

A sífilis congênita, causada pela bactéria *Treponema pallidum*, é transmitida ao feto por mãe portadora de infecção ativa em qualquer estágio (principalmente nos estágios primário e secundário). Raramente é adquirida por meio do contato com lesão genital ou mamária.

A sífilis congênita pode ser prevenida ou tratada eficientemente intraútero, desde que sejam realizados o diagnóstico e o tratamento da gestante, em momento adequado, e se evite a sua reinfeção.

A prevalência de sífilis congênita é um evento sentinela em saúde porque reflete a eficácia tanto dos programas de controle, quanto dos serviços que oferecem assistência pré-natal. Essa doença tem recebido grande atenção de organismos de saúde pública internacionais e brasileiros. Apesar disso, os dados disponíveis revelam que sífilis congênita continua sendo problema de saúde relevante, principalmente nos países em desenvolvimento, onde ocorrem 90% dos casos.

No Brasil, a sífilis, durante a gestação, ainda é observada em uma proporção significativa de mulheres. Apesar dos esforços do projeto brasileiro para redução da incidência de sífilis congênita para um caso ou menos a cada 1.000 nascidos vivos, dados epidemiológicos do estudo sentinela de parturientes de todas as regiões do País, no ano de 2004,¹ mostraram prevalência de soropositividade geral para sífilis de 1,6%.

Estima-se ter havido cerca de 50 mil parturientes infectadas e 12 mil nascidos vivos com sífilis congênita no Brasil no ano de 2005.

Houve constante crescimento da notificação de casos de sífilis congênita no País, resultando em incremento na taxa de incidência, de 1,7 para 1,9 por 1.000 nascidos vivos de 2003 para 2005. Reconhecendo as deficiências na qualidade da assistência pré-natal e ao RN em todo o País, em 2007 o Ministério da Saúde lançou o *Plano para Redução da Transmissão Vertical do HIV e da Sífilis no Brasil*,² que propõe a melhoria da qualidade da atenção à saúde da mulher e do seu filho, durante a gestação e o puerpério. No entanto, ainda não estão disponíveis avaliações dos resultados dessa iniciativa.

A análise das características maternas e dos RN identificadas nos casos notificados de 1998 a 2004 mostram que a maioria das crianças foi assintomática e as mães haviam sido assistidas durante a gestação (Tabela 8), revelando tanto a dificuldade diagnóstica no RN quanto a falha do sistema de saúde em identificar e prevenir adequadamente a ocorrência de sífilis congênita.¹

Tabela 8 - Características de mães e crianças em 24.448 casos de sífilis congênita notificados no Brasil (1998–2004)

Características	n (%)
Crianças	
Idade < 7dias	18.977 (77,6)
Idade gestacional >36 sem	19.105 (78,1)
Peso nascimento > 2.500g	18.237 (74,6)
Assintomáticos	15.998 (65,4)
Mães	
20–29 anos	13.024 (53,3)
30–39 anos	5.298 (21,7)
Pré-natal	18.299 (74,8)
Diagnóstico na gravidez	9.616 (52,5)
Parceiro não tratado	8.797 (48,1)

15.1 Quadro clínico e diagnóstico materno

A lesão genital da sífilis primária é indolor e geralmente passa despercebida (sífilis primária). Após semanas ou meses, podem surgir lesões cutâneo-mucosas e, algumas vezes, manifestações sistêmicas (sífilis secundária). Em seguida, essas lesões desaparecem e inicia-se o estágio latente (sífilis terciária).

O *T. pallidum* é difícil de ser visualizado em microscopia de campo escuro. A técnica de imunofluorescência direta para análise microscópica de tecidos (lesão cutâneo-mucosa, biópsias, placenta ou cordão umbilical) apresenta maior sensibilidade. No entanto, os testes sorológicos permanecem sendo os mais importantes para a triagem e diagnóstico da sífilis.

Há dois tipos principais de testes sorológicos para sífilis: não treponêmicos e treponêmicos.³

15.1.1 Testes não treponêmicos (reagínicos)

São eles o VDRL (*Venereal Diseases Research Laboratory*) e o RPR (*Rapid Plasma Reagin*). No Brasil, o VDRL é o teste mais comumente utilizado. É um teste quantitativo, cujo resultado se dá em diluições (1:8, 1:16, 1:32, etc.). É de fácil realização e baixo custo, mas deve ser cuidadosamente interpretado.

Vantagens

São altamente sensíveis (78 a 100%). A quantificação permite estimar o estágio da infecção e a resposta à terapêutica, quando dois ou mais testes são feitos em diferentes momentos.

Nas fases primária e secundária são detectados os títulos mais altos. A evolução para fase latente acompanha-se de queda progressiva dos títulos, ao longo dos anos, mesmo sem tratamento. Após tratamento eficaz, há tendência à negatificação, que é tanto mais rápida quanto mais precoce for o estágio da doença e menores os títulos iniciais. Apesar da queda dos títulos, pode não haver negatificação quando o tratamento for feito nas fases tardias da doença.

Desvantagens

Podem resultar em falso-positivos devido à coexistência de infecções agudas e crônicas e nas doenças autoimunes. A presença de títulos elevados de anticorpos, principalmente observados nas fases recentes da infecção em grávidas, pode causar o efeito prozona se o teste for feito em amostra não diluída e, assim, o teste ser falso-negativo. Para se evitar esse efeito, deve-se proceder à análise com soro diluído. Dessa maneira, quando houver suspeita de infecção na presença de um teste VDRL negativo, sugere-se certificar-se que o teste VDRL foi feito com diluição prévia da amostra do soro materno.

15.1.2 Testes treponêmicos

São eles TPHA (*Treponema pallidum* Hemagglutination); FTA-Abs (*Fluorescent Treponemal Antibody – Absorption*) e ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). São testes mais complexos e de maior custo. Detectam anticorpos específicos contra o treponema. São úteis para confirmação diagnóstica quando um teste reagínico for positivo.

A Figura 6 esquematiza a evolução dos testes reagínicos e treponêmicos em adultos, segundo o momento de infecção e tratamento.



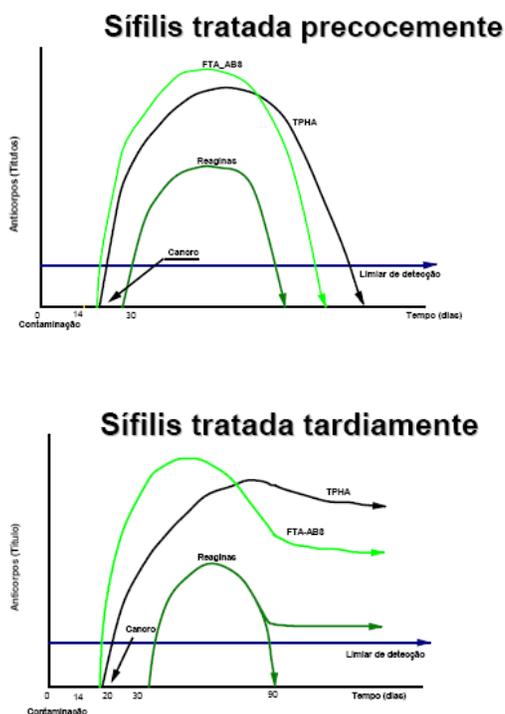


Figura 6 - Evolução sorológica da sífilis de acordo com o momento de início do tratamento

O Ministério da Saúde do Brasil preconiza realizar o VDRL na primeira consulta pré-natal, idealmente no primeiro trimestre da gravidez, e no início do terceiro trimestre (28ª semana), sendo repetido na admissão para parto ou aborto.⁴ Na ausência de teste confirmatório (treponêmico), deve-se considerar para o diagnóstico de sífilis as gestantes com VDRL reagente, em qualquer titulação, desde que não tratadas anteriormente de forma adequada.

15.2 Transmissão vertical da sífilis

O. pallidum dissemina-se através da placenta, cordão umbilical, membranas e fluido amniótico para o feto. Ocasionalmente, o RN pode ser infectado pelo contato com lesão genital materna. O aleitamento materno não resulta em transmissão, a não ser que haja lesão na mama. A transmissão pode ocorrer em qualquer período da gestação, sendo mais comum nos trimestres finais. O risco de infecção fetal é menor e o acometimento pela doença é menos grave quanto maior a duração da infecção materna. Mães com sífilis primária ou secundária ou com sífilis adquirida nos últimos quatro anos, não tratadas, representam o

maior risco de prematuridade, morte perinatal (18–40%) e infecção congênita (70–100%) quando comparadas àquelas com sífilis latente adquirida há mais de quatro anos, em que o risco de infecção congênita é de 23 a 40%.⁵

15.3 Quadro clínico e diagnóstico no RN

A sífilis congênita é uma infecção de vários órgãos, que pode causar morte fetal ou neonatal, sequelas neurológicas e esqueléticas.

Considerando-se que a maioria das crianças (mais de 60%) é assintomática ou apresenta poucos sinais ao nascer, os profissionais devem basear-se na história materna para determinar se o RN possui risco de ser portador de sífilis congênita.

Quando sintomáticos ao nascer, os RN podem apresentar as seguintes manifestações, em ordem decrescente de frequência:

- Hepatoesplenomegalia.
 - Prematuridade.
 - Restrição do crescimento intrauterino.
 - Lesões cutâneo-mucosas (pênfigo palmoplantar, exantema maculopapular, rinite serossanguinolenta).
 - Lesões ósseas (periostite, osteíte ou osteocondrite, que podem causar dor e pseudoparalisia dos membros).
 - Adenomegalia generalizada.
 - Lesões pulmonares (pneumonia alba).
 - Lesões renais (síndrome nefrótica).
 - Edema, hidropsia.
 - Meningoencefalite assintomática.
 - Anemia.
-

Manifestações clínicas que ocorrem após o nascimento são arbitrariamente divididas em precoces (que aparecem nos primeiros 2 anos de vida) e tardias (após 2 anos de vida).

As manifestações da sífilis congênita precoce são semelhantes àquelas dos RN, devendo-se valorizar a descarga nasal que geralmente ocorre uma a duas semanas após o exantema maculopapular e se associa à hepatoesplenomegalia e icterícia.

A sífilis congênita tardia apresenta-se com lesões ósseas, articulares, dentárias, neurológicas e oculares, que são progressivas e prejudicam o desenvolvimento.

Os achados laboratoriais mais frequentes na sífilis congênita incluem alterações radiológicas de ossos longos e alterações no líquido cefalorraquídeo (LCR), hematológicas (anemia, leucopenia ou leucocitose e trombocitopenia) e de enzimas hepáticas. O diagnóstico de meningoencefalite é baseado nas alterações sorológicas, citológicas e/ou bioquímicas do LCR, sendo utilizadas para diagnóstico de neurosífilis. Essas alterações geralmente estão presentes nas crianças sintomáticas, mas também podem ocorrer nas assintomáticas.

O diagnóstico de sífilis congênita em RN sintomáticos é possível quando os antecedentes e exames laboratoriais maternos confirmam a infecção ativa ou quando se demonstra o treponema em lesões, secreções, tecidos, placenta ou cordão umbilical (pela microscopia de fase de campo escuro ou teste de inoculação em coelhos).

Em RN assintomáticas, a história e os testes sorológicos maternos em combinação com os testes sorológicos e exames complementares no RN devem ser considerados para nortear a conduta. Deve-se, no entanto, considerar que a detecção de anticorpos no RN, por meio dos testes sorológicos mais facilmente disponíveis, pode refletir somente os anticorpos maternos transferidos passivamente. Testes para detecção de anticorpos IgM e IgA antitreponema ou teste da reação da polimerase em cadeia (PCR) para detecção de sequências nucleotídicas do treponema não são amplamente disponíveis.

A avaliação complementar do RN com suspeita de sífilis congênita deve incluir:

- VDRL (realizado em sangue periférico do RN e **não** no sangue do cordão umbilical).
 - Radiografia de ossos longos (metáfises e diáfises de tibia, fêmur e úmero).
 - Líquor cefalorraquídeo (VDRL, celularidade e proteinorraquia).
 - Hemograma.
 - Dependendo das manifestações clínicas: dosagem de bilirrubinas, enzimas hepáticas, Rx de tórax, função renal, etc.
-

15.3.1 Interpretação conjunta dos testes sorológicos da mãe e do RN

Considerando-se que a maioria dos RN não apresenta sinais clássicos de infecção ou é assintomática, deve-se avaliar o conjunto de informações e as probabilidades de infecção no RN. O Quadro 11 apresenta as interpretações possíveis de resultados de testes sorológicos para sífilis em mães e RN.

Quadro 11 - Possíveis interpretações de resultados de testes sorológicos para sífilis em mães e RN

Teste reagínico (VDRL)		Teste treponêmico (TPHA, FTA-ABS ou ELISA)	Possíveis interpretações
Mãe	RN	Mãe	
-	-	-	Sem sífilis ou com sífilis em incubação na mãe e no RN
+	+	-	Mãe sem sífilis, teste reagínico falso-positivo na mãe com transferência passiva para o RN
+	+	+	Sífilis materna recente ou latente com possível infecção do RN Mãe tratada para sífilis durante gestação
+	-	+	Sífilis materna recente com possível infecção do RN Mãe tratada para sífilis durante a gestação
-	-	+	Mãe tratada com sucesso para sífilis na gestação Teste treponêmico falso-positivo Infecção materna recente com VDRL falso-negativo (efeito prozona ou títulos baixos)

- + = Teste positivo - = Teste negativo

Os títulos de VDRL podem ajudar na interpretação. Geralmente são elevados nas infecções recentes, (>1:16, >1:32), apesar de poderem ser menores ou até negativos nas infecções maternas muito recentes. Quando estiver disponível mais de um teste no período pré-natal, pode-se identificar a conversão de negativo para positivo ou incremento dos títulos.

Nas infecções latentes ou anteriormente tratadas, os títulos são usualmente menores (< 1:8) e estáveis com o passar do tempo.

O teste VDRL negativo no RN não exclui a possibilidade de sífilis congênita. Se não há outros elementos sugerindo sífilis congênita, deve-se repetir o teste com intervalo de 30 dias para confirmar a ausência de infecção.

No RN pré-termo extremo podem ocorrer resultados falso-negativos. Nesses RN, pode não ter havido passagem de anticorpos maternos em concentrações suficientes para detecção e ainda não ter ocorrido síntese própria de anticorpos. Por outro lado, títulos de anticorpos no RN quatro vezes maiores que os valores da mãe (ou duas diluições maiores) sugerem que o RN esteja produzindo anticorpos e, portanto, esteja infectado. No entanto, esse achado é infrequente.

15.3.2 Interpretação do histórico de tratamento materno

O Quadro 12 esquematiza o tratamento materno atualmente preconizado e a evolução sorológica esperada.

Quadro 12 - Resumo do tratamento para sífilis preconizado durante a gestação e evolução esperada de testes sorológicos

Estágio da sífilis	Tratamento	Evolução sorológica esperada (repetida mensalmente)
Primária (cancro duro)	Penicilina G Benzatina: 2,4 milhões UI* dose única	Queda de 4 vezes no título de VDRL em 3 a 6 meses
Secundária ou < 1 ano	Penicilina G Benzatina: 2,4 milhões UI + 2,4 milhões UI (intervalo de uma semana entre as doses)	Queda de 4 vezes no título de VDRL em 3 a 6 meses
> 1 ano ou desconhecido	Penicilina G Benzatina: 2,4 milhões UI x 3 (7,2 milhões UI) (intervalo de uma semana entre as doses)	VDRL < 1:4 estável ou declinando

*uma ampola de 1.200.000 UI aplicada em cada glúteo. Esquemas alternativos (não penicilínicos) podem ser encontrados em Diretrizes para o Controle da Sífilis Congênita, Ministério da Saúde do Brasil, 2005. (http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sifilis_congenita_preliminar.pdf).

Toda vez que ocorrerem as seguintes situações, o tratamento materno deve ser considerado inadequado:

- Uso de terapia não penicilínica, ou penicilínica incompleta (tempo e/ou dose).
- Instituição de tratamento dentro dos 30 dias anteriores ao parto ou término da terapia preconizada menos de 30 dias antes do parto.
- Manutenção de contato sexual com parceiro não tratado.
- Ausência de confirmação de decréscimo dos títulos reagínicos.
- Evidência de reinfecção (incremento dos títulos reagínicos em pelo menos quatro vezes).

15.3.3 Interpretação da radiografia de ossos longos e exame de líquido (LCR)

A importância da avaliação dos ossos longos deve-se ao fato de que são encontradas lesões em 75% a 100% das crianças que se apresentam com evidências clínicas de sífilis congênita. Podem também representar a única alteração em RN sem outros sinais de infecção (em 4 a 20% dos casos). Sinais radiológicos de periostite, osteíte ou osteocondrite podem ser facilmente identificados.

Alterações liquóricas também são mais comuns em crianças portadoras de outras manifestações. O exame pode identificar alterações em pequena proporção de crianças assintomáticas e auxiliar na orientação do tratamento e seguimento. No entanto, sua indicação tem sido questionada por alguns em locais onde sua realização seja difícil.³

A detecção de VDRL positivo no LCR confirma o diagnóstico de neurosífilis, porém sua ausência não o exclui.

Os seguintes valores obtidos no LCR são considerados como limítrofes da normalidade:

	Células brancas	Proteínas
RN	25/mm ³	150mg/dL
Crianças > 28 dias	5/mm ³	40mg/dL

A meningoencefalite é frequente nas crianças sintomáticas e menos frequente nas assintomáticas⁶.

A notificação e a investigação de todos os casos detectados, incluindo os natimortos e os abortos por sífilis, são obrigatórias em todo o território nacional. As instruções para notificação podem ser encontradas no site do Ministério da Saúde do Brasil. (<http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS4A323161PTBRIE.htm>).

15.4 Tratamento do RN

Todo RN com sífilis congênita confirmada ou provável deve ser tratado e acompanhado até a confirmação da cura.

O regime terapêutico preferencial em casos de infecção provável é o uso de penicilina cristalina, podendo-se utilizar a penicilina procaína, preferencialmente nos casos com exame de LCR normal. A penicilina G benzatina pode ser utilizada nos casos de infecção pouco provável. Os regimes de tratamento estão resumidos no Quadro 13.

Quadro 13 - Tratamento da sífilis congênita

RN até 4 semanas de idade:	
Penicilina G Cristalina (EV)	50.000UI/Kg/dose, 2 doses por dia (12/12 horas) na 1ª semana 3 doses por dia (8/8 horas) entre a 2ª e a 4ª semanas Duração do tratamento: 10 dias
Penicilina G Procaína (IM)	50.000UI/Kg/dose, dose única diária, 10 dias
Penicilina G Benzatina (IM)	50.000UI/Kg/dia, dose única
Crianças com idade maior que 4 semanas	
Penicilina G Cristalina (EV)	50.000UI/Kg/dose, 4/4 horas, 10 dias
Penicilina G Procaína (IM)	50.000UI/Kg/dose, 12/12 horas, 10 dias
Penicilina G Benzatina (IM)	50.000UI/Kg/dia, dose única

Para análise do conjunto de informações indicando a probabilidade do diagnóstico de sífilis congênita no RN, a necessidade e o modo do tratamento indicado, sugere-se uso de fluxograma (Figura 7).

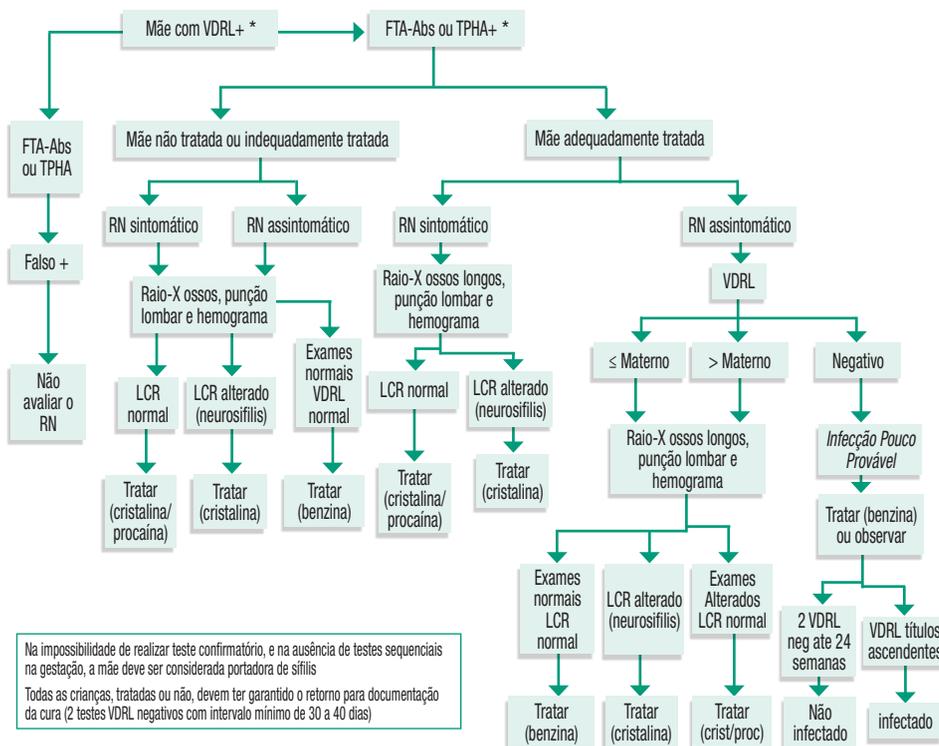


Figura 7 - Fluxograma de manejo do RN de mãe com testes sorológicos positivos para sífilis⁸

15.4.1 Acompanhamento do RN

É importante que todos os RN tratados para sífilis congênita confirmada ou suspeita sejam acompanhados, para assegurar que o tratamento foi efetivo.

Os testes sorológicos reagínicos devem ser verificados a cada 2–3 meses após o tratamento, até que sejam documentados dois títulos negativos com intervalo mínimo de 30 a 40 dias entre eles.

Em RN sintomáticos adequadamente tratados no período neonatal, as manifestações clínicas resolvem-se em três meses. Nesses RN, os testes reagínicos devem declinar até a idade de 3 meses e negativar em até 6 meses. No entanto, a resposta sorológica pode ser mais lenta em crianças tratadas após o período neonatal. Títulos estáveis ou que mostrem elevação (de quatro vezes) sugerem falha terapêutica e a criança deve ser reavaliada e tratada.⁷

Os testes treponêmicos não devem ser usados para avaliar a resposta ao tratamento, pois podem persistir positivos, apesar da terapêutica adequada. Diferentemente, os anticorpos treponêmicos passivamente adquiridos da mãe negatizam-se após a idade de 15 meses. A persistência desses, após 18 meses de idade, é diagnóstico de sífilis congênita e deve ser acompanhado de teste reagínico positivo.

Se houver alterações líquóricas no início do tratamento, deve-se repetir o LCR 3 a 6 meses após o final do mesmo tratamento, para documentação da normalização desse exame. A persistência de alterações indica a necessidade de reavaliação clínica, laboratorial e terapêutica.

Outras avaliações necessárias para a verificação da extensão do acometimento incluem exames oftalmológico (fundoscopia), neurológico e de acuidade auditiva periodicamente a cada 6 meses e até os 2 anos (ou mais se necessário).

A sífilis congênita adequadamente tratada evolui para a cura. Todos os esforços devem ser empregados para garantir o seguimento adequado e a documentação da cura. Todas as mães devem ser esclarecidas sobre os riscos de não identificação, tratamento e seguimento inadequados de uma criança com sífilis. Sequelas neurológicas (déficit de aprendizado, retardo mental), deformidades ósseas e dentárias, surdez, perda visual podem ocorrer de modo insidioso e comprometer o desenvolvimento da criança.⁸

15.5 Prevenção da sífilis congênita

A prevenção da sífilis congênita insere-se nas ações para prevenção das infecções sexualmente transmissíveis de maneira geral, nas medidas de identificação e no tratamento de gestantes infectadas por sífilis e na prevenção da reinfeção das mesmas.

É muito importante a realização da triagem sorológica no primeiro trimestre de gestação, com repetição no terceiro trimestre e no momento do parto.

Essa triagem pode ser difícil de ser realizada em grupos populacionais de maior risco, tais como adolescentes, usuárias de drogas ilícitas e mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana, que com maior frequência não realizam acompanhamento pré-natal. O sucesso da prevenção da sífilis congênita, portanto, reside na organização dos serviços de saúde, que devem visar à ampla cobertura das necessidades e especificidades populacionais.

O Quadro 14 reúne alguns pontos práticos que todos os gestores e profissionais de saúde devem conhecer, visando à prevenção da sífilis congênita.

Quadro 14 - Aspectos importantes da sífilis congênita

- Deve ser promovido o atendimento precoce de gestantes em serviços de assistência pré-natal.
- Todas as gestantes devem ser submetidas à triagem sorológica por meio de teste reagínico (VDRL, RPR) no início da gestação, no início do terceiro trimestre e no parto.
- Deve ser reforçada a necessidade de tratamento de parceiros sexuais da gestante infectada.
- Devem ser encorajadas modificações de comportamento de risco e uso de preservativos.
- Aproximadamente dois terços dos RN com sífilis congênita são assintomáticos ao nascer. Os profissionais de saúde devem estar atentos quanto à possibilidade de sífilis congênita.
- A penicilina continua sendo o tratamento mais eficaz para a sífilis congênita.
- Crianças com sífilis confirmada, provável ou suspeita devem ser prontamente tratadas.
- Crianças submetidas a tratamento de sífilis devem ser acompanhadas para confirmação de cura.

Referências

1. RODRIGUES, C. S.; GUIMARÃES, M. D. C.; Grupo Nacional de Estudo sobre Sífilis Congênita. Positividade para sífilis em puérperas: ainda um desafio para o Brasil. **Rev. Panam. Salud Publica**, [S. l.], v. 16. n. 3, p. 168-175, 2004.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Assistência em Saúde. **Plano Nacional para redução da transmissão vertical do HIV e da sífilis**. Brasília: Ministério da Saúde, 2007. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/plano_operacional_281107.pdf>.
3. SALOOJEE, H. The prevention and management of congenital syphilis: an overview and recommendations. **Bull World Health Organ.**, [S. l.], v.82, n. 6, p. 424-430, 2004.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. **Assistência pré-natal e puerpério: atenção qualificada e humanizada**. Manual técnico. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. Disponível em: <http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/caderno5_saude_mulher.pdf>.
5. DOROSHENKO, A.; SHERRARD, J.; POLLARD, A. J. Syphilis in pregnancy and the neonatal period. **Int. J. STD AIDS**, [S. l.], v. 17, n. 4, p. 221-227, apr. 2006.
6. MICHELOW, I. C. et al. Central Nervous System Infection in Congenital Syphilis. **N. Engl. J. Med.**, [S. l.], v. 346, n. 23, p. 1792-1798, 2002.
7. WORKOWSKI, K. A.; BERMAN, S. M. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. **MMWR Recomm Rep.**, [S. l.], v.55, n. RR-11, p. 1-94, 2006.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Diretrizes para o controle da sífilis congênita**. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. Disponível em <http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/sifilis_congenita_preliminar.pdf>. Acesso em: 20. ago. 2009.



O *Toxoplasma gondii* é um protozoário capaz de infectar a maioria das espécies de sangue quente, incluindo o homem. A toxoplasmose afeta cerca de um terço da população mundial,¹ mas tem prevalência variável em diferentes populações, dependendo da combinação de fatores tais como clima, hábitos higiênicos, população de gatos e hábitos de preparação e ingestão de alimentos.² No Brasil, a prevalência de toxoplasmose é considerada alta.

No Brasil, 50 a 80% das gestantes e mulheres em idade fértil já foram infectadas e 4 a 5% correm risco de se infectar durante a gestação.^{2,3}

Em adultos, a infecção aguda é tipicamente assintomática e autolimitada, sendo de difícil identificação. Dez a 20% das pessoas podem apresentar linfadenopatia cervical, mal estar e febre baixa.² Após a infecção aguda, o parasita persiste por toda a vida do hospedeiro sob a forma de cistos teciduais, sem apresentar repercussões clínicas em pessoas imunocompetentes⁴. O ser humano pode ser infectado pelo *Toxoplasma* principalmente por meio da ingestão de cistos teciduais, presentes em carne animal crua ou malpassada, ou de cistos presentes em mãos, alimentos e água contaminados por fezes de gatos infectados. Transfusões de sangue e transplantes de órgãos contaminados são formas mais raras de transmissão.⁴

Quando a infecção aguda pelo *Toxoplasma* ocorre em gestantes, pode ocasionar transmissão do parasita ao feto pela via hematogênica transplacentária.

Tal transmissão também pode ocorrer, muito mais raramente e principalmente em mulheres portadoras de deficiência imunológica, após reativação da toxoplasmose latente durante a gestação ou reinfeção.^{1,2,4}

Cerca de 40% das gestantes com toxoplasmose aguda transmitirão o *Toxoplasma* ao feto. O risco de ocorrência de infecção congênita aumenta significativamente conforme a idade gestacional em que a mulher é infectada, sendo estimado em 17% quando a infecção aguda ocorre no primeiro trimestre, 25% no segundo e 65% no terceiro trimestre. De maneira inversa, a doença é mais grave quando o feto é infectado no primeiro trimestre de gestação, e geralmente leve ou assintomática no feto infectado durante o terceiro trimestre.⁵

A determinação da idade gestacional em que a gestante foi infectada pode ajudar a estimar tanto o risco de infecção fetal quanto o de doença clinicamente aparente na criança.

Estudos para verificar a prevalência de infecção congênita pelo *Toxoplasma* em RN brasileiros têm mostrado taxas variando entre 3 e 20 casos por 10.000 nascidos vivos, com diferenças regionais.² Esses valores são considerados altos quando comparados com os encontrados em outras regiões do mundo. Apesar de não ser uma condição muito frequente, o alto risco de sequelas tardias torna a toxoplasmose congênita relevante e indica a necessidade de identificação e tratamento das crianças acometidas.

16.1 Quadro clínico

Aproximadamente 85% dos RN com toxoplasmose congênita não apresentam sinais clínicos evidentes ao nascimento. No entanto, uma avaliação mais detalhada pode mostrar alterações tais como restrição do crescimento intrauterino, prematuridade, anormalidades liquóricas e cicatrizes de retinocoroidite.^{1,2,6} Quando presentes, as manifestações clínicas podem ser encontradas no período neonatal ou ao longo dos primeiros meses de vida, podendo também haver surgimento de sequelas da doença previamente não diagnosticada apenas na adolescência ou na idade adulta.^{1,2}

No RN, as manifestações clínicas são diversas e inespecíficas. A tríade clínica clássica – associação de hidrocefalia, calcificações cerebrais e retinocoroidite – não é comum.^{1,2,4}

As alterações mais encontradas são:

- Retinocoroidite
- Hepatoesplenomegalia
- Linfadenopatia
- Icterícia
- Anemia
- Anormalidades liquóricas
- Estrabismo
- Crises convulsivas
- Erupção cutânea
- Hidrocefalia
- Calcificações cerebrais
- Macro ou microcefalia
- Restrição do crescimento intrauterino
- Prematuridade
- Distermias
- Sangramentos

Sequelas tardias são muito frequentes na toxoplasmose congênita não tratada. Mesmo entre RN assintomáticas ao nascimento, estima-se que 85% apresentarão cicatrizes de retinocoroidite nas primeiras décadas de vida, e 50% evoluirão com anormalidades neurológicas. As sequelas são ainda mais frequentes e mais graves nos RN que já apresentam sinais ao nascer, com acometimento visual em graus variados, retardo mental, crises convulsivas,

anormalidades motoras e surdez.^{1,2,7} Mais de 70% desses RN desenvolverão novas lesões oftalmológicas ao longo da vida.⁸

Deve-se salientar que essas características clínicas foram descritas em estudos realizados em países europeus e nos Estados Unidos. Estudos brasileiros recentes, no entanto, mostram que as lesões oftalmológicas são mais frequentes, manifestando-se já ao nascimento, chegando a ocorrer em 80% dos RN. Além disso, maior gravidade tem sido identificada, possivelmente devido à exposição a cepas mais virulentas do *Toxoplasma* ou a maior suscetibilidade da população.^{9,10} Dessa forma, nos últimos anos, tem-se dado maior atenção à detecção precoce de alterações oftalmológicas e ao acompanhamento por longo prazo das crianças infectadas.

16.2 Exames complementares

Considerando-se que tanto as gestantes quanto os RN infectados são usualmente assintomáticos, a realização de exames laboratoriais torna-se imprescindível para investigação e definição diagnóstica.

Os diagnósticos de toxoplasmose aguda gestacional e de toxoplasmose congênita podem ser comprovados pela detecção direta do parasita em amostras biológicas, utilizando-se técnicas histológicas e de isolamento.^{1,4} Na prática clínica, os testes sorológicos para detecção de anticorpos de classe IgG e IgM são mais utilizados, pois são mais disponíveis e têm resultados mais rápidos. A interpretação dos resultados, no entanto, é complexa e leva com frequência à necessidade de realização de múltiplos testes.^{11,12}

16.2.1 Diagnóstico na gestante

16.2.1.1 Detecção de IgG e IgM Antitoxoplasma

A investigação de toxoplasmose congênita deve sempre partir da investigação do estado sorológico materno. Deve-se verificar se a gestante já foi infectada e, nesse caso, determinar se a infecção foi adquirida recentemente ou no passado. Quando os resultados sorológicos sugerem infecção adquirida recentemente, deve-se tentar determinar se a mesma ocorreu **durante a gestação**, situação em que há risco de infecção fetal.¹¹ No Brasil, os testes laboratoriais mais utilizados para detecção e quantificação de anticorpos IgG e IgM Anti-toxoplasma no soro são imunofluorescência indireta, ELISA e teste imunoenzimático de micropartículas (MEIA).

Na gestante, a IgG passa a ser detectada uma a duas semanas após a infecção aguda, havendo aumento progressivo dos títulos sorológicos até atingir o pico máximo em três a seis meses. A seguir, inicia-se diminuição lenta, durante meses ou anos, com persistência de títulos positivos baixos durante o restante da vida.^{11,13}

A comparação dos títulos de IgG obtidos por meio de um mesmo teste laboratorial em duas amostras consecutivas de sangue, colhidas com pelo menos três semanas de intervalo, permite o diagnóstico de infecção aguda materna se forem detectados:

- soroconversão (exame previamente negativo torna-se positivo) e/ou
- aumento em pelo menos quatro vezes do título.

A IgM pode ser detectada também na primeira ou segunda semana após a infecção aguda e usualmente permanece elevada por dois a três meses, havendo, entretanto, relatos de positividade por período de até 12 anos.^{2,4,12}

Resultados de IgM falso-positivos são frequentes, o que dificulta ainda mais a interpretação dos resultados.^{4,11}

Dessa forma, um teste sorológico positivo para IgM durante a gestação não significa necessariamente infecção recente; em muitos casos, a infecção ocorreu previamente à gestação e não há risco de transmissão vertical.^{11,14}

16.2.1.2 Índice de avidéz de IgG

Este teste permite estimar o momento em que ocorreu a infecção aguda, tornando-se, portanto, um instrumento auxiliar na investigação da toxoplasmose gestacional.

Resultados elevados no índice de avidéz (em geral superiores a 60%, mas dependendo do teste laboratorial utilizado) indicam que a infecção aguda ocorreu há mais de três a quatro meses.^{4,11,13}

Assim, um alto índice de avidéz, quando o exame tiver sido colhido no primeiro trimestre de gestação, indica que a infecção aguda materna ocorreu antes do início da gravidez e que não há risco de infecção fetal, independentemente do resultado da IgM.¹¹ Quando colhido após 12–16 semanas de gestação, um índice elevado de avidéz indica apenas que a infecção foi adquirida no mínimo três a quatro meses antes. Nessa situação, as únicas conclusões possíveis são que o risco de transmissão vertical pode ser mais baixo e a chance de dano ao feto, mais elevada.¹¹

Deve-se salientar que o índice de avidéz pode manter valores considerados baixos (menores que 30%) por mais de um ano e, portanto, não deve ser utilizado isoladamente para diagnóstico de toxoplasmose aguda gestacional.^{4,11,13} Valores de índices de avidéz entre 31% e 59% não permitem qualquer tipo de conclusão, devendo ser repetidos.²

16.2.1.3 Reação em cadeia da polimerase (PCR) em líquido amniótico

A amplificação do DNA do *Toxoplasma gondii* no líquido amniótico por meio da PCR tem sido utilizada para diagnóstico pré-natal de toxoplasmose congênita, com sensibilidade de até 70%, especificidade e valor preditivo positivo de 100%.^{4,11} Esses valores, no entanto, variam conforme a idade gestacional da coleta, havendo relatos de maior sensibilidade entre 17 e 21 semanas.^{11,14} Deve-se salientar que as técnicas utilizadas não são padronizadas e que não há consenso com relação ao protocolo mais adequado, sendo recomendada a realização da PCR em laboratórios com experiência neste exame e com controle de qualidade adequado.¹¹ A pesquisa de DNA do *Toxoplasma* no líquido amniótico tem sido utilizada quando a mulher tem testes sorológicos comprovados ou altamente sugerindo de toxoplasmose aguda adquirida durante a gravidez, ou quando há evidência de acometimento fetal na ultrassonografia obstétrica. Os riscos inerentes à realização da amniocentese devem ser considerados em todas as situações.

16.2.1.4 Ultrassonografia obstétrica

Este exame é normal na maioria dos casos, mas pode revelar anormalidades fetais inespecíficas que sugiram toxoplasmose congênita, como hidrocefalia, calcificações cerebrais e hepáticas, hepatoesplenomegalia, ascite, cardiomegalia e anormalidades placentárias.^{4,6,11}

A Tabela 9 detalha as definições do diagnóstico de toxoplasmose aguda gestacional adaptadas a partir das definições feitas pela *European Research Network on Congenital Toxoplasmosis* (Rede Europeia de Pesquisas sobre Toxoplasmose Congênita).¹⁵

16.2.2 Diagnóstico no RN

O diagnóstico sorológico no RN é dificultado pela presença de anticorpos de classe IgG maternos transferidos por via transplacentária durante a gestação. Em geral, os títulos de testes sorológicos para detecção de IgG no RN são bastante semelhantes aos títulos maternos no momento do parto. Títulos na criança quatro ou mais vezes maiores que os títulos maternos (preferencialmente em testes realizados pelo mesmo ensaio e em paralelo com o da mãe) podem sugerir infecção congênita,² mas essa ocorrência não é comum e pode acontecer em crianças não infectadas. Os anticorpos IgG transferidos da mãe durante a gestação são gradativamente degradados pela criança ao longo do primeiro ano de vida.⁴

Tabela 9 – Definições de casos de infecção pelo *Toxoplasma gondii* em gestantes¹⁵**Toxoplasmose aguda gestacional****Comprovada:**

- Soroconversão gestacional
- Detecção do DNA do *Toxoplasma* em líquido amniótico pela PCR

Provável:

- IgG+, IgM+, baixo índice de avidéz (colhido em qualquer idade gestacional)
- Aumento progressivo nos títulos de IgG, IgM
- IgM+ e história clínica sugestiva de toxoplasmose aguda gestacional

Possível:

- IgG+, IgM+, índice de avidéz alto (colhido após 12 semanas de gestação) ou indeterminado
- IgG+, IgM+, em amostra única colhida em qualquer idade gestacional, sem realização de índice de avidéz

Improvável:

- IgG+, IgM+ ou -, índice de avidéz alto (colhido antes de 12 semanas de gestação)

Ausente:

- IgG- e IgM- durante toda a gestação
- IgG+ antes da concepção
- IgM+, sem aparecimento de IgG

+: positiva

-: negativa

Anticorpos de classe IgM não atravessam a barreira placentária e, portanto, são indicativos de toxoplasmose congênita quando encontrados no RN.¹⁴

No entanto, os testes sorológicos para detecção de IgM Antitoxoplasma, que idealmente devem ser confirmados em sangue periférico em torno de dois a cinco dias de vida, podem detectar no máximo 75% dos RN infectados, independentemente da presença de sinais ou sintomas.^{4,5} A sensibilidade desses testes ao nascimento é ainda menor quando a mãe recebeu tratamento para toxoplasmose durante a gestação com sulfadiazina e pirimetamina, pois essas medicações interferem na cinética e na produção de IgG e IgM Antitoxoplasma pelo RN e lactente. Também há redução da sensibilidade da IgM quando a infecção aguda ocorreu na primeira metade da gestação.¹⁴ Além disso, podem ocorrer resultados falso-positivos nos primeiros dias de vida, devido à presença de fator reumatoide ou contaminação por sangue materno durante a coleta de sangue de cordão.¹

Entre os testes sorológicos disponíveis no Brasil, o ELISA de captura de IgM é considerado o de melhor sensibilidade e deve ser preferencialmente utilizado, pois evita testes falso-negativos ou falso-positivos quando há excesso de IgG passivamente adquirida da mãe ou produzida pelo feto. O teste de imunofluorescência indireta tem sensibilidade de apenas cerca de 25%.¹

A detecção de IgA Antitoxoplasma tem o mesmo significado que a de IgM, embora alguns estudos relatem maior sensibilidade da IgA. Recomenda-se a determinação simultânea de IgM e IgA no RN.² No entanto, os testes sorológicos para detecção de IgA são pouco disponíveis no Brasil.

Na ausência de IgM e/ou IgA ao nascimento, o diagnóstico de toxoplasmose congênita pode ser feito por meio do acompanhamento periódico dos títulos de IgG Antitoxoplasma ao longo do primeiro ano de vida, observando-se a ocorrência de persistência da positividade da IgG após o desaparecimento da IgG materna.¹⁴

Nas crianças não infectadas, o título dos anticorpos IgG diminui gradativamente, até que ocorra negatificação em torno de um ano de vida.

Considerando-se as dificuldades existentes na interpretação dos resultados de testes sorológicos realizados no período neonatal, em muitos RN o diagnóstico de toxoplasmose congênita só pode ser confirmado ou descartado por meio do acompanhamento da evolução dos títulos de IgG ao longo do primeiro ano de vida.

Nos RN em que não sejam detectados IgM e/ou IgA, a diferenciação dos anticorpos IgG produzidos pela mãe daqueles produzidos pelo próprio RN pode ser realizada pela comparação dos padrões de reatividade dos anticorpos IgG contra antígenos específicos do *Toxoplasma*, utilizando-se a técnica de *immunoblotting*. Esse ensaio é considerado promissor para a definição do diagnóstico precoce da toxoplasmose congênita, possuindo altas sensibilidade e especificidade,^{2,14} mas tem a desvantagem do alto custo.

Assim, podem ser consideradas com toxoplasmose congênita comprovada;¹ Crianças com IgM Antitoxoplasma positiva entre dois dias e seis meses de idade.

- Crianças que, durante o acompanhamento, apresentem persistência de positividade de IgG após 12 meses de vida, independentemente da presença de sinais ou sintomas da doença.
 - Crianças com sinais e/ou sintomas sugestivos de toxoplasmose congênita, filhas de mães com IgG positiva para toxoplasmose, após exclusão de outras possíveis etiologias (sífilis, citomegalovirose, rubéola).
 - Crianças cujas mães apresentaram PCR positiva para toxoplasmose no líquido amniótico.
-

O diagnóstico de toxoplasmose congênita pode ser **excluído** definitivamente pela ocorrência de negatificação dos títulos de IgG Antitoxoplasma antes de 12 meses de idade. A soronegatividade deve ser confirmada com novo exame, colhido após dois meses de intervalo. Em crianças que receberam tratamento, a soronegatividade só deve ser considerada definitiva seis meses após a suspensão das drogas antiparasitárias.

16.2.2.1 Avaliação complementar do RN

O RN deve ser submetido à avaliação clínica cuidadosa, com atenção especial à possível presença de anormalidades sugestivas de toxoplasmose congênita ao exame físico. A investigação complementar inicial deve incluir hemograma completo, fundoscopia ocular e ultrassonografia transfontanelar em todos os RN com suspeita de infecção congênita (Quadro 15). Em crianças sintomáticas, é útil descartar a ocorrência de outras infecções congênitas que podem acarretar quadro clínico semelhante, notadamente citomegalovirose, sífilis e rubéola.

Em crianças com toxoplasmose congênita comprovada e em filhos de mulheres com toxoplasmose aguda comprovada ou provável durante a gestação, deve-se adicionalmente realizar análise de líquido cefalorraquidiano (bioquímica e celularidade), tomografia computadorizada (sem necessidade de uso de contraste radiológico) ou ultrassonografia de crânio, caso a tomografia não seja disponível, avaliação da função hepática e avaliação auditiva, utilizando o exame de emissões otoacústicas (teste da orelhinha), complementado pelo teste de audiometria de tronco cerebral (BERA) quando indicado.

Quadro 15 – Recomendações para avaliação clínica e laboratorial inicial de RN e lactentes com suspeita de toxoplasmose congênita

- Avaliação oftalmológica (fundoscopia ocular)
- Avaliação neurológica
- Avaliação auditiva
- Ultrassonografia transfontanelar ou tomografia computadorizada de crânio (sem contraste)
- Hemograma completo
- Análise de líquido cefalorraquidiano (bioquímica e celularidade)
- Sorologia para toxoplasmose (IgG e IgM*) da mãe e da criança
- Em crianças sintomáticas: avaliar função hepática e descartar outras infecções congênitas (sífilis, citomegalovirose, rubéola)

*Preferencialmente teste de captura para IgM.

16.3 Tratamento

16.3.1 Toxoplasmose gestacional e fetal

Os objetivos do tratamento da toxoplasmose aguda ocorrida durante a gestação são evitar a transmissão materno-fetal e, caso a infecção fetal tenha ocorrido, reduzir os danos acarretados ao RN.^{4,11,16}

A espiramicina parece reduzir a ocorrência de transmissão vertical, e tem sido utilizada quando existe suspeita ou comprovação de toxoplasmose gestacional. Recomenda-se que seja introduzida preferencialmente nas primeiras três semanas após a infecção aguda¹⁴ e que seja utilizada até a resolução da gestação.^{11,12} A eficácia da utilização da espiramicina, no entanto, tem sido questionada, devido à inexistência de estudos clínicos controlados.¹⁶

Quando a infecção do feto é confirmada ou altamente suspeita (após resultado positivo na PCR realizada no líquido amniótico ou detecção de anormalidades características na ultrassonografia obstétrica), é indicado o uso da associação de sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico pela mãe para tratamento fetal. Alguns serviços utilizam essa associação também em infecções gestacionais comprovadas no último trimestre de gestação, devido ao elevado risco de transmissão materno-fetal.¹¹

16.3.2 Toxoplasmose congênita após o nascimento

Considerando-se as dificuldades diagnósticas, sugere-se iniciar o tratamento desde o nascimento em RN com toxoplasmose congênita comprovada (conforme os critérios citados anteriormente) e em filhos de mulheres com toxoplasmose gestacional comprovada ou provável (Tabela 9), principalmente quando ocorrida no final da gestação.

Todas as crianças com toxoplasmose congênita comprovada devem receber tratamento durante 12 meses, independentemente da presença de sinais e/ou sintomas da doença.

As drogas recomendadas atualmente para tratamento da toxoplasmose congênita são sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico, utilizados continuamente durante todo o primeiro ano de vida. Havendo presença de retinocoroidite em atividade ou de hiperproteínoorraquia (proteína no liquor cima de 1.000mg/dL), deve-se associar prednisona ou prednisolona, que deve ser mantida até que ocorra melhora do quadro.⁷

Os medicamentos utilizados para tratamento da toxoplasmose congênita durante o primeiro ano de vida estão listados na Tabela 10.

Tabela 10 – Medicamentos utilizados para tratamento da toxoplasmose congênita durante o primeiro ano de vida^{2,7}

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 proteinorraquia ≥ 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

*Utilização por via oral.

§Medicamentos disponíveis apenas sob a forma de comprimidos. Podem ser produzidas soluções em farmácias de manipulação com as seguintes concentrações:

- Sulfadiazina 100mg/mL.
- Pirimetamina 2mg/mL.
- Ácido fólico 5mg/mL (ou fracionamento para comprimidos com 5mg cada).

Recomenda-se observar cuidadosamente a icterícia clínica e monitorar os níveis de bilirrubina quando a sulfadiazina for utilizada em RN.

A instituição do tratamento com sulfadiazina e pirimetamina ao longo do primeiro ano de vida pode levar à diminuição de sequelas tardias da doença. Entre os RN tratados, cerca de 25% apresentarão anormalidades oftalmológicas e 20% alterações neurológicas. A porcentagem de RN que terão novas lesões retinianas também é menor (29%) que a observada em controles históricos das décadas de 1980 e 1990.^{1,2,7,17} No entanto, não há estudo controlado que responda definitivamente se o tratamento é benéfico.

Muitos serviços europeus utilizam ciclos de 21 a 30 dias de sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico, alternados ao longo do primeiro ano de vida com ciclos de quatro a seis semanas de espiramicina. Não há estudo comparativo da eficácia dos diferentes esquemas de tratamento,^{1,2} mas considerando que a espiramicina não evita a ocorrência de neurotoxoplasmose em RN imunossuprimidos,¹ recomenda-se o esquema detalhado na Tabela 10.

Em geral, nenhuma terapêutica é recomendada após 12 meses de idade, exceto em casos de reativação da doença ocular.²

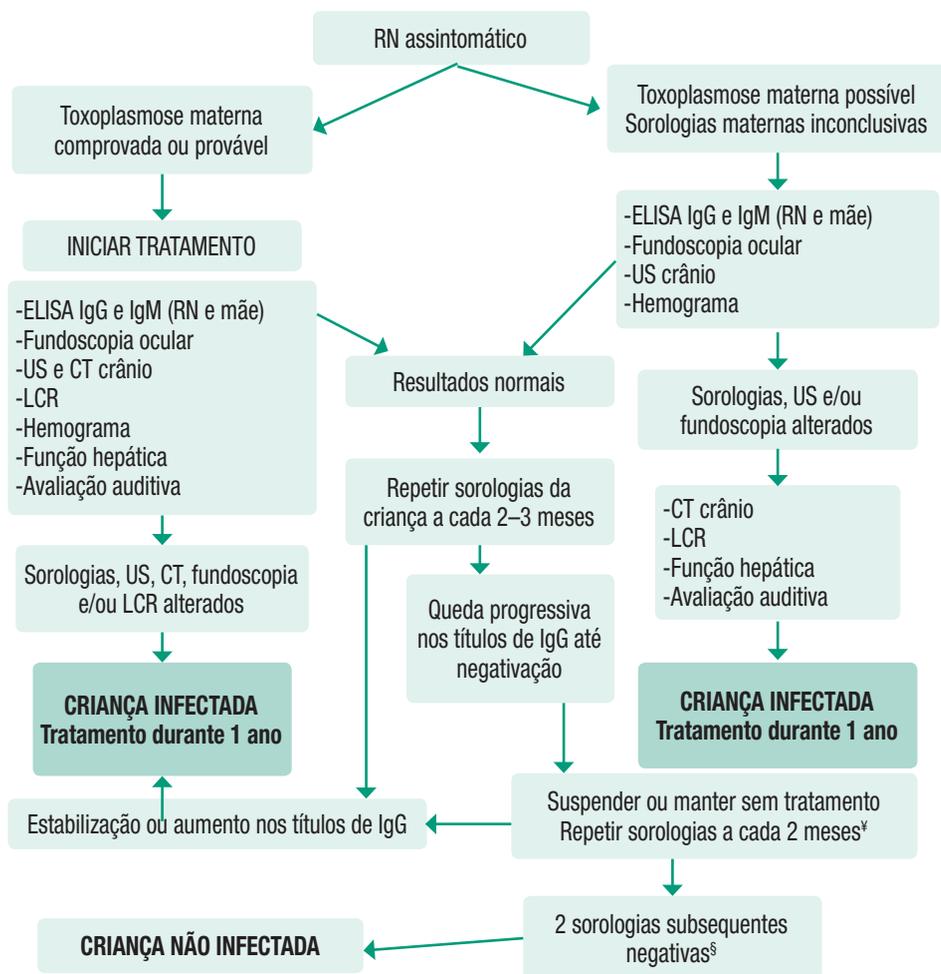
16.4 Acompanhamento do RN com infecção suspeita ou confirmada

A Figura 8 apresenta um fluxograma geral de decisão inicial frente ao RN com suspeita de toxoplasmose congênita e assintomática.

Crianças assintomáticas, filhas de mulheres com diagnóstico possível ou inconclusivo, deverão realizar sorologias a cada dois meses, sendo a decisão de iniciar o tratamento baseada na evolução dos títulos de IgG ao longo dos meses. Caso ocorra estabilização ou aumento comprovado dos títulos ao longo do acompanhamento, deve-se iniciar o tratamento e mantê-lo durante 12 meses. Em crianças infectadas, é muito frequente a ocorrência de elevação dos títulos de IgG após a interrupção do tratamento, fato habitualmente não relacionado à reativação da doença. Filhos de mulheres com toxoplasmose gestacional improvável não necessitam de investigação e/ou acompanhamento adicional.

O efeito colateral mais comum do tratamento é a neutropenia reversível, que pode ocorrer em até 58% das crianças tratadas.⁷ O ácido fólico é associado ao tratamento para prevenir e tratar a toxicidade medular da pirimetamina. Assim, recomenda-se a realização semanal de exames hematológicos durante os primeiros dois meses de tratamento. Havendo estabilização da contagem de neutrófilos periféricos, a avaliação hematológica pode ser espaçada para cada duas semanas, durante mais dois meses e, a seguir, mantida mensalmente até o final do tratamento. A periodicidade de realização dos exames deve ser reavaliada a cada consulta, de acordo com os resultados laboratoriais.

Crianças com toxoplasmose congênita comprovada deverão ser submetidas a avaliações oftalmológicas semestrais até a idade escolar, mantendo-se exames anuais a seguir, pois podem surgir novas lesões de retina ou ocorrer recidiva de lesões cicatrizadas em qualquer momento da vida.²



[¶] Na descontinuidade do tratamento pela negativação dos anticorpos IgG, repetir a sorologia em 1 mês.

[§] Em crianças que receberam tratamento, confirmar soronegativação 6 meses após a suspensão dos medicamentos.

Figura 8 – Fluxograma geral de decisão sobre a abordagem inicial de RN assintomático com suspeita de toxoplasmose congênita²

16.5 Prevenção

Considerando-se o risco elevado de sequelas tardias nos indivíduos acometidos, mesmo quando tratados, tem sido enfatizada a necessidade de instituição de medidas para controle da toxoplasmose congênita. A abordagem mais eficaz para prevenção da doença deve incluir ações em diversas etapas:

- Identificação de mulheres suscetíveis à toxoplasmose por meio da realização de testes sorológicos antes e durante a gestação.
- Nas gestantes suscetíveis, isto é, aquelas com sorologias negativas para toxoplasmose, fornecimento de orientação a respeito das medidas preventivas (prevenção primária) e, idealmente, repetição periódica dos testes sorológicos para identificar a ocorrência de toxoplasmose aguda durante a gestação.
- Identificação dos casos de toxoplasmose aguda gestacional e implementação precoce de tratamento.
- Diagnóstico e tratamento da infecção fetal.
- Diagnóstico e tratamento da infecção no RN e lactente.

A maneira mais simples de diminuir a ocorrência da toxoplasmose congênita é orientar as gestantes, especialmente as soronegativas, como evitar a aquisição da doença (Quadro 16).

As orientações pré-natais parecem ser efetivas para adequar os hábitos alimentares e de higiene dessas mulheres e reduzir a ocorrência de soroconversão gestacional, mas o impacto de diferentes estratégias educacionais ainda não está bem estabelecido.¹⁸

Quadro 16 – Orientações às gestantes para prevenção da toxoplasmose aguda gestacional¹⁸

- Não ingerir qualquer tipo de carne crua ou mal passada.
- Não consumir água que não seja filtrada ou fervida.
- Lavar cuidadosamente frutas e verduras antes do consumo.
- Evitar contato com fezes de gato.
- Evitar mexer em areia, terra ou jardins (usar luvas caso necessário).
- Higienizar muito bem as mãos após manipular alimentos (carnes e vegetais), terra e antes de comer.
- Evitar acesso de insetos à cozinha.
- Lavar muito bem facas e outros utensílios de cozinha logo após o uso.

Referências

1. REMINGTON J. S. et al. Toxoplasmosis. In: REMINGTON, J. S. et al. (Eds). **Infectious diseases of the fetus and newborn infant**. 6. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006. p. 947–1091.
ANDRADE, G. M. Q.; TONELLI, E.; ORÉFICE, F. Toxoplasmose congênita. In: COUTO, J. C. F.;
2. ANDRADE, G. M. Q.; TONELLI, E. (Eds.). **Infecções perinatais**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 471–92.
3. PAPPAS, G.; ROUSSOS, N.; FALAGAS, M. E. Toxoplasmosis snapshots: global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. **Int. J. Parasitol.**, [S.l.], v. 39, p. 12, 2009.
4. MONTOYA, J. G.; LIESENFELD, O. Toxoplasmosis. **Lancet**, United States, v. 363, p. 1965–1976, 2004.
5. BOYER, K. M. Congenital toxoplasmosis: current status of diagnosis, treatment and prevention. **Semin. Pediatr. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 11, n. 3, p. 165–171, 2000.
6. RORMAN, E. et al. Congenital toxoplasmosis – prenatal aspects of *Toxoplasma gondii* infection. **Reprod. Toxicol.**, [S.l.], v. 21, p. 458–472, 2006.
7. MCLEOD, R. et al. Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: the National Collaborative Chicago-Based. **Congenital Toxoplasmosis Study**, [S.l.], v. 42, p. 1383–1394, 2006.
8. PHAN, L. et al. Longitudinal study of new eye lesions in children with toxoplasmosis who were not treated during the first year of life. **Am. J. Ophthalmol.**, [S.l.], v. 146, n. 3, p. 375–384, 2006.
9. GILBERT, R. E. et al. Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, [S.l.], v. 2, n. 8, p. 277, 2008.
10. VASCONCELOS-SANTOS, D. V. et al. Congenital toxoplasmosis in Southeastern Brazil: results of early ophthalmologic examination of a large cohort of neonates. **Ophthalmology**, [S.l.], v. 8, set., 2009. doi:10.1016/j.ophtha.2009.04.042.
11. MONTOYA, J. G.; REMINGTON, J. S. **Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy**. [S.l.], v. 47, p. 554–66, 2008.
12. MONTOYA, J. G.; ROSSO, F. Diagnosis and management of toxoplasmosis. **Clin. Perinatol.**, [S.l.], v. 32, p. 705–726, 2005.
13. SENSINI, A. *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy: opportunities and pitfalls of sero-logical diagnosis. **Clin. Microbiol. Infect.**, [S.l.], v. 12, p. 504–512, 2006.
14. PETERSEN, E. Toxoplasmosis. **Semin. Fetal Neonatal Med.**, [S.l.], v. 12, p. 214–23, 2007.

15. ZOTTI, C. et al. Use of IgG avidity test in case definitions of toxoplasmosis in pregnancy. **New Microbiol**, [S.l.], v. 27, n. 1, p. 17–20, 2004.
16. SYROCOT, (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis). Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. **Lancet**, United States v. 369, p. 115–22, 2007.
17. WALLON, M. et al. Long-term ocular prognosis in 327 children with congenital toxoplasmosis. **Pediatrics**, United States, v. 113, p. 1567–1572, 2004.
18. DI MARIO, S. et al. Prenatal education for congenital toxoplasmosis. In: **Cochrane Database Syst Rev**, v. 1, 2009. CD006171.



A infecção pelo citomegalovírus (CMV) pode ocorrer antes, durante ou após o nascimento.

Tipos de transmissão do CMV de acordo com o momento da ocorrência:

- Congênita ou intrauterina
- Perinatal
 - intraparto
 - pós-natal precoce

É chamada de infecção intraparto a que ocorre pela exposição à secreção cervical no canal de parto e de pós-natal precoce a que se dá por meio do leite materno ou transfusão de sangue de doadores soropositivos para o CMV.¹

A diferenciação entre infecção congênita e perinatal tem importância do ponto de vista de prognóstico e de delineamento do seguimento das crianças em longo prazo.

17.1 Técnicas laboratoriais para diagnóstico

Basicamente, são três as técnicas laboratoriais utilizadas para pesquisa de infecção pelo CMV:

- Isolamento viral em cultura de fibroblastos humanos
- Detecção do DNA viral pela reação em cadeia da polimerase (PCR)
- Testes sorológicos
 - IgM anti-CMV
 - IgG anti-CMV

Dentre esses métodos, a visualização do efeito citopático viral característico por meio do isolamento viral em cultura de fibroblastos humanos ainda é considerada o método padrão ouro convencional. As elevadas concentrações virais na urina e saliva de RN com infecção congênita por CMV possibilitam que os resultados do isolamento viral sejam positivos em cinco a sete dias. Porém, como o CMV é um vírus de replicação lenta, um resultado negativo somente pode ser confirmado, após observação das culturas celulares, após período de um mês. O emprego dos anticorpos monoclonais contra antígenos precoces do CMV permite a confirmação da detecção do vírus em culturas celulares em até 48 a 72 horas.²

A detecção do DNA viral pela PCR na urina ou na saliva é um método alternativo e rápido, com sensibilidade e especificidade semelhantes as do isolamento viral.³ A PCR apresenta algumas vantagens sobre o isolamento viral, como a rapidez da obtenção do resultado (em menos de 24 horas) e a possibilidade de congelamento e armazenamento das amostras a serem testadas.

Embora os testes sorológicos disponíveis comercialmente sejam os exames mais comumente solicitados, eles têm papel limitado no diagnóstico da infecção congênita por CMV, pela baixa sensibilidade e especificidade quando comparados ao isolamento viral. A detecção de IgM anti-CMV sérica no RN é sugestiva de infecção congênita por esse vírus, mas deve ser sempre confirmada por meio de sua detecção na urina e/ou saliva. Por outro lado, a ausência de IgM anti-CMV não exclui o diagnóstico de infecção congênita. Dependendo do teste sorológico utilizado⁴ apenas 30 a 80 % dos RN com infecção congênita confirmada pela detecção viral apresentam teste IgM anti-CMV positivo ao nascimento. Com relação aos anticorpos IgG anti-CMV, a interpretação é difícil, porque a maioria das crianças recebe esses anticorpos passivamente da mãe, pela elevada prevalência dessa infecção na população geral. Testes sorológicos seriados podem demonstrar aumentos significativos dos títulos de anticorpos IgG, não permitindo, entretanto, diferenciar a infecção congênita daquela que ocorreu após o nascimento.⁴

17.2 Diagnóstico materno e triagem pré-natal

A indicação da triagem sorológica pré-natal para a infecção pelo CMV é controversa. No Brasil, onde a grande maioria (90–95%) das mulheres já apresentou a infecção primária pelo CMV, e mesmo em alguns países desenvolvidos em que uma parcela significativa de mulheres em idade fértil ainda não se infectou com esse vírus, esta medida não é realizada sistematicamente. No entanto, em outros países, como a Itália, esse é um exame realizado rotineiramente.

Não há, até o momento, nenhuma modalidade de tratamento aprovado para uso durante a gestação que previna ou reduza a chance de ocorrência da doença no feto. Além disso, em aproximadamente 90 a 95% das gestantes brasileiras são detectados anticorpos IgG anti-CMV. A detecção desses anticorpos não permite afastar o risco de infecção fetal, pois, apesar de ser menos frequente, pode haver transmissão devido à infecção secundária gestacional (reativação de infecção latente ou reinfeção com nova cepa viral).

A demonstração de soroconversão durante a gestação (intervalo entre dois exames maior que quatro semanas) confirma a infecção primária materna pelo CMV. Para tanto, é necessário que a primeira amostra seja negativa e a segunda positiva para a detecção de anticorpos IgM e IgG anti-CMV. Apesar da presença de IgM anti-CMV sugerir a ocorrência de infecção recente, esses anticorpos podem persistir até seis meses, podendo significar infecção recente ou que

ocorreu semanas a meses antes da concepção. A identificação de elevação de títulos de IgG e/ou a detecção de IgM também pode ocorrer na presença de infecção recorrente.⁵

A detecção de anticorpos IgG e IgM anti-CMV não define a ocorrência de infecção primária gestacional ou maior risco de transmissão fetal.⁶

17.3 Infecção congênita – características clínicas e epidemiológicas

Infecção congênita pelo CMV é um importante problema de saúde pública devido ao elevado risco de consequências adversas tardias tanto em crianças sintomáticas quanto assintomáticas ao nascer.⁷

Estima-se que aproximadamente 0,5 a 1% de todos os RN sejam infectados pelo CMV como resultado de infecção congênita.⁷ No Brasil, na cidade de Ribeirão Preto, São Paulo, a prevalência de infecção congênita por esse vírus foi estimada em 1%.⁸ Das crianças infectadas, aproximadamente 10 a 15% apresentam sinais clínicos ao nascer.

São os seguintes os sinais clínicos mais frequentemente observados na infecção congênita por CMV:^{4,9}

- Restrição do crescimento intrauterino.
- Petéquias.
- Hepatoesplenomegalia.
- Icterícia associada à colestase.
- Hiperbilirrubinemia direta.
- Microcefalia.
- Calcificações periventriculares.
- Trombocitopenia.
- Aminotransferases séricas aumentadas.
- Perda auditiva neurossensorial.

RN sintomáticos ao nascer usualmente apresentam mau prognóstico. Cerca de 90% podem evoluir com sequelas neurológicas e 50 a 70% com surdez neurossensorial bilateral e profunda.^{9,10} A letalidade nos RN sintomáticos com acometimento sistêmico grave no período neonatal pode variar de 5 a 10%.^{2,9} Dentre os RN com infecção sintomática leve a moderada, 25 a 35% poderão ter algum grau de comprometimento neurológico.^{2,9}

Embora a grande maioria dos RN seja assintomática ao nascimento, entre 5 e 15% podem ter anormalidades tardias, meses a anos após o nascimento, principalmente surdez neurossensorial, que pode ser bilateral em até 50% dos casos.^{2,10}

17.4 Infecção perinatal – características clínicas e epidemiológicas

A infecção perinatal pelo CMV incide em 20 a 60% dos RN dependendo do tipo, grau e duração da exposição ao vírus.^{11,12} Após o estabelecimento de medidas de inativação do CMV com relação à transfusão de hemoderivados, o aleitamento materno vem sendo apontado como a via mais importante de infecção por esse vírus.¹¹ A infecção perinatal é assintomática na grande maioria dos RN a termo. No entanto, pode estar associada a quadros clínicos de gravidade variável, como a síndrome *sepsis-like*, colestase, plaquetopenia, neutropenia e pneumonite, quando acomete RN pré-termo com peso inferior a 1.500g e/ou idade gestacional inferior a 32 semanas.^{11,12} É provável que em populações de alta prevalência de soropositividade materna, como na brasileira, a possibilidade de doença seja reduzida. Considerando-se que até o momento esse tema ainda está sendo estudado, não há indicação para que se evite o uso de leite materno cru para os RN pré-termo.

Nenhuma evidência conclusiva de consequências tardias foi encontrada até a data atual em relação à infecção perinatal, tanto em RN a termo como nos RN prematuros.

17.5 Critérios para definição do diagnóstico de infecção congênita e perinatal

A presença do CMV na urina (virúria) e/ou na saliva do RN nas primeiras 3 semanas de vida, detectada por isolamento viral ou por identificação de DNA viral pela PCR, é considerada marcador definitivo de infecção congênita pelo CMV. Mais recentemente, alguns autores definem esse período como sendo de duas semanas, pela possibilidade de aparecimento de virúria na terceira semana de vida em RN infectados no momento do parto ou precocemente ainda nos primeiros dias de vida.^{2,13} Urina e saliva são as amostras clínicas ideais para o diagnóstico de infecção congênita pelo CMV por conterem grandes quantidades do vírus ao nascimento em praticamente 100% das crianças infectadas. A saliva é mais facilmente obtida do que a urina, permitindo sua coleta em larga escala como em programas de triagem neonatal. Entretanto, pela possibilidade de contaminação da saliva pelo CMV eventualmente presente na secreção do cérvix uterino materno ou no leite materno, quando essa amostra é utilizada faz-se necessária a confirmação com a detecção viral na urina.

A ausência do vírus na saliva e/ou na urina do nascimento até 2 a 3 semanas de vida exclui o diagnóstico de infecção congênita. A detecção do vírus a partir da quarta até 12 a semana de vida indica infecção adquirida no período perinatal ou pós-natal precoce.¹⁴

Dessa maneira, a pesquisa do CMV deve ser realizada em amostras obtidas antes de 3 semanas de vida, uma vez que, após esse período, torna-se difícil definir se a infecção é congênita ou perinatal.

O diagnóstico de **infecção congênita pelo CMV após a terceira semana de vida** requer uma combinação de achados clínicos e de exames complementares, incluindo avaliação de comprometimento neurológico, auditivo e ocular, acompanhada da exclusão de outras etiologias. Esse é um problema muito frequente, pelo fato dos RN infectados serem assintomáticos ao nascer na grande maioria dos casos ou apresentarem manifestações variáveis e inespecíficas. Consequentemente, a suspeita clínica e a investigação laboratorial ocorrem geralmente após o período neonatal, muitas vezes devido à ocorrência de manifestações tardias caracterizadas pelo atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e pela perda auditiva neurossensorial.

17.6 Avaliação e definição de caso sintomático de infecção congênita

O RN identificado como portador de infecção congênita pelo CMV precisa ser avaliado clinicamente e com exames complementares, para determinar o grau do comprometimento em vários órgãos, especialmente do sistema nervoso central e auditivo, como sugerido na Tabela 11.

Tabela 11 – Avaliação clínica e exames complementares para crianças com infecção congênita pelo CMV

Avaliação clínica

Peso, comprimento e perímetro cefálico

Hepatimetria e tamanho do baço

Fundoscopia ocular ao nascimento e com 12 e 60 meses

Avaliação auditiva

Otoemissões acústicas

Potencial evocado da audição (BERA) ao nascimento, com 3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36 meses.

A partir dessa idade, audiometria infantil condicionada a cada 6 meses até 6 anos de idade

Exames de imagem do SNC

Tomografia computadorizada de crânio ao nascimento e, se alterada, repetir de acordo com a necessidade clínica

Exames complementares

Hemograma completo com contagem de plaquetas

Bilirrubina total e frações

Transaminases séricas

Exame liquorico: celularidade, proteinorraquia, glicorraquia e pesquisa do DNA do CMV

O envolvimento do sistema nervoso central deve ser avaliado com especial atenção. A tomografia computadorizada de crânio deve ser realizada, sempre que possível, em todas as crianças com infecção congênita por CMV, mesmo naquelas assintomáticas. Os achados anormais frequentemente observados em crianças sintomáticas são calcificações e/ou cistos periventriculares, áreas de gliose, vasculite, ventriculomegalia (raramente causando hidrocefalia), distúrbios na migração neuronal e, em casos mais graves, atrofia cortical, porencefalia e hidranencefalia. Radiografias de crânio ou exames ultrassonográficos não são recomendados, pela baixa sensibilidade para visualização dessas alterações.^{2,9}

A análise do líquido, como mostra a Tabela 11, deve ser realizada em todas as crianças sintomáticas, mesmo naquelas com tomografia de crânio normal, desde que as condições clínicas e a contagem de plaquetas não contraindiquem o procedimento.

Especial atenção deve ser dada à investigação da perda auditiva neurosensorial secundária à infecção congênita pelo CMV, que pode manifestar-se ou agravar-se tardiamente. Essa avaliação deve ser feita por meio de teste do potencial evocado de tronco cerebral (BERA) no momento do diagnóstico, ainda no período neonatal e periodicamente, com 3, 6, 9, 12, 24, 30 e 36 meses de vida. Após essa idade, a avaliação pode ser semestral, até a idade escolar, podendo ser realizada por meio de BERA ou de audiometria condicionada.^{5,10,13} A avaliação oftalmológica por meio de fundoscopia ocular deve ser realizada no momento do diagnóstico, aos 12 meses e aos 5 anos de vida. O envolvimento ocular pode ocorrer em 10 a 20% das crianças sintomáticas, sendo muito raro em crianças assintomáticas. As anormalidades oculares mais frequentes incluem coriorretinite e atrofia do nervo óptico. Diferentemente do acometimento auditivo, a coriorretinite pelo CMV não é progressiva.^{4,9}

17.7 Indicações do uso dos antivirais para tratamento da infecção congênita ou perinatal

Até o momento, ganciclovir e sua pró-droga valganciclovir são os dois antivirais licenciados para o tratamento da infecção pelo citomegalovírus CMV. Entretanto, seu uso é limitado pela potencial toxicidade. A indução de neutropenia pode ser particularmente prejudicial para RN sintomáticos, porque alguns deles são RN prematuros e necessitam permanecer em unidades de terapia intensiva.

Embora o tratamento da **infecção congênita sintomática** ainda seja motivo de debates, existem evidências de que o tratamento antiviral possa trazer benefícios em curto prazo nos quadros de síndrome *sepsis-like viral*, pneumonite e trombocitopenia grave refratária. Essas manifestações geralmente são encontrados nos RN gravemente enfermos.¹⁵ A estabilização ou melhora do prognóstico auditivo ao longo dos anos seria o objetivo principal do uso do antiviral, uma vez que a perda auditiva pode aparecer após o período neonatal ou se tornar progressivamente mais grave.

As indicações atuais de tratamento com droga antiviral são ainda baseadas nos resultados da fase III de um estudo clínico multicêntrico controlado realizado nos Estados Unidos. Esse estudo comparou crianças que receberam tratamento com o ganciclovir, 6mg/kg/dose de 12 em 12 horas durante 6 semanas, com aquelas que receberam placebo. Observou-se que 84% (21/25) das crianças tratadas apresentaram melhora da audição ou mantiveram audição normal com 6 meses de idade comparadas com 59% (10/17) das crianças não tratadas. Aos 6 meses de idade, nenhuma das crianças tratadas teve piora da audição contra 41% (7/17) dos controles, sendo que com 1 ano de idade essa proporção era de 21% para as crianças tratadas e de 68% para as

não tratadas. A despeito de perda significativa de crianças durante o seguimento (53% no grupo de estudo vs 35% no grupo controle), o que torna esses dados criticáveis, a pesquisa sinaliza que crianças sintomáticas e com envolvimento do sistema nervoso central tratada, durante 6 semanas com ganciclovir a partir do período neonatal são protegidas da deterioração auditiva com 6 meses e com 1 ano ou mais de idade. Eventos adversos como neutropenia foram observados mais frequentemente em crianças tratadas com ganciclovir (63% vs 21% no grupo controle). Ainda nesse estudo, demonstrou-se que o ganciclovir pode suprimir a replicação viral durante sua administração. Entretanto, a excreção viral detectável reaparece cerca de três semanas após a suspensão da droga.¹⁵ Considerando que a detecção do CMV na urina pode refletir a replicação viral em sítios não acessíveis, como na região coclear do ouvido interno, questiona-se sobre a necessidade de tratamento mais prolongado em crianças com citomegalovirose congênita sintomática, com o objetivo de prevenir a progressão da perda auditiva. A disponibilidade de forma oral do ganciclovir (valganciclovir) torna possível verificar se um curso mais longo que seis semanas implicaria em maiores benefícios. Estudo farmacocinético mostrou que a dose de 16mg/kg do valganciclovir oral promove níveis séricos sistêmicos similares ao do ganciclovir endovenoso, com toxicidade similar. O uso do valganciclovir para tratamento de RN com infecção congênita por período mais prolongado está sendo explorado em estudo controlado multicêntrico ainda em andamento.¹⁶ Quanto a RN assintomáticos ou oligossintomáticos com doença congênita por CMV sem envolvimento do SNC, o tratamento antiviral não é indicado até o momento, considerando-se os efeitos adversos da droga antiviral e a ausência de comprovação de benefícios.

A indicação atual do tratamento com ganciclovir em crianças com infecção congênita por CMV está restrita a casos selecionados, ou seja, RN com infecção confirmada, sintomáticos e com evidências de envolvimento do SNC (calcificações intracranianas, microcefalia, atrofia cortical, LCR anormal), alteração auditiva e/ou coriorretinite. Devem-se excluir outras etiologias de infecção congênita, especialmente sífilis e toxoplasmose, cujos sinais e sintomas podem ser semelhantes. O tratamento deve ser iniciado no período neonatal.

Com relação ao tratamento da infecção perinatal, está indicado nos casos de infecção sintomática grave. São sinais característicos síndrome séptica viral, pneumonite e exacerbação de quadros pulmonares em RN pré-termo doentes. O ganciclovir é administrado na mesma dose sugerida na Tabela 12, mas com duração de duas a três semanas, dependendo da resposta clínica, exames laboratoriais e supressão da virúria.¹⁷

Tabela 12 – Esquema de tratamento para citomegalovirose congênita¹⁵**Critérios de inclusão para tratamento:**

- RN sintomáticos com evidências de envolvimento do SNC incluindo calcificações intracranianas, microcefalia, atrofia cortical, surdez neurosensorial, líquido anormal e coriorretinite
- RN com quadro de síndrome *sepsis-like* viral, pneumonite intersticial por CMV, excluídas outras etiologias
- Idade inferior a 1 mês na ocasião do diagnóstico

Administração da droga:

- Ganciclovir, na dose de 8 a 12mg/Kg/ dia, de 12/12 horas, rediluído em soro fisiológico 0,9% ou soro glicosado a 5%, não ultrapassando 10mg/mL, em infusão endovenosa lenta por 1 hora, durante seis semanas

Contraindicações do uso da droga ou modificações da dose quando já estiver em uso:

- Neutropenia (<500 células/mm³) e plaquetopenia (<50.000/mm³): redução da dose para 4 a 6mg/kg/dia
- Creatinina sérica >2,0mg/dL

Se essas alterações persistirem por mais de uma semana ou piorarem, a droga deverá ser suspensa até a normalização dos parâmetros laboratoriais

Controle laboratorial durante o tratamento:

- Hemograma completo com plaquetas, ureia e creatinina, TGO, bilirrubina total e frações, nos dias 3, 5, 7, 10, 14, 17, 21, 28, 35, 42 e 49 de tratamento
- Monitorização da virúria: coleta de urina para isolamento viral e PCR nas semanas 1, 2, 4, 6, 8, 10 e 12.
- Líquor antes do início do tratamento e, se alterado, repetir no dia 42

Uma nova droga promissora, por ser uma alternativa menos tóxica para o tratamento da doença congênita pelo CMV, é o maribavir, que tem potencial de eficácia no tratamento de cepas do CMV resistentes ao ganciclovir.¹⁸ Estudos na fase I e II em adultos submetidos a transplantes de medula óssea têm mostrado que, ao contrário do ganciclovir, o maribavir não é nefrotóxico ou mielotóxico. Recentemente teve início a fase III do estudo, com a inclusão de pacientes submetidos a transplantes de medula óssea e de órgãos sólidos.

17.8 Prevenção

Medidas de prevenção primária, ou seja, orientação tanto às mulheres soronegativas com risco de infecção primária, quanto às mulheres soropositivas, com risco de reinfecção com novas cepas virais, são muito desejáveis e têm eficácia comprovada.^{19,20} Essas consistem basicamente no reforço das medidas de higiene, tais como lavagem das mãos após contato com urina e saliva de crianças menores de 3 anos, potenciais excretoras do vírus, e orientações para prevenção da transmissão sexual do CMV, como sumarizado na Tabela 13.

Tabela 13 – Tipos de exposição e medidas de prevenção primária da aquisição do CMV por gestantes^{19,20}

Tipo de exposição	Medidas de prevenção
<ul style="list-style-type: none"> • Contato com secreções humanas (saliva, urina, sêmen, fezes) e contaminação por meio de inoculação em mucosas 	<ul style="list-style-type: none"> • Lavar rigorosamente as mãos após contato com secreções (ex.: troca de fraldas de crianças) • Não compartilhar talheres ou utensílios de higiene pessoal com outras pessoas (mesmo que sejam outros filhos) • Evitar contato com pessoas portadoras de doenças febris agudas
<ul style="list-style-type: none"> • Relações sexuais 	<ul style="list-style-type: none"> • Reduzir o número de parceiros sexuais • Usar preservativo durante as relações sexuais
<ul style="list-style-type: none"> • Contato direto pessoa a pessoa (saliva, lesões orais) 	<ul style="list-style-type: none"> • Reforçar cuidados de higiene no contato com pessoas (doentes ou não)

Com relação à prevenção da doença congênita causada pelo CMV, é importante ressaltar as medidas para diminuir a morbidade em longo prazo, especialmente com relação à surdez neurossensorial.

A identificação e acompanhamento especializado do RN portador de deficiência auditiva podem propiciar intervenção precoce e evitar maior comprometimento.

Considerando-se que a grande maioria dos RN portadores de infecção congênita pelo CMV é assintomática ao nascimento, somente a realização sistemática de triagem neonatal dessa infecção permitiria a identificação precoce desses RN. No entanto, essa é ainda uma medida em avaliação.

Com relação à infecção perinatal em RN de risco para infecção sintomática, especialmente aqueles com peso abaixo de 1.500g e idade gestacional inferior a 30 semanas, existem práticas já indicadas e que visam à redução do risco da exposição viral em transfusões sanguíneas, tais como a leucodepleção dos derivados sanguíneos de doadores soropositivos ou o uso de sangue de doadores soronegativos para o CMV.

A necessidade de adoção de medidas restritivas quanto à administração de leite materno cru para os RN pré-termo de muito baixo peso permanece indefinida e ainda não existem dados que se apliquem a uma população na qual cerca de 96% das mulheres são soropositivas e potenciais excretoras do CMV no leite materno, como ocorre no Brasil. Dessa maneira, não existem evidências da real necessidade de se estabelecer algumas medidas de inativação do vírus como pasteurização universal do leite materno a ser oferecido para RN pré-termo e/ou restrição de oferta de leite cru da própria mãe a essas crianças. A pasteurização do leite pode eliminar o vírus e o processo de congelamento a -20°C pode reduzir sua carga viral infectante, mas esses procedimentos reduzem os componentes biológicos do leite que conferem proteção à criança.¹¹

Referências

1. PASS, R. F. Cytomegalovirus infection. **Pediatr. Rev.**, [S.l.], v. 23, p. 163–170, 2002.
2. ROSS, S. A. BOPPANA, S. B. Congenital cytomegalovirus infection: outcome and diagnosis. **Semin. Pediatr. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 16, p. 44–49, 2005.
3. YAMAMOTO, A. Y. et al. Is saliva as reliable as urine for detection of cytomegalovirus DNA for neonatal screening of congenital CMV infection? **J. Clin. Virol.**, [S.l.], v. 36, p. 228–230, 2006.
4. DEMMLER, G. J. Congenital cytomegalovirus infection and disease. **Adv. Pediatr. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 11, p. 135–162, 1996.
5. COLL, O. et al. Guidelines on CMV congenital infection. **J. Perinat. Med.**, [S.l.], v. 37, p. 433–445, 2002.
6. ZAFAR, U. The limitations of cytomegalovirus screening. **Prenat. Diagn.**, [S.l.], v. 26, p. 869–870, 2006.
7. KENNESON, A.; CANNON, M. J. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. **Rev. Med. Virol.**, [S.l.], v. 17, p. 253–276, 2007.
8. MUSSI-PINHATA, M. M. et al. Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus infection in a highly seroimmune population. **Clin. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 49, p. 522–528, 2009.
9. BOPPANA, S. B. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, [S.l.], v. 11, p. 93–99, 1992.
10. FOWLER, K. B.; BOPPANA, S. B. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit. **J. Clin. Virol.**, [S.l.], v. 35, p. 226–231, 2006.
11. HAMPRECHT, K. et al. Cytomegalovirus transmission to preterm infants during lactation. **J. Clin. Virol.**, [S.l.], v. 41, p. 198–205, 2008.
12. MUSSI-PINHATA, M. M. Perinatal or early-postnatal cytomegalovirus infection in preterm infants under 34 weeks gestation born to CMV-seropositive mothers within a high-seroprevalence population. **J. Pediatr.**, [S.l.], v. 145, p. 685–688, 2004.
13. PASS, R. F. Congenital cytomegalovirus infection and hearing loss. **Herpes**, [S.l.], v. 12, p. 50–55, 2005.
14. PASS, R. F. et al. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. **J. Clin. Virol.**, [S.l.], v. 35, p. 216–220, 2006.

15. KIMBERLIN, D. W. et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. **J. Pediatr.**, [S.l.], v. 143, p. 16–25, 2003.

16. 16. GROUP, C. A. S. **A phase II study to evaluate the safety and efficacy of Ganciclovir in CMV babies.** [S.l.: s.n., 200-?]

17. SCHLEISS, M. R. Antiviral therapy of congenital cytomegalovirus infection. **Semin. Pediatr. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 16, p. 50–59, 2005.

18. NASSETTA L, KIMBERLIN D, WHITLEY R. Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implications for future therapeutic strategies. **J. Antimicrob. Chemother.** [S.l.], v. 63, p. 862–867, 2009.

19. ROSS, D. S. et al. The epidemiology and prevention of congenital cytomegalovirus infection and disease: activities of the Centers for Disease Control and Prevention Workgroup. **J Womens Health (Larchmt)**, [S.l.], v. 15, p. 224–229, 2006.

20. 2STARAS, S. A. et al. Influence of sexual activity on cytomegalovirus seroprevalence in the United States, 1988–1994. **Sex Transm. Dis.**, [S.l.], v. 35, p. 472–479, 2008.



Infecção pelo Vírus da Hepatite B 18

A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) continua sendo um problema de saúde pública no Brasil, mesmo com a disponibilidade de vacina segura e eficaz para a sua prevenção desde 1981. Sua transmissão pode ocorrer pelas vias sexual, sanguínea, perinatal e por contatos próximos. Hepatite aguda, fulminante ou crônica, cirrose hepática, carcinoma hepatocelular e manifestações extra-hepáticas podem se seguir à infecção. Os indivíduos com infecção crônica (10 a 25% dos infectados) constituem o principal reservatório do vírus, sendo fonte de infecção para outros indivíduos. A maioria das regiões brasileiras é classificada como possuindo endemicidade baixa (1-2%) ou intermediária (2-8%), com exceção da Amazônia ocidental (>8%). Desde 1998, a vacina contra hepatite B foi incorporada ao calendário vacinal de RN como política nacional, tendo sido ampliada para crianças e adolescentes a partir de 2001.¹

A hepatite B durante a gestação, aguda ou crônica, não aumenta a morbimortalidade materna ou o risco de complicações fetais. No entanto, embora a infecção seja raramente sintomática, 70 a 90% dos RN infectados permanecerão cronicamente infectados até a vida adulta.

A prevenção da infecção na infância é de fundamental importância, o que evitaria pelo menos um terço dos casos de infecção crônica e suas consequências para a saúde do indivíduo e para a disseminação na coletividade.

18.1 Transmissão vertical do VHB

A transmissão do VHB para o feto de mãe com infecção aguda ou, mais comumente, portadora crônica, ocorre no período gestacional em 5% dos casos.

A exposição perinatal ao sangue materno é o modo mais importante de transmissão, sendo responsável por 95% dos casos.

O risco de transmissão do VHB é determinado pelo nível de vírus circulante no sangue materno e é maior na presença do antígeno "e" (AgHBe) ou de DNA do VHB.

RN nascidos de mães positivas para AgHBe possuem risco de 70 a 90% de aquisição de se infectarem no período perinatal. Para RN nascidos de mães negativas para AgHBe, esse risco é de 0 a 19%.

Das crianças de mães positivas para AgHBe que não se infectaram ao nascer, quase 40% irão infectar-se antes de completarem 5 anos de idade, devido ao contato com a mãe. Raramente a criança pode apresentar hepatite aguda, inclusive fulminante. No entanto, o mais comum é a infecção crônica.

18.2 Identificação e manejo da gestante infectada pelo VHB

Para que se possam planejar medidas de prevenção da transmissão do VHB da mãe para o filho da maneira mais eficaz possível, devem ser identificadas as gestantes infectadas, tanto as portadoras de infecção aguda em qualquer momento da gestação quanto as portadoras crônicas do VHB.

A triagem sorológica deveria ser realizada em todas as gestantes, pois em pelo menos 50% das mulheres infectadas não se identificam fatores de risco para a infecção.

Recomenda-se que a triagem sorológica seja feita, sempre que possível, em torno de 30 semanas gestacionais, por meio da pesquisa do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (AgHBs)². Nos locais onde houver disponibilidade, poderão ser realizados testes de detecção de outros marcadores sorológicos da infecção pelo VHB, para melhor caracterização do estado de infecção: anti-AgHBs, AgHBe, anti-AgHBe e anti-AgHBc.

Mais recentemente, com a possibilidade de monitoramento da carga viral do VHB em indivíduos infectados, tem sido proposto o uso de antivirais (lamivudina) no último trimestre gestacional em mulheres com altos níveis de carga viral, na tentativa de se reduzir o risco de transmissão vertical viral que ocorre mesmo com a instituição da imunoprofilaxia neonatal.³

Embora ainda não haja regulamentação a este respeito, mas preocupados com a possibilidade de ocorrer **infecção oculta pelo VHB** (detecção de DNA viral na ausência de detecção de AgHBs e de anti-AgHBs), alguns serviços têm realizado triagem de gestantes utilizando-se tanto de testes de detecção de AgHBs quanto de anti-AgHBc sanguíneos. Não se conhece com que frequência as mulheres de nossa população seriam portadoras de DNA viral nessas condições. Entretanto, estudos em doadores de sangue brasileiros indicam prevalência de 1 a 6%.⁴

Na impossibilidade de triagem universal (pré-natal ou no momento do parto), as mulheres com fatores de risco para a infecção devem ser especialmente avaliadas e testadas (Quadro 17).

Quadro 17 – Características maternas que implicam em avaliação para o VHB durante a gestação⁴

- Hepatite ou icterícia anterior
- Transfusões múltiplas de sangue ou derivados
- Uso de drogas endovenosas
- Contato sexual ou doméstico com indivíduos infectados
- Comportamento sexual promíscuo
- Profissionais de saúde com risco ocupacional
- Procedência de regiões de alta endemicidade da doença (Região Amazônica, Oriente Médio, países asiáticos, principalmente China e Formosa)

18.3 Prevenção da transmissão mãe-filho

A prevenção da transmissão mãe-filho no período perinatal por meio da imunoprofilaxia é eficaz. Há diferentes métodos possíveis de imunoprofilaxia sendo utilizados em diferentes regiões geográficas, de acordo com a prevalência da infecção pelo VHB e dos recursos disponíveis (Quadro 18). Geralmente regiões de baixa endemicidade da infecção pelo VHB (1-2%) não realizam rastreamento sorológico materno durante o acompanhamento pré-natal, mas administram a vacina contra o VHB ao RN dentro de 12 horas após o parto. Em regiões de endemicidade moderada (2-8%) a alta (>8%) opta-se pela triagem materna rotineira (por meio da detecção de AgHBs e/ou AgHBe), vacinação universal dos RN e imunoglobulina hiperimune contra o VHB em casos selecionados conforme descrito no Quadro 18.

Quadro 18 – Diferentes estratégias de imunoprofilaxia para prevenção da transmissão perinatal pelo VHB, custos e eficácia, de acordo com a modalidade de triagem materna gestacional³

Triagem materna	Tipo de imunoprofilaxia	Vacinação do RN	IGHB	Custo	Eficácia
Não	Somente ativa	Sim	Não	Baixo	Modesta
AgHBs	Ativa + passiva	Sim	Sim, RN de mãe AgHBs+	Alto	Alta
AgHBs e AgHBe	Ativa + passiva	Sim	Sim, RN de mãe AgHBs+ e/ou AgHbe+	Alto	Alta

AgHBs– Antígeno de superfície do vírus da hepatite B; AgHBe– Antígeno “e” do vírus da hepatite B; IGHb – Imunoglobulina hiperimune contra hepatite B.

O uso isolado da vacina contra o VHB no período perinatal previne 70 a 85% dos casos de transmissão vertical, dependendo da frequência do marcador AgHBe na população, enquanto o uso combinado de IGHb e vacina confere eficácia protetora de 85 a 95%, mesmo quando a mãe é portadora do antígeno HBe e não possui anticorpos anti-HBe.

Na maioria das regiões brasileiras pratica-se somente a vacinação de RN. Essa conduta não é a ideal, apesar de evitar o alto custo da triagem pré-natal e do uso da imunoglobulina hiperimune contra o vírus da hepatite B.

Considerando-se as dúvidas existentes quanto ao risco de transmissão vertical quando a mãe é portadora isolada de anti-agHBc (na ausência de AgHBs e de anti-AgHBs) e possa ser portadora de DNA viral,⁵ (infecção oculta), sugere-se que a imunoprofilaxia do RN nessas situações também inclua a imunoglobulina humana hiperimune contra o VHB (IGHB), se possível.

18.3.1 Medidas para o RN exposto ao VHB e acompanhamento

O parto cesáreo não é indicado para a prevenção da infecção, pois não há evidências de proteção em comparação com o parto normal. Medidas invasivas ao feto, tais como amniocentese e cordocentese devem ser evitadas.

Manobras de ressuscitação e aspiração gástrica devem ser gentis para que se evitem traumas e maior contaminação do RN com secreções maternas. As secreções devem ser cuidadosamente removidas pelo banho, assim que o RN estiver estável. As injeções endovenosas ou intramusculares devem ser administradas somente após o banho.

O aleitamento materno não é contraindicado. Apesar de antígenos do VHB terem sido detectados no leite materno,⁶ não há dados convincentes de que a transmissão ocorra por esta via. Além disso, a imunização do RN protege a grande maioria das crianças contra a infecção.

É necessária a obtenção de amostra sanguínea para determinação dos marcadores sorológicos do VHB de todos os RN cujas mães são portadoras do AgHBs e/ou AgHBc para pesquisa de AgHBs. A positividade desse teste indica que o RN foi infectada pelo VHB durante o período intrauterino e necessita de acompanhamento para avaliação das consequências dessa infecção sob o ponto de vista hepático e sistêmico, uma vez que tem alta chance de desenvolver infecção crônica.⁷

Idealmente, RN de mães carreadoras do VHB (AgHBs positivo e/ou AgHBc positivo) devem fazer uso do esquema profilático apresentado no Quadro 19.

Quadro 19 – Imunoprofilaxia para transmissão perinatal de hepatite B⁸

<ul style="list-style-type: none"> • Imunoglobulina hiperimune para hepatite B (IGHB): 0,5mL IM (preferencialmente nas primeiras 12 a 24 horas de vida). Não utilizar após 7 dias de vida
<ul style="list-style-type: none"> • Vacina para hepatite B*: 0,5mL IM. Iniciar até 7 dias de vida, preferencialmente nas primeiras 12 horas de vida, em local diferente da administração da IGHB Repetir com 1 mês e 6 meses de idade
<ul style="list-style-type: none"> • Engenix B[®]: 10mg (0,5mL); Rocombivax[®]: 5mg (0,5mL); Butang[®]: 10mg (0,5mL)

A série vacinal de 3 doses é altamente imunogênica e eficaz. No entanto, 5 a 10% dos indivíduos não desenvolvem conversão com níveis protetores de anticorpos após a série de três doses. De 50 a 85% dos inicialmente não reatores respondem a até três doses adicionais. Sendo assim, recomenda-se que as crianças sejam testadas, por meio da quantificação de anticorpos anti-AgHBs, para documentação da soroconversão vacinal entre 1 e 9 meses (antes de 18 meses de idade), após completada a série primária de três doses vacinais. Dessa maneira, pode-se verificar a necessidade de revacinação (série adicional de três doses). Títulos inferiores a 10UI de anti-AgHBs são considerados não protetores.

Mesmo existindo estudos demonstrando resposta satisfatória à vacinação em RN pré-termo, há dados que sugerem que esta seja inferior à apresentada por RN a termo.

Recomenda-se que em RN pré-termo com peso ao nascer inferior a 2.000g, que tenham sido expostos à infecção materna pelo VHB, seja feita uma dose de vacina e IGHB até 12 horas de vida e com 1 mês de idade seja iniciada a série de três doses.

Assim, não se deve postergar a vacina até que o RN atinja 2.000g de peso. Nessas crianças, serão administradas quatro doses no total (ao nascer, com 1 mês, entre 2 e 3 meses e entre 6 e 7 meses pós-natais).⁹

Referências

1. SÃO PAULO. Secretaria de Estado da Saúde. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Divisão de Hepatites. Divisão de Imunização. Vacina contra hepatite B. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 40, p. 1137–1140, 2006.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. **Pré-natal e Puerpério: atenção qualificada e humanizada: manual técnico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
3. CHANG, M. H. Hepatitis B virus infection. **Semin. Fetal. Neonatal Med.**, [S.l.], v. 12, p. 160–167, 2007.
4. PEREIRA, J. S. et al. HBV vaccination of HCV-infected patients with occult HBV infection and anti-HBc-positive blood donors. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, [S.l.], v. 39, p. 525–531, 2006.
5. KWON, C. I. et al. Occult hepatitis B virus infection in pregnant woman and its clinical implication. **Liver Int.**, [S.l.], v. 28, p. 667–674, 2008.
6. DE OLIVEIRA, P. R. et al. Hepatitis B viral markers in banked human milk before and after Holder pasteurization. **J. Clin. Virol.**, [S.l.], v. 45, p. 281–284, 2009.
7. SHEPARD, C. W. et al. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. **Epidemiol. Rev.**, [S.l.], v. 28, p. 112–125, 2006.
8. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Report on the Expanded Program on Immunization (EPI) of the World Health Organization (WHO) Department of Vaccines and Biologicals**. (Post-exposure immunization for hepatitis). Geneva: WHO, [s.d.]. Disponível em: <www.who.int/immunization>.
9. SAARI, T. N. Immunization of preterm and low birth weight infants. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. **Pediatrics**, United States, v. 112, p. 193–198, 2003.



O vírus da hepatite C (VHC) é responsável por aproximadamente 80% dos casos de hepatite não A e não B,¹ sendo transmitido por exposição sanguínea, incluindo transfusões de sangue e uso de drogas ilícitas injetáveis. Outras vias incluem a transmissão sexual e a vertical.²

19.1 Transmissão vertical

As taxas de soroprevalência do vírus da hepatite C em gestantes variam de 0,14 a 2,4% em diferentes países,³ incluindo o Brasil.⁴ Estima-se que aproximadamente 70% dessas mulheres apresentem infecção ativa identificada pela detecção do RNA do VHC.^{4,5} Diferentes estudos realizados em grupos restritos de mulheres positivas para anti-VHC e RNA do VHC têm mostrado taxas de transmissão perinatal de aproximadamente 5%, com variações de 3,8% a 6,5%.^{5,6}

A transmissão vertical do VHC pode ocorrer tanto durante a vida intrauterina como no momento do parto, sendo a última reconhecida como a responsável pela grande maioria das infecções do RN.

Diversos fatores de risco para a transmissão vertical do VHC têm sido investigados, como mostra a Tabela 14. Dentre esses, a detecção de RNA do VHC circulante, ou seja, a presença de viremia materna no momento do parto, e a coinfeção com o HIV têm sido consistentemente reconhecidos como sendo os principais fatores de risco para a aquisição do vírus durante a exposição perinatal.^{5,7}

Com relação ao **aleitamento materno, apesar da detecção do RNA do VHC no leite materno em pequenas concentrações e de descrições isoladas de infecções perinatais atribuídas ao aleitamento materno em mulheres com elevadas cargas virais,⁸ evidências baseadas em estudos prospectivos incluindo grande número de mulheres portadoras do VHC e seus filhos expostos (ao todo 1.854 pares mãe-filho) reforçam que o aleitamento materno é seguro. Não demonstrou-se maior risco de transmissão do VHC em RN amamentados quando comparados com aqueles que receberam leite artificial.^{7,9}**

A prática do aleitamento materno, na ausência de lesões cutâneas sangrantes na região dos mamilos, não aumenta o risco de transmissão do VHC.

Tabela 14 – Potenciais fatores que influenciam na transmissão vertical do VHC⁷

Fatores de risco

- Viremia materna (RNA do VHC detectável)
- Ruptura prolongada de membranas amnióticas
- Procedimentos obstétricos invasivos (amniocentese)
- Exposição intraparto ao sangue materno

Fatores facilitadores da transmissão

- Coinfecção materna com o HIV
- História materna de uso de drogas injetáveis
- Doença materna em atividade pelo VHC
- Pai (parceiro sexual) infectado pelo VHC

Fatores não associados à transmissão

- Tipo de parto
- Aleitamento materno
- Gestação prévia com filho infectado pelo VHC
- Genótipo viral

19.2 Cuidados com o RN de mães soropositivas para VHC

São vários os cuidados que se deve ter com RN de mães soropositivas para o VHC.

Deve-se promover a limpeza imediata do sangue e das secreções maternas por meio do banho do bebê. Se a aspiração oral ou nasal for necessária, deve-se tomar especial cuidado para evitar lesões de mucosas. Não há imunoglobulina hiperimune ou vacina disponíveis para prevenção da transmissão mãe-filho do VHC. O aleitamento materno não é contraindicado.

19.3 Diagnóstico da infecção materna e perinatal

Para o diagnóstico sorológico materno, os testes imunoenzimáticos (ELISA de segunda ou terceira gerações) são os mais comumente utilizados, possuindo sensibilidade de 97 a 100%. Os testes confirmatórios, por meio do ensaio de *immunoblot* recombinante (RIBA-2 ou 3) e métodos moleculares como a reação de PCR qualitativa (reação em cadeia catalisada pela polimerase) para detecção do RNA viral são indicados.¹⁰ Um teste positivo de PCR para RNA do VHC confirma a infecção ativa ou presença da replicação viral. No entanto, um teste negativo não exclui a viremia e pode refletir somente um declínio transitório na replicação viral abaixo do nível de detecção do teste.

Segundo os critérios sugeridos pela rede europeia de hepatite C pediátrica,¹¹ RN nascidos de mães positivas para anti-VHC devem ser considerados infectados por esse vírus se ocorrer pelo menos uma das seguintes situações:

- RNA do VHC detectado em pelo menos **duas amostras** de soro obtidas com intervalo de pelo menos 3 meses **durante o primeiro ano de vida**. A ausência de RNA do VHC no RN não exclui a possibilidade de infecção, devendo o exame ser repetido entre 3 e 6 meses e com 1 ano de idade.
- Anticorpos anti-VHC persistem positivos após os 18 meses de vida. Os anticorpos anti-VHC tornam-se indetectáveis nas crianças não infectadas até 15 a 18 meses.

19.4 Acompanhamento dos RN expostos ao VHC no período perinatal

Os RN de mães positivas para VHC devem ser acompanhados pelo menos durante 18 a 24 meses para avaliações clínica e laboratorial, considerando-se que na vasta maioria são assintomáticos ao nascimento. Os RN infectados raramente desenvolvem hepatite aguda sintomática nos primeiros meses de vida.¹²

19.4.1 Mães com VHC positivo e RNA do VHC negativo

São situações em que se diagnostica o contágio pelo VHC por meio do exame sorológico, mas não se consegue detectar a replicação viral. Na ausência de sinais e sintomas de doença hepática no RN, a atividade da alanina aminotransferase (TGP = transaminase glutâmico pirúvica) e a dosagem dos anticorpos anti-VHC devem ser realizados aos 6 meses e entre 18 e 24 meses de idade, como mostra o fluxograma na Figura 9.

A criança é considerada não infectada se o anti-VHC for negativo e a atividade da TGP for normal, não havendo necessidade de seguimento após os 24 meses de idade.

Alguns autores sugerem não ser necessário testar o anti-VHC ou dosar TGP durante o primeiro ano de vida nessas crianças, devendo-se, no entanto, garantir o seguimento clínico. A dosagem dos anticorpos anti-VHC e a atividade da TGP entre 18 e 24 meses de idade seria suficiente para definição do estado de infecção da criança.^{11,13}

Na presença de alteração da atividade da TGP (maior que 80UI/L para crianças com menos de 12 meses e maior que 40UI/L para crianças com 12 meses ou mais), a pesquisa do RNA do VHC deve ser solicitada mesmo diante da negativação dos anticorpos anti-VHC. Há casos descritos de crianças com RNA do VHC detectável persistentemente em que houve negativação dos anticorpos específicos com 1 ano de idade e, posteriormente, os anticorpos voltaram a ser detectados aos 2 anos.^{11,13}

19.4.2 Mães com anti-VHC positivo e RNA do VHC positivo

São casos em que se diagnostica o contágio pelo VHC por meio de exame sorológico e se consegue detectar a replicação viral. Considerando-se que até 90% das crianças expostas ao vírus no período perinatal se tornam positivas para o RNA do VHC até a idade de 3 meses, o esquema descrito na Figura 9 é sugerido para o seguimento e definição do estado de infecção nessas crianças.

A confirmação da infecção pelo VHC no RN ocorrerá nas seguintes situações:¹³

- Se o RNA do VHC for positivo aos 3 meses de idade, um novo teste deve ser realizado entre 6 e 12 meses de idade. Se ambos os testes forem positivos, a criança deve ser considerada infectada.
- Se o RNA do VHC for negativo e a atividade da TGP estiver elevada aos 3 meses, um novo teste RNA-VHC deve ser realizado aos 6 meses de idade. Se positivo, um teste adicional deve ser realizado entre 9 e 12 meses e, se positivo, a criança deve ser considerada infectada.
- Se o RNA do VHC for negativo e a atividade da TGP for normal, o RN deve ser considerado como provável não infectado; esse padrão deve ser confirmado entre 18 e 24 meses, com teste sorológico anti-VHC e verificação da atividade da TGP. A persistência dos anticorpos anti-VHC mesmo na ausência de viremia em testes sequenciais indica que a criança teve infecção prévia pelo VHC, tendo se recuperado da mesma.

19.5 Quadro clínico e evolução: infecção persistente pelo VHC e clareamento viral

Alguns estudos, embora limitados pelo pequeno número de crianças acompanhadas, sugerem que as manifestações clínicas da infecção perinatal pelo VHC são raras antes dos 5 anos de idade.¹² Dentre as manifestações clínicas, geralmente inespecíficas, incluem-se baixo ganho ponderal, hepatomegalia e/ou esplenomegalia. A hepatomegalia parece ser uma característica preditiva do acometimento hepático e da progressão da doença.¹¹

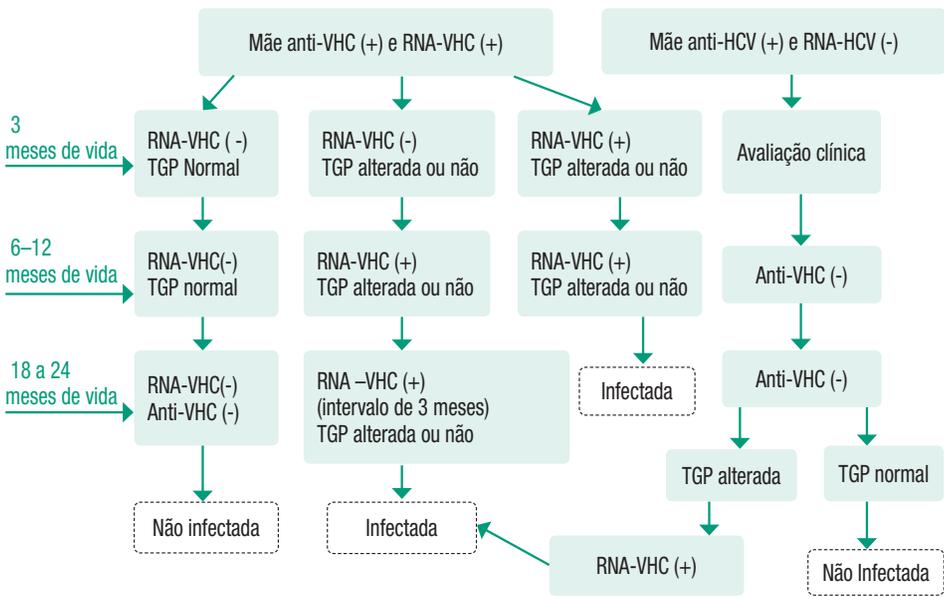
Segundo o estudo multicêntrico publicado pelo *European Paediatric Hepatitis C Virus Network* em 2005,¹¹ no qual 266 crianças infectadas pelo VHC no período perinatal foram avaliadas até pelo menos 4 anos de idade, três categorias de infecção foram observadas:

- Infecção crônica ativa (30% das crianças), caracterizada por viremia persistente, atividade da TGP frequentemente alterada e hepatomegalia em alguns casos.
- Infecção crônica assintomática (50% das crianças), com viremia intermitente, atividade da TGP normal e raramente hepatomegalia.
- Infecção aguda transitória (20% restantes das crianças), com aparente clareamento viral.

Define-se estado de clareamento viral quando o RN teve pelo menos dois testes RNA-VHC positivos e apresenta negativação da viremia em pelo menos dois testes consecutivos, na presença de níveis normais de TGP (< 40UI/L).

19.6 Prevenção da transmissão perinatal

Ainda não existe consenso sobre os benefícios da triagem sorológica para hepatite C durante a gestação. Sabe-se que o conhecimento do estado de infecção da gestante não altera significativamente o seu manejo clínico, se infectada. O mesmo ocorre com relação ao RN, pois não se conhecem intervenções gestacionais ou neonatais que resultem na diminuição das taxas de transmissão vertical desse vírus. No entanto, o conhecimento do estado sorológico da gestante permitirá o acompanhamento do RN com vistas à identificação precoce de sua infecção e eventual tratamento.



(TGP= transaminase glutâmico pirúvica)

Figura 9 – Fluxograma para seguimento das crianças de mães portadoras de anti-VHC e RNA-VHC

Referências

1. KUO, G. et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. **Science**, [S.l.], v. 244, p. 362–364, 1989.
2. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. NIH **Consens. State Sci. Statements**, [S.l.], v. 19, p. 1–46, 2002.
3. ROBERTS, E. A.; YEUNG, L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection, **Hepatology**, [S.l.], v. 36, p. 106–113, 2002.
4. LIMA, M. P.; PEDRO, R. J.; ROCHA, M. D. Prevalence and risk factors for hepatitis C virus (HCV) infection among pregnant Brazilian women. **Int. J. Gynaecol. Obstet.**, [S.l.], v. 70, p. 319–326, 2000.
5. MAST, E. E. et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. **J. Infect Dis.**, [S.l.], v. 192, p. 1880–1889, 2005.
6. SHEBL, F. M. et al. Prospective cohort study of mother-to-infant infection and clearance of hepatitis C in rural Egyptian villages. **J. Med. Virol.**, [S.l.], v. 81, p. 1024–1031, 2009.
7. INDOLFI, G.; RESTI, M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. **J. Med. Virol.**, [S.l.], v. 81, p. 836–843, 2009.
8. KUMAR, R. M.; SHAHUL, S. Role of breast-feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers. **J. Hepatol.**, [S.l.], v. 29, p. 191–197, 1998.
9. BHOLA, K.; MCGUIRE, W. Does avoidance of breast feeding reduce mother-to-infant transmission of hepatitis C virus infection? **Arch. Dis. Child**, [S.l.], v. 92, p. 365–366, 2007.
10. POLYWKA S. et al. Accuracy of HCV-RNA PCR tests for diagnosis or exclusion of vertically acquired HCV infection. **J. Med. Virol.**, [S.l.], v. 78, p. 305–310, 2006.
11. EUROPEAN PAEDIATRIC HEPATITIS C VIRUS NETWORK. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. **Clin. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 41, p. 45–51, 2005.
12. RESTI, M. et al. Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection. **J. Med. Virol.**, [S.l.], v. 70, p. 373–377, 2003.
13. RESTI, M. et al. Guidelines for the screening and follow-up of infants born to anti-HCV positive mothers. **Dig. Liver. Dis.**, [S.l.], v. 35, p. 453–457, 2003.



Abordagem do Recém-Nascido de Mãe Soropositiva para o Vírus da Imunodeficiência Humana (Hiv) **20**

De acordo com o Sistema Nacional de Notificação (SINAN) houve 41.777 notificações de infecção pelo HIV/AIDS em gestantes entre 2000 e junho de 2008, sendo 53% na região Sudeste.¹ No entanto, estima-se que 50% das gestantes infectadas não sejam notificadas. A taxa de prevalência do HIV entre as mulheres que trouxeram cartão do acompanhamento pré-natal na hora do parto e tem o resultado do teste no cartão em 2006 foi de 0,413%, (0,152% no Norte, 0,225% no Nordeste, 0,537 no Sudeste, 0,510 no Sul e 0,425% no Centro-Oeste).² Acredita-se que a taxa de prevalência do HIV seja maior entre as mulheres que por alguma razão não trouxeram o cartão do acompanhamento pré-natal na hora do parto ou não têm o resultado do teste no cartão. Por outro lado, essa taxa provavelmente é bem menor entre as mulheres cujo teste foi negativo no primeiro teste e não fez o teste do terceiro trimestre.

Considerando-se cerca de três milhões de nascimentos por ano em nosso país, em torno de 12.000 crianças brasileiras seriam expostas anualmente à infecção materna pelo HIV, com risco de aquisição de infecção.

Quando não praticado o aleitamento materno, em 1/3 dos casos a transmissão vertical do HIV pode ocorrer durante a gestação e em 2/3 dos casos durante o trabalho de parto. Na vigência de aleitamento materno, esse representa um risco adicional de transmissão de 15 a 20%. Sem intervenções profiláticas, as taxas de transmissão vertical oscilam de 12% a 42%.

Em países com programas de prevenção bem sucedidos, a transmissão foi reduzida para menos de 2%, com a implementação das seguintes medidas principais:³

- **Aconselhamento e triagem pré-natal.**
 - **Profilaxia antirretroviral.**
 - **Cesárea eletiva.**
 - **Suspensão do aleitamento materno.**
-

Dados brasileiros mais recentes (2003 a 2007) relativos a alguns centros de referência indicam taxas de transmissão vertical variando de 1 a 3,5%. Vários esforços vêm sendo feitos no Brasil para a implementação das medidas de prevenção, tais como o Projeto Nascer.⁴ Esse projeto operacionaliza a realização de teste rápido para HIV na maternidade em parturientes não testadas durante a gestação. Os cuidados preconizados para a gestante e a parturiente, incluindo-se os esquemas de administração de antirretrovirais para redução da carga viral e o tipo de parto recomendados, podem ser detalhadamente consultados nas **Recomendações e Profilaxia para Transmissão Vertical do HIV.²**

20.1 Cuidados com o RN

São diversos os cuidados a serem tomados com RN de mães soropositivas para o HIV.

20.1.1 Cuidados na sala de parto

Os profissionais devem adotar as precauções básicas e universais para evitar a sua própria contaminação na manipulação de sangue e secreções. Recomenda-se o uso de luvas, máscaras, óculos e aventais de proteção.

O trabalho de parto e o parto são os momentos nos quais se transmite a maior parte das infecções pelo HIV da mãe para o RN.

A transmissão ocorre devido à exposição de mucosas do RN às partículas virais presentes no sangue e secreções maternas. Dessa forma, devem ser tomados cuidados no sentido de se evitar o prolongamento dessa exposição ou lesões de mucosas que rompam barreiras protetoras à penetração viral. A aspiração de boca, narinas ou vias aéreas deve ser evitada e, se for necessária, deve ser cuidadosa. Caso tenha havido deglutição de sangue ou mecônio, pode-se promover a lavagem gástrica cuidadosa, evitando-se traumas de mucosas tanto durante a passagem da sonda gástrica quanto durante a aspiração.

O RN deve ser banhado com água e sabão logo após o parto, assim que esteja estável. Somente após a remoção de secreções maternas pode-se administrar medicações injetáveis.

20.1.2 Identificação dos RN expostos à infecção materna pelo HIV e instituição da profilaxia antirretroviral (ARV)

Quando o teste sorológico anti-HIV não tiver sido realizado na gestante segundo as recomendações vigentes (na primeira consulta pré-natal e, sempre que possível, repetido no início do 3º trimestre, utilizando-se testes rápidos, se necessário),⁵ o profissional que a atende no momento da resolução da gravidez deve garantir que a parturiente seja testada, preferencialmente antes do parto. Dessa forma, será possível a instituição das medidas profiláticas recomendadas: ARV intraparto, parto cesáreo eletivo quando indicado e ARV para o RN.

Quando não for possível testar a mãe, o RN deverá ser avaliado laboratorialmente como uma maneira indireta de conhecer o estado sorológico materno. Nessa situação, deve-se utilizar o teste rápido, uma vez que as intervenções por meio do uso de ARV são mais eficazes quanto mais precocemente administradas à mãe e ao RN.⁵

A profilaxia com ARV deve ser administrada à criança logo após o nascimento, dentro de 12 horas de vida, **preferencialmente nas primeiras 2 horas**, mesmo que seja indicada com base apenas em um resultado positivo de teste rápido. Não é necessário aguardar testes confirmatórios.

Quando os resultados dos testes confirmatórios forem conhecidos, as medidas devem ser reavaliadas.

A parturiente deve receber zidovudina por meio de infusão endovenosa desde o início do trabalho de parto (devendo ser iniciada no mínimo 3 horas antes do parto cesáreo), na dose de 2mg/kg na primeira hora, seguida de infusão contínua de 1mg/kg/hora até a ligadura do cordão (maiores detalhes podem ser consultados na referência 5).

O ARV atualmente aprovado para uso na criança é a zidovudina (AZT), que está disponível como solução oral ou endovenosa. As doses preconizadas para a criança estão apresentadas no Quadro 20. Mesmo se a infecção materna for diagnosticada entre 12 e 48 horas após o parto, a profilaxia deve ser iniciada. O início da administração de zidovudina ao RN após 2 dias do nascimento provavelmente não é eficaz para a prevenção.⁶ Há estudos avaliando outras opções de ARV para o RN em situações de não realização, retardo ou falha de profilaxia materna. A duração do uso de zidovudina para o RN é de seis semanas. A medicação deve ser fornecida pelo serviço de referência com instruções cuidadosas para o seu uso.

Quadro 20 – Doses de zidovudina a serem administradas para o RN para profilaxia da transmissão vertical do HIV⁶

Idade gestacional ao nascer	Dose oral (mg/kg/dose)	Dose endovenosa (mg/kg/dose)	Frequência da dose	Duração (semanas)
> 35 sem*	2	1,5	A cada 6 horas	6
30 - 35 sem	2	1,5	A cada 12h, avançando para cada 8h com 2 sem de idade pós-natal	6
< 30 sem	2	1,5	A cada 12h, avançando para cada 8h com 4 sem* de idade pós-natal	6

*sem=semanas

20.1.3 Cuidados com a alimetação

A transmissão do HIV por meio da ingestão de leite de mães infectadas é bem documentada. As taxas adicionais de transmissão com aleitamento materno prolongado são de 9 a 15%. Estima-se que o risco aumenta 0,5 a 2,0% a cada mês adicional de amamentação.

Até que se conheçam métodos alternativos seguros para o aleitamento materno de mulheres infectadas pelo HIV e sempre que a oferta de leite artificial possa ser feita de maneira segura, recomenda-se não amamentar, após aconselhamento materno.

O Ministério da Saúde do Brasil, por meio do Programa Nacional de DST/AIDS, disponibiliza fórmula infantil durante seis meses para filhos de mães infectadas pelo HIV.

Além da garantia do fornecimento da fórmula alimentar, é fundamental que haja orientação cuidadosa sobre as causas da contra-indicação do aleitamento materno e os cuidados com relação ao preparo do leite, procurando reduzir o risco de doença no RN.

O profissional de saúde deve certificar-se de que a maternidade em que atua mantenha condições para realização do teste rápido em todas as parturientes que não tenham sido testadas no terceiro trimestre gestacional e que o resultado do mesmo esteja disponível em 30 minutos. Dessa maneira, poderá proteger os RN da infecção pelo HIV, sem privá-los desnecessariamente dos benefícios da amamentação logo após o nascimento.

Nas situações em que o resultado do teste rápido não estiver disponível até o momento da primeira mamada, a orientação da amamentação, antes do conhecimento do resultado do teste, deve ser analisada individualmente. Nessa situação, deve-se levar em consideração a história e o risco de exposição da mãe ao HIV, os riscos e benefícios da privação do aleitamento materno imediatamente após o parto e os riscos e benefícios do oferecimento de outros leites que não o materno. Essa decisão deve ser compartilhada com a família e documentada no prontuário médico.

Para subsidiar a tomada de decisão do profissional quanto à amamentação quando o resultado do teste rápido anti-HIV não estiver disponível até o momento do nascimento da criança, é importante levar em consideração os seguintes dados:

- Um estudo quantificou o risco de transmissão do HIV por volume de leite ingerido e por dia de amamentação.⁶ Segundo esse estudo, a probabilidade de transmissão do HIV foi de 0,00064% por litro de leite materno ingerido e de 0,00028% por dia de amamentação. O volume de leite materno consumido por um RN nas primeiras 24 horas de vida é, em média, de 37mL, variando de 7 a 123mL.⁷ e corresponde a 7-14mL em cada mamada.⁸ Assim, considerando essas estimativas, o risco de transmissão do HIV via leite materno por uma mulher soropositiva seria, em média, de 0,000024% no primeiro dia de vida, e menor ainda nas primeiras horas de vida.
- Existe risco em postergar o início da amamentação para além da primeira hora de vida. Estudos realizados em Gana e no Nepal demonstraram que o início precoce do aleitamento materno tem o potencial de reduzir a mortalidade neonatal. Considerando risco 1 quando

o RN é amamentado na primeira hora de vida, esse risco foi 1,4 vezes maior quando o RN iniciava o aleitamento materno entre 1 e 24 horas de vida; 2,5 vezes, 2,8 vezes e 3,6 vezes maior quando o aleitamento materno iniciava no segundo, terceiro e quarto ou mais dias de vida, respectivamente no estudo de Gana.⁹ e de 1,9, 2,8, 4,1 e 4,2 no estudo de Nepal.¹⁰ Foi estimado que 16% e 7,7% das mortes neonatais poderiam ser evitadas com a amamentação no primeiro dia de vida e 22% e 19,1% com amamentação na primeira hora de vida no primeiro e segundo estudos, respectivamente.

20.1.4 Avaliação de coinfeções maternas

Várias outras infecções devem ser pesquisadas na mãe soropositiva para o HIV com a finalidade de se identificarem riscos a que o RN foi exposto e planejar a profilaxia, seguimento e/ou tratamento. Devido à possibilidade de imunodeficiência materna, pode ocorrer reativação de infecções latentes com transmissão para o RN. Dessa maneira, as mulheres com maior prejuízo de sua função imunológica representam o maior risco para o RN.

As principais coinfeções maternas a serem consideradas são:

- Tuberculose
- Toxoplasmose
- Sífilis
- Hepatite B
- Infecção por HTLV-1
- Hepatite C
- Citomegalovirose
- Infecção por vírus herpes simples

Essas devem ser consideradas para todos os RN de mães HIV+. Em serviços de referência de atendimento do par mãe-filho, geralmente são realizados testes laboratoriais com essa finalidade, além da completa abordagem do histórico materno de infecção e doença.

20.1.5 Vacinação

A criança exposta à infecção materna pelo HIV deve receber todas as imunizações rotineiras do calendário vacinal. Ao RN devem ser administradas as vacinas contra hepatite B e BCG. A vacina da hepatite B deve ser combinada à imunoglobulina hiperimune contra o vírus da hepatite B quando a mãe for portadora do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (AgHBs). Adicionalmente, nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) estão disponíveis algumas vacinas fora do calendário rotineiro para essas crianças. Quando a criança possuir contato com pessoa portadora de deficiência imunológica, deve-se optar, quando disponível, pela vacina inativada injetável contra poliomielite, que substitui a vacina oral. O calendário específico para crianças expostas a infecção materna pelo HIV é apresentado no Quadro 21. Para crianças portadoras de infecção pelo HIV, há adaptações que devem ser feitas nesse calendário. Detalhes da administração dessas vacinas e vacinação da criança infectada pelo HIV podem ser consultados na referência.¹¹

Quadro 21 – Calendário vacinal da criança exposta à infecção materna pelo HIV¹¹

Idade (meses)	Vacina
RN	HepB, BCG
1	HepB
2	DTP ou DTPa, Hib, VIP ou VOP, Pnc, Rtv, MenC conj
4	DTP ou DTPa, Hib, VIP ou VOP, Pnc, Rtv, MenC conj
6	HepB, DTP ou DTPa, Hib, VIP ou VOP, Pnc, MenC conj, Infl
7	Infl
12	HepB, Pnc, SRC, VZ, HepA
15	DTP ou DTPa, Hib, VIP ou VOP, VZ
18	HepA

HepB = hepatite B; Hib = Haemophilus influenzae tipo b; DTP = difteria, tétano e coqueluche; DTPa = difteria, tétano e coqueluche acelular; VIP = vacina injetável contra pólio; VOP = vacina oral contra polio; Pnc = vacina contra pneumococo conjugada; Rtv: vacina oral contra rotavirus; MenC conj. = vacina contra meningococo tipo C conjugada; Infl = vacina contra influenza; HepA = hepatite A; SRC = vacina contra sarampo, caxumba e rubéola; VZ = vacina contra varicella zoster

20.1.6 Monitoramento da toxicidade de drogas antirretrovirais usadas pela mãe e pelo RN durante a profilaxia da transmissão vertical pelo HIV

Apesar de serem essenciais para prevenir a transmissão da infecção pelo HIV, os ARVs podem causar efeitos indesejáveis aos RN, sejam os usados pela mãe, por serem transferidos pela placenta, como aqueles usados pela própria criança. Muitos desses efeitos ainda não são conhecidos completamente. No entanto, os benefícios do uso dessas drogas superam os riscos já relatados na literatura médica.

Principais efeitos colaterais dos ARVs:

- Alterações hematológicas: anemia e neutropenia
- Aumento do lactato sérico
- Alterações de enzimas hepáticas

Outras condições possivelmente relacionadas ao uso dos ARVs:

- Prematuridade
- Resistência à insulina
- Malformações
- Síndrome da morte súbita do lactente

Os principais efeitos já documentados são relacionados ao sistema hematológico, incluindo queda da hemoglobina e diminuição da contagem de neutrófilos e linfócitos. Os riscos de anemia e neutropenia são maiores nas crianças cujas mães recebem terapêutica ARV combinada. A anemia é também frequente em crianças cujas mães usaram zidovudina e que receberam seis semanas dessa droga após o nascimento. Entretanto, é pouco co-

mum que a anemia seja clinicamente significativa no RN. Geralmente, ela é transitória e resolve-se após a suspensão da droga. Crianças de maior risco são os RN prematuros com condições associadas, que devem ser monitorados de perto. A decisão de interrupção dos ARVs nessas situações deve ser individualizada, considerando-se o risco de infecção pelo HIV, preferindo-se utilizar medidas alternativas para controle da anemia (eritropoietina ou transfusões sanguíneas).

Alterações metabólicas tais como hiperlactatemia consequente a possíveis alterações tóxicas mitocondriais podem ocorrer transitoriamente. Caso o RN desenvolva sinais clínicos de origem indefinida, particularmente sinais neurológicos, deve-se medir o pH sanguíneo e a concentração de lactato sérico. Da mesma maneira, alterações de enzimas hepáticas podem ser consequência da exposição ao ARV, devendo ser consideradas na vigência de manifestações sugestivas de disfunção hepática.

Outras condições já sugeridas como consequência da exposição aos ARVs, no entanto ainda não confirmadas, são prematuridade, resistência à insulina, malformações e síndrome da morte súbita, entre outras.

20.1.7 Testes diagnósticos para determinar se a criança é portadora da infecção pelo HIV

Os testes sorológicos rotineiros para detecção de anticorpos não auxiliam no diagnóstico da criança antes dos 18 meses de idade, já que, durante a gestação, ocorre transferência dos anticorpos maternos IgG contra o HIV para o feto. Esses anticorpos são usualmente detectados por meio de ensaio imunoenzimático (ELISA) a partir do nascimento em todos os RN. Em 50% das crianças não infectadas pelo HIV eles desaparecem até 12 meses e em 100% delas até 18 meses de idade pós-natal.

Para o diagnóstico mais precoce, são necessários ensaios que detectem frações nucleotídicas do DNA ou RNA do HIV. Para isso, pode ser utilizada a técnica de amplificação de ácidos nucleicos – reação em cadeia da polimerase (PCR). Com esses testes, de alta sensibilidade, o diagnóstico pode ser estabelecido nas primeiras semanas em crianças que não estejam sendo amamentadas.

Recomenda-se que sejam feitos dois testes de detecção de RNA viral (carga viral) em amostras de sangue (plasma), sendo o primeiro em torno de 4 semanas de idade. Se o resultado for negativo, deve-se repetir o segundo teste em torno de 12 semanas de idade.

Dois testes negativos (carga viral indetectável), na ausência de manifestações clínicas sugestivas de infecção pelo HIV, permitem o diagnóstico presumível de não infecção.

Para que o diagnóstico de ausência de infecção seja confirmado é necessária a demonstração de teste de detecção de anticorpos (ELISA ou outra técnica) contra HIV negativo após 18 meses de idade.

A presença de um teste virológico positivo (> 10.000 cópias virais) indica imediata repetição do mesmo. Testes com resultados positivos, mas inferiores a 10.000 cópias também devem ser rapidamente repetidos, pois existe a possibilidade de que sejam falso-positivos.

Quando o RN tiver sido exposto a risco elevado de aquisição de infecção pelo HIV durante a vida intrauterina (ausência de profilaxia materna e/ou AIDS ou imunodeficiência avançada), deve-se realizar o teste de detecção de RNA viral nos primeiros dias de vida do RN. A positividade desse teste, repetidamente documentada por meio de um segundo teste realizado imediatamente após, indica infecção intraútero. Quando negativo, o teste deve ser repetido com 3 a 4 semanas de vida. Se tiver ocorrido transmissão da infecção durante o trabalho de parto ou parto, um teste negativo ao nascer tornar-se-á positivo após duas semanas, devendo ser imediatamente repetido para confirmação de infecção.

20.1.8 Planejamento do seguimento ambulatorial

Todo RN cuja mãe é infectada pelo HIV deve ser acompanhado em serviço preparado para realizar esse seguimento, incluindo-se os testes para diagnóstico da infecção pelo HIV e coinfeções, além de testes complementares para monitoramento de condições associadas. Especial atenção deve ser dada às condições sociais, psicológicas, de moradia e de saúde da mãe e familiares.

20.2 Notificação

É obrigatória a notificação de gestantes infectadas pelo HIV e de RN exposto à infecção materna. Assim como para sífilis, as instruções encontram-se no sítio do Ministério da Saúde do Brasil (<http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS4A323161PTBRIE.htm>).

Referências

1. BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico: AIDS e DST**, ano V, n. 1, 2008. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS9A49113DPTBRIE.htm>>. Acesso em: 20 ago. 2008.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Recomendações e profilaxia para transmissão vertical do HIV**. Brasília: Ministério da Saúde, 2007. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/recomendacoes_profilaxia_transmissao_vertical.pdf> Acesso em: 21 ago. 2009.
3. MOFENSON, L. M. Advances in the prevention of vertical transmission of human immunodeficiency virus. **Semin. Pediatr. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 14, n. 4, p. 295–308, out. 2003.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Programa Nacional de DST e AIDS. **Projeto Nascer**. 2003. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/projeto_nascer.pdf>. Acesso em 21 ago. 2009
5. HAVENS, P. L.; MOFENSON, L. M.; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON PEDIATRIC AIDS. Evaluation and management of the infant exposed to HIV-1 in the United States. **Pediatrics**, United States, v. 123, n. 1, p. 175–87, jan. 2009.
6. RICHARDSON, B. A. et al. Breast-milk infectivity in human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. **J. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 187, n. 5, p. 736–40, mar. 2003.
7. SAINT, L.; SMITH, M.; HARTMANN, P. E. The yield and nutrient content of colostrums and milk of women from birth to 1 month post-partum. **Br. J. Nutr.**, [S.l.], v. 52, n. 1, p. 87–95, 1984.
8. HOUSTON, M. J.; HOWIE, P. W.; MCNEILLY, A. S. Factors affecting the duration of breast feeding: 1. Measurement of breast milk intake in the first week of life. **Early Hum. Dev.**, [S.l.], v. 8, n. 1, p. 49–54, 1983.
9. EDMOND, K. M. et al. Delayed breastfeeding initiation increases risk of neonatal mortality. **Pediatrics**, United States, v. 117, p. 380–386, mar. 2006.
10. MULLANY, L. C. et al. Breast-feeding patterns, time to initiation, and mortality risk among newborns in Southern Nepal. **J. Nutr.**, [S.l.], v. 138, p. 599–603, 2007.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em Pediatria**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891AD36>>
12. 1903553A3174%7D/%7BB2C8CA75-A951-487B-84F2-CC54EEEB10B0%7D/Consenso%20pediatria%202007%20-%20fnal.pdf> Acesso em: 23 ago. 2009.

