



---

**ARTIGO DE REVISÃO**

---

***Infeções congênitas e perinatais******Congenital and perinatal infections*****Marisa Márcia Mussi-Pinhata<sup>1</sup>, Aparecida Yulie Yamamoto<sup>2</sup>****Resumo**

**Objetivo:** Os autores tiveram como objetivo realizar uma revisão atualizada sobre infecções congênitas e perinatais, salientando aspectos de sua epidemiologia no Brasil, da transmissão mãe-filho, do diagnóstico, do tratamento e da prevenção, abordando particularidades referentes aos agentes *T. pallidum*, vírus da hepatite B, vírus da imunodeficiência humana (HIV), citomegalovírus (CMV) e *T. gondii*.

**Métodos:** Obtiveram-se, por meio de busca eletrônica no banco de dados Medline, artigos publicados nos últimos 10 anos referentes ao tema, selecionando-se aqueles que trouxessem novas informações.

**Resultados:** Infecções congênitas ou perinatais podem ocorrer em até 10% dos nascidos vivos. Embora deva ser considerada a carência de estudos brasileiros, há dados que indicam a sua relevância, principalmente quanto à ocorrência de infecção pelo *T. pallidum*, HIV e CMV. Pelo menos 50% dos recém-nascidos infectados são assintomáticos. Entretanto, devido a essas infecções poderem causar seqüelas futuras, é necessária a identificação precoce de gestantes infectadas para a implementação de medidas específicas de prevenção. Atualmente, métodos laboratoriais que permitem diagnosticar infecções fetais ou neonatais precocemente são disponíveis. Esses são principalmente baseados em técnicas de detecção de anticorpos IgA ou IgM e de seqüências nucleotídicas do microorganismo pela reação da polimerase em cadeia. Os avanços no tratamento ainda são limitados, pois não modificam substancialmente o prognóstico das crianças infectadas, havendo necessidade de novos estudos.

**Conclusões:** As infecções congênitas e perinatais representam problema relevante, cujos principais avanços atuais referem-se à sua prevenção e aos métodos diagnósticos aplicáveis à gestante, ao feto e à criança.

*J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75 (Supl.1):S15-S30:* infecções congênitas, infecções perinatais, sífilis congênita, toxoplasmose congênita, hepatite B, citomegalovirose, vírus da imunodeficiência humana.

**Abstract**

**Objective:** To review current information about congenital and perinatal infections, mainly related to their epidemiology in Brazil, mother-to-infant transmission, diagnosis, treatment and prevention. Particular aspects related to the agents *T. pallidum*, hepatitis B virus, human immunodeficiency virus, cytomegalovirus and *T. gondii* were considered.

**Methods:** The main published papers from the last 10 years were selected from a Medline database electronic search.

**Results:** Congenital or perinatal infections can occur in up to 10% of newborns. Although there are few Brazilian studies, available data suggest their relevance, mainly related to the occurrence of infection due to *T. pallidum*, HIV and CMV. At least 50% of the infected newborns are asymptomatic. However, because these infections may lead to long term sequelae, it is necessary to early identify infected pregnant women in order to implement specific preventive measures. Presently, laboratory methods for early diagnosis of fetal or neonatal infections are available. They are predominantly based on assays for detection of IgA or IgM specific antibodies and fragments of the microorganism nucleic acids by polymerase chain reaction. The available treatments had only limited success, because they often have failed to substantially modify the prognosis for infected infants. New treatments and outcome studies are needed.

**Conclusions:** Congenital and perinatal infections are a relevant problem whose main current advances are related to prevention and laboratory diagnostic methods applicable to pregnant women, fetus or infants.

*J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75 (Supl.1):S15-S30:* newborn infant infections, congenital syphilis, hepatitis B, toxoplasmosis, cytomegalovirus, HIV.

**Introdução**

O conhecimento da incidência, da etiologia, da patogênese, do diagnóstico e do manejo de infecções na gestação, no parto e no período neonatal é relevante, pois, podem

---

1. Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>, Docente do Depto. de Puericultura e Pediatria, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

2. Doutora em Pediatria, Médica Assistente e Pesquisadora do Depto. de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

ocorrer prejuízos para o feto e recém-nascido, tanto agudamente quanto persistentes e de longa duração, mesmo se não expressos no momento do nascimento. Além disto, apesar de a incidência de infecções congênitas e perinatais ser variável em diferentes populações, elas podem ocorrer em até 10% de todos os nascidos vivos<sup>1</sup>. Os efeitos imediatos e a longo prazo das infecções de transmissão mãe-filho (vertical) representam um importante problema de saúde pública em todo o mundo.

O feto e o recém-nascido podem adquirir infecção causada por vários microorganismos: vírus, bactérias, protozoários e fungos. Essas infecções podem ser adquiridas intra-útero, durante o parto ou no período pós-parto.

### ***Infecções adquiridas intra-útero***

A via mais freqüente pela qual o feto se torna infectado é a *hematogênica transplacentária*, após infecção materna. As infecções adquiridas pelo feto são denominadas *infecções congênitas*.

O estado imunitário materno, as características do agente, a defesa placentária e a idade gestacional da aquisição da infecção materna determinarão se o feto será acometido e as conseqüências da infecção sobre o feto acometido. Geralmente, a placenta é mais “permeável” à passagem de agentes microbianos quanto mais tardia a gestação, protegendo mais eficientemente o feto no início dessa. Por outro lado, após 20-25 semanas gestacionais, o feto é capaz de armar resposta imunológica específica contra o agente infectante<sup>2</sup> (apesar que ainda imatura), além de contar com a imunidade passiva humoral representada pela IgG materna cuja concentração se eleva ativa e progressivamente na segunda metade da gestação<sup>2</sup>. De maneira geral, em conseqüência da combinação desses fatores, apesar de ser menos freqüente a infecção fetal na primeira metade da gestação, maior é a probabilidade de morte do embrião e infecção sintomática fetal, quando esta ocorre. Diferentemente, quanto mais próximo do termo gestacional, apesar de ser mais freqüente o acometimento fetal, maior é a probabilidade da infecção ser inaparente ou latente. Portanto, as infecções fetais podem resultar em reabsorção do embrião, aborto, natimorto, anomalias do desenvolvimento, prematuridade, doença aguda aparente ao nascimento ou logo após este ou infecção assintomática no período neonatal com ou sem persistência e desenvolvimento de seqüelas tardias. Entretanto, como produto da maior freqüência de transmissão na segunda metade da gestação, a maioria dos recém-nascidos portadores de infecções congênitas são assintomáticos no período neonatal: 95% das infecções por citomegalovírus (CMV); 65% das infecções pelo vírus da rubéola, a maioria das infecções por vírus da hepatite B (VHB); quase 100% das infecções pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV); 87% das infecções por *Toxoplasma gondii*; pelo menos 50% das infecções pelo *Treponema pallidum*, apesar da infecção persistir e geralmente causar doença tardia<sup>3</sup>.

### ***Infecções adquiridas durante o parto e no período pós-natal***

As infecções adquiridas no período peri-parto e até três semanas pós-natais são denominadas *infecções perinatais*.

A transmissão pode se dar durante o trabalho de parto, por transfusão materno-fetal; pela ascensão de microorganismos na cavidade amniótica e acometimento das membranas amnióticas, do cordão umbilical e da placenta; ou devido à aspiração de líquido amniótico contaminado; ou, ainda, pelo contato da pele e mucosas gástrica e ocular do recém-nascido com sangue e secreções genitais ou fezes maternas que contenham microorganismos que estejam se replicando. São exemplos de microorganismos que se transmitem por essas vias: VHB, HIV, Vírus Herpes Simplex, CMV, enterovírus. Além destes, uma grande variedade de microorganismos podem estar presentes no canal de parto materno (cocos gram-positivos, cocos gram-negativos, bacilos entéricos, bactérias anaeróbicas, outros vírus, fungos, clamídias, micoplasmas e protozoários), sendo que alguns deles são significativamente associados à doença no recém-nascido, enquanto outros raramente o envolvem.

A principal fonte de infecções pós-natais do recém-nascido é a mãe. Embora os tratos respiratório e gastrintestinal maternos sejam os sítios mais comuns a partir dos quais ocorre a transmissão de microorganismos (principalmente vírus: adenovírus, vírus sincicial respiratório, enterovírus) da mãe para o recém-nascido no período pós-natal, o aleitamento materno também pode ser a fonte da infecção. Além de bactérias que podem estar presentes em lesões mamárias ou cutâneas maternas, alguns vírus podem ser transmitidos por esta via: HIV, CMV, HTLV-I (vírus linfotrópico de células T humano tipo 1)<sup>4</sup>.

Dependendo das características do agente e do seu período de incubação, uma vez tendo ocorrido colonização e invasão pelo microorganismo, as infecções adquiridas durante o nascimento e no período pós-natal podem causar doença sistêmica aguda, infecção persistente com seqüelas tardias ou doença auto-limitada sem dano evidenciável ou, ainda, infecção assintomática.

### ***Aspectos gerais da epidemiologia de infecções congênitas e perinatais***

A incidência de infecções congênitas e perinatais é variável em diferentes populações. O seu risco dependerá de vários elementos que interferem na saúde materna. Assim é que as *práticas sexuais* e a *drogadição* influenciarão, principalmente, a incidência de sífilis, hepatite B, infecção pelos vírus HIV, CMV e *Herpes simplex*. O *nível socioeconômico* e as *condições de habitação e saneamento* também facilitarão a disseminação de infecções como CMV, sífilis, toxoplasmose e infecções bacterianas. O *estado de imunização* natural e/ou ativa da população geral e das mulheres de idade fértil interferem nas taxas de infecções congênitas como a rubéola. Os *hábitos higiênico-alimentares* influenciarão a incidência de infecção pelo

*Toxoplasma gondii*. A atividade profissional materna pode facilitar a sua exposição a crianças infectadas por vírus da rubéola, parvovirus B19 (eritema infeccioso ou 5<sup>a</sup> moléstia), herpes vírus tipo 6 (exantema súbito), varicela, hepatite A e B, enterovírus, etc. As *complicações obstétricas perinatais* associam-se à maior incidência de infecções bacterianas. No Brasil, são poucos os estudos que nos permitem estimar a ocorrência de infecções pelos vários patógenos possíveis. A Tabela 1 apresenta alguns dados de prevalência e risco de transmissão mãe-filho dos agentes mais comuns.

#### Aspectos gerais do diagnóstico de infecções congênitas e perinatais

Na maioria das vezes, a mãe não apresenta história evidente de infecção na gestação. Os achados clínicos e/ou laboratoriais orientam a suspeita de infecção congênita ou perinatal sintomática. Além disso, os achados da doença causada por diferentes agentes etiológicos freqüentemente se sobrepõem, fazendo com que o diagnóstico etiológico usualmente dependa de testes laboratoriais. Por outro lado, o diagnóstico precoce (antes do aparecimento de

seqüelas secundárias à infecção persistente) de infecções assintomáticas só é possível caso a mãe ou o recém-nascido sejam identificados por meio de testes laboratoriais de triagem no pré-natal ou logo após o nascimento.

Usualmente, o diagnóstico laboratorial de infecção na mãe e no recém-nascido baseia-se em reações sorológicas. A interpretação desses testes requer o entendimento da cinética da resposta imunológica humoral específica para diferentes agentes etiológicos na mãe, no feto e no recém-nascido, assim como da passagem transplacentária de anticorpos da mãe para o feto.

Os anticorpos IgG maternos, contendo anticorpos contra microorganismos aos quais a mãe tenha sido exposta previamente ou durante a gestação, passam ativamente através da placenta a partir da segunda metade da gestação. Os níveis máximos são atingidos na época do nascimento, declinando a níveis indetectáveis após período variável de tempo, dependendo da técnica laboratorial que esteja sendo utilizada, podendo persistir até 18-24 meses de idade pós-natal. Apesar de a comparação das concentrações de anticorpos maternos e do recém-nascido poderem auxiliar no diagnóstico de infecção, se este

**Tabela 1** - Estimativa de incidência de infecção congênita e perinatal por diferentes agentes etiológicos a partir de alguns estudos brasileiros

	Soroprevalência em gestantes	Taxa de transmissão vertical	Estimativa de incidência de infecção/ doença em recém-nascidos
Sífilis	3.5% *	30 a 90%	1 a 5 / 1000
Vírus da Hepatite B	0.9% †	10 a 90%	4 / 1000
Vírus da Imunodeficiência humana (HIV)	2.0% ‡	13 a 20% §	2-4 / 1000
Toxoplasmose	95% 1-3% (infecção aguda)	14 a 59%	16 / 1000 <sup>o</sup>
Citomegalovírus (CMV)	95% 3-5% (infecção aguda)	40 a 50% (inf. Primária) 1 a 2% (inf. Recorrente)	26 / 1000 ¥
Vírus Herpes Simplex	94%   35.2% (VHS-2)	33-50% (inf. Primária) 2-5% (inf. Recorrente)	1 / 5000
<i>Streptococcus b</i> hemolítico do grupo B	18,6%-41% ¶□ (colonização)	1%	1-2 / 1000

\* Ministério da Saúde<sup>5</sup>

† Duarte G<sup>7</sup>

‡ Castilho EA<sup>9</sup>

|| Paschoini MC<sup>11</sup>

□ Cerqueira, BCS<sup>13</sup>

¶ Benchetrit, LC<sup>12</sup>

† Duarte G<sup>6</sup>

§ Tess BH<sup>8</sup>

¥ Yamamoto AY<sup>10</sup>

possuir títulos de anticorpos pelo menos duas vezes superiores aos maternos, na grande maioria das vezes, o diagnóstico sorológico será baseado na avaliação da reação sorológica da criança ao nascer e seqüencialmente até os 6-12 meses de idade.

Diferentemente das técnicas que detectam IgG, os ensaios para detecção de anticorpos IgA, IgM ou IgE específicos podem auxiliar no diagnóstico de infecções congênitas e perinatais, pois esses anticorpos não atravessam a placenta devido ao seu elevado peso molecular. Entretanto, o método diagnóstico definitivo é o isolamento do agente em tecidos e/ou fluidos corporais. Para essa finalidade, técnicas recentemente desenvolvidas, como a amplificação gênica em cadeia catalisada pela polimerase (PCR)<sup>14</sup>, que podem identificar seqüências nucleotídicas de vários agentes infectantes, têm permitido importantes avanços no diagnóstico etiológico de infecções fetais e neonatais.

A seguir, discorreremos sobre alguns aspectos de infecções freqüentes em nosso meio: sífilis, vírus da hepatite B, HIV, toxoplasmose e citomegalovirose.

### Sífilis

A ocorrência de sífilis congênita pode ser considerada um evento sentinela em saúde porque reflete a falha tanto dos programas de controle quanto dos serviços de atendimento pré-natal providos à população, considerando-se que essa é uma afecção que pode ser prevenida ou tratada eficientemente intra-útero, desde que sejam realizados o diagnóstico e o tratamento da gestante em momento adequado e evite-se a sua reinfeção. Apesar disso, os dados disponíveis revelam que este continua sendo um problema de saúde relevante. Na América Latina, a sífilis congênita afeta entre 160 000 a 240 000 recém-nascidos anualmente<sup>15</sup>. No Brasil, apesar de ser de notificação compulsória desde 1986, poucos eram os casos notificados. A partir de 1996, como parte dos esforços para eliminação da sífilis congênita no território brasileiro, constituíram-se 287 grupos relatores dos casos de sífilis congênita no país<sup>5</sup> que revelaram taxas de soroprevalência para testes reagínicos em gestantes de 1% a 7%, estimando-se que ocorram cinco casos de sífilis congênita para 1000 nascidos vivos no país.

#### **Transmissão vertical do *Treponema pallidum***

A sífilis congênita resulta, principalmente, da infecção pelo *T. pallidum* do feto em desenvolvimento, após disseminação dos microorganismos através da placenta (invasão placentária e do cordão umbilical) e das membranas e fluido amnióticos. Ocasionalmente, o recém-nascido pode ser infectado pelo contato com lesão genital materna. O aleitamento materno não resulta em transmissão, a não ser que haja lesão mamária<sup>16</sup>. A transmissão pode ocorrer em qualquer período da gestação, apesar de poder não ser percebida antes das 18 ou 20 semanas gestacionais porque

o feto é incapaz de resposta inflamatória nesse período. O acometimento fetal é mais comum nos trimestres finais da gestação e pode ocorrer em qualquer estágio de sífilis materna não tratada. Entretanto, considerando-se que a espiroquetemia materna é maior quando a infecção é mais recente e diminui gradativamente após as fases primária e secundária, 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, não tratadas, representam o maior risco de prematuridade, morte perinatal (18-40%) e infecção congênita (70-100%), quando comparadas àquelas com sífilis latente (23-40%). Entretanto, qualquer estágio de sífilis materna não tratada pode infectar o feto<sup>16</sup>.

#### **Abordagem diagnóstica e terapêutica da criança com suspeita de sífilis congênita**

Quando a infecção fetal ocorre no primeiro ou segundo trimestre gestacional, pode-se esperar morbidade significativa. Porém, quando a infecção ocorre no terceiro trimestre, aproximadamente 60% das crianças infectadas nascem assintomáticas, podendo desenvolver sintomatologia meses ou anos mais tarde<sup>17</sup>.

#### **A criança sintomática**

De acordo com a idade de apresentação de sintomas, a sífilis congênita classifica-se em sífilis congênita precoce (até 1 ano de idade) e sífilis congênita tardia (> 1 ano de idade). Por ser de disseminação hematogênica, as manifestações clínicas da *sífilis congênita precoce* são semelhantes às da sífilis secundária adquirida. Observam-se, entre outros acometimentos menos freqüentes, lesões cutâneo-mucosas (15 a 60% dos casos), lesões ósseas (47 a 95% dos casos), hepato-esplenomegalia (33 a 91% dos casos), acometimento geralmente assintomático do sistema nervoso central em 40% a 60% dos casos, lesões pulmonares (7 a 22% dos casos), de mucosa nasal (4 a 50% dos casos) e renal (3 a 17% dos casos)<sup>18</sup>. A *sífilis congênita tardia* apresenta-se com lesões ósseas, articulares, dentárias, neurológicas e oculares que são progressivas e prejudicam o desenvolvimento.

A confirmação do *diagnóstico de sífilis congênita* em crianças sintomáticas é possível quando se demonstra o *treponema* em lesões, secreções, tecidos, placenta ou cordão umbilical (microscopia de fase de campo escuro, teste de inoculação no coelho-RIT). Entretanto, essa demonstração nem sempre é possível, podendo-se realizar o diagnóstico presuntivo de sífilis congênita somente com base nos achados clínico-laboratoriais. As alterações laboratoriais mais freqüentes nos casos sintomáticos incluem as alterações radiológicas (osteíte e/ou periostite), de líquido-cefaloraquídeo (LCR), hematológicas (anemia, leucopenia ou leucocitose e trombocitopenia) e de enzimas hepáticas. A demonstração de alterações sorológicas, citológicas e/ou bioquímicas no LCR é utilizada para diagnóstico de neuro-sífilis. A detecção do teste VDRL

positivo no LCR deve ser tida como diagnóstica desse acometimento, porém, a sua ausência não exclui o diagnóstico. Nos recém-nascidos, a utilização dos indicadores pleocitose e aumento de proteínas é dificultada, pois variam no período neonatal segundo a idade gestacional, sendo mais elevados em crianças pré-termo. Valores tão elevados quanto 25 células/mm<sup>3</sup> e/ou proteínas de 150 mg/dl podem ser encontrados em recém-nascidos normais<sup>19</sup>. Além disso, ocorrência de alterações liquóricas é muito mais freqüente nas crianças com outras evidências clínicas de sífilis congênita<sup>20</sup>. Para crianças maiores, recomenda-se o uso dos limites de 5 células/mm<sup>3</sup> e 40 mg/dl de proteínas<sup>21</sup>.

O tratamento de escolha da sífilis congênita consiste no uso da penicilina (Tabela 2). Devido à possibilidade de invasão do SNC nas crianças sintomáticas, recomenda-se o uso de penicilina cristalina. Pode-se utilizar penicilina procaína, preferencialmente nos casos em que não haja envolvimento do SNC, pois 28% dos pacientes que recebem penicilina procaína podem não possuir concentração treponêmica no sistema nervoso central<sup>22</sup>.

#### A criança assintomática

De maneira geral, observa-se que a maioria das crianças nascidas de mães com sífilis não tratada, independentemente do estágio ou duração da infecção materna, não têm quadro clínico ou radiológico de infecção ao nascimento. A patogênese desse início tardio não é conhecida, tendo sido sugerido que a colonização nasofaríngea ou gastrointestinal com *T. Pallidum*, em consequência à exposição intra-uterina ao líquido amniótico contaminado, possa estar implicada<sup>16</sup>.

Como relatado anteriormente, o diagnóstico de sífilis congênita em uma criança sintomática não traz maiores dificuldades e a terapêutica é obrigatória. Entretanto, o diagnóstico de infecção congênita e a decisão sobre tratamento em lactentes jovens assintomáticos dependem da avaliação da adequação do tratamento materno, das evidências laboratoriais e radiográficas na criança e da

comparação dos títulos sorológicos reagínicos obtidos na mãe e na criança, uma vez que a maioria dos testes sorológicos disponíveis detectam também anticorpos de origem materna. Os testes que detectam anticorpos IgM e IgA<sup>20,23,24</sup> por diferentes técnicas ou o teste PCR<sup>25</sup> não são disponíveis na prática diária ou apresentam desempenho insatisfatório, como o teste FTA Abs-IgM, que é pouco sensível<sup>3</sup>.

A Tabela 3 apresenta o tratamento preconizado para a gestante portadora de sífilis. Lactentes assintomáticos cujas mães não tenham sido tratadas ou tenham sido inadequadamente tratadas devem ser considerados portadores de sífilis congênita. Deve-se considerar que o *tratamento materno foi inadequado* nos seguintes casos: a) feito com qualquer regime não penicilínico; b) o número de doses foi insuficiente; c) o tratamento realizado no mês antecedente ao parto; d) quando os títulos reagínicos não decresceram; e) quando há evidências de reinfecção (elevação de quatro vezes no título do VDRL).

A probabilidade de se diagnosticar sífilis congênita em um lactente assintomático exclusivamente pelas alterações radiológicas é de aproximadamente 4%-20%<sup>26</sup>. Contrastando com as crianças sintomáticas, poucas são as crianças assintomáticas com alterações liquóricas (aproximadamente 2% a 8%), sendo que a necessidade de avaliação sistemática de LCR em crianças assintomáticas é questionada por alguns autores<sup>19</sup>. Apesar disso, recomenda-se<sup>27</sup> que toda criança com suspeita de sífilis congênita seja submetida ao exame radiológico de ossos longos (membros inferiores), ao de LCR e aos testes sorológicos reagínicos quantitativos (VDRL, RPR). Quando o título obtido no recém-nascido é de quatro ou mais vezes superior ao materno, reforça-se a possibilidade de infecção congênita, embora esse achado não seja observado com freqüência. Por outro lado, esses testes podem resultar negativos no recém-nascido infectado, se a mãe foi recentemente infectada ou se o recém-nascido é pré-termo. A Figura 1 apresenta um fluxograma de orientação sobre probabilidade de infecção congênita em recém-nascidos de mães com sorologia positiva para sífilis.

**Tabela 2** - Tratamento da sífilis congênita

#### Até 4 semanas de idade:

Penicilina G Cristalina (EV)	50 000 U/kg/dose;	2 doses (12/12hs) - 1 <sup>a</sup> semana 3 doses (8/8 hs) - 2 <sup>a</sup> à 4 <sup>a</sup> semanas duração: 10 a 14 dias.
Penicilina G Procaína (IM)	50 000 U/kg/dose;	dose única diária; 10-14 dias
Penicilina G Benzatina (IM)	50 000 U/kg/dia;	dose única

#### > 4 semanas idade:

Penicilina G Cristalina (EV)	200-300 000 U/kg/dia, 6/6 hs, 10 a 14 dias
------------------------------	--

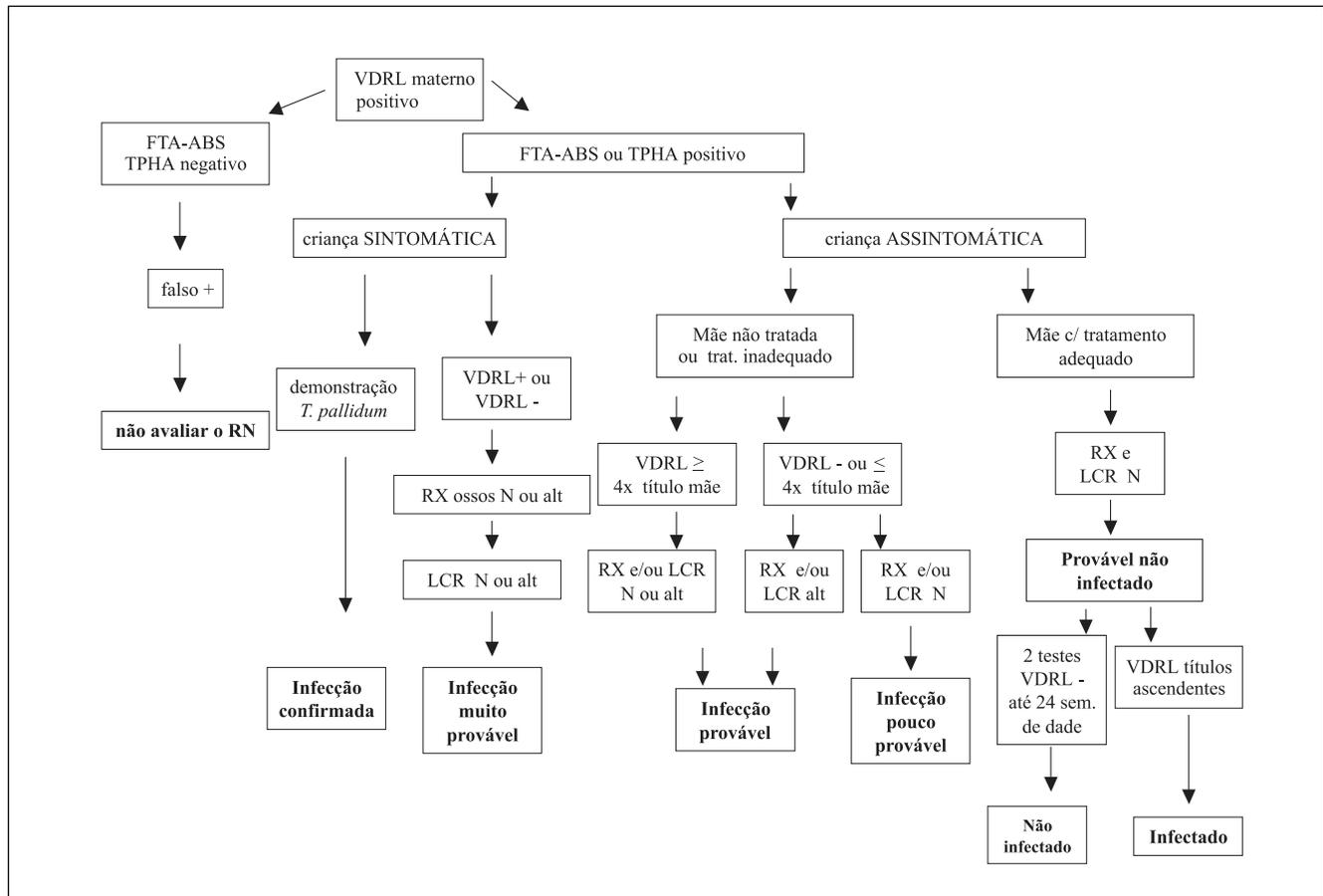
**Tabela 3** - Tratamento da sífilis na gestação

Estágio da sífilis	Tratamento	Evolução sorológica esperada
Primária (cancro duro)	Penicilina G Benzatina: 2,4 milhões U	Queda de 4 vezes no VDRL em 3 a 6 meses
Secundária ou < 1 ano	Penicilina G Benzatina: 2,4 milhões U + 2,4 milhões U (intervalo de 1 semana)	Queda de 4 vezes no VDRL em 3 a 6 meses
> 1 ano ou desconhecido	Penicilina G Benzatina: 2,4 milhões U x 3 (7,2 milhões U)	VDRL $\leq$ 1:4 estável ou declinando

Adaptado de CDC Recommendations and Reports: Guidelines for Treatment of STD, 1997<sup>21</sup>.

Apesar de ter sido e continuar sendo ampla e satisfatoriamente utilizada para *tratamento* de sífilis congênita<sup>29</sup>, a penicilina benzatina em dose única pode não permitir que se atinjam níveis líquidos treponemicidas por 10 dias. Há um relato de falha dessa modalidade terapêutica em duas crianças assintomáticas que não foram completamente avaliadas para descartar sífilis congênita e

cujas mães tiveram sífilis recente<sup>30</sup>. O regime terapêutico preferencial para casos com infecção provável é o uso de penicilina cristalina, podendo-se utilizar a penicilina procaína, preferencialmente nos casos com exame de LCR normal. A penicilina benzatina pode ser utilizada nos casos de infecção pouco provável.



N = Normal; Alt = alterado; FTA-Abs = teste de detecção de anticorpos treponêmicos fluorescentes; TPHA= teste de hemaglutinação para *T. pallidum*.

**Figura 1** - Fluxograma de orientação para diagnóstico presuntivo de sífilis em recém-nascidos de mães com testes sorológicos positivos

### *Seguimento ambulatorial das crianças com sífilis congênita*

Todas as crianças expostas à infecção materna pelo *T. pallidum*, mesmo que tratadas, devem ser acompanhadas mensalmente para avaliação clínica; a cada 2-3 meses, para realização de VDRL/RPR até a detecção de dois testes negativos para comprovação de cura ou não infecção; e para a realização de FTA-ABS / TPHA com 12 a 18 meses de idade. Recomenda-se, ainda, a feitura de exame de LCR a cada seis meses, até a normalização, nos casos com alterações iniciais e avaliação neurológica, auditiva e ocular a cada ano.

### **Vírus da Hepatite B (VHB)**

A infecção pelo VHB continua sendo um problema de saúde pública, mesmo com a disponibilidade de vacina segura e eficaz para a prevenção da doença desde 1982. Segundo a Organização Mundial da Saúde, estima-se que haja 200 a 300 milhões de indivíduos portadores crônicos do VHB, sendo que 10% a 25% destes sofrerão as graves complicações dessa infecção a longo prazo (hepatite crônica ativa, cirrose, carcinoma hepatocelular, manifestações extra-hepáticas), além de se constituírem no principal reservatório do vírus para infecção de outros indivíduos<sup>31</sup>.

A infecção pelo VHB que ocorre na infância (40% dos casos) possui relevância clínica e epidemiológica, pois, apesar da infecção aguda ser sintomática em menos de 10% das crianças, o desenvolvimento da infecção crônica, após a infecção aguda, é inversamente proporcional à idade de exposição<sup>32</sup>. O risco de infecção crônica é maior (70-90%) em crianças que adquirem a infecção durante o período perinatal, menor (20-50%) para crianças menores de cinco anos de idade e ainda menor (5-10%) para crianças de mais idade e adultos<sup>31</sup>. A prevenção da infecção na infância pode evitar pelo menos um terço dos casos de infecção crônica, e as suas conseqüências para a saúde do indivíduo e para a disseminação na coletividade<sup>32</sup>.

#### ***Transmissão vertical do VHB***

A transmissão do VHB da mãe portadora crônica ou com infecção aguda pode ocorrer no período gestacional. Entretanto, a exposição perinatal ao sangue materno é o modo mais eficiente de transmissão, sendo responsável por 95% dos casos<sup>33</sup>. O risco de transmissão do VHB é determinado pelo nível de vírus circulante no sangue materno e é indicado pela presença do antígeno "e" desse vírus (HBeAg) ou pela presença de DNA do VHB. Crianças nascidas de mães positivas para HBeAg possuem risco de 70% a 90% de aquisição de infecção no período perinatal<sup>34</sup>, enquanto que 0 a 19% das crianças nascidas de mães negativas para HBeAg desenvolvem essa infecção<sup>35</sup>. Quase 40% das crianças de mães positivas para HBeAg que não se infectaram ao nascer, infectar-se-ão

antes da idade de cinco anos, devido ao contato com a mãe<sup>36</sup>. Entre nós, em Ribeirão Preto, estado de São Paulo, observamos a frequência de 0,95% de gestantes confirmadamente portadoras do VHB no momento do parto, em 7.992 mulheres estudadas. Em 21,3% delas detectou-se também positividade para o HBeAg, denotando risco significativo de transmissão vertical nestes casos<sup>6</sup>.

#### ***Prevenção da transmissão mãe-filho do VHB***

As medidas disponíveis para prevenção da transmissão mãe-filho no período perinatal são altamente eficazes. Além de proteger o recém-nascido, essas medidas também protegem a criança de adquirir a infecção após o nascimento. O uso combinado de imunoglobulina humana hiperimune contra o VHB (IGHB) e da vacina confere eficácia protetora de 85% a 95%, mesmo quando a mãe é portadora do antígeno HBe e não possui anticorpos anti-HBe<sup>37</sup>. 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 HBeAg na população<sup>38</sup>.

Com vistas à prevenção da transmissão vertical da infecção pelo VHB, a triagem sorológica rotineira de gestantes no pré-natal, por meio de testes sorológicos para identificação do antígeno de superfície do VHB (HbsAg), é considerada custo-eficaz, quando a prevalência do estado de portador na comunidade exceda 0,06%<sup>39</sup>, e faz parte das recomendações para erradicação da infecção pelo VHB<sup>40</sup>. A adoção da triagem de gestantes e imunização dos recém-nascidos de mães infectadas pode ser medida aceitável como alternativa à imunização de rotina na infância para regiões onde as taxas de prevalência de infecção pelo VHB sejam inferiores a 1% a 2%. Entretanto, para regiões de taxas de prevalência superiores a 2%, essa medida deve ser combinada à vacinação de rotina na infância ou, quando houver dificuldades operacionais ou de custo para a identificação de gestantes infectadas, a vacinação deve ser iniciada logo após o nascimento para todas as crianças, quando eventualmente já ocorreu a exposição ao VHB, podendo-se proteger a maioria dos casos de infecção perinatal, mesmo sem a utilização de imunoprofilaxia passiva<sup>38</sup>.

#### ***Medidas para o recém-nascido exposto ao VHB e acompanhamento da criança***

O parto cesáreo não é indicado para a prevenção da infecção, pois não há evidências de proteção comparando-se ao parto normal. Medidas invasivas ao feto, tais como a amniocentese e a cordocentese devem ser evitadas, assim como as manobras de ressuscitação e aspiração gástrica devem ser gentis para que se evitem traumas e maior contaminação do recém-nascido com secreções maternas. As secreções devem ser cuidadosamente removidas pelo banho assim que o recém-nascido estiver estável. As injeções endovenosas ou intramusculares devem ser administradas após o banho. O *aleitamento*

materno não é contra-indicado. Apesar de antígenos do VHB terem sido detectados no leite materno, não há dados convincentes de que a transmissão ocorra por essa via<sup>41</sup>, além de que a realização da imunização no recém-nascido protegerá a grande maioria das crianças contra a infecção. Deve-se obter uma amostra de sangue para determinação dos marcadores sorológicos do VHB em todos os recém-nascidos, sempre que possível.

Idealmente, recém-nascidos de mães infectadas pelo VHB ("HbsAg+") devem ser submetidos ao esquema imunizante apresentado na Tabela 4.

Apesar de existirem estudos demonstrando resposta satisfatória à vacinação em recém-nascidos pré-termo<sup>42</sup>, há dados que sugerem que seja inferior à resposta apresentada por recém-nascidos a termo. Recomenda-se que seja feita uma dose de vacina e IGHB até 12 horas, e, com dois meses pós-natais, seja iniciada nova série de três doses<sup>43</sup> em recém-nascidos pré-termo de peso ao nascer inferior a 2.000g.

Embora a vacina seja altamente eficaz, 5% a 10% dos indivíduos não desenvolvem conversão com níveis protetores de anticorpos após a série de três doses, sendo que 50% a 85% dos inicialmente não reatores podem responder a até três doses adicionais. Portanto, recomenda-se que as crianças sejam testadas para HbsAg e que seja feita a quantificação de anticorpos anti-HbsAg um a nove meses (antes de 18 meses de idade) após completada a série primária de três doses vacinais, para verificação da necessidade de revacinação<sup>43</sup>.

As crianças que forem diagnosticadas como portadoras do VHB deverão ser avaliadas quanto ao comprometimento hepático e sistêmico.

### **Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)**

Estimativas da Organização Mundial de Saúde mostram que, até o final do século, o número acumulado de indivíduos infectados pelo HIV atingirá 30 a 40 milhões, sendo 5 a 10 milhões de crianças. Atualmente, a infecção

pelo HIV em crianças ocorre quase que exclusivamente como consequência da transmissão mãe-filho. Há mais de 200.000 crianças que se tornam infectadas pelo HIV, todos os anos, no mundo<sup>44</sup>.

No Brasil, foram notificados 4573 casos de AIDS em menores de 13 anos de idade até maio de 1998<sup>45</sup>. A proporção de casos de AIDS em crianças brasileiras devidos à transmissão vertical elevou-se de 51,8% em 1985 para 82,4% em 1998.

O conhecimento das taxas de soroprevalência da infecção pelo HIV em gestantes permite estimar os riscos de infecção da população infantil e planejar medidas para a sua prevenção. As taxas de soroprevalência em gestantes variam de <0,5% a 30,3% nas diferentes regiões do mundo<sup>46</sup>. No Brasil, os estudos disponíveis, baseados em gestantes atendidas em hospitais universitários, mostram taxas de 1,3% a 2,0%<sup>7</sup>. Considera-se que taxas de soroprevalência superiores a 1 por 1.000 nascimentos justifiquem o estabelecimento de medidas de triagem sorológica, com aconselhamento e anuência das gestantes, para a instituição de medidas de prevenção.

#### ***Transmissão vertical do HIV e sua prevenção***

As taxas de transmissão vertical do HIV, antes da instituição de medidas de prevenção, variavam entre 14% a 40%, com taxas inferiores (14-32%) observadas nos países industrializados e taxas mais elevadas no continente africano (40%). No Estado de São Paulo, estudo multicêntrico mostrou taxa de transmissão vertical de 16% (13% a 20%)<sup>8</sup>.

A transmissão vertical do HIV pode ocorrer intra-útero, intraparto e pós-parto. Apesar de a contribuição relativa de cada momento não estar totalmente esclarecida, dados clínicos, imunológicos e virológicos demonstram que a maior parte da transmissão (70-90%) ocorre durante ou próximo ao nascimento, e que a transmissão intra-útero ocorre em somente 10% a 30% das crianças que se infectam<sup>47</sup>.

**Tabela 4** – Profilaxia para Hepatite B de transmissão perinatal

---

#### **Imunoglobulina Hiperimune para Hepatite B (IGHB):**

0,5 ml IM, preferencialmente até 12 horas de vida, no máximo até 48 horas (Não a utilizar após 48 horas)

**Vacina para Hepatite B\***: 0,5 ml IM. Iniciar até 7 dias do nascimento, preferencialmente até 12 horas de vida, em local diferente da IGHB e repetir com 1 mês e 6 meses de idade

\* Engerix B: 10mg (0,5ml); Recombivax HB: 2,5mg (0,5ml)

---

Vários são os progressos no conhecimento dos fatores associados à transmissão mãe-filho e à sua prevenção, como sumarizados a seguir:

a) *Fatores maternos*: a doença materna avançada durante ou logo após a gestação, a deterioração imunológica com baixos níveis de linfócitos CD4 e os baixos níveis de vitamina A durante a gestação têm sido associados com maior transmissão<sup>46</sup>. Maior risco também tem sido observado em mães com elevadas concentrações de RNA viral (carga viral), apesar de não haver nível abaixo do qual não ocorra transmissão<sup>48</sup>. A redução da carga viral materna por meio do uso de zidovudina mostrou-se eficaz para prevenção da transmissão. Estudos sobre a suplementação de vitamina A e indução de resposta imunológica específica materna estão em andamento.

b) *Fatores placentários*: apesar da transmissão poder ocorrer com a placenta íntegra, lesões na barreira placentária podem levar à mistura de células maternas e fetais. Várias condições associadas com lesões placentárias causam maior risco de transmissão incluindo corioamnionite, doenças sexualmente transmissíveis, tabagismo e uso de drogas ilícitas<sup>49</sup>.

c) *Fatores intraparto*: considerando-se que a quantidade de vírus em secreções genitais pode ser quatro a cinco vezes superior na gestante, a exposição do recém-nascido no período periparto representa importante via para transmissão. Procedimentos invasivos que rompem a pele e mucosas do recém-nascido, amniocentese, parto prematuro, hemorragia periparto, líquido amniótico hemorrágico e rotura prolongada de membranas amnióticas (duração superior a quatro horas) correlacionam-se com risco de transmissão até duas vezes superior<sup>50</sup>. A tentativa de lavagem de secreções vaginais com anti-sépticos não se mostrou eficiente para redução da transmissão. Embora as evidências de benefício do parto cesáreo sobre o parto normal quanto à transmissão vertical do HIV fossem controversas, metanálise recentemente divulgada<sup>51</sup>, que analisou mais de 8000 pares mãe-filho, sugere que o parto cesáreo eletivo, antes do início do trabalho de parto e da rotura das membranas amnióticas, em mulheres que não amamentaram pode reduzir a taxa de transmissão vertical de aproximadamente 50%, sendo que a combinação cesárea eletiva e uso da zidovudina pré, intra e pós-parto reduziu a taxa de transmissão de 87% quando comparada com gestantes que somente receberam AZT (de 7,3% para 2%). Entretanto, considerando-se que os riscos potenciais de morbi-mortalidade materna e neonatal associados com o parto cirúrgico são maiores do que no parto normal, deve-se ponderar o risco/benefício dessa indicação, além de monitorar cuidadosamente as complicações, principalmente infecciosas, associadas ao procedimento. Não há, até o momento, consenso sobre a indicação de parto cesáreo eletivo.

d) *Fatores neonatais*: há dados que sugerem que a imunidade mediada por células do feto e do recém-nascido possa desempenhar um papel fundamental na proteção ou

abortamento da infecção neonatal<sup>52</sup>. Alguns estudos que tentam induzir resposta imunológica específica no recém-nascido estão em andamento.

e) *Aleitamento materno*: estima-se que 1/3 a 1/2 da transmissão vertical dos dados mundiais seja devida ao aleitamento materno. O DNA do HIV-1 pode ser detectado em mais de 50% de amostras de leite de mulheres infectadas e correlaciona-se com depleção de linfócitos CD4+ e com deficiência de vitamina A. A exata frequência de transmissão do HIV pelo aleitamento é desconhecida; estima-se que seja de 29%, quando a infecção materna é aguda durante o aleitamento, e de 14%, quando a infecção materna é pré-estabelecida. Há uma associação entre a duração do aleitamento e o risco de infecção da criança. O aleitamento materno prolongado foi associado com risco crescente de infecção e este é duas vezes maior quando o período de aleitamento é superior a 12-15 meses de idade<sup>53</sup>. Desconhecemos se o risco de transmissão do HIV pelo aleitamento é modificado pelo uso de drogas anti-retrovirais profiláticas. Recomenda-se a substituição do aleitamento materno pelo aleitamento artificial seguro.

#### *Prevenção da transmissão vertical do HIV com o uso de zidovudina*

Demonstrou-se, em estudo multicêntrico, que o uso da zidovudina (AZT) na gestante, a partir de 14 semanas gestacionais (100 mg 5x/dia, VO), no parto (EV - dose de ataque de 2 mg/kg, infusão contínua de 1mg/kg a cada hora até o parto) e no recém-nascido (xarope-VO, 2 mg/kg/6-6h, 1<sup>as</sup> 6 semanas, iniciando 8-12 horas após nascimento) reduziu o risco de transmissão de 25,5% para 8,3%. A droga foi bem tolerada e não se determinaram efeitos adversos nos fetos e recém-nascidos submetidos a essa terapêutica, após acompanhamento de pelo menos dois anos<sup>54</sup>. Mais recentemente, também foi demonstrada eficácia dessa profilaxia mesmo para gestantes com fase avançada da infecção. Além disso, em 1998, foram divulgados resultados de estudo feito na Tailândia que confirmam a eficácia do esquema profilático, mesmo com esquema mais econômico. Neste estudo, o AZT foi usado somente na gestante, por via oral, a partir de 36 semanas (300mg, 2x/dia), e no parto (300mg a cada três horas), e houve redução da taxa de transmissão de 18,6% para 9,2%<sup>55</sup>. Recomenda-se que o esquema profilático completo seja utilizado, ou, na sua impossibilidade, parte deste seja oferecida a toda gestante infectada pelo HIV e ao recém-nascido exposto à infecção.

#### *Diagnóstico de infecção pelo HIV na criança*

A infecção na criança possui um amplo espectro de manifestações clínicas. A criança infectada pode ser assintomática ou apresentar sintomas graves de imunodeficiência. Embora a doença possa ter um curso lento em mais da metade dos casos de aquisição perinatal e mesmo só se tornar evidente após os cinco anos de idade, na grande maioria das crianças infectadas (75% a 90%), o

início de sinais e sintomas se dá no primeiro ano de vida. Os achados mais comuns são a hepato-esplenomegalia, adenomegalia, baixo desenvolvimento pondero-estatural e monilíase oral<sup>56</sup>. Não há conjunto de sinais ou sintomas que claramente identifiquem uma criança com infecção pelo HIV. Para se diferenciar, precocemente, quais são as crianças infectadas das não infectadas, entre aquelas expostas à infecção materna, devem-se utilizar testes laboratoriais.

Os testes sorológicos convencionais não auxiliam, pois, detectam anticorpos IgG anti-HIV de origem materna que podem persistir de 15-18 meses de idade. Entre outros recursos disponíveis, os mais úteis são os testes de detecção de frações genômicas virais (PCR-DNA qualitativa) ou de detecção de antígenos virais (antigenemia p24 pós-dissociação de imunocomplexos). A detecção de DNA pró-viral em células sanguíneas, pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), pode identificar 50% das crianças infectadas ao nascimento (provavelmente aquelas infectadas intra-útero) e 90% a 100% delas em torno de dois a seis meses de idade<sup>34</sup>. Recentemente, apesar de serem poucos os estudos disponíveis, tem sido sugerido que o teste de PCR-RNA possa ser mais sensível e tão específico que o PCR-DNA, permitindo detecção tão precoce quanto 14 dias de idade<sup>57</sup>. O teste de detecção de antígeno p24 pós dissociação de imunocomplexos é comercialmente disponível e possui sensibilidade semelhante à observada com o teste PCR-DNA qualitativo<sup>35</sup>, sendo também muito específico. Recomenda-se que esses testes sejam realizados pelo menos duas vezes até a idade de 1-3 meses e uma vez após quatro meses de idade e, quando positivos, sejam repetidos em uma terceira amostra para confirmação. Considera-se infectada aquela criança que apresenta pelo menos dois desses testes confirmadamente positivos, com ou sem quadro clínico de AIDS<sup>58</sup>. Nas crianças com pelo menos dois desses testes negativos, além de três meses de idade e assintomáticas, a probabilidade de infecção é inferior a 3%.

Outras informações sobre acompanhamento da criança exposta à infecção, imunizações, profilaxia de infecções oportunistas, tratamento dos infectados e prognóstico podem ser obtidas em outras referências<sup>59,60</sup>.

### **Citomegalovírus (CMV)**

As infecções por CMV são muito freqüentes, porém observa-se que a doença clínica é rara em crianças e adultos imunocompetentes. O único reservatório para a transmissão dos CMV humanos é o próprio homem. As fontes humanas de disseminação dos vírus incluem secreções respiratórias, saliva, sangue, urina, secreção de colo uterino, esperma, colostro e leite materno. A infecção primária pode ocorrer no período pré-natal, perinatal ou pós-natal.

A exemplo de outros herpesvírus, os CMV podem permanecer latentes no interior de vários órgãos e serem

reativados em decorrência de depressão da imunidade celular, em situações como a gravidez e doenças como a AIDS, ou quando do uso de drogas imunossupressoras. Infecções recorrentes por CMV podem ser causadas por reativação do vírus causador da infecção primária ou por reinfeção. A reinfeção tem sido observada em casos de exposição a cepas diferentes de CMV<sup>61</sup>.

### ***Identificação da gestante com infecção primária por CMV***

O diagnóstico de infecção primária materna envolve vários aspectos. A grande maioria das mães são assintomáticas durante a primo-infecção. A detecção do vírus na urina ou em outra amostra clínica materna não define o diagnóstico de infecção recente por CMV, podendo significar infecção primária ou recorrente e não tem valor preditivo positivo com relação à transmissão transplacentária da infecção pelo CMV. A presença de IgM anti-CMV sugere a ocorrência de infecção recente. Porém, a interpretação deve ser cuidadosa uma vez que anticorpos IgM anti-CMV podem também aparecer em mães com infecção recorrente. Na infecção primária, os anticorpos IgM podem persistir por 10 a 12 semanas, com variação de duas semanas a seis meses, podendo significar infecção recente ou que ocorreu semanas a meses antes da concepção<sup>62</sup>. Além disso, anticorpos contra outros herpesvírus podem resultar em reação cruzada com o CMV e dar reações falso-positivas. A demonstração de soroconversão na gestante, ou seja, detecção de anticorpos IgG específicos anti-CMV de negativo para positivo, pode ser a melhor maneira de documentar a infecção primária<sup>63</sup>. Entretanto, também a elevação dos títulos de anticorpos específicos, em duas amostras obtidas com intervalo de quatro semanas, também não é diagnóstica de primo-infecção, uma vez que a infecção recorrente pode ser acompanhada de elevação significativa dos títulos.

### ***Infecção congênita por CMV***

Citomegalovírus são os agentes causais mais comuns de infecção congênita no homem, com prevalência variável em diversas partes do mundo, de 0,2% a 2,6% de todos os nascimentos<sup>64</sup>. A infecção congênita por CMV pode resultar tanto da infecção primária materna (taxa de transmissão vertical de 40% a 50%) como da recorrência (taxa de transmissão vertical de 0,5 a 2%), porém, as manifestações clínicas são quase exclusivas de recém-nascidos de mães com infecção primária durante a gestação<sup>64</sup>.

Aproximadamente 10% das crianças infectadas intra-útero terão sintomas ao nascer, apresentando a doença congênita por CMV que inclui as seguintes manifestações: retardo do crescimento intra-uterino, prematuridade, icterícia colestática, hepato-esplenomegalia, púrpura, plaquetopenia, pneumonite intersticial e as manifestações neurológicas: microcefalia, calcificações intracranianas, crises convulsivas no período neonatal, coriorretinite e

deficiência de acuidade visual e auditiva. Confirma-se o diagnóstico de doença congênita por CMV na presença desses sinais e/ou sintomas, quando se excluem outras etiologias de infecção congênita e quando é detectado o vírus na urina ou em outra amostra clínica durante as três primeiras semanas de vida<sup>65</sup>. Nos casos sintomáticos em que a detecção do CMV na urina só é possível entre a 3ª semana e o 1º ano, a doença congênita é provável.

#### *Diagnóstico Laboratorial da infecção por CMV*

Há vários métodos para a detecção do CMV<sup>66</sup>. O isolamento viral em cultura de fibroblastos humanos é o método convencional. O vírus geralmente está presente na urina com elevados títulos, principalmente na infecção congênita sintomática por CMV, e as culturas são comumente positivas após três a cinco dias. Essa técnica requer assepsia rigorosa na coleta de urina e processamento até 12 horas da amostra a 4°C. A reação em cadeia da polimerase (PCR) que permite a detecção do DNA viral é um método alternativo para urina ou outra amostra clínica, apresentando sensibilidade e especificidade semelhante ao isolamento viral e possuindo vantagens sobre o isolamento, tais como a rapidez do resultado (em menos de 24 horas) e a possibilidade de as amostras serem congeladas e armazenadas<sup>67</sup>.

As detecções de IgM e IgG através dos diversos métodos sorológicos (imunofluorescência indireta, ELISA, radioensaio), são rotineiramente solicitadas para o diagnóstico da infecção congênita por CMV, porém têm papel limitado, não permitindo afastar ou confirmar esta infecção na ausência de detecção viral. Apenas 30% a 89% das crianças sabidamente infectadas intra-útero apresentarão anticorpos IgM anti-CMV ao nascimento<sup>68</sup>. Os anticorpos IgG anti-CMV são geralmente adquiridos da mãe e a sorologia seriada para avaliar elevação dos títulos não permite diferenciar a infecção congênita da perinatal.

#### *Avaliação e tratamento do recém-nascido com infecção congênita por CMV*

A avaliação visa determinar a extensão da doença, principalmente no sistema nervoso central. É importante a investigação por meio de ultra-sonografia e tomografia computadorizada de crânio, mesmo em crianças aparentemente assintomáticas, pois o exame radiológico simples de crânio tem baixa sensibilidade para visualização de calcificações intracranianas e outras alterações<sup>69</sup>. Deve-se realizar exame oftalmológico e audiológico, incluindo-se fundoscopia ocular, quando do diagnóstico e periodicamente para detecção de anormalidades tardias. Outros exames complementares incluem hemograma completo com contagem de plaquetas e avaliação da função hepática.

Existem disponíveis, atualmente, três drogas anti-virais licenciadas para tratamento das infecções por CMV, ganciclovir, foscarnet e cidofovir, geralmente indicadas

em doenças graves em pacientes com imunodeficiência<sup>70</sup>. Idealmente, o *tratamento da infecção congênita por CMV* deveria melhorar a sobrevida dos casos graves que frequentemente evoluem para óbito neonatal e reduzir a frequência e a gravidade das seqüelas neurológicas, incluindo a surdez, as alterações oculares e o retardo do desenvolvimento neuromotor. Alguns relatos de casos sugerem que o uso de ganciclovir em recém-nascidos criticamente doentes, especialmente aqueles com pneumonite, pode ser benéfico na fase aguda da doença<sup>71,72</sup>. Entretanto, as evidências de eficácia e segurança do uso de ganciclovir para tratamento da infecção congênita por CMV ainda são incompletas, principalmente no que se refere a estudos controlados e com seguimento a longo prazo de crianças tratadas.

Resultados preliminares de estudo clínico multicêntrico para avaliação do ganciclovir para tratamento da infecção congênita sintomática com envolvimento do sistema nervoso central, iniciada em crianças de idade inferior a um mês e durante seis semanas, são disponíveis<sup>73</sup>. Esses resultados demonstraram que o uso dessa droga (8-12 mg/kg/dia em duas doses, infusão lenta e cautelosa) reduziu a excreção viral e apesar de ter causado neutropenia, trombocitopenia e alterações de enzimas hepáticas em elevada proporção de casos (recuperados após redução da dose), a taxa de letalidade observada foi considerada baixa, dada a gravidade dos casos incluídos no estudo. Além disso, observou-se melhora auditiva ou estabilização do quadro em 16% das crianças tratadas e a proporção de crianças com desenvolvimento neurológico normal aos dois anos de idade foi de 24% contra 5% referidos na literatura para crianças sem tratamento. Esses resultados sugerem, mas não confirmam, a eficácia desta terapêutica. Conclusões bem fundamentadas sobre a eficácia, talvez sejam possíveis após o término desse estudo multicêntrico, que está comparando a evolução de crianças que receberam e que não receberam a droga. Considerando-se a toxicidade renal e gonadal conhecida do ganciclovir e a possível necessidade de período prolongado de tratamento, é essencial o desenvolvimento de drogas seguras e eficazes que possam ser administradas por via oral. Até o momento, desconhecemos se o tratamento de crianças assintomáticas pode minimizar a ocorrência de seqüelas. Tentativas de desenvolvimento de vacinas para imunização de mulheres de risco de infecção primária durante a gestação também estão em andamento<sup>74</sup>.

#### *Prognóstico da citomegalovirose congênita*

Cerca de 30% das crianças sintomáticas ao nascimento poderão evoluir para óbito no período neonatal e 95% das que sobrevivem terão seqüelas neurológicas como microcefalia, retardo do desenvolvimento neuromotor, coriorretinite e calcificações cerebrais. Das crianças assintomáticas, 10% a 15% terão alterações tardias, como a surdez graus variáveis de lesões neurológicas; porém, crianças assintomáticas com evolução neurológica normal até um ano de vida não apresentam maior risco de desenvolver

anormalidades tardias quando comparadas às crianças não infectadas<sup>69,75</sup>.

### **Infecção perinatal por CMV**

A infecção perinatal por CMV resulta da exposição da criança à secreção cervical ou ao leite materno nas primeiras semanas de vida ou da transmissão iatrogênica pós-transfusional. Na transmissão que ocorre por exposição às secreções maternas, após a ingestão do material contaminado, o vírus iniciaria replicação na superfície das mucosas bucal, faríngea, esofágica ou glândulas salivares, tecidos pelos quais o CMV tem tropismo. A infecção perinatal pode ser resultado de infecção primária materna, mas freqüentemente é causada por infecção recorrente. O período de incubação varia de quatro a 12 semanas. Assim, na ausência de virúria ao nascimento, a detecção viral após a quarta semana de vida define a infecção perinatal por CMV.

A vasta maioria das citomegaloviroses perinatais são assintomáticas, mas podem estar associadas a quadros de pneumonia intersticial de gravidade variável e hepatoesplenomegalia. A gravidade da infecção perinatal que ocorre nos recém-nascidos prematuros submetidos a transfusões sanguíneas de doadores infectados por CMV é proporcional à quantidade de sangue transfundido. Essa infecção perinatal pós-transfusional, que possui período de incubação de 30 a 150 dias, pode causar piora rápida do estado clínico, síndrome séptica, hepato-esplenomegalia, pneumonite ou exacerbação de quadros pulmonares anteriores, particularmente em bebês prematuros com peso menor que 1500 gramas e em bebês de mães soronegativas para CMV, recomendando-se que estes recebam sangue depletado de leucócitos<sup>76</sup>.

### **Toxoplasmose**

A Toxoplasmose congênita ocorre quando o *T. gondii*, um protozoário intracelular, infecta a placenta e o feto. Com exceção de mulheres portadoras de imunodeficiência, o feto só se torna infectado quando a mãe adquire a infecção aguda durante a gestação. Aproximadamente 40% dessas mulheres, se não tratadas, transmitirão a infecção<sup>77</sup>. A incidência da infecção fetal é maior quando essa é adquirida no terceiro trimestre (59%), e a gravidade é maior quando a infecção materna é adquirida no primeiro trimestre, apesar do menor risco de transmissão (14%). O risco de infecção fetal e a gravidade são intermediários no segundo trimestre (29%)<sup>77</sup>. A incidência da toxoplasmose congênita é variável, ocorrendo em 1:1000 a 1:12.000 dos nascimentos<sup>77,78</sup>.

### **Identificação da gestante com infecção aguda por *T. gondii***

Considerando-se que 80% a 90% dos indivíduos com infecção aguda pelo *T. gondii* são assintomáticos, a triagem sorológica antes da gestação ou no início dessa

pode identificar as mulheres com testes negativos e com chances de infecção aguda durante a gestação. Mulheres com testes sorológicos positivos no início da gestação tiveram infecção anterior e estão protegidas da infecção aguda gestacional. A demonstração da soroconversão pode confirmar o diagnóstico de infecção aguda.

Os testes sorológicos são os mais amplamente disponíveis e utilizados tanto para o diagnóstico materno quanto para o diagnóstico fetal e da criança. Apesar de o teste do corante de Sabin-Feldman ser o método clássico, ele não é realizado de rotina, pela sua complexidade. Vários são os outros testes disponíveis, porém nenhum é isento de problemas de técnica ou interpretação. O teste de imunofluorescência indireta para IgG e IgM é comumente utilizado. Títulos elevados de IgG nesse teste (> 1:4000) correlacionam-se com infecção recente. Entretanto, indivíduos infectados há mais de um ano podem também permanecer com títulos elevados de 1:1000 a 1:4000, durante muitos anos após a infecção aguda. Mais recentemente, têm sido estudados testes de diferenciação de infecção aguda por meio de ensaios que diferenciam IgG específica recentemente produzida daquela produzida há mais tempo (teste de avididade para IgG). Esse teste avalia a força de interação entre antígeno-anticorpo. Nas infecções recentes, os anticorpos de baixa afinidade predominam enquanto os de alta afinidade indicam infecção antiga<sup>79</sup>.

A detecção de anticorpos IgM sugere infecção primária, mas é difícil deduzir o tempo de aquisição, podendo persistir meses até anos, dependendo da técnica utilizada<sup>80</sup>. Além disso, a detecção de anticorpos IgM por imunofluorescência é sujeita a resultados falso-positivos causados por fator reumatóide e anticorpos anti-nucleares. Outros testes sorológicos para IgM são mais sensíveis que aquele, tais como o ELISA IgM (teste de captura) e o ISAGA-IgM (reação de aglutinação por imunoabsorção)<sup>79,80</sup>. Detecção de anticorpos IgA e IgE anti-toxoplasma podem auxiliar no diagnóstico de infecção aguda materna, sendo detectáveis por menor período<sup>80</sup>. Idealmente, deve-se utilizar uma combinação de dois testes para confirmação diagnóstica.

### **Diagnóstico de infecção do feto/ recém-nascido por *T. gondii*:**

Se os resultados indicam infecção materna aguda, o estabelecimento do envolvimento fetal torna-se crítico. A avaliação ultra-sonográfica do feto, apesar de ser o ponto de partida, pode diagnosticar tardiamente a infecção. Idealmente, deve-se proceder à amniocentese para realização da reação de amplificação gênica em cadeia catalisada pela polimerase (PCR) para detecção do DNA do parasita<sup>81</sup>.

Os principais sinais e sintomas de crianças sintomáticas e com infecção precoce na gestação são as lesões oculares de coriorretinite (70% a 80%), calcificações intracranianas (encefalite) (30%) e microcefalia ou hidrocefalia (20%), retardo do crescimento intra-uterino e hepa-

to-esplenomegalia. Entretanto, pelo menos 90% das crianças infectadas são assintomáticas ao nascer, apesar de que 80% a 90% destas vão desenvolver doença ocular ou neurológica até a idade adulta<sup>82</sup>. A identificação de coriorretinite pela fundoscopia ocular é muito freqüente, mesmo nos casos sem outros sintomas e permite-nos realizar o diagnóstico presuntivo de infecção congênita.

A detecção de anticorpos IgG anti-toxoplasma no recém-nascido pode somente refletir a presença de anticorpos transplacentários. Anticorpos endógenos do feto ou recém-nascido podem ser detectados pelos testes de IgM, IgA e IgE anti-*T.gondii*. O teste imunoenzimático ELISA IgM, apesar de poder ser falso-negativo em 25% dos casos de infecção congênita<sup>83</sup>, é o mais freqüentemente usado. O teste ISAGA-IgM é muito difundido na França e parece ser mais sensível<sup>84</sup>, assim como o ELISA IgA<sup>85</sup>. A detecção do anticorpo IgM por imunofluorescência indireta é difundida no Brasil, porém, é menos sensível e específica. Diferentemente de anticorpos IgM anti-*T.gondii*, a presença de anticorpos IgG no LCR, mesmo com títulos elevados, não é suficiente para indicar acometimento do sistema nervoso.

Pode-se, ainda, detectar o parasita em fluidos corpóreos pelo isolamento em cultura de tecidos ou inoculação em camundongos, pela detecção dos antígenos parasitários (antigenemia) e do DNA do toxoplasma pela PCR<sup>86</sup>.

#### **Tratamento da gestante com toxoplasmose aguda**

O tratamento materno pode prevenir ou atenuar a doença congênita. A espiramicina é indicada para o tratamento de gestantes com infecção aguda cujo feto não está infectado ou não foi avaliado para o diagnóstico de infecção. Apesar de os estudos que avaliam os resultados a longo prazo ainda não estarem concluídos, o tratamento materno com a espiramicina parece controlar a infecção placentária e reduzir as taxas de transmissão em até 60%<sup>87</sup>. A combinação de sulfadiazina e pirimetamina é indicada para gestantes de idade gestacional superior a 16-21 semanas cujo feto tem infecção confirmada ou muito provável. Segundo estudo realizado em Paris<sup>88</sup>, essa associação mostrou-se mais efetiva na redução da gravidade da doença e na melhora no prognóstico fetal e neonatal (2% com acometimento grave contra 21% dos controles históricos).

#### **Tratamento da criança com toxoplasmose congênita:**

O tratamento da criança infectada sintomática ou assintomática deve ser iniciado precocemente e prolongar-se até um ano de idade, pois pode minimizar as repercussões oculares, auditivas e visuais e melhorar o prognóstico. Vários esquemas terapêuticos têm sido utilizados no tratamento da toxoplasmose congênita. O esquema de *Couvreur*, 1984, é o mais difundido e consiste no emprego alternado de espiramicina com sulfadiazina e pirimetamina durante um ano, de acordo com o estado clínico, como descrito abaixo. Comparando com crianças não tratadas,

este autor observou menor incidência de recorrência de lesões oculares (18% vs 2,4%) e estabilização da infecção em 40% dos casos graves<sup>89</sup>.

1. *Toxoplasmose congênita sintomática*: pirimetamina (1 mg/kg/dia) e sulfadiazina (85 mg/kg/dia) nos primeiros seis meses e, após, ciclos de 30 dias alternados de pirimetamina + sulfadiazina e espiramicina (100mg/kg/dia) até 1 ano. Suplementação de ácido fólico 5 mg a cada três dias.

2. *Toxoplasmose congênita sintomática com evidência de processo inflamatório* (coriorretinite e/ou proteinorraquia elevada  $\geq$  1g/dl em crianças < 1 mês): esquema 1 associado à prednisona 1,5 mg/kg/dia, até estabilização do processo inflamatório.

3. *Toxoplasmose congênita assintomática*: pirimetamina + sulfadiazina durante seis semanas e, após, espiramicina por seis semanas intercalada com quatro semanas de pirimetamina + sulfadiazina até completar um ano.

4. *Recém-nascido assintomático com resultado sorológico inconclusivo, cuja mãe teve infecção comprovada durante a gestação*: sulfadiazina + pirimetamina durante um mês e reavaliação clínica e sorológica para definir a continuidade ou suspensão do tratamento.

5. *Recém-nascido assintomático de mãe com sorologia sugestiva de infecção recente mas sem dados para definir se a infecção ocorreu durante a gestação*: espiramicina durante um mês e reavaliação posterior como no item 4.

Mais recentemente, estudo multicêntrico realizado em Chicago, em 1994<sup>90</sup>, estabeleceu outro protocolo de tratamento para crianças com *infecção congênita sintomática*. A proposição desse esquema foi motivada por relatos de casos de adultos com imunodeficiência que desenvolveram encefalite pelo *T.gondii* na vigência de profilaxia com espiramicina e somente apresentaram resolução das lesões neurológicas após o uso de múltiplas doses de pirimetamina e sulfadiazina<sup>91</sup>. Os autores desse novo esquema terapêutico para toxoplasmose congênita partiram da hipótese de que em crianças em fase de maturação imunológica, o uso combinado e prolongado de sulfadiazina e pirimetamina permitiria um melhor controle das lesões teciduais causadas pelo parasita. Após quatro anos de acompanhamento das crianças tratadas com o esquema apresentado na Tabela 5, comparativamente às crianças não tratadas e descritas por Eichenwald et al., em 1959, observou-se redução significativa da ocorrência de deficiência motora nas crianças tratadas (69% vs 22%); convulsões (81% vs 11%); retardo mental (86% vs 32%); hidro e microcefalia (32% vs 26%), sem ter havido, no entanto, diferenças na incidência de deficiência auditiva grave (59% vs 58%)<sup>92</sup>. Ainda, outros estudos utilizando sulfadiazina e pirimetamina durante um ano, mostraram resolução ou diminuição das calcificações intracranianas em 75% das crianças tratadas e prevenção da recorrência das lesões oculares (13% tiveram recorrência nas tratadas vs 44% dos controles históricos)<sup>93</sup>.

**Tabela 5** - Esquema proposto por McAuley et al.<sup>90</sup> para tratamento de recém-nascidos com toxoplasmose congênita sintomática

<b>Pirimetamina:</b>	2mg/kg/dia por 2 dias, após 1mg/kg/dia diariamente por 2 ou 6 meses (crianças com acometimento severo) e após 1 mg/kg/dia 3 vezes por semana até completar 1 ano.
<b>Sulfadiazina:</b>	100mg/kg/dia até completar 1 ano.
<b>Ácido folínico:</b>	5 mg 3 vezes/semana; 10 mg 3 vezes/semana nas crianças com idade > 1 mês ou peso ≥ 4,5 kg. Na presença de neutropenia (750 a 900/mm <sup>3</sup> ), a dose deve ser aumentada para 10 mg diariamente. Se neutrófilos < 500/mm <sup>3</sup> , suspensão da pirimetamina e elevação da dose de ácido folínico para 10 a 20 mg/dia.
<b>Prednisona:</b>	1mg/kg/dia, 2 doses ao dia, quando há hiperproteinúria (>1 g/dl) e coriorretinite ativa, até a resolução do processo inflamatório.

#### Referências bibliográficas:

- Klein JO, Remington JS. Current Concepts of infections of the fetus and newborn infant. In: Remington JS & Klein JO, eds. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 4<sup>a</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1995. p. 1-19.
- Ceccon MEJ, Diniz EMA, Costa Vaz FA, et al. Imunidade do feto e do recém-nascido. *Pediatria* 1997; 19:9-23.
- Overall Jr JCO. Viral Infections of the fetus and Neonate. In: Feigin RD, Cherry JD. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 3<sup>a</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1992. p. 924.
- Oxtoby MJ. Human immunodeficiency virus and other viruses in human milk: Placing the issues in broader perspective. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7:825-9.
- Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente transmissíveis e AIDS. *Bol Epidemiol* 1997; 5:1-18.
- Duarte G, Mussi-Pinhata MM, Martinez R, Lemos C, Figueiredo EML, Quintana S. Frequency of pregnant women with HbsAg in a Brazilian community. *Pan Am J Public Health* 1997; 1: 35-40.
- Duarte G, Quintana SM, Marana HRC, Gir E, Mussi-Pinhata MM. The ascending challenge of the HIV infection and other STD during pregnancy: a six year experience. IX International Conference on AIDS, Berlin, Germany, 1993; Abstract Book I [PO-BO5-1023]: 306.
- Tess BH, Rodrigues LC, Newell ML, Dunn DT, Lago TDG and the São Paulo Collaborative Study of Vertical Transmission of HIV-1. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in São Paulo State, Brazil. *AIDS* 1998; 12:513-20.
- Castilho EA. An estimation of the incidence of congenital toxoplasmosis in São Paulo city, Brasil. *Rev Inst Med Trop* 1976; 18: 202-5.
- Yamamoto AY, Figueiredo LTM, Mussi-Pinhata MM. Prevalência e aspectos clínicos da infecção congênita por citomegalovírus. *J pediatr (Rio J.)* 1999; 1:23-8.
- Paschoini MC. Avaliação da soroprevalência dos vírus Herpes simples em parturientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo. [Dissertação de Mestrado – Fac Medicina de Ribeirão Preto – USP] Ribeirão Preto, 1998.
- Benchetrit LC, Fracalanza SEL, Peregrino H et al. Carriage of group B streptococcus in women and neonates and distribution of serological types: a study in Brazil. *J Clin Microbiol* 1982; 15: 787-90.
- Cerqueira BCS, Levy CE, Silva ML et al. Estreptococos do grupo B (SGB) em recém-nascidos. Resumos do XVII Congresso Brasileiro de Microbiologia 1993; 11 [B7.049]:103.
- Isada NB, Paar DP, Grossman JH et al. TORCH infections. Diagnosis in the molecular age. *J Reprod Med* 1992; 37: 499-502.
- Pan American Health Organization. 1992 AIDS, HIV, and STD annual surveillance report for the Americas. Washington, DC: PAHO; 1994.
- Sánchez PJ, Wendel GD. Syphilis in pregnancy. *Clin Perinatol* 1997; 24: 71-91.
- Glaser JH. Centers for diseases control and prevention guidelines for congenital syphilis. *J Pediatr* 1996; 129: 488-90.
- Wendel, GD Gestacional and congenital syphilis. *Clin Perinatol* 1988; 15: 287-301.
- Beeram MR, Chopde N, Dawood Y, Siriboe S, Abedin M. Lumbar puncture in the evaluation of possible asymptomatic congenital syphilis in neonates. *J Pediatr* 1996; 128: 125-9.
- Stoll BJ, Lee FK, Larsen S et al. Clinical and serologic evaluation of neonates for congenital syphilis: A continuing diagnostic dilemma. *J Infect Dis* 1993; 167:1093-9.
- Centers for Diseases Control. 1998 Guidelines for Treatment of Sexually Transmitted Diseases. *MMWR* 1997; 47: 40-6.
- Stoll BJ. Congenital syphilis: Evaluation and management of neonates born to mothers with reative serologic tests for syphilis. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:845-53.
- Schmitz JL, Gertis KS, Mauney C, Stamm LV, Folds JD. Laboratory diagnosis of congenital syphilis by immunoglobulin M (IgM) and IgA immunoblotting. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994; 1: 32-7.
- Ozanne G, d'Halewyn M, Larsen AS. Comparison of the fluorescent treponemal antibody absorption (FTA-Abs) double staining test for detection of antitreponemal immunoglobulin M in the 19s fraction of human serum. *J Clin Microbiol* 1993; 31:102-6.
- Sánchez PJ, Wendel GD Jr, Grimprel E et al. Evaluation of molecular methodologies and rabbit infectivity testing for the diagnosis of congenital syphilis and neonatal central nervous system invasion by *Treponema pallidum*. *J Infect Dis* 1993; 167:148-53.
- Brion PL, Manuli M, Rai B, Kresch MJ, Pavlov H, Glaser J. Long bone radiographic abnormalities as a sign of active congenital syphilis in asymptomatic newborns. *Pediatrics* 1991; 88:1037-40.
- Secretaria do Estado da Saúde de São Paulo. Manual de Vigilância Epidemiológica. Sífilis Congênita, 1998; p. 11-54.

28. Chhabra RS, Brion LP, Castro M, Freundlich L, Glaser JH. Comparison of maternal sera, cord blood and neonatal sera for detecting presuntive congenital syphilis: relationship with maternal treatment. *Pediatrics* 1993; 91:88-91.
29. Paryani SG, Vaughn AJ, Crosby M, Lawrence S. Treatment of asymptomatic congenital syphilis: Benzathine versus procaine penicillin G therapy. *J Pediatr* 1994; 125:471-4.
30. Beck-Sague C, Alexander ER. Failure of benzathine penicillin G in early congenital syphilis. *Pediatr Infect Dis* 1987; 6: 1061-5.
31. Shapiro CN. Epidemiology of hepatitis B. *Pediatr Infect Dis J*, 1993; 12: 433-7.
32. McMahon BJ, Alward WLM, Hall DB et al. Acute hepatitis B virus infection: Relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985; 151:599-603.
33. West DJ, Margolis HS. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: a pediatric perspective. *Ped J Inf Dis* 1992;11:866-74.
34. Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP, et al. HbeAg and anti-Hbs detection by radioimmunoassay: Correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *J Med Virol* 1979; 3:237-41.
35. McMahon BJ, Alberts SR, Withwright RB et al. Hepatitis B - related sequelae: prospective study in 1400 hepatitis B surface antigens positive Alaska native carriers. *Arch Intern Med* 1990; 150:1051-4.
36. Beasley RP, Hwang LY. Postnatal infectivity of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *J Infect Dis* 1987; 147:185-90.
37. Poovorawan Y, Sanvavavat S, Pongpunglert W, Chumdermpadetsuk S, Sentrakul P, Vandepapelière P et al. Long term efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B antigen-positive mothers. *Ped Infect Dis J*. 1992; 11: 816-21.
38. Wheeley SM, Boxall EH, Tarlow MJ et al. Hepatitis B vaccine in the prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infection: final report on a West Midlands pilot study. *J Med Virol* 1990; 30:113-16.
39. Arevalo JA, Washington AE. Cost-effectiveness of prenatal screening and immunization for hepatitis B virus. *J Am Med Assoc* 1988; 259:365.
40. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Universal hepatitis B immunization. *Pediatrics* 1992; 89:795-800.
41. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against breastfeeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 1975; 2:740-1.
42. Belloni C, Chirico G, Pistorio A, Orsolini P, Tinelli C, Rondini G. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm infants. *Acta Paediatr* 1998; 87:336-8.
43. Advisory Committee on Immunization Practices, American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians. Recommended childhood immunization schedule. *Pediatrics* 1996; 97:145-6.
44. The Status and Trends of the Global HIV/AIDS Pandemic. Final Report. Satellite Symposium. XI International Conference on AIDS. Vancouver, 1996. p. 2-3.
45. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS. Boletim Epidemiológico AIDS. Ano XI 1998; 2:26.
46. Mofenson LM. Epidemiology and Determinants of Vertical HIV Transmission. *Sem Pediatr Infect Dis* 1994; 252-65.
47. Mofenson LM. Interaction between timing of perinatal human immunodeficiency virus infection and the design of preventive and therapeutic interventions. *Acta Paediatr Suppl* 1997; 421:1-9.
48. Weiser B, Nachman S, Tropper P et al. Quantitation of human immunodeficiency type 1 during pregnancy: relationship fo viral titer to mother-to-child transmission and stability of viral load. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:8031-41.
49. Burns DN, Landesman S, Muenz LR et al. Cigarette smoking, premature rupture of membranes and vertical transmission of HIVB-1 among women with low CD4+ levels. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7:718-26.
50. Landesman SH, Kalish LA, Burns DN et al. For the Women and Infants Transmission Study: Obstetrical factors and transmission for human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. *N Engl J Med* 1996; 334:1617-23.
51. Read JS and The International Perinatal HIV Group. The Mode of Delivery and the Risk of Vertical Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 - A Meta- Analysis of 15 Prospective Cohort Studies. *N Engl J Med electronic pages*, 1998.
52. Newell M-L, Dunn D, De Maria A et al. Detection of virus in vertically exposed HIV-antibody children. *Lancet* 1996; 347:213-5.
53. Kreiss J. Breastfeeding and vertical transmission of HIV-1. *Acta Paediatr Suppl* 1997; 421:113-7.
54. Mofenson LM. Reducing the risk of perinatal HIV-1 transmission with zidovudine: results and implications of AIDS Clinical Trials Group protocol 076. *Acta Pediatr Suppl* 1997; 421:89-96.
55. CDC. Administration of zidovudine during late pregnancy and delivery to prevent perinatal HIV transmission-Thailand, 1996-1998. *JAMA* 1998; 279:1061-2.
56. Mussi-Pinhata MM, Cervi MC, Isaac ML, Cintra OL. How often can signs, symptoms and immunological abnormalities predict perinatal HIV infection in Brazilian infants? *Proceedings of 12<sup>th</sup> World AIDS Conference*, Monduzzi Editore, Clinical Science 1998; 2:35-9.
57. Steketee RW, Abrams EJ, Thea DM et al and the New York Perinatal HIV Transmission Collaborative Study. Early detection of perinatal human immunodeficiency virus (HIV) Type 1 infection using HIV RNA amplification and detection. *J Infect Dis* 1997; 175:707-11.
58. Owens DK, Holodny M, Mc Donald TW, Scott J, Sonnad S. A Meta-analytic Evaluation of the Polymerase Chain Reaction for the Diagnosis of HIV Infection in Infants. *JAMA* 1996;17: 1342-8.
59. Lambert JS. Pediatric HIV infection. *Curr Opin Pediatr* 1996;8:606-14.
60. Centers for Diseases Control Recommendations and Reports: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. *MMWR* 1998; 47(RR-4):1-31.
61. Raynor DB. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Semin Perinatol* 1993; 17: 394 -402.
62. Stagno S, Tinker MK, Elrod C et al. Immunoglobulin M antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay and radioimmunoassay in the diagnosis of cytomegalovirus infections in pregnant women and newborn infants. *J Clin Microbiol* 1985; 21: 930-35.

63. Lipitz S, Yagel S, Shalev E et al. Prenatal diagnosis of fetal primary cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 1997; 90 : 457-64.
64. Brown HL, Abernathy MP. Cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol* 1998; 22: 260-6.
65. Istas AS, Demmler GJ, Dobbins JG et al. Surveillance for congenital disease: A report from the National Congenital Cytomegalovirus Disease Registry. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 665-70.
66. Ehrnst A. The clinical relevance of different laboratory tests in CMV diagnosis. *Scand J Infect Dis* 1996; 100: 64-71.
67. Yamamoto AY, Aquino VH, Figueiredo LT, Mussi-Pinhata MM. Diagnosis of congenital and perinatal infection by cytomegalovirus using polymerase chain reaction. *Rev Soc Bras Med Trop* 1998; 31: 19-26.
68. Demmler GJ. Congenital cytomegalovirus infection and disease. *Adv Pediatr Infect Dis*, 1996; 11:135-162.
69. Boppana SB, Fowler KB, Vaid Y et al. Neuroradiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus. *Pediatrics* 1997; 99: 409-14.
70. Numazaki K, Chiba S. Current aspects of diagnosis and treatment of cytomegalovirus in infants. *Clin Diagn Virol* 1997; 8: 169-81.
71. Hocker J, Cook L, Adams G et al. Ganciclovir therapy of congenital cytomegalovirus pneumonia. *Pediatr Infect Dis* 1994; 9:743-5.
72. Nigro G, Scholz H, Bartmann U. Ganciclovir therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants: a two-regimen experience. *Pediatrics* 1994; 124:318-22.
73. Whitley RJ, Cloud G, Gruber W et al. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: Results of a phase II study. *J Infect Dis* 1997; 175: 1080-6.
74. Pass RF. Immunization strategy for prevention of congenital cytomegalovirus infection. *Infect Agents Dis* 1996; 5: 240-4.
75. Ivarsson AS, Lernmark B, Svanberg L et al. Ten-year clinical, developmental, and intellectual follow-up of children with congenital cytomegalovirus infection without neurologic symptoms at one year of age. *Pediatrics* 1997; 6: 800-3.
76. Yeager AS, Grumet FC, Hafleigh EB et al. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infections in newborn infants. *J Pediatr* 1981; 98:281-7.
77. Beazley DM, Egerman RS. Toxoplasmosis. *Semin Perinatol* 1998; 22: 332-8.
78. Guerina NG, Hsu Ho-Wen, Meissner C et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. *N Engl J Med* 1994; 330: 1858-63.
79. Ashburn D, Joss AWL, Pennington TH et al. Do IgA, IgE, and IgG avidity tests have any value in the diagnosis of toxoplasma infection in pregnancy? *J Clin Pathol* 1998; 51: 312-15.
80. Gorgievski-Hrisoho M, Germann, Matter L. Diagnostic implications of Kinetics of Immunoglobulin M and A antibody responses to *Toxoplasma gondii*. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 1506-11.
81. Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM et al. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. *N Engl J Med* 1994; 331: 695-9.
82. Wilson CB, Remington JS, Stagno et al. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital *Toxoplasma* infection. *Pediatrics* 1980; 66: 767-74.
83. Naot Y, Desmots G, Naot Y, Remington JS. IgM enzyme-linked immunosorbent assay test for the diagnosis of congenital *Toxoplasma* infection. *J Pediatr* 1981; 98:32.
84. Desmots G, Naot Y, Remington JS. Immunoglobulin M-immunosorbent agglutination assay for diagnosis of infectious diseases: diagnosis of acute congenital and acquired *Toxoplasma* infections. *J Clin Microbiol* 1981; 14:486-91.
85. Stepick-Biek P, Thulliez P, Araujo FG et al. IgA antibodies for diagnosis of acute congenital and acquired toxoplasmosis. *J Infect Dis* 1990; 162: 270-3.
86. Fuentes I, Rodrigues M, Domingo CJ. Urine sample used for congenital toxoplasmosis diagnosis by PCR. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2368-71.
87. Desmots G, Couvreur J. Toxoplasmosis in pregnancy and its transmission to the fetus. *Bull NY Acad Med* 1974; 50: 146: 156.
88. Hohlfeld P, Daffos F, Thulliez P et al. Fetal toxoplasmosis: outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. *J Pediatr* 1989; 115: 765-9.
89. Couvreur J, Nottin N, Desmots G. La toxoplasmose congénitale traitée. Resultats cliniques et biologiques. *Ann Pediatr* 1980; 27:647-62.
90. McAuley J, Boyer KM, Patel D et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: The Chicago Collaborative Treatment Trial. *Clin Infect Dis* 1994; 18:38-72.
91. Lepout C, Vilde JL, Katlama C et al. Failure of spiramycin to prevent neurotoxoplasmosis in immunosuppressed patients. *JAMA* 1986; 255: 2290.
92. Roizen N, Swisher CN, Stein MA et al. Neurologic and developmental outcome in treated congenital toxoplasmosis. *Pediatrics* 1995; 95: 11-20.
93. Patel DV, Holfels EM; Vogel NP et al. Resolution of intracranial calcifications in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Radiology* 1996; 199: 433-40.

Endereço para correspondência:

Dra. Marisa Márcia Mussi-Pinhata

Depto. de Pediatria

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Campus USP - CEP 14049-900

Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil

Fone-fax: 00 55 16 6330136

E-mail: mmpinha@fmrp.usp.br