



QUALIS
A2



**ESPIRAMICINA VERSUS TERAPIA TRÍPLICE (PIRIMETAMINA,
SULFADIAZINA E ÁCIDO FOLÍNICO) NA TOXOPLASMOSE
GESTACIONAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA¹**

**SPIRAMYCIN VERSUS TRIPLE THERAPY (PYRIMETHAMINE,
SULFADIAZINE AND FOLINIC ACID) IN GESTATIONAL
TOXOPLASMOSIS: A SYSTEMATIC REVIEW**

Heitor Enéias CORDEIRO

Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos (UNITPAC)

E-mail: heitorec@hotmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0009-0004-1480-3143>

Tanmyla Figuerêdo dos SANTOS

Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos (UNITPAC)

E-mail: tanmyla@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0009-0000-9359-8846>

Guilherme Alves Fernandes da CUNHA

Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT)

E-mail: guilherme.cunh@ufnt.edu.br

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6324-0592>

Layanne Hellen da Cruz BRANDÃO

Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos (UNITPAC)

E-mail: layannecruz@yahoo.com.br

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4545-9523>

RESUMO

A toxoplasmose gestacional representa importante problema de saúde pública devido ao risco de transmissão vertical e às possíveis complicações fetais. Este estudo teve como objetivo comparar a eficácia e a segurança da espiamicina em relação à terapia combinada com pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico na prevenção da transmissão vertical e nos desfechos materno-fetais. Trata-se de uma revisão sistemática conduzida conforme as recomendações do protocolo PRISMA, com busca nas bases PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, Cochrane Library, LILACS e SciELO, sem restrição de idioma ou período. Foram incluídos estudos observacionais e ensaios clínicos envolvendo gestantes com toxoplasmose aguda, resultando em sete estudos para análise qualitativa. Observou-se que as taxas de transmissão vertical

¹ COMO CITAR: (ABNT): CORDEIRO, H. E.; SANTOS, T. F.; CUNHA, G. A. F.; BRANDÃO, L. H. C. Espiramicina Versus Terapia Tríplice (Pirimetamina, Sulfadiazina e Ácido Folínico) na Toxoplasmose Gestacional: Uma Revisão Sistemática. **JNT Facit Business and Technology Journal**. Qualis A2. ISSN: 2526-4281, Mês de Junho de 2026 - Ed. 75. VOL. 01. Págs. 382-399. Disponível: <http://revistas.faculdefacit.edu.br>. Acesso em: __/__/__.

variaram entre os estudos e aumentaram progressivamente conforme a idade gestacional, atingindo valores mais elevados no terceiro trimestre. O tratamento pré-natal esteve associado à redução da gravidade neonatal, com maior proporção de recém-nascidos assintomáticos quando a intervenção foi iniciada precocemente. Não foi observada superioridade estatisticamente consistente entre espiramicina e terapia combinada na prevenção de desfechos neonatais, embora a terapia combinada permaneça indicada nos casos de infecção fetal confirmada ou fortemente suspeita. Em relação à segurança, a espiramicina apresentou perfil geralmente favorável, embora efeitos neurológicos leves tenham sido relatados; a terapia combinada esteve mais associada a eventos hematológicos. Conclui-se que o momento de início do tratamento pode exercer impacto determinante nos desfechos materno-fetais, reforçando a importância do rastreamento pré-natal, do diagnóstico precoce e da estratégia terapêutica sequencial.

Palavras-chave: Toxoplasmose gestacional. Toxoplasmose congênita. Espiramicina. Terapia tríplice. Transmissão vertical.

ABSTRACT

Gestational toxoplasmosis is an important public health problem due to the risk of vertical transmission and possible fetal complications. This study aimed to compare the efficacy and safety of spiramycin with combined therapy consisting of pyrimethamine, sulfadiazine, and folinic acid in preventing vertical transmission and improving maternal-fetal outcomes. This systematic review was conducted according to PRISMA recommendations, with searches in PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, Cochrane Library, LILACS, and SciELO, without language or publication date restrictions. Observational studies and clinical trials involving pregnant women with acute toxoplasmosis were included, resulting in seven studies for qualitative analysis. Vertical transmission rates varied across studies and increased progressively according to gestational age, reaching the highest values in the third trimester. Prenatal treatment was associated with reduced neonatal severity, especially when initiated early. No consistent statistical superiority was observed between spiramycin and combined therapy regarding neonatal outcomes; however, combined therapy remains indicated in cases of confirmed or strongly suspected fetal infection. Regarding safety, spiramycin showed a generally favorable profile, although mild neurological adverse effects were reported, while combined therapy was more frequently associated with hematological events. These findings suggest that

treatment timing may play a decisive role in maternal-fetal outcomes, reinforcing the importance of prenatal screening, early diagnosis, and sequential therapeutic strategies.

Keywords: Gestational toxoplasmosis. Congenital toxoplasmosis. Spiramycin. Triple therapy. Vertical transmission.

INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma zoonose de distribuição mundial causada pelo protozoário intracelular obrigatório *Toxoplasma gondii*, sendo considerada uma relevante questão de saúde pública devido à sua elevada prevalência e ao potencial de complicações em populações vulneráveis. A infecção humana ocorre principalmente pela ingestão de oocistos eliminados por felinos e presentes em água, solo ou alimentos contaminados, bem como pelo consumo de carnes cruas ou mal cozidas contendo cistos teciduais. Embora a maioria dos indivíduos imunocompetentes apresente infecção assintomática ou oligossintomática, a ocorrência de infecção primária durante a gestação assume relevância especial pela possibilidade de transmissão transplacentária ao conceito (Almeida; Campos; Castro, 2025).

No contexto obstétrico, a toxoplasmose apresenta comportamento clínico peculiar. A probabilidade de transmissão vertical aumenta progressivamente conforme a idade gestacional no momento da infecção materna, ao passo que a gravidade das manifestações fetais tende a ser maior quando a infecção ocorre nos períodos mais precoces da gestação. Essa relação inversa entre transmissibilidade e gravidade torna o manejo da doença particularmente complexo, pois exige equilíbrio entre vigilância diagnóstica, aconselhamento materno, avaliação fetal e definição terapêutica oportuna (Bonetti et al, 2025).

As manifestações da toxoplasmose congênita podem variar desde formas assintomáticas ao nascimento até quadros graves associados a aborto espontâneo, óbito fetal, prematuridade, restrição de crescimento intrauterino, hidrocefalia, calcificações intracranianas, coriorretinite e sequelas neurológicas ou visuais tardios. A ausência de manifestações clínicas no período neonatal não exclui a infecção congênita, pois parte das crianças infectadas pode desenvolver alterações oftalmológicas ou neurológicas durante o seguimento. Por esse motivo, o diagnóstico e o acompanhamento longitudinal dos recém-nascidos expostos são componentes fundamentais da linha de cuidado (Losa et al, 2024).

O diagnóstico da toxoplasmose gestacional baseia-se predominantemente em métodos sorológicos, com detecção de anticorpos IgM e IgG específicos e avaliação da avididade de IgG. A soroconversão durante a gestação é considerada forte evidência de infecção recente, enquanto a baixa avididade de IgG auxilia na identificação de infecção provavelmente adquirida nos meses anteriores. Entretanto, a persistência prolongada do IgM e a variabilidade entre métodos laboratoriais podem dificultar a interpretação dos resultados, especialmente quando a gestante é avaliada tardiamente ou quando não há sorologia prévia documentada (Diesel *et al*, 2019).

As estratégias terapêuticas variam conforme a presença ou não de evidências de acometimento fetal. A espiramicina, antibiótico da classe dos macrolídeos, é amplamente utilizada quando há infecção materna sem confirmação de infecção fetal, por apresentar capacidade de concentração placentária e potencial efeito na redução da transmissão transplacentária. Por outro lado, quando há confirmação fetal, geralmente por PCR positiva no líquido amniótico, ou forte suspeita de acometimento do conceito, recomenda-se a terapia combinada com pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico, pela maior ação antiparasitária direta no compartimento fetal (Prasil *et al*, 2023).

Apesar da existência dessas abordagens terapêuticas, persistem incertezas sobre a efetividade comparativa entre espiramicina e terapia combinada na prevenção da transmissão vertical e na redução de manifestações neonatais. Parte dessa incerteza decorre da escassez de ensaios clínicos randomizados, da predominância de estudos observacionais e da heterogeneidade dos protocolos diagnósticos e terapêuticos adotados em diferentes países. Assim, uma revisão sistemática das evidências disponíveis é necessária para organizar os achados, identificar lacunas e oferecer subsídios para o cuidado pré-natal baseado em evidências (Guarch-Ibáñez *et al*, 2024).

Diante disso, o presente estudo teve como objetivo avaliar, por meio de uma revisão sistemática, a eficácia e a segurança da espiramicina em comparação à terapia combinada com pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico nos desfechos materno-fetais relacionados à toxoplasmose gestacional, com ênfase na transmissão vertical, manifestações neonatais, eventos adversos e impacto do momento de início do tratamento.

TOXOPLASMOSE GESTACIONAL E TRANSMISSÃO VERTICAL

A transmissão vertical do *Toxoplasma gondii* pode ocorrer quando a infecção materna primária é seguida pela passagem do parasita através da placenta. Esse

processo depende de múltiplos fatores, incluindo idade gestacional, tempo decorrido até o início do tratamento, carga parasitária, resposta imune materna e características genotípicas do agente. Em termos clínicos, a idade gestacional no momento da infecção é um dos determinantes mais importantes do risco fetal, pois a placenta se torna progressivamente mais permissiva à transmissão conforme a gestação avança (Bonetti *et al*, 2025).

Em contrapartida, quando a infecção ocorre no primeiro trimestre, a frequência de transmissão tende a ser menor, mas os casos transmitidos podem apresentar maior gravidade, incluindo perdas gestacionais e lesões neurológicas estruturais. No terceiro trimestre, a transmissão é mais frequente, mas os recém-nascidos podem ser assintomáticos ao nascimento, o que exige seguimento clínico e laboratorial prolongado. Essa dinâmica evidencia que a toxoplasmose gestacional não pode ser avaliada apenas pela presença de sintomas ao nascimento, mas deve considerar o risco de manifestações tardias, sobretudo oculares (Barrios *et al*, 2016; Losa *et al*, 2024).

A literatura também tem destacado a importância da infecção periconcepcional, definida em alguns estudos como aquela ocorrida nas semanas que antecedem ou sucedem a concepção. Embora tradicionalmente menos valorizado nos protocolos de rastreamento, esse período pode representar uma janela de risco para transmissão congênita. A identificação desse grupo reforça a necessidade de interpretação cuidadosa da avidéz de IgG, da história sorológica e do acompanhamento gestacional precoce (Rohilla *et al*, 2025).

DIAGNÓSTICO E RASTREAMENTO NO PRÉ-NATAL

O rastreamento sorológico durante o pré-natal tem papel central na prevenção secundária da toxoplasmose congênita. A identificação de gestantes suscetíveis permite orientação profilática, enquanto a detecção de infecção recente possibilita início rápido da terapia e avaliação fetal direcionada. Em locais com programas estruturados de triagem, observa-se maior capacidade de detectar infecções subclínicas e reduzir a proporção de casos graves ao nascimento (Diesel *et al*, 2019).

A confirmação da infecção fetal pode envolver PCR em líquido amniótico, geralmente indicada após intervalo mínimo desde a provável infecção materna e após idade gestacional adequada para realização da amniocentese. Embora esse método seja útil e apresente elevada especificidade, sua sensibilidade pode variar conforme o momento da coleta, a metodologia empregada e a carga parasitária. Por essa razão,

resultados moleculares devem ser interpretados em conjunto com sorologia materna, ultrassonografia fetal e seguimento neonatal (Castro *et al*, 2001).

O diagnóstico neonatal também pode ser desafiador. A presença de IgG no recém-nascido pode refletir transferência passiva de anticorpos maternos, enquanto IgM e IgA nem sempre estão presentes nos primeiros dias de vida. Por isso, a avaliação seriada da curva de IgG, a comparação entre perfis imunológicos maternos e neonatais e o seguimento até a negatificação ou persistência dos anticorpos são estratégias importantes para confirmação ou exclusão de toxoplasmose congênita (Barrios *et al*, 2016; Losa *et al*, 2024).

TRATAMENTO: ESPIRAMICINA E TERAPIA TRÍPLICE

A espiamicina é utilizada de forma ampla como tratamento inicial da toxoplasmose gestacional quando não há confirmação de infecção fetal. Seu uso se baseia na capacidade de alcançar concentrações elevadas na placenta, atuando como estratégia para reduzir a passagem do parasita ao feto. Contudo, sua penetração fetal é limitada, o que justifica a substituição por esquemas com maior ação direta no conceito quando a infecção fetal é confirmada ou fortemente suspeita (Prasil *et al*, 2023).

A terapia tríplice com pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico, também descrita como PSA, tem maior atividade antiparasitária e capacidade de atravessar a barreira placentária. A pirimetamina e a sulfadiazina interferem em etapas da síntese de folatos do parasita, enquanto o ácido folínico é utilizado para reduzir a toxicidade hematológica associada ao tratamento. Esse esquema, entretanto, exige monitorização laboratorial, sobretudo por risco de neutropenia, alterações hepáticas e reações adversas sistêmicas (Losa *et al*, 2024; Guarch-Ibáñez *et al*, 2024).

Na prática clínica, muitos protocolos adotam estratégia sequencial: início imediato com espiamicina após diagnóstico materno e transição para terapia tríplice quando há confirmação fetal, especialmente por PCR positiva no líquido amniótico, ou quando a infecção materna ocorre tardiamente e o risco de transmissão é elevado. Essa lógica terapêutica busca equilibrar segurança materna, prevenção da transmissão e tratamento da infecção fetal já estabelecida (Bonetti *et al*, 2025; Rohilla *et al*, 2025).

METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura, conduzida conforme as recomendações do protocolo PRISMA, com o objetivo de comparar a

eficácia e a segurança da espiramicina em relação à terapia combinada com pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico na prevenção da transmissão vertical da toxoplasmose gestacional e nos desfechos materno-fetais (Page *et al*, 2021).

Os critérios de elegibilidade foram estruturados com base na estratégia PICO. A população incluiu gestantes diagnosticadas com toxoplasmose aguda durante a gestação; a intervenção correspondeu ao uso de espiramicina; a comparação foi representada pela terapia combinada com pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico; e os desfechos compreenderam transmissão vertical, infecção congênita, alterações fetais, manifestações neonatais e eventos adversos relacionados ao tratamento. Foram considerados elegíveis estudos primários, incluindo ensaios clínicos e estudos observacionais, como coortes, estudos prospectivos, retrospectivos, transversais ou de seguimento clínico.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, Cochrane Library, LILACS e SciELO, sem restrição de idioma ou período de publicação. Foram utilizados descritores controlados, como MeSH e DeCS, combinados a termos livres relacionados a toxoplasmose, gestação, espiramicina, pirimetamina e sulfadiazina, com aplicação dos operadores booleanos AND e OR. As estratégias foram adaptadas conforme a sintaxe de cada base de dados.

O processo de seleção ocorreu em duas etapas independentes. Inicialmente, dois revisores realizaram a triagem de títulos e resumos. Em seguida, os artigos potencialmente elegíveis foram avaliados na íntegra, conforme os critérios previamente definidos. Divergências foram resolvidas por consenso. A extração dos dados foi realizada em planilha padronizada, contemplando identificação do estudo, país, delineamento, período de coleta, tamanho amostral, características da população, esquema terapêutico e principais desfechos clínicos.

Considerando a predominância de delineamentos observacionais, a avaliação do risco de viés foi conduzida por meio da ferramenta ROBINS-I, adequada para estudos não randomizados de intervenções. Essa etapa permitiu interpretar criticamente a qualidade das evidências e a influência de potenciais vieses de confundimento, seleção de participantes, classificação das intervenções, dados faltantes e mensuração dos desfechos (Sterne *et al*, 2016). A síntese dos dados foi qualitativa e descritiva, organizada por categorias temáticas: seleção e características dos estudos, transmissão vertical, desfechos neonatais, segurança e interpretação clínica.

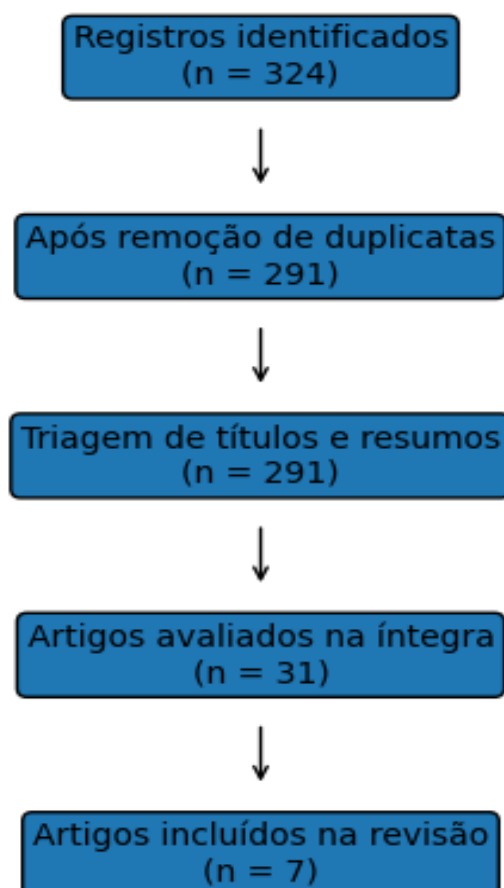
RESULTADOS

Seleção dos Estudos

A busca inicial nas bases de dados identificou 324 registros. Após a remoção de duplicatas, permaneceram 291 estudos para triagem por título e resumo. Desses, 260 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Os 31 artigos restantes foram avaliados na íntegra, sendo 24 excluídos por não apresentarem desfechos clínicos relevantes, não incluírem a população de interesse ou não compararem os esquemas terapêuticos propostos. Ao final do processo, sete estudos foram incluídos na síntese qualitativa desta revisão sistemática.

389

Figura 1: Fluxograma resumido do processo de seleção dos estudos conforme diretrizes PRISMA.



Fonte: Elaborada pelos autores (2026).

Características Gerais dos Estudos Incluídos

Os sete estudos incluídos foram publicados entre 2001 e 2025 e abrangeram diferentes contextos geográficos, incluindo Brasil, Uruguai, República Tcheca, Portugal, Espanha, Itália e Índia. Predominaram delineamentos observacionais, com

coortes retrospectivas e prospectivas, estudos transversais e estudos descritivos de seguimento. A diversidade geográfica permitiu observar diferenças nos protocolos de rastreamento e tratamento, embora também tenha aumentado a heterogeneidade metodológica entre os estudos.

Tabela 1: Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática. PSA: pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico.

Autor (ano)	País	Delineamento	Amostra	Estratégia terapêutica	Principal foco
Castro et al. (2001)	Brasil	Prospectivo observacional	37 gestantes	Espiramicina; PSA se PCR positiva ou suspeita fetal	Diagnóstico pré-natal e desfechos da toxoplasmose congênita
Barrios et al. (2016)	Uruguai	Observacional descritivo de seguimento	34 gestantes	Predomínio de espiramicina	Seguimento de filhos de mães com primoinfecção gestacional
Prasil et al. (2023)	República Tcheca	Coorte retrospectiva	112 gestantes	Espiramicina versus PSA	Segurança e reações adversas dos esquemas
Losa et al. (2024)	Portugal	Transversal de acompanhamento clínico	71 recém-nascidos	Espiramicina materna predominante; PSA em casos selecionados	Diagnóstico, manejo e evolução clínica
Guarch-Ibáñez et al. (2024)	Espanha	Observacional ambispectivo multicêntrico	54 gestações / 56 recém-nascidos	Espiramicina, PSA ou estratégia sequencial	Impacto do tratamento pré-natal nos desfechos
Bonetti et al. (2025)	Itália	Coorte retrospectiva multicêntrica	247 gestantes / 249 recém-nascidos	Espiramicina predominante; transição para PSA	Risco de toxoplasmose congênita por idade gestacional
Rohilla et al. (2025)	Índia	Coorte prospectiva	340 gestantes; 35 casos agudos	Espiramicina inicial; PSA se PCR positiva	Desfechos terapêuticos e infecção periconcepcional

Fonte: Elaborada pelos autores (2026), com base em Castro et al. (2001), Barrios et al. (2016), Prasil et al. (2023), Losa et al. (2024), Guarch-Ibáñez et al. (2024), Bonetti et al. (2025) e Rohilla et al. (2025).

A análise das características dos estudos demonstra que a evidência disponível ainda é marcada por diversidade metodológica. Enquanto alguns trabalhos tiveram foco predominante em diagnóstico e seguimento neonatal, outros concentraram-se na comparação de segurança entre os esquemas terapêuticos ou na avaliação do impacto do tratamento pré-natal sobre sintomas ao nascimento. Essa diversidade amplia a compreensão do manejo clínico, mas limita a realização de comparações quantitativas diretas entre os esquemas.

Os estudos europeus, em geral, refletem cenários com maior organização de rastreamento e acompanhamento perinatal, favorecendo diagnóstico precoce e maior possibilidade de intervenção durante a gestação. Por outro lado, estudos provenientes da América Latina e da Ásia contribuem ao representar contextos epidemiológicos distintos, nos quais fatores como acesso ao pré-natal, disponibilidade de PCR em líquido

amniótico e virulência de cepas locais podem modificar o risco de transmissão e a gravidade da doença.

Essa distribuição geográfica fortalece a relevância da revisão, pois permite observar que os resultados terapêuticos não dependem apenas do medicamento utilizado. A estrutura do sistema de saúde, o rastreamento sorológico, o momento do diagnóstico e a capacidade de seguimento neonatal parecem atuar como elementos determinantes para o sucesso da estratégia terapêutica.

Síntese Individual dos Estudos Incluídos

Castro et al. (2001), em estudo prospectivo brasileiro, contribuíram principalmente para a compreensão do papel do diagnóstico pré-natal e da PCR em líquido amniótico na investigação da toxoplasmose congênita. Embora o foco central do trabalho não tenha sido comparar diretamente esquemas terapêuticos, o estudo descreveu a utilização de espiramicina após o diagnóstico materno e a introdução de pirimetamina e sulfadiazina nos casos de maior suspeita ou confirmação fetal. A taxa de transmissão observada e a presença de casos graves reforçam a importância do rastreamento precoce e da confirmação diagnóstica durante a gestação.

Barrios et al. (2016), no Uruguai, apresentaram uma coorte descritiva de seguimento de filhos de mulheres com primoinfecção gestacional. O estudo é relevante por demonstrar que a transmissão vertical pode ocorrer mesmo em gestantes acompanhadas, especialmente quando a infecção se dá no terceiro trimestre. Além disso, o trabalho reforça a importância do seguimento sorológico neonatal, uma vez que alguns diagnósticos foram confirmados pela evolução da curva de IgG, e não apenas por manifestações clínicas imediatas ou positividade de IgM ao nascimento.

Prasil et al. (2023) destacaram-se por comparar o perfil de reações adversas entre gestantes tratadas com espiramicina e aquelas expostas à combinação pirimetamina/sulfadiazina com ácido fólico. Esse estudo contribui de forma particular para a discussão de segurança, pois demonstrou que a espiramicina, apesar de tradicionalmente reconhecida como opção segura, também pode estar associada a eventos adversos relevantes, como parestesias. Assim, seus achados reforçam que a decisão terapêutica deve incluir avaliação de tolerabilidade e monitorização, e não apenas eficácia esperada.

Losa et al. (2024) avaliaram recém-nascidos com suspeita de toxoplasmose congênita em um centro português, destacando desafios diagnósticos e resultados de manejo clínico. O estudo mostrou elevada proporção de recém-nascidos assintomáticos, mesmo entre casos confirmados, e reforçou que a ausência de sinais clínicos ao

nascimento não exclui infecção. A contribuição desse trabalho para a presente revisão está especialmente relacionada à necessidade de acompanhamento pós-natal prolongado e à vigilância de efeitos adversos associados ao tratamento neonatal.

Guarch-Ibáñez et al. (2024), por meio do projeto multicêntrico espanhol REIV-TOXO, ofereceram uma das evidências mais relevantes sobre o impacto do tratamento pré-natal nos desfechos clínicos. O estudo sugeriu redução do risco de manifestações ao nascimento e de complicações no seguimento em crianças cujas mães receberam tratamento durante a gestação. Embora não tenha demonstrado superioridade clara entre espiramicina e PSA, seus resultados sustentam a importância da intervenção oportuna e do rastreamento pré-natal sistemático.

Bonetti et al. (2025), em coorte retrospectiva multicêntrica italiana, contribuíram com dados importantes sobre a relação entre idade gestacional e risco de transmissão vertical. O estudo mostrou aumento progressivo da transmissão conforme o trimestre da soroconversão, com taxas mais elevadas no terceiro trimestre. Ao mesmo tempo, a presença de casos assintomáticos e a baixa frequência de formas graves em determinados grupos sugerem que o manejo precoce pode reduzir a gravidade clínica, ainda que não elimine completamente o risco de infecção fetal.

Rohilla et al. (2025), em estudo prospectivo indiano, acrescentaram uma contribuição relevante ao enfatizar a infecção periconcepcional e a estratégia de tratamento sequencial. As gestantes com suspeita de infecção aguda iniciaram espiramicina, com mudança para pirimetamina e sulfadiazina nos casos de PCR positiva em líquido amniótico. O estudo reforça a importância de algoritmos diagnósticos estruturados, especialmente em países onde o rastreamento universal não é amplamente implementado, e demonstra que o seguimento materno-neonatal sistemático pode favorecer desfechos clínicos mais favoráveis.

Transmissão Vertical

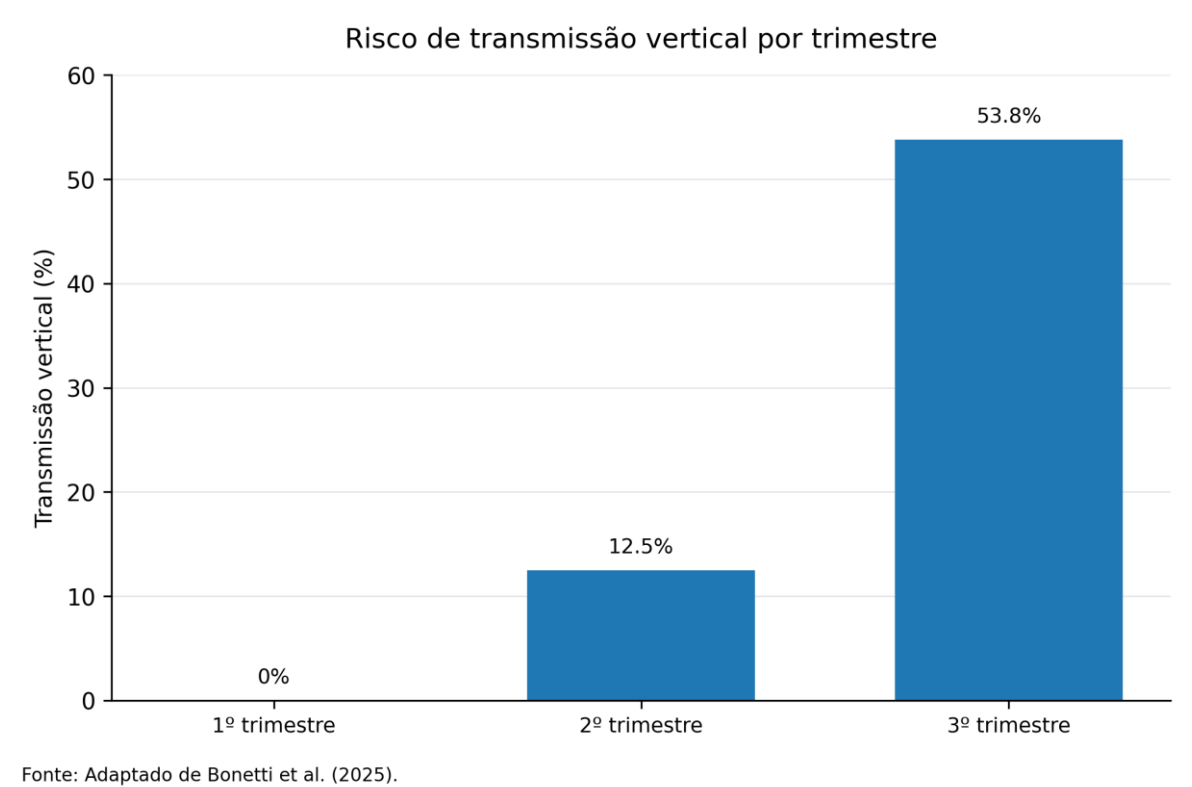
A idade gestacional no momento da infecção materna mostrou-se um fator central associado ao risco de transmissão vertical. Os estudos sugerem aumento progressivo da transmissão conforme o avanço da gestação, com taxas mais baixas no primeiro trimestre e maior frequência no terceiro trimestre. Na coorte italiana, por exemplo, foram observadas taxas de 0% no primeiro trimestre, 12,5% no segundo e 53,8% no terceiro trimestre, sugerindo influência relevante do período gestacional sobre o risco fetal (Bonetti et al, 2025).

As taxas globais de transmissão variaram entre os estudos. Rohilla et al. (2025) relataram prevalência de 1,7% de toxoplasmose congênita confirmada no conjunto da

coorte, enquanto Barrios et al. (2016) observaram taxa de 8,8% entre filhos de mulheres com primoinfecção e Castro et al. (2001) identificaram 16,2% em uma amostra brasileira acompanhada em centro de medicina fetal. Essas diferenças devem ser interpretadas com cautela, pois refletem distintas estratégias de rastreamento, critérios diagnósticos, momento de identificação da infecção e padrões de acompanhamento neonatal.

A infecção periconcepcional foi um achado relevante em estudos mais recentes. Rohilla et al. (2025) identificaram proporção de infecção aguda em janela próxima à concepção, reforçando que o risco não se limita ao período gestacional já reconhecido clinicamente. Esse achado sugere a necessidade de maior atenção à interpretação sorológica no início do pré-natal, especialmente quando há IgM positivo e baixa avidéz de IgG.

Figura 2: Risco de transmissão vertical por trimestre em estudo multicêntrico italiano. Fonte: adaptado de Bonetti et al. (2025).



Desfechos Neonatais

Os estudos incluídos sugerem que o tratamento pré-natal esteve associado a menor gravidade clínica neonatal, especialmente quando instituído de forma precoce. Na coorte espanhola REIV-TOXO, o tratamento durante a gestação esteve associado à redução do risco de manifestações clínicas ao nascimento e de complicações durante o seguimento. Entretanto, não foi observada diferença estatisticamente consistente

entre espiramicina e PSA quanto à prevenção de sintomas neonatais, sugerindo que o momento de início da intervenção pode ser tão relevante quanto a escolha inicial do esquema (Guarch-Ibáñez et al, 2024).

Parte expressiva dos recém-nascidos infectados foi assintomática ao nascimento. Esse achado, embora favorável em curto prazo, reforça a importância do acompanhamento prolongado, pois manifestações oculares e neurológicas podem surgir posteriormente. Estudos como os de Losa et al. (2024) e Barrios et al. (2016) destacaram a necessidade de seguimento sorológico e clínico até a confirmação ou exclusão da infecção congênita, especialmente em crianças inicialmente assintomáticas.

Nos casos sintomáticos, predominaram alterações neurológicas e oftalmológicas, como hidrocefalia, calcificações intracranianas e coriorretinite. Em contextos de diagnóstico tardio ou ausência de rastreamento sistemático, foram descritos quadros mais graves, incluindo óbito neonatal e sequelas permanentes. Esses dados sugerem que a oportunidade diagnóstica e terapêutica pode influenciar de forma importante a apresentação clínica da toxoplasmose congênita (Castro et al, 2001).

Segurança e Eventos Adversos

A avaliação da segurança sugeriu perfis distintos entre os esquemas terapêuticos. A espiramicina, embora tradicionalmente considerada uma opção com boa tolerabilidade gestacional, não se mostrou isenta de eventos adversos. Prasil et al. (2023) relataram maior frequência de manifestações neurológicas leves, como parestesias, em gestantes tratadas com espiramicina quando comparadas ao grupo que recebeu pirimetamina e sulfadiazina.

Por sua vez, a terapia combinada esteve mais associada a eventos hematológicos, sobretudo neutropenia, geralmente manejada com ajuste da suplementação de ácido folínico e monitorização laboratorial. Também foram descritos eventos raros e potencialmente graves, como reações cutâneas severas, reforçando a necessidade de acompanhamento clínico e laboratorial durante o tratamento (Losa et al, 2024; Guarch-Ibáñez et al, 2024).

De modo geral, os achados sugerem que a escolha terapêutica deve considerar não apenas a eficácia esperada, mas também o momento da infecção, a confirmação fetal, a idade gestacional, o perfil de risco materno e a possibilidade de monitorização. Essa abordagem individualizada é particularmente importante em gestantes, nas

quais decisões terapêuticas envolvem simultaneamente segurança materna e proteção fetal.

Avaliação do Risco de Viés

A avaliação metodológica por meio da ferramenta ROBINS-I indicou predomínio de risco de viés moderado entre os estudos incluídos. Esse achado reflete, principalmente, a natureza observacional das evidências disponíveis, diferenças nos protocolos de rastreamento e tratamento, variações no tempo de seguimento e presença de perdas de acompanhamento em algumas coortes. Apenas um estudo foi classificado com risco sério, em razão da ausência de grupo comparador interno, o que limita inferências causais diretas.

Tabela 2: Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos segundo a ferramenta ROBINS-I.

Estudo	Ferramenta	Risco global	Principal limitação
Prasil et al. (2023)	ROBINS-I	Moderado	Desenho retrospectivo e possível viés de registro
Barrios et al. (2016)	ROBINS-I	Sério	Ausência de grupo comparador interno e amostra pequena
Castro et al. (2001)	ROBINS-I	Moderado	Amostra reduzida e dados de centro único
Bonetti et al. (2025)	ROBINS-I	Moderado	Perda de seguimento neonatal e desenho retrospectivo
Losa et al. (2024)	ROBINS-I	Moderado	Estudo descritivo/transversal e ausência de grupo controle
Guarch-Ibáñez et al. (2024)	ROBINS-I	Moderado	Registro multicêntrico voluntário e potencial subnotificação
Rohilla et al. (2025)	ROBINS-I	Moderado	Perdas no seguimento e seleção de amniocentese por indicação clínica

Fonte: Elaborada pelos autores (2026), com base na avaliação metodológica dos estudos incluídos por meio da ferramenta ROBINS-I.

DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática sugere que o manejo da toxoplasmose gestacional deve ser compreendido de forma dinâmica, integrando diagnóstico precoce, avaliação do risco fetal e escolha terapêutica conforme o estágio da infecção. Os resultados sugerem que o risco de transmissão vertical aumenta com a idade gestacional, enquanto a gravidade das manifestações fetais tende a ser maior nas infecções precoces. Essa relação já descrita na literatura foi observada de forma consistente nos estudos incluídos, ainda que as taxas globais tenham variado conforme contexto geográfico, protocolo de rastreamento e critérios diagnósticos (Bonetti et al, 2025; Rohilla et al, 2025).

Um dos achados mais relevantes desta revisão é que o tempo de início do tratamento parece exercer papel determinante nos desfechos materno-fetais. A intervenção precoce esteve associada a maior proporção de recém-nascidos assintomáticos e menor frequência de manifestações clínicas ao nascimento. Esse achado não permite afirmar, de forma absoluta, que o tempo seja superior à escolha do fármaco em todos os cenários; contudo, sugere que a eficácia terapêutica depende fortemente da oportunidade diagnóstica e da rapidez de início da intervenção. Assim, a discussão entre espiramicina e terapia tríplice deve ser acompanhada da análise do momento de detecção da infecção e da confirmação ou não de acometimento fetal.

A espiramicina permanece clinicamente relevante como terapia inicial nos casos sem evidência de infecção fetal. Sua utilização é coerente com a proposta de reduzir a transmissão placentária e preservar segurança materno-fetal em situações nas quais o feto ainda não apresenta infecção confirmada. Entretanto, sua limitada ação direta no compartimento fetal justifica a transição para PSA quando há confirmação fetal, especialmente por PCR positiva no líquido amniótico, ou quando há forte suspeita clínica e ultrassonográfica de infecção fetal.

A terapia combinada com pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico, por sua vez, deve ser interpretada como estratégia terapêutica de maior ação antiparasitária direta, mas também de maior necessidade de vigilância. Os eventos adversos hematológicos descritos nos estudos incluídos reforçam a importância do ácido folínico e da monitorização laboratorial periódica. Dessa forma, a decisão terapêutica não deve ser baseada em uma noção simplificada de superioridade, mas em uma análise do estágio da doença, risco fetal, idade gestacional e perfil de segurança.

A ausência de superioridade estatisticamente consistente entre espiramicina e PSA nos desfechos neonatais deve ser interpretada com cautela. A maioria dos estudos incluídos apresentou delineamento observacional, e poucos realizaram comparações diretas robustas entre os esquemas. Além disso, muitas pacientes receberam estratégia sequencial, o que dificulta separar o efeito isolado de cada fármaco. Portanto, os resultados não demonstram equivalência definitiva entre as terapias, mas indicam que, dentro dos protocolos avaliados, o início oportuno e a adequação do esquema ao status fetal parecem ser elementos centrais.

Outro ponto importante é a heterogeneidade entre países e serviços. Estudos europeus frequentemente estão inseridos em contextos de rastreamento estruturado, enquanto estudos latino-americanos e asiáticos refletem realidades distintas de acesso diagnóstico, prevalência e organização do cuidado pré-natal. Essa diversidade amplia a relevância externa da revisão, mas também limita a

possibilidade de síntese quantitativa direta. A variabilidade nos critérios de inclusão, nos métodos diagnósticos, no tempo de seguimento neonatal e nas indicações de mudança terapêutica reforça a necessidade de padronização metodológica em pesquisas futuras.

Os achados desta revisão têm implicações clínicas importantes. Em primeiro lugar, reforçam a necessidade de rastreamento pré-natal adequado, especialmente em regiões com elevada soroprevalência ou maior risco de exposição ao *Toxoplasma gondii*. Em segundo lugar, apoiam a adoção de estratégia terapêutica sequencial, com espiramicina inicial e transição para PSA quando houver confirmação fetal ou indicação clínica. Em terceiro lugar, destacam que recém-nascidos expostos devem ser acompanhados mesmo quando assintomáticos, devido ao risco de manifestações tardias, especialmente oculares.

Entre as limitações desta revisão, destacam-se o número reduzido de estudos incluídos, a predominância de delineamentos observacionais, a heterogeneidade dos protocolos terapêuticos e a ausência de ensaios clínicos randomizados comparando diretamente os esquemas. Diferenças no tempo de diagnóstico, duração do tratamento, critérios de confirmação fetal e extensão do seguimento neonatal também dificultam a comparação entre estudos. Apesar dessas limitações, a revisão organiza evidências recentes e aponta caminhos relevantes para a prática clínica e para futuras investigações.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão sistemática analisou a eficácia e a segurança da espiramicina em comparação à terapia combinada com pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico no manejo da toxoplasmose gestacional. Os achados sugerem que a transmissão vertical está fortemente relacionada à idade gestacional no momento da infecção materna, com maior probabilidade de transmissão no terceiro trimestre, enquanto infecções mais precoces tendem a apresentar maior gravidade fetal. Além disso, o início precoce do tratamento pré-natal esteve associado a melhores desfechos neonatais, com maior proporção de recém-nascidos assintomáticos e menor frequência de manifestações clínicas ao nascimento.

Embora a terapia combinada permaneça indicada nos casos de infecção fetal confirmada ou fortemente suspeita, não foi observada superioridade consistente de um esquema terapêutico sobre o outro nos estudos incluídos. Dessa forma, os resultados apontam que o tempo de início da intervenção pode exercer papel tão ou mais relevante do que a escolha inicial da droga, reforçando a importância do

rastreamento pré-natal, do diagnóstico oportuno e da estratégia sequencial de tratamento. No entanto, a predominância de estudos observacionais, a heterogeneidade dos protocolos terapêuticos e a ausência de ensaios clínicos robustos limitam a força das conclusões. Estudos prospectivos, multicêntricos e metodologicamente padronizados são necessários para esclarecer com maior precisão a eficácia comparativa entre os esquemas e seus impactos nos desfechos materno-fetais a longo prazo.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, R. R.; CAMPOS, G. B.; CASTRO, A. M. Congenital toxoplasmosis in infants from chronically infected mothers: report of two cases. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 43, e2024120, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2025/43/2024120>. Acesso em: 30 maio 2026.

BARRIOS, P. et al. Infección de transmisión vertical por *Toxoplasma gondii*: seguimiento de los hijos de mujeres con primoinfección en una institución de asistencia médica colectiva; 2010-2015. **Archivos de Pediatría del Uruguay**, v. 87, supl. 1, p. S20-S25, 2016. Disponível em: https://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492016000500003. Acesso em: 30 maio 2026.

BONETTI, A. et al. Risk of congenital toxoplasmosis in newborns from mothers with documented infection: experience from two referral centres. **Pathogens**, v. 14, n. 2, p. 157, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pathogens14020157>. Acesso em: 30 maio 2026.

CASTRO, F. C. et al. Comparação dos métodos para diagnóstico da toxoplasmose congênita. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 23, n. 5, p. 277-282, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-72032001000500003>. Acesso em: 30 maio 2026.

DIESEL, A. A. et al. Follow-up of toxoplasmosis during pregnancy: ten-year experience in a university hospital in Southern Brazil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 41, n. 9, p. 539-547, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1697034>. Acesso em: 30 maio 2026.

GUARCH-IBÁÑEZ, B. et al. REIV-TOXO Project: results from a Spanish cohort of congenital toxoplasmosis (2015-2022): the beneficial effects of prenatal treatment on clinical outcomes of infected newborns. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 18, n. 10, e0012619, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0012619>. Acesso em: 30 maio 2026.

LOSA, A. et al. Diagnosis of congenital toxoplasmosis: challenges and management outcomes. **Cureus**, v. 16, n. 1, e52971, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.7759/cureus.52971>. Acesso em: 30 maio 2026.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 71, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>. Acesso em: 30 maio 2026.

PRASIL, P. et al. Comparison of adverse reactions of spiramycin versus pyrimethamine/sulfadiazine treatment of toxoplasmosis in pregnancy: is spiramycin really the drug of choice for unproven infection of the fetus? **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 36, n. 1, 2215377, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2215377>. Acesso em: 30 maio 2026.

ROHILLA, M. et al. Treatment outcomes for gestational toxoplasmosis in India with an emphasis on periconceptional infection in a prospective study. **Scientific Reports**, v. 15, 35836, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-19696-y>. Acesso em: 30 maio 2026.

STERNE, J. A. C. et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. **BMJ**, v. 355, i4919, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>. Acesso em: 30 maio 2026.