Continuação.

McAuly et al. 1994	Estudo randomizado e controlado	Dezembro de 1981 e maio de 1991 (44)	Pirimetamina: 2 mg/kg 2 dias e depois 1 mg/kg; Sulfadiazina 100 mg/kg. Durante 6 semanas e a continuação dependia do caso, podendo variar de 6 semanas a 1 ano.	Pirimetamina: suspensão oral em 2% de açúcar armazenado em frasco âmbar	7 dias (preparação à cada semana) em refrigeração	O experimento concluiu que o tratamento com pirimetamina e sulfadiazina com preparação em suspensão é capaz de evitar o desenvolvimento ou surgimento de danos, como os neurológicos e visuais. Mas que ainda era necessário mais estudos e desenvolver técnicas para facilitar a administração pediátrica. Este estudo também mostrou a segurança e viabilidade do tratamento, bem como a farmacocinética da pirimetamina (também mostrando segurança).
				Sulfadiazina: suspensão oral em xarope simples ou xarope de cereja armazenado em frasco âmbar		

Tabela 3. Continuação.

5.6.2 ESTUDOS LABORATORIAIS

Já os estudos de estabilidade visavam, de forma geral, analisar o comportamento de suspensões preparadas a partir de comprimidos comerciais ou do pó bruto de pirimetamina e sulfadiazina no tratamento da toxoplasmose congênita. Essa demanda surge por conta da necessidade das preparações farmacotécnicas para o uso pediátrico.

A Tabela 4 apresenta os resultados, o veículo usado e o resultado dos estudos analisados que analisam a estabilidade de preparações de suspensões a partir de comprimidos de sulfadiazina.

Através dos resultados obtidos é possível verificar que o comportamento da sulfadiazina em suspensões quando o veículo é xarope, sorbitol ou água (com adição de espessante, edulcorante, conservante e co-solvente) é satisfatório e de preparação facilitada. No estudo feito por Pathmannathan et al. 2004 o veículo usado foi apenas água. Neste estudo o resultado não foi satisfatório já que a integridade da suspensão não se manteve apresentando, principalmente, perda de funcionalidade por conta da redução do percentual de sulfadiazina.

Em comparativo com o estudo de Costa et al. 2020 e Dias et. al 2021 , as duas suspensões se mostraram estáveis pelo mesmo período, mas a suspensão em xarope (Costa et al. 2020) se mostrou mais interessante e benéfica pela não necessidade de refrigeração. Enquanto que a suspensão de água e adjuvantes (xarope dietético) se mostrou estável apenas em refrigeração.

Já em relação aos estudos feitos para verificar a estabilidade da suspensão de pirimetamina a partir de comprimidos comerciais ou o pó bruto, as informações são apresentadas na Tabela 5.

Assim como observado nos estudos de estabilidade das suspensões de sulfadiazina, as suspensões de pirimetamina em veículo xarope e água com adjuvantes se mostraram estáveis, Nahata et al. 1997 confirma. Sendo, de acordo com os textos estudados, usar o xarope como veículo é a melhor forma de preparo dessas suspensões.

A suspensão usada por Ferreira et al. 2015 e Nahata et al. 1997 se mostraram com um período de 3 meses de estabilidade. Porém a Ferreira et al. 2015 usa um veículo comercial, pré-preparado, enquanto, Nahata et al. 1997 usa uma preparação

completamente magistral. Já Zamberlan et. al 2021 usa uma formulação mais excipientes e não há grande vantagens em comparação com os demais.

Um ponto observado em quase todos os estudos, tanto da sulfadiazina quanto da pirimetamina, é que as suspensões foram armazenadas em vidro âmbar. Esse dado é importante já que a embalagem é um fator determinante para a preservação da suspensão. É importante também a identificação dessas embalagens, para evitar consumo ou descarte inapropriado. Além de que o local de armazenamento também é um fator determinante, já que quanto mais baixa a temperatura maior a integridade da preparação.

A concentração correta do fármaco é importante para garantir os fins farmacológicos do tratamento e por isso é de suma importância que esteja correta. Nesses estudos foram usadas balanças, outros equipamentos auxiliares e os cálculos feitos por profissionais qualificados, fato importante a se destacar pois em uma preparação caseira pode não ocorrer da maneira adequada. Além disso, os equipamentos higienizados e local apropriado são de suma importância para garantir que a suspensão não seja infectada ou até mesmo que o medicamento seja o fator infectante.

Os estudos apresentados analisaram as amostras por no máximo 91 dias, evidenciando que o foco seria uma formulação magistral.

Referência	Veículo	Recipiente de armazenamento	Temperatura de armazenamento	Tempo da amostra	Características analisadas	Resultado
Costa et al. 2020	Xarope simples + Metilcelulose e Sorbitol 70%	Não especificado	5 e 25 °C	0, 7 14 e 30 dias	Concentração, parência, pH, tamanho de partícula, viscosidade e aspectos microbiológicos	A suspensão de Xarope simples + Metilcelulose se mostrou mais estável do que a suspensão de sorbitol. Mostrando que a suspensão se mostrou estável por 14 dias se armazenada em temperatura ambiente e em condições de higiene adequadas.
Dias et al. 2021	Agente espessante, edulcorantes, conservante, solvente e co-solvente	Não especificado	5°C ± 3 °C	0, 7 e 14 dias	Concentração, parência, pH, tamanho de partícula, viscosidade e aspectos microbiológicos	Os resultados mostraram que a suspensão ficou estável por 14 dias em refrigeração, sem apresentar contaminação microbiológica.
Pathmannathan et al. 2004	Água estéril para irrigação	Vidro âmbar	4 e 23 °C	0, 1, 3, 7 e 14 dias	Odor, pH	A suspensão preparada a partir do pó manteve-se estável durante 3 dias armazenada a 4°C. Houve alteração significativa de pH. Foi observada mudança detectável no odor para as suspensões armazenadas a 23°C. Outras formulações perderam mais de 10% da concentração inicial de sulfadiazina em 2 dias.

Tabela 4. Resultados dos estudos de estabilidade de suspensões de sulfadiazina a partir de comprimidos.

Referência	Veículo	Recipiente de armazenamento	Temperatura de armazenamento	Tempo da amostra	Características analisadas	Resultado
Ferreira et al. 2015	SyrSpend® SF PH4	Não especificado	2 ± 8 °C e 20 ± 25 °C	0, 7, 14, 30, 60 e 90 dias	Percentual de recuperação e estabilidade	O estudo confirmou que dentro de um período de 90 dias após a preparação quando armazenado em refrigeração controlada e em temperatura ambiente controlada.
Nahata et al. 1997	Xarope simples + metilcelulose 1% (1:1)	Plástico âmbar e vidro âmbar	4 e 25 °C	0, 7, 14, 28, 42, 56, 70 e 91 dias	pH, viscosidade, tamanho da partícula e morfologia	A pirimetamina permaneceu estável durante o período de estudo de 3 meses sob todas as condições (embalagem e temperatura). A 4°C, as concentrações de pirimetamina permaneceram acima de 96% da concentração inicial; a 25°C, as concentrações de pirimetamina permaneceram acima de 91%. Não foram observadas alterações substanciais no pH.
Zamberlan et al. 2021	Agente espessante, edulcorantes, conservante, solvente e co-solvente	Vidro âmbar	4 °C	0, 7, 14 e 30 dias	Concentração, aparência, pH, tamanho de partícula, viscosidade e aspectos microbiológicos	Os resultados mostraram que a suspensão ficou estável por 30 dias em vidro âmbar à 4°C. O aspecto, pH, viscosidade, morfologia da partícula não apresentaram alterações significativas.

Tabela 5. Resultados dos estudos de estabilidade de suspensões de pirimetamina a partir de comprimido

6. CONCLUSÃO

O presente trabalho trouxe à luz algumas questões que implicam diretamente na ampliação dos conhecimentos acerca do assunto. Isso porque, desde o início da pesquisa bibliográfica, o número de artigos e estudos encontrados que especificaram ou descreveram a forma farmacêutica se mostrou escasso e com muitas lacunas, levando em conta a grande relevância e presença que a doença possui na saúde mundial. A maior parte dos estudos com humanos relata a posologia, mas falha em identificar ou descrever a forma farmacêutica utilizada no tratamento.

No que tange os estudos com humanos, esta revisão permite concluir que há um grande viés, considerando que a maior parte dos estudos clínicos no tema não descrevem a formulação farmacêutica utilizada. Considerando os estudos selecionados, foi possível concluir que o tratamento é eficaz, e que há uma adesão de pelo menos 70% dos pacientes ao tratamento, tanto para a forma líquida quanto para o pó para a suspensão. Eventos adversos hematológicos reversíveis são observados tanto para a administração da forma líquida quanto do pó para suspensão, indicando a necessidade de acompanhamentos dos pacientes e de intervenção medicamentosa quando pertinente. Os estudos de farmacocinética, para as formulações líquidas e/ou pediátricas, focam principalmente na pirimetamina e os resultados indicam grande variabilidade interindividual mostrando a importância do acompanhamento da concentração plasmática do ativo.

Foi possível concluir, ao analisar os estudos laboratoriais, que o xarope é um veículo que garante estabilidade satisfatória para pirimetamina e sulfadiazina por 90 dias. Os estudos de estabilidade confirmam que as suspensões desses medicamentos são estáveis e a dose é mantida. Isto indica viabilidade para a produção magistral das formas líquidas. O uso desta forma farmacêutica previne possíveis erros de dosagem, diminuição da integridade do medicamento, possíveis contaminações cruzadas no ambiente doméstico e má adesão ao tratamento.

Outro ponto de grande destaque observado nos estudos é que poucos estudos mostram a forma do medicamento em pó com as dosagens específicas para solubilização em água no momento da administração. Essa alternativa mostra-se de grande relevância para solucionar algumas problemáticas já citadas, como erro da dosagem e interferência na integridade do medicamento. Além de mostrar uma boa adesão ao tratamento.

Diante dos dados apresentados conclui-se que a grande questão é: a doença é mundialmente conhecida, amplamente difundida, é diagnosticável, possui tratamento eficaz, os estudos mostram que as suspensões de xarope (principalmente) são usuais e mesmo após quase 60 décadas ainda não se tem um protocolo de forma farmacêutica apropriada para a administração pediátrica no Brasil.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMENDOEIRA, M. R.; COURA, M. R. R. **Uma breve revisão sobre toxoplasmose na gestação**. Scientia Medica (Porto Alegre), volume 20, número 1, p 113-119, 2010.

ALVARENGA, F. R.; CÂNDIDA, L.; BORGES, J. R.; SOUSA, T. K.; CALVÃO, A. C. R. Protocolo de toxoplasmose congênita. São Paulo, Prefeitura de Aparecida, 2022.

BARBOSA, H.S., MUNO, R.M., and MOURA, M.A. **O Ciclo Evolutivo**. In: SOUZA, W., and BELFORT JR., R., comp. Toxoplasmose & Toxoplasma gondii. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, p 33- 45, 2014.

BICHARA, C.C., ANDRADE, G.M.Q., and LAGO, E.G. **Toxoplasmose Congênita**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, pp. 137-155, 2014.

BRASIL. **Lei nº 14.154 de 26 de maio de 2021**. Dispõe sobre: “Altera a Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990 (Estatuto da Criança e do Adolescente), para aperfeiçoar o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), por meio do estabelecimento de rol mínimo de doenças a serem rastreadas pelo teste do pezinho; e dá outras providências”. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2021/lei/L14154.htm#art> 2 Acesso em: 14/06/2022.

CARRELOS, E. V. M.; ANDRADE, J. Q.; ROMANELLI, M. C.; TIBÚREIO, J. D.; JANUÁRIO, J. N.; SANTOS, V. D. V. V.; FIGUEIREDO, R. M.; ANDRADE, G. M. Q.. **High Frequency of Bone Marrow Depression During Congenital Toxoplasmosis Therapy in a Cohort of Children Identified By Neonatal Screening in Minas**

Gerais, Brazil. Minas Gerais, The Pediatric Infectious Disease Journal Publish Ahead of Print, 2017.

CARVALHO, A. L.; ECCO, C. T. Z.; MAGALHÃES, C. B.; QUADROS, C. M. B.; AZEVEDO, M.; LEMOS, N. A. **Protocolo elaborado pelo Grupo de Estudos em Toxoplasmose da Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul**. Rio Grande do Sul, 2021.

CARVALHO, M. C. N.; FARHAT, C. K. **Toxoplasmose adquirida**. *Jornal de Pediatria* - Vol. 75, Supl.1, 1999.

CRISTO, A. K.; BRITTO, C.; FERNANDES, O. **Diagnóstico molecular da toxoplasmose: revisão**. Rio de Janeiro, *Medicina Laboratorial*, 2005.

CORVASIER, S.; CHARPIAT, B.; MOUNIER, C.; WALLON, M.; LÉBOUCHER, G.; KURDI, M.A.; CHAULET, J.F.; PEYRON, F.. **Population Pharmacokinetics of Pyrimethamine and Sulfadoxine in Children Treated for Congenital Toxoplasmosis**. *American Society for Microbiology*, p. 3794–3800, 2004.

COSTA, T. L.; SILVA, M. G.; RODRIGUES, I. M. X.; BARBARESCO, A. A.; AVELINO, M. M.; CASTRO, A. M. **Diagnóstico Clínico e Laboratorial da Toxoplasmose**. *NewLab*, edição 85, 2007.

COSTA, B. S. R.; NASCIMENTO, L. P.; AMORIM, M. V. P.; GOMES, A. P. B.; VERISSIMO, L. M.. **Stability of extemporaneous sulfadiazine oral suspensions from commercially available tablets for treatment of congenital toxoplasmosis**. *Natal, Tropical Medicine and International Health*, p 364-372, 2019.

DIAS, M. S.; ZAMBERLAN, A. M.; LOURENÇO, R. L.; NEIS, J. S.; FERREIRA, L. M.; ADMS, A. I. H.. **Suspensão oral de sulfadiazina para uso pediátrico: desenvolvimento de estudo preliminar de estabilidade**. Santa Maria, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Santa Maria, 2021.

ENGELS, M. J.; CIARKOWSKI, S. L.; ROOD, J.; WANG, B.; WAGENKNECHT, L. D.; DICKINSON, C. J.; STEVENSON, J. G. **Standardization of compounded oral liquids for pediatric patients in Michigan.** American Society of Health-System Pharmacists, v 73, 2016.

FARMOQUÍMICA S/A. **Bula do Paciente DARAPRIM®.** Rio de Janeiro, 2018.

FERREIRA, A. I.; MATTOS, C. C. B.; FREDERICO, F. B.; JUNIOR, G. C. A.; MEIRA, C. S.; CHIOCCOLA, V. L.; MATTOS, L. C. **Coriorretinite toxoplásmica e sistêmicas hist-sanguíneas Abo e Duffy.** Santa Catarina, Revista Saúde, p 44, 2010.

FERREIRA, A. O.; POLONINI, H. O.; SILVA, S. L.; BRANDÃO, P. M. A. F.; RAPOSO, NADIA, R. B. R. **Feasibility of amlodipine besylate, chloroquine phosphate, dapson, phenytoin, pyridoxine hydrochloride, sulfadiazine, sulfasalazine, tetracycline hydrochloride, trimethoprim and zonisamide in SyrSpend® SF PH4 oral suspension.** Minas gerais, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2015.

FERREIRA, L. M.; ZAMBERLAN, A. M.; DIAS, M. S.; ADAMS, A. I. H. **Validação de método analítico indicativo de estabilidade para quantificação de pirimetamina em suspensões pediátricas obtidas por derivação farmacêutica.** Santa Maria, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Santa Maria, 2021.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa.** São Paulo, Editora Atlas S.A., 3ª edição, 1991.

HODGSON, H. A.; SIM, T.; GONZALEZ, H.; AZIZ, M.; RHEE, Y.; LWEIS, P. O.; JHOBALIA, N.; SHEILDS, B; WANG, S. **Successful Treatment of Cerebral Toxoplasmosis Using Pyrimethamine Oral Solution Compounded From Inexpensive Bulk Powder.** Oxford, IDSA, 2021.

LABORATÓRIO CATARINENSE. **Bula Suladrin®**. 2005.

LEVI, G.C. **Quadro Clínico em Pacientes Imunocompetentes**. In: SOUZA, W., and BELFORT JR., R., comp. *Toxoplasmose & Toxoplasma gondii*. Rio de Janeiro, Editora Fiocruz, 2014, pp. 157- 162, 2002.

MCAULEY, J.; BOYER, K. M.; PATEL, D.; METS, M.; SWISHER, C.; ROIZEN, N.; WOLTERS, C.; STEIN, L.; SCHEY, W.; REMINGTON, J.; MEIER, P.; JONHSON, D.; HEYDEMAN, P.; HOLFELS, E.; WITHERS, S.; MACK, D.; BROWN, C.; PATTON, D.; MCLEOD, R.. **Early and Longitudinal Evaluations of Treated Infants and Children and Untreated Historical Patients with Congenital Toxoplasmosis: The Chicago Collaborative Treatment Trial**. The University of Chicago, p 38-72, 1994.

MCLOED, R; MACK, D, G; BOYER, K. METS, , M; ROIZEN, N; SWISHER, C PATEL, E. **Phenotypes and functions of lymphocytes in congenital toxoplasmosis**. J Lab Clin Med 1990.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Atenção à Saúde do Recém-Nascido, Guia para os Profissionais de Saúde**. Brasília, vol 2, 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico**. Brasília, vol 50, 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico: Doenças tropicais negligenciadas**. Brasília, vol 50, 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo de notificação e investigação: Toxoplasmose gestacional e congênita**. Brasília, Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**. Brasília, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, 2022.

MONTOYA, J. G.; LIESNFELD, O. **Toxoplasmosis**. The Lancet, 2004.

MOURA, M. A.; AMENDOEIRA, M. R. & BARBOSA, H. S. **Primary culture of intestinal epithelial cells as a potential model for Toxoplasma gondii enteric cycle studies**. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, p 862-864, 2009.

MORI, F. M. R; BREGANÓ, R. M; CAPOBIANGO, J. D.; INOUE, I. T.; REICHE, E. M. V.; MORIMOTO, H. K.; CASELLA, A. M. B.; BITTENCOURT, L. H. F. B.; FREIRE, R. L.; NAVARRO, I, T.; **Programas de controle da toxoplasmose congênita**. Revista Associação Médica Brasileira, 2011. NAHATA, M. C.; MOROSCO, R. S.; HIPPLE, T. F.. **Stability of pyrimethamine in a liquid dosage formulation stored for three months**. American Society of Health-System Pharmacists, p 2713-2716, 1997

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Parasitosis: protozoosis – Toxoplasmosis**. Washington, vol 3, 2003.

REMYINGTON, J. S.; THULLIEZ, P.; MONTOYA, J. G. **Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis**. Journal of Clinical Microbiology, v. 42, n. 3, p. 941-945. 2004.

PATHMANATHAN, U.; HALGRAIN, D; CHIADMI, F; SCHLATTER, JOEL; VERMERIE, N. **Stability of sulfadiazine oral liquids prepared from tablets and powder**. France, Pharmacy Department, University Hospital of Jean Verdier, 2004.

SÍVEN, M.; KOVANEN, S.; SIIROLA, O.; HEPOJOKI, S.; ISOKIRMO, S.; LAIHANEN, N.; ERANEN, T.; PELLINEN, J.; JUPPO, A. M.. **Challenge of paediatric compounding to solid dosage forms sachets and hard capsules – Finnish perspective**. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Toxoplasmose congênita**. Departamento Científico de Neonatologia, 2021.

SOUZA, W., BELFORT JR., R. **Toxoplasmose & Toxoplasma gondii**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D; CARVALHO, R.. **Revisão integrativa: o que é e como fazer**. Estein, 2010.

ZAMBERLAN, A. M.; FERREIRA, L. M.; DIAS, M. S.; ADAMS, A. I. H. **Desenvolvimento e estudo de estabilidade físico-química de suspensão oral de pirimetamina para uso pediátrico**. Santa Maria, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Santa Maria, 2021.