

Infecção congênita – diagnóstico e tratamento materno-fetal

Congenital infection - maternal-fetal diagnosis and treatment

Infección congénita: diagnóstico y tratamiento materno-fetal

Recebido: 26/05/2020 | Revisado: 08/06/2020 | Aceito: 15/06/2020 | Publicado: 28/06/2020

Carolina Leão de Moraes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0755-0753>

Universidade Federal de Goiás, Brasil

E-mail: carolina.leao.moraes@gmail.com

Carolina Rodrigues Mendonça

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9902-8227>

Universidade Estadual de Goiás, Brasil

E-mail: carol_mendonca85@hotmail.com

Jalsi Tacon Arruda

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7091-4850>

Centro Universitário de Anápolis, UniEvangélica, Brasil

E-mail: jalsitacon@gmail.com

Natália Cruz e Melo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9981-7085>

Universidade Federal de São Paulo, Brasil

E-mail: cruz.melo20@gmail.com

Fernanda Sardinha de Abreu Tacon

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0168-3918>

Universidade Federal de Goiás, Brasil

E-mail: fernandabreu2010@yahoo.com.br

Waldemar Naves do Amaral

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0824-1138>

Universidade Federal de Goiás, Brasil

E-mail: waldemar@sbus.org.br

Resumo

As infecções congênitas são as principais causas de incapacidade permanente em crianças e ocasionam grande impacto na morbimortalidade e custos dos tratamentos. Dentre as

principais infecções que podem causar complicações na gravidez destacam-se: toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, sífilis, zika vírus, herpes, hepatite, síndrome da imunodeficiência adquirida e parvovírus B19. Essas infecções podem provocar alterações morfológicas em tecidos ou órgãos fetais, dessa forma, a identificação e o tratamento precoce podem reduzir a transmissão materno-fetal e/ou diminuir o impacto no feto. Dessa forma, o objetivo desse estudo foi realizar uma revisão atualizada sobre infecções congênitas, destacando aspectos epidemiológicos, de diagnóstico e tratamento. Trata-se de uma revisão de literatura, sendo que, para a construção do texto utilizou-se das seguintes bases de dados: Scielo, pubmed, BVS e Google acadêmico. Portanto, a prevenção, o diagnóstico precoce das infecções congênitas e demais ações que visam o tratamento adequado da mulher e seu filho, com integração de programas de saúde e sistemas de vigilância locais, são de extrema importância para a saúde pública.

Palavras-chave: Complicações infecciosas na gravidez; Transmissão vertical; Diagnóstico; Controle de infecções; Tratamento farmacológico.

Abstract

Congenital infections are the main causes of permanent disability in children and have a major impact on morbidity and mortality and treatment costs. Among the main infections that can cause complications in pregnancy are: toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, syphilis, zika virus, herpes, hepatitis, acquired immunodeficiency syndrome and parvovirus B19. These infections can cause morphological changes in fetal tissues or organs, thus, early identification and treatment can reduce maternal-fetal transmission and / or decrease the impact on the fetus. Thus, the aim of this study was to conduct an updated review of congenital infections, highlighting epidemiological, diagnostic and treatment aspects. This is a literature review, and for the construction of the text, the following databases were used: Scielo, pubmed, BVS and Google academic. Therefore, prevention, early diagnosis of congenital infections and other actions aimed at the adequate treatment of women and their children, with the integration of health programs and local surveillance systems, are extremely important for public health.

Keywords: Infectious complications in pregnancy; Vertical transmission; Diagnosis; Infection control; Pharmacological treatment.

Resumen

Las infecciones congénitas son las principales causas de discapacidad permanente en los niños y tienen un impacto importante en la morbilidad y la mortalidad y los costos del tratamiento. Entre las principales infecciones que pueden causar complicaciones en el embarazo se encuentran: toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, sífilis, virus zika, herpes, hepatitis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida y parvovirus B19. Estas infecciones pueden causar cambios morfológicos en los tejidos u órganos fetales, por lo tanto, la identificación y el tratamiento tempranos pueden reducir la transmisión materno-fetal y / o disminuir el impacto en el feto. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue llevar a cabo una revisión actualizada sobre las infecciones congénitas, destacando aspectos epidemiológicos, diagnósticos y de tratamiento. Es una revisión de la literatura, y para la construcción del texto se utilizaron las siguientes bases de datos: Scielo, pubmed, BVS y Google Academic. Por lo tanto, la prevención, el diagnóstico precoz de las infecciones congénitas y otras acciones dirigidas al tratamiento adecuado de las mujeres y sus hijos, con la integración de los programas de salud y los sistemas locales de vigilancia, son extremadamente importantes para la salud pública.

Palabras clave: Complicaciones infecciosas en el embarazo; Transmisión vertical; Diagnóstico; Control de infección; Tratamiento farmacológico.

1. Introdução

Infecção congênita é aquela adquirida pelo feto, ainda no período intraútero. São de grande interesse para a saúde pública, pelo grande impacto na morbimortalidade e custos dos tratamentos. A transmissão acontece por via hematogênica transplacentária, após a mãe ser infectada, ou mais raro, por via ascendente, diretamente através do colo do útero, durante a gestação. É importante diferenciar, portanto, estas infecções das adquiridas pelo concepto no período do parto ou até três semanas pós-natais, sendo essas denominadas infecções perinatais. Em ambos os casos, a mãe é a principal fonte de contaminação para a criança. Além dos agentes etiológicos em comum, pode resultar também em doença sistêmica aguda, infecção persistente com sequelas tardias, doença autolimitada sem dano evidenciável ou ainda casos assintomáticos. O conhecimento sobre esses agentes e seus fenômenos distintos favorece a organização de medidas preventivas eficazes (Brasil, 2017).

No Brasil, entre 2015 e 2019, foram notificados 18.282 casos suspeitos de alterações no desenvolvimento e casos relacionados à infecção pelo ZIKV e outras etiologias

infecciosas. Destes casos, 3.474 foram confirmados, sendo 743 relacionados com infecção congênita. A maioria dos casos notificados concentra-se na região Nordeste, seguindo-se as regiões Sudeste e Centro Oeste (Brasil, 2019).

Para o grupo de infecções congênicas com similaridades clínicas foi criado o acrônimo “TORCH” que agrupa as doenças: toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simples, e outras (malária, doença de Chagas, parvovirose) foram incluídas a esse grupo. Passou a ser conhecido como TORCHS quando a sífilis foi incluída neste grupo de doenças (Frenkel, Gomez, & Sabahi, 2017). Além dessas, também são rastreadas durante a gestação as infecções por hepatites B (VHB) e C (VHC) e o HIV. Dessa forma, as infecções congênicas incluem: toxoplasmose (*Toxoplasma gondii*), rubéola vírus, citomegalovírus (CMV), herpes simplex vírus 1 e 2 (HSV), sífilis (*Treponema pallidum*), hepatite crônica pelo vírus B (HBV) e pelo vírus C (HCV) (Coriomeningite linfocítica), vírus da imunodeficiência humana (HIV), e outras infecções como coxsackie, varicella zoster vírus (VZV), parvovírus B19 (Levine, Jani, Castro-Aragon, & Cannie, 2017).

Houve a inclusão do Zika Vírus como um membro formal do grupo TORCH, devido à gravidade das anomalias fetais observadas por transmissão vertical da mãe (Mittal, et al., 2017). A microcefalia associada ao vírus Zika e outras manifestações clínicas da transmissão vertical da mãe ao feto durante a gestação são semelhantes as causadas por três dos agentes originais do “TORCH” (toxoplasmose, rubéola e citomegalovírus) (Frenkel, Gomez, & Sabahi, 2017). No caso do HBV, este não cruza a placenta, a não ser que haja algum tipo de rompimento da barreira materno fetal, tal como sangramentos ao nascimento ou amniocentese. As infecções adquiridas no útero ou durante o processo de nascimento são uma causa significativa de mortalidade fetal e neonatal. Também é um importante contribuinte para a morbidade infantil precoce e tardia. O recém-nascido infectado pode apresentar crescimento anormal, alterações no desenvolvimento ou múltiplas anormalidades clínicas e laboratoriais (Neu, Duchon, & Zachariah, 2015; Brasil, 2017).

Dessa forma, o objetivo desse estudo foi realizar uma revisão atualizada sobre infecções congênicas, destacando aspectos epidemiológicos, de diagnóstico e tratamento.

2. Metodologia

Foi realizada uma revisão da literatura com pesquisa nas bases de dados eletrônicas Scielo, PubMed e Google acadêmico por artigos publicados sobre diagnóstico e tratamento materno-fetal de Infecções congênicas. As palavras-chave utilizadas para a pesquisa foram:

“complicações infecciosas na gravidez”, “transmissão vertical”, “diagnóstico”, “controle de infecções” e “tratamento farmacológico”, que foram empregadas de forma isolada ou em conjunto. Os estudos foram selecionados e lidos na íntegra. A exclusão se deu quando os artigos não abordavam o tema investigado.

3. Resultados e Discussão

Toxoplasmose

A toxoplasmose é uma das infecções parasitárias comuns em humanos em todo o mundo, tem como agente etiológico o protozoário chamado *Toxoplasma gondii*, sendo uma ameaça à saúde pública. As modificações no modo de exposição levam a variações na prevalência. A infecção é mais comum em climas quentes e em altitudes mais baixas (Afonso, et al., 2013). A incidência de toxoplasmose congênita depende da proporção de mulheres que entram na gravidez sem imunidade prévia e a taxa de exposição ao agente durante a gravidez. As estimativas de infecção congênita nos Estados Unidos são 0,5 casos / 10.000 nascidos vivos (Peyron, et al., 2017). Sendo que, as estimativas de soropositividade no país, variam de 10 a 50%, devido as diversidades étnicas e geográficas. De modo geral, são inferiores às encontradas em Marrocos e na Colômbia, em aproximadamente 13,2%, embora exista uma variabilidade regional considerável (Bissati, et al., 2018).

No Brasil a taxa de infecção por *T. gondii* é muito alta em humanos. Os riscos para mulheres não infectadas adquirir toxoplasmose durante a gravidez e a transmissão fetal são altos. A gravidade da infecção congênita vai depender da idade gestacional em que a mulher é infectada. Quando a infecção materna ocorre no primeiro trimestre de gestação pode ocasionar morte fetal e quando a infecção ocorre no segundo ou no terceiro trimestre de gestação pode ocorrer prematuridade, microcefalia, retinocoroidite, calcificações cerebrais, deficiência mental hidrocefalia e alterações oculares (Neu, Duchon, & Zachariah, 2015; Pereira, Maia, Seto, & Bichara, 2015; Feldman, Keller, & Borgida, 2016; Levine, et al., 2017; Oz, 2017).

O diagnóstico materno deve ser acompanhado pelo médico no período pré-natal e a gestante deve passar por exames de sorologia para toxoplasmose (IgM, IgG e IgA), testes sorológicos que demonstram grande importância na prevenção de toxoplasmose aguda (Neu, Duchon, & Zachariah, 2015; Prusa, et al., 2015).

Toxoplasmose – fetal

A ultrassonografia, método biofísico, pode ser usada para detectar certas manifestações fetais desta infecção. Testes confirmatórios para toxoplasmose congênita são necessários quando os resultados sorológicos na gestante são indicativos de infecção durante a gravidez ou pouco antes da gravidez ou quando há evidência ultrassonográfica de dano fetal. Estes testes baseiam-se na detecção do parasita e/ou na resposta imune específica no feto. A detecção de IgM no sangue fetal permite estabelecer o diagnóstico de infecção fetal em apenas 12% dos casos em 22-24 semanas de gestação, e em 39% após a 30ª semana (Jong, Vossen, Walther, & Lopriore, 2013; García-Bermejo & Ory-Manchón, 2015; Fonseca, Rodrigues, Cruz e Melo, Castro & Avelino, 2016; Feldman, Keller, & Borgida, 2016).

O método de escolha diagnóstica é a detecção do parasito por PCR em amostras de líquido amniótico, pois é mais rápida, mais sensível e mais segura que os métodos tradicionais (sorologia, cultura e inoculação em camundongos). A reação em cadeia da polimerase (PCR) em líquido amniótico obtido a partir da 18ª semana de gestação apresenta boa sensibilidade e especificidade de 100% e, portanto, com valor preditivo positivo de 100%, embora um resultado negativo não descarta completamente a infecção. A amniocentese deve ser realizada após 4 semanas desde a infecção aguda na gestante. A detecção do parasita pela cultura em linhagens celulares ou a inoculação em amostras de camundongos a partir de líquido amniótico, também permite estabelecer o diagnóstico. Entretanto, a menor sensibilidade em relação à PCR e a maior complexidade da técnica não o permitam para uso rotineiro (García-Bermejo & Ory-Manchón, 2015; Cofré, et al., 2016; Pomares & Montoya, 2016).

Os gravames da toxoplasmose em crianças congenitamente infectadas também são muito relevantes. A partir de dados limitados sobre a triagem de bebês para IgM de *T. gondii* ao nascimento, 5-23 crianças nascem infectadas a cada 10.000 nascidos vivos. Em estudo no Brasil com crianças portadoras de HIV, expostas verticalmente, com toxoplasmose congênita, avaliadas no período de 1998 a 2011, foram identificados 10 casos de toxoplasmose congênita (incidência: 0,5%, intervalo de confiança (IC) de 95%: 0,24-0,91). Combinando os achados da coorte com outros casos relatados, 50% (16/32) da toxoplasmose congênita em crianças com HIV expostas verticalmente eram do Brasil (Campos, et al., 2014).

O tratamento anti-toxoplasma quando instituído o mais cedo possível, diminui de forma significativa a transmissão da mãe para o filho. Atualmente, o tratamento instituído para toxoplasmose utiliza medicamentos como a pirimetamina, a sulfadiazina e o ácido fólico (Mcauley, 2014; Pomares & Montoya, 2016).

Rubéola

A infecção durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, pode resultar em aborto, morte fetal, natimorto ou recém-nascido com uma constelação de malformações congênitas conhecidas como Síndrome da Rubéola Congênita (SRC). Contudo, a rubéola é uma das principais causas evitáveis de defeitos congênitos (Grant, Reef, Patel, Knapp, & Dabbagh, 2017). Antes da introdução da vacina contra a rubéola em 1969, a incidência global de SRC variou de 0,8 a 4,0 por 1.000 nascidos vivos (durante a epidemia de rubéola) cerca de 0,1 a 0,2 por 1.000 nascidos vivos. Atualmente, a grande maioria dos casos de SRC em todo o mundo ocorrem em países em desenvolvimento que não incluem um programa de imunização nacional (Martínez-Quintana, Castillo-Solorzano, Torner, & Rodriguez-Gonzales, 2015).

A infecção por rubéola materna no primeiro trimestre da gravidez resulta em taxas de infecção fetal de 80% a 100%. Durante a 16ª semana de gestação, a taxa de infecção fetal cai para 10% a 20%, mas aumenta novamente para 60% ou mais após 30ª semana de gestação (Curti, et al., 2014). Estudo realizado em São Paulo, Brasil, identificou alterações na ultrassonografia em 60% dos fetos infectados com o vírus da rubéola. Morte fetal e aborto espontâneo foram reportados em 40% casos analisados. O vírus da rubéola foi amplificado por PCR (*Polymerase Chain Reaction*) em todos os fetos que apresentaram alterações na ultrassonografia, compatíveis com a rubéola. Morte fetal e aborto foram relatados em 10 dos 25 casos analisados (Curti, et al., 2014). O diagnóstico materno pode realizado por triagem que envolvem teste de sorologia para rubéola (anticorpos IgM e IgG) (Neu, Duchon, & Zachariah, 2015).

Rubéola – fetal

Cerca de 50% dos fetos infectados terão um ou mais sinais ecográficos detectáveis neste tipo de infecção, como micrognatia, retinopatia, radioluscência óssea, restrição de crescimento intrauterino, hepatoesplenomegalia ou malformações maiores. Outras anomalias que podem ser encontradas em infecção congênita por rubéola são meningocele, encefalocele, anencefalia, glaucoma, alterações renais, hipospádia, peritonite meconial, hiperecogenicidade intestinal, calcificações intracranianas e defeitos cardíacos, como persistência do canal arterial ou estenose pulmonar. Outras formas de doença cardíaca congênita também podem estar presentes, além de manifestações oculares, como coriorretinite e a microftalmia (Neu, Duchon, & Zachariah, 2015; Levine, et al., 2017).

O diagnóstico intrauterino é baseado na presença de IgM positiva para rubéola no sangue fetal, que pode ser obtido através da cordocentese e por amostra de vilosidade coriônica (Costa, et al., 2013). Também poderá haver a detecção do genoma viral no líquido amniótico pela reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR). A especificidade desses dois procedimentos é próxima a 100% e sua sensibilidade é maior que 90%, desde que: um período de pelo menos 6 semanas entre a infecção materna e a punção do líquido amniótico seja respeitado e que as amostras não sejam colhidas antes de 21 semanas (Vauloup-Fellous, Bouthry, & Grangeot-Keros, 2013; Leung, Hon, Yeung, Leung, & Man, 2020).

A vacina contra a rubéola está disponível sendo frequentemente administrada como uma vacina combinada com sarampo (RM), sarampo e caxumba (MMR), ou juntamente com varicela (MMRV). No entanto, a vacina é contraindicada em mulheres grávidas devido à possível transferência, através da placenta, do vírus da rubéola viva para o feto (Leung, et al., 2020)

Citomegalovírus

O citomegalovírus (CMV) é um herpesvírus que pode ser resultado de uma reativação do vírus latente ou reinfeção por uma cepa diferente do CMV. A prevalência de infecção congênita apresenta taxas gerais mais altas em países da Europa, no EUA e Japão com maior soro prevalência materna e tem variado de aproximadamente 0,2% a 2% (média de 0,65%). Nos países em desenvolvimento, a prevalência relatada de infecção congênita por CMV varia substancialmente, dentro e entre os países, com algumas prevalências relatadas de 6 a 14%. A maior parte das infecções congênitas por CMV em países em desenvolvimento resulta de infecção materna não primária, que é menos entendida como uma causa de doença congênita por CMV do que a infecção materna primária (Lanzieri, Dollard, Bialek, & Grosse, 2014).

Em estudo realizado em Moçambique, a prevalência de infecção por CMV medida em amostras do cordão umbilical entre neonatos expostos ao HIV foi de 2,7% (1/37) e 8,1% (3/37) quando o CMV foi detectado pela aspiração nasofaríngea. Embora não tenha sido encontrada diferença significativa em relação à prevalência entre não expostos ao HIV, o estudo indica ocorrência significativa de transmissão vertical do CMV no sul de Moçambique (Madrid, et al., 2018).

No Brasil, 12.195 lactentes foram avaliadas e 121 (1%) estavam infectados com CMV e 12 (10%) tinham infecção sintomática ao nascimento. A perda auditiva neurossensorial foi

observada em 9,8% crianças (10/102; IC 95%: 5,1-16,7). A presença de infecção sintomática no nascimento (*odds ratio* 38,1; IC 95%: 1,6-916,7) foi independentemente associado com a perda auditiva neurossensorial após o ajuste para a restrição de crescimento intrauterino, idade gestacional, gravidade e idade materna. Os principais danos são perda auditiva e deficiências neurológicas em crianças (Yamamoto, et al., 2011; Leung, et al., 2020).

O citomegalovírus devido sua latência, uma vez que a mulher é infectada, o vírus permanece no corpo do hospedeiro, podendo haver uma reativação a qualquer momento. O diagnóstico materno pode ser realizado por triagem que envolvem teste de sorologia para citomegalovirose (anticorpos IgM e IgG) (Enders, Daiminger, Exler, Ertan, Enders, & Calvo, 2017). Contudo, a pesquisa do CMV não faz parte do *screening* sorológico realizado no pré-natal de muitos países, incluindo o Brasil.

Citomegalovírus – fetal

Quaisquer achados ultrassonográficos suspeitos de infecção congênita por CMV devem levar a uma avaliação diagnóstica sorológica e/ou invasiva para determinar se uma infecção aguda está presente. Os resultados ecográficos mais característicos de comprometimento fetal são restrição de crescimento intrauterino e anormalidades cerebrais. Outros achados incluem hepatoesplenomegalia, calcificações intracranianas e hepáticas, microcefalia, ventriculomegalia e intestino ecogênico. Oligohidrâmnio ou polidrâmnio são frequentes e podem ser acompanhados por hidropisia fetal não-imune ou ascite e anomalias em múltiplos órgãos (Tabela 1) (Jong, et al., 2013; Feldman, Keller, & Borgida, 2016; Leruez-Ville, & Ville, 2017; Levine, et al., 2017).

Tabela 1. Anormalidades ultrassonográficas que podem estar associadas ao CMV.

SINAIS CEREBRAIS GRAVES	SINAIS CEREBRAIS LEVES	SINAIS EXTRACEREBRAIS
Ventriculomegalia > 15 mm	Ventriculomegalia leve 10 - 15 mm	Intestino fetal ecogênico
Aumento da ecogenicidade periventricular	Sinéquias intraventriculares	Hepatomegalia (lobo hepático esquerdo [40 mm])
Hidrocefalia	Calcificações intracerebrais	Retardo de crescimento intra-uterino
Microcefalia ≤ 2 SD	Cistos subependimários	Oligoâmnio
Aumento da cisterna magna > 8 mm	Cistos do plexo coróide	Polidrâmnio
Hipoplasia vermicular	Calcificações das artérias centrais anterolaterais nos gânglios da base	Ascite, derrame pleural, edema subcutâneo, hidropisia fetal
Porencefalia		Placentomegalia
Lisencefalia		Calcificação intrahepática
Lesões císticas periventriculares		
Agenesia do corpo caloso		

Fonte: Leruez-Ville, et al. (2016).

A detecção de IgM específica no sangue fetal está em desuso, uma vez que a cordocentese é mais invasiva do que a amniocentese, e a sensibilidade da IgM é baixa (García-Bermejo & Ory-Manchón, 2015). Portanto, prioriza-se a amniocentese para rastreamento do CMV em infecções congênitas. A análise de PCR no líquido amniótico, pela velocidade e precisão diagnóstica, é considerada padrão-ouro no diagnóstico de CMV (Feldman, Keller, & Borgida, 2016; Leruez-Ville & Ville, 2017; Kagan & Hamprecht, 2017). É importante salientar que a sensibilidade do PCR do CMV no líquido amniótico é excelente quando o tempo de amniocentese é apropriado, ou seja, desde que o intervalo de tempo entre a soroconversão e a amniocentese seja de oito semanas ou mais (Kagan & Hamprecht, 2017). A amniocentese também deve ser realizada uma vez que a micção fetal esteja bem estabelecida e, portanto, não antes de 20 semanas (Feldman, Keller, & Borgida, 2016; Leruez-Ville & Ville, 2017).

As opções de tratamento são bastante limitadas. O uso de globulina hiperimune do citomegalovírus (CMV-HIG) parece não reduzir significativamente a taxa de infecção

congenita, mas é segura e pode ter um efeito favorável sobre os sintomas e sequelas de fetos infectados (Blázquez-Gamero, et al., 2017).

Sífilis materna e fetal

A sífilis materna e congênita são problemas importantes de saúde pública no Brasil e nos países das Américas. Em 2010, apoiados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), os Estados Membros da Organização Pan-Americana da Saúde aprovaram a Estratégia e Plano de Ação para a Eliminação da Transmissão Vertical do HIV e da Sífilis Congênita, com o propósito de reduzir a incidência de sífilis congênita para $\leq 0,5$ casos por mil nascidos vivos até 2015 (Cooper, Michelow, Wozniak, & Sánchez, 2016).

De acordo com a OMS, A cada 100.000 adultos, em torno de 25 são infectados, sendo que a América é a segunda região com maior número de casos no mundo, ficando atrás apenas da África (WHO, 2015). A taxa de transmissão vertical da sífilis no Brasil é cerca de 34% (Domingues & Leal, 2016).

Durante o período gestacional, a sífilis tem grande importância clínica, quando diagnosticada em função de suas graves repercussões e desfechos adversos na gestação. Dentre eles destacam-se: abortamento, parto pré-termo, óbito fetal ou neonatal e maior número de internações hospitalares (Domingues & Leal, 2016; Brasil, 2019b). A ultrassonografia obstétrica auxilia na detecção de sinais indiretos de comprometimento fetal, que podem evidenciar: encefalite, coriorretinite, deformidades ósseas, hepatoesplenomegalia, endocardite, placentite, restrição de crescimento intrauterino, calcificações intracranianas, cardíacas, hepáticas e placentárias e hidropsia fetal (Morshed & Singh, 2015; Neu, Duchon, & Zachariah, 2015).

No Brasil, um estudo indicou que a taxa de cobertura do teste para sífilis em gestantes foi de 89,1% (um teste) e 41,2% (dois testes), e a prevalência de sífilis na gravidez foi de 1,02% (IC 95% 0,84-1,25). A menor taxa de cobertura de pré-natal foi observada entre as mulheres na região Norte, mulheres indígenas, aquelas com menor escolaridade e que receberam atendimento pré-natal em unidades públicas de saúde. Observou-se menor taxa de cobertura de testagem entre os residentes das regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, entre as mulheres mais jovens e não brancas, entre aquelas com menor escolaridade e que receberam atendimento pré-natal em unidades públicas de saúde (Domingues & Leal, 2016). Em mulheres encarceradas durante a gestação, a estimativa da transmissão da sífilis de mãe para

filho foi de 66,7% (IC 95%: 44,7-83,2) e a incidência de sífilis congênita foi de 58,1 por 1000 recém-nascidos vivos (IC95%: 40,4-82,8) (Alonso, 2010; Cooper & Sánchez, 2018).

A OMS estima que, globalmente, 1,5-1,85 milhões de mulheres grávidas são infectadas com sífilis anualmente e metade delas tem bebês com resultados adversos (Cooper, et al., 2016). Na Espanha a prevalência de sífilis gestacional foi de 0,11%. O tipo mais prevalente foi a sífilis latente tardia. Apenas 57 pacientes foram submetidas a tratamento adequado, apesar da prescrição adequada. Complicações maternas foram confirmadas em 31 gestantes e 16 casos tiveram complicações fetais. Foram diagnosticados 4 casos de sífilis neonatal, 3 deles com meningite sífilítica, cujas mães não haviam completado o tratamento corretamente (De La Calle, et al., 2013; Domingues, et al., 2017).

A sífilis congênita pode ser prevenida pela triagem sorológica pré-natal precoce e repetida, e pelo tratamento com penicilina para as mulheres infectadas, seus parceiros sexuais e recém-nascidos. Na impossibilidade de tratamento como penicilina, a eritromicina é uma opção terapêutica (Cooper & Sánchez, 2018). O rastreio da sífilis na grávida continua a ser o método mais indicado para identificar os recém-nascidos com risco de sífilis congênita. Nenhum recém-nascido deve ter alta sem um conhecimento recente do VDRL da mãe. Do mesmo modo, toda mulher com um feto morto após as 20 semanas deve ser rastreada para a sífilis. O período de incubação médio da sífilis é de 3 semanas. Também deve ser realizada a triagem que envolve teste de sorologia para sífilis (teste treponêmico: *Treponema pallidum* Hemagglutination Assay/TPHA). A Sorologia não-Treponêmica (VDRL; RPR; FTA-Abs, TPHA, ELISA) é indicada para o diagnóstico e seguimento terapêutico (Neu, Duchon, & Zachariah, 2015).

A benzilpenicilina benzatina é o tratamento de primeira linha para sífilis na gestação, bastante segura e eficaz. A Ceftriaxona é usada como alternativa somente em situações de em situações de indisponibilidade das benzilpenicilinas potássica (cristalina) e procaína (Brasil, 2020a). Sendo que, para o tratamento ser eficaz o parceiro deve ser tratado também. Estudos realizados por Cavalcante et al. (2017) e Andrade et al. (2020), demonstram que a maior parte das gestantes e/ou o parceiro não se submetem ao tratamento para a sífilis, comprometendo dessa forma o controle da sífilis congênita.

As estratégias de combate à sífilis na gestação já implementadas, como a melhoria dos serviços de pré-natal para diagnóstico e monitoramento da doença, além de maior estímulo às notificações, são de extrema importância para o combate e controle dessa infecção. No entanto, a reemergência da doença é real e acontece em diversas partes do mundo (Lafetá,

Martelli Júnior, Silveira, & Paranaíba, 2016; Padovani, De Oliveira, & Pelloso, 2018). Os fatores ligados para explicar o aumento, ainda não estão totalmente estabelecidos.

Zika vírus

Zika vírus (ZIKV) é um flavivírus emergente, pertencente à família Flaviviridae, responsável por um grande surto de rápida disseminação pelas Américas, em especial no Brasil. Sendo uma ameaça mundial, devido seu alto potencial de epidemias e causar doenças congênitas e desfechos adversos na gestação e nos fetos. Sendo a microcefalia a manifestação mais elevada, assim como outra síndrome neurológica em adultos, especialmente a síndrome de Guillain-Barré (SGB) (Counotte, et al., 2018; Pierson & Diamond, 2018).

A infecção por Zika vírus na gravidez, especialmente no primeiro trimestre, está associada ao aumento do risco de microcefalia. Foram notificados 4.120 casos em 2015, 8.613 em 2016, 2.658 em 2017, 1.728 em 2018 e 1.163 em 2019 (Brasil, 2020a). A doença congênita com predomínio no Brasil, indicou que 3,4% bebês no Rio de Janeiro tinham microcefalia e 42% apresentavam achados clínicos ou radiológicos anormais no primeiro mês, afetando principalmente o Sistema Nervoso Central (Brasil, et al., 2016). Em 2016, o Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Microcefalias, do Ministério da Saúde, confirmou 863 casos de microcefalia e/ou alteração do sistema nervoso central sugestivos de infecção congênita, ainda com o critério vigente de perímetro cefálico de 32cm para recém-nascidos com 37 ou mais semanas de gestação (Brasil, 2016). A investigação de 6680 casos de microcefalia descartou 1349, sendo 97 casos de microcefalia e outras alterações neurológicas confirmadas por critério laboratorial específico para Zika vírus (por PCR e sorologia) (Brasil, 2016). Na Polinésia Francesa, o risco associado à infecção pelo Zika vírus foi de 95 por 10.000 mulheres infectadas no primeiro trimestre (Cauchemez, et al., 2016).

O diagnóstico pode ser realizado por técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR) ou por pesquisa de anticorpos IgG e IgM. A rápida disseminação do vírus e seu potencial epidêmico são preocupantes especialmente em territórios com circulação de outras arboviroses pela dificuldade no diagnóstico diferencial e na sobrecarga dos serviços de saúde. As medidas de controle são as mesmas recomendadas para dengue e Chikungunya, baseadas em educação em saúde e controle do vetor (Pinto Junior, Luz, Parreira, & Ferrinho, 2015; Munoz-Jordan, 2017).

Achados ecográficos sugestivos de infecção congênita por zika vírus estão na Tabela 2. As anomalias do sistema nervoso central associadas com a infecção congênita pelo vírus zika, e que podem ser identificadas através da ultrassonografia, estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2. Anormalidades fetais do sistema nervoso central associadas a infecção congênita por Zika vírus.

VISÃO ULTRASSONOGRÁFICA	ANORMALIDADE	ESPECIFICIDADE PARA INFECÇÃO CONGÊNITA POR VÍRUS ZIKA
Transventricular (vista axial)	Ventriculomegalia Septações em cornos occipitais	Baixa Baixa
Transtalâmico (vista axial)	Agenesia do tálamo	Baixa
Transcerebelar (vistas coronal e axial)	Anormalidades da fossa posterior, incluindo disgenesia / hipoplasia vermial e cisterna magna aumentada	Se a anormalidade é isolada, a especificidade é baixa
Plano sagital mediano (vista sagital)	Hipoplasia e/ou atrofia do tronco encefálico Agenesia/ disgenesia do corpo caloso	Baixa Baixa
Transcaudar (vista coronal)	Alargamento dos cornos anteriores do sistema ventricular Espaço subaracnoideo aumentado que pode ser quantificado medindo os espaços sinocorticais e craniocorticais	Baixa
Parênquima cerebral e córtex (pode ser avaliado em todas as vistas)	Calcificações, predominantemente localizadas na junção das substâncias branca e cinzenta, mas também identificadas no tálamo, gânglios da base, córtex e regiões periventriculares Atrofia cerebral com espaços extra-axiais aumentados Anormalidades no desenvolvimento cortical, como atraso na sulcação, lissencefalia, polimicrogiria ou paquigiria Conflito aumentado dos seios venosos durais de hemorragia intracraniana	Aumento da especificidade para malformações virais e patogênicas congênitas, mas não exclusivas do ZIKV congênito Baixa Baixa Provavelmente maior especificidade para infecção congênita por ZIKV, mas mais dados são necessários

Perfil da cabeça	Testa inclinada, consistente com microcefalia	Aumento da especificidade para malformações virais e patogênicas congênitas, mas não exclusivas do ZIKV congênito
Órbitas	Defeitos oculares (microftalmia assimétrica, catarata e herniação da gordura orbital na abóbada craniana)	Aumento da especificidade para malformações virais e patogênicas congênitas, mas não exclusivas do ZIKV congênito
Avaliação do líquido amniótico	Oligodrâmnio	Baixa
Biometria		
DBP e PC	Microcefalia / tamanho da cabeça diminuído	Baixa e pode ser genômico na origem
CA	Restrição de crescimento assimétrica	
CF, CU	Restrição de crescimento simétrica ou constitucional	Especificidade deficiente em isolamento
Extremidades	Contraturas articulares (artrogripose) e pés pontuados	Baixa e pode ser disruptivo (ex. seqüência de Potter), genômico ou infeccioso em etiologia

CA: circunferência abdominal; CF: comprimento do fêmur; CU: comprimento do úmero; DBP: Diâmetro biparietal; PC: perímetro cefálico, ZIKV: vírus zika.

Fonte: Eppes, et al. (2017).

Existe uma preponderância de infecções com microcefalia (tamanho pequeno da cabeça) e microencefalia (cérebro pequeno) e deformação do crânio fetal. Embora alguns dos achados associados à infecção congênita por Zika sejam observados em pacientes com outras infecções congênitas, há dois achados de imagem característicos que são extremamente sugestivos de Zika: (a) microcefalia severa com um crânio parcialmente colapsado e uma aparência em concha para as suturas e (b) calcificações grosseiras na junção de matéria cinzenta e branca (Levine, et al., 2017; Relich & Loeffelholz, 2017).

A amniocentese poderá ser considerada para as mulheres com resultado negativo no teste do vírus Zika, mas com resultados sugestivos em ecografia fetal. Atualmente, o rigor do diagnóstico por RT-PCR do líquido amniótico para detectar infecção congênita pelo vírus Zika é incerto, não se sabendo se um teste positivo é preditivo de subsequente malformação fetal. Quando for indicado, o procedimento deve realizar-se após as 15 semanas de gestação (WHO, 2016).

Herpes mãe

A infecção congênita pelo herpes vírus simples ocasiona alta morbimortalidade do recém-nascido e apresenta prevalência de transmissão em torno de 1%. As manifestações podem ser mucocutâneas, neurológicas ou disseminadas. As formas disseminadas ocorrem em 50% dos casos e apresentam 30% de mortalidade. Existe probabilidade de anormalidades neurológicas ou sequelas em mais de 70% das crianças acometidas no sistema nervoso, isoladamente ou em formas disseminadas. Estudo realizado no Rio Grande do Norte, Brasil, indicou pelo teste sorológico HSV-1 uma prevalência de 26,1% testes positivos nas gestantes e 30% nas não grávidas. Enquanto que o HSV-2 foi encontrado com prevalência de 10,9% e 19,2% nas mulheres grávidas e não grávidas, respectivamente. Constatou-se uma alta prevalência de infecção genital pelo HSV (Carvalho, Anchieta, & Romanelli, 2014).

Para o diagnóstico, a gestante ou parturiente deve ser investigada quanto à história de doença prévia. Deve ser realizado o exame físico para detecção de lesões ativas e de testes sorológicos para HSV 1 e 2, virológicos e moleculares. O *Center for Diseases Control and Prevention* (CDC, EUA) aconselha a sorologia em pacientes sintomáticas, embora não seja recomendada pelas diretrizes brasileiras. Gestantes com diagnóstico do primeiro episódio no primeiro trimestre de gestação podem ser seguidas com culturas, testes moleculares ou pesquisa de antígenos, com o objetivo de detectar replicação viral para contribuir na decisão sobre a via de parto. A reação em cadeia de polimerase (PCR) é a técnica indicada para o diagnóstico em espécimes do recém-nascido, especialmente em líquido e também em sangue. O recém-nascido exposto deve ser observado por sete a 14 dias, período de incubação do vírus (Carvalho, Anchieta, & Romanelli, 2014). E a infecção por HSV facilita a transmissão sexual de HIV.

A imunização materna confere proteção contra mortalidade neonatal para casos de HSV. Porém, não exclui a ocorrência de anormalidades. O tratamento utilizado é o uso de aciclovir, novas medidas profiláticas e para tratamento estão sendo investigadas (Jiang & Leib, 2017).

Hepatite mãe

A transmissão vertical e perinatal do vírus da hepatite B continua a ser o principal fator de risco para a infecção por HBV crônica em todo o mundo (Brown, et al., 2016). O vírus da hepatite B pode causar uma infecção crônica no decorrer da vida, associada ao desenvolvimento de cirrose e carcinoma hepatocelular (Liu & Kao, 2017).

A hepatite B durante a gravidez não aumenta a mortalidade ou morbidade materna ou o risco de complicações fetais. Aproximadamente 90% dos recém-nascidos de mães portadoras de HBsAg com e-antígeno positivo para hepatite B (HBeAg) se tornarão portadores se não houver imunoprofilaxia. O HBeAg transplacentário pode induzir uma não-responsividade específica de células T auxiliares e HBcAg. A soroconversão espontânea de HBeAg para anti-HBe pode se desenvolver com o tempo, mas pode ocorrer dano hepático durante o processo de eliminação imunológica de HBV e HBeAg. A transmissão materno-infantil do HBV de mães HBeAg negativas, mas HBsAg positivas, é a causa mais importante de hepatite B aguda ou fulminante na infância. Embora os agentes antivirais estejam disponíveis para tratar e evitar as complicações da hepatite B crônica, a prevenção da infecção pelo HBV é o melhor caminho para o controle. Em áreas com baixa prevalência de infecção pelo HBV ou com recursos limitados, omitir o rastreamento materno, mas administrar três doses da vacina contra o HBV universalmente na infância, também pode produzir uma boa eficácia protetora (Souto, 2016).

Os resultados de estudos mais recentes indicam redução da prevalência de hepatite B classificando o Brasil como de baixa endemicidade. Em São Luís do Maranhão, Brasil, a prevalência de hepatite B em gestantes foi de 7,4%. Destes, 0,9% eram HBsAg positivos, 0,7% eram anti-HBc positivos com HBsAg e anti-HBs negativos; e 5,7% eram positivos para anti-HBc e anti-HBs. O diagnóstico materno de hepatite B (HBV, hepatitis B virus), vírus da hepatite C (HCV, hepatitis C virus) pode ser realizado por triagem com teste de sorologia para antígeno HBsAg e anticorpo anti-HCV (Neu, Duchon, & Zachariah, 2015; Souto, 2016).

HIV/AIDS mãe

Epidemia de AIDS no Brasil, que afeta de maneira especial as mulheres, acarreta no desafio de controlar a transmissão vertical do HIV. Uma parcela considerável dos diagnósticos de casos de infecção na população feminina se dá durante o período gestacional, refletindo o ajustamento das políticas de saúde na atenção pré-natal, mediante a triagem sorológica anti-HIV, tendo a obrigatoriedade da realização do teste rápido para HIV na admissão das gestantes nos hospitais da rede do Sistema Único de Saúde (SUS) em 2000 e o teste da mamãe no pré-natal instituído pelo Ministério da Saúde em 2003, permitindo grande avanços. A transmissão do HIV por via intrauterina é maior no 3º trimestre da gestação, justificando que toda gestante esteja em tratamento nesse período. A prevenção da transmissão vertical do HIV e a adesão ao uso de terapia antirretroviral (TARV) devem ser

identificados, além de assistência médica, psicológica ou social deve ser devidamente oferecida, sendo a adesão ao tratamento fundamental para melhores resultados (Arruda, Henriques, Pontes, Lima & Torquato, 2016).

Dados de um estudo realizado no Brasil com mulheres encarceradas durante a gestação, a transmissão materno-fetal pelo HIV foi de 3,3% (IC 95%: 1,7-6,6). Mulheres encarceradas apresentaram maior prevalência de sífilis e infecção por HIV durante a gestação, menor qualidade do atendimento pré-natal e maiores níveis de vulnerabilidade social (Domingues, et al., 2017).

O diagnóstico da infecção pelo HIV durante a gestação, tornou-se frequente devido aos exames sorológicos do pré-natal, ainda que exista falhas nesse processo. Portanto, a partir do diagnóstico materno, advém a inclusão do parceiro, estável ou não, na rede assistencial. É importante incentivar a gestante a compartilhar com o parceiro seu status sorológico para o HIV e encorajá-lo a realizar o teste anti-HIV, além de outras sorologias (sífilis, hepatites B e C, dentre outras, de acordo com análise individual de cada evento) (Brasil, 2020b). A triagem por ensaios imunoenzimáticos (ELISA) para HIV, e confirmação por outros métodos que envolvem testes de biologia molecular e bioquímica (Western Blot, PCR) ou por reação de imunofluorescência indireta (RIFI) são utilizados para o diagnóstico (Neu, Duchon, & Zachariah, 2015).

Parvovírus B19

Devido à afinidade do vírus pelas células-tronco eritroides, o parvovírus B19 geralmente causa anemia fetal dentro de 10 semanas após a infecção materna. A ultrassonografia pode ser usada para identificar evidências de anemia fetal resultante desta infecção. Além disso, o vírus pode atacar o miocárdio, causando uma cardiomiopatia, bem como lesão hepática direta. Todos esses efeitos podem levar à hidropisia fetal, que é prontamente diagnosticada com ultrassonografia, sendo documentada antes de 20 semanas (Neu, Duchon, & Zachariah, 2015; Feldman, Keller, & Borgida, 2016).

O diagnóstico da infecção fetal é feito principalmente por PCR qualitativa do líquido amniótico (Feldman, Keller, & Borgida, 2016). Se a suspeita de hidropisia fetal for alta e a IgM específica na mãe for negativa, deve ser realizado um estudo do DNA viral em amostras de líquido amniótico. O estudo da IgM no sangue fetal não é recomendado devido à sua baixa sensibilidade (García-Bermejo & Ory-Manchón, 2015). A ultrassonografia e o doppler da

artéria cerebral média deverão ser realizados semanalmente, por 8 a 10 semanas, para avaliar a anemia (Feldman, Keller, & Borgida, 2016).

Diagnóstico fetal

O diagnóstico pré-natal das infecções congênitas pode ser realizado através do estudo sorológico materno e/ou exame fetal, que inclui a avaliação ecográfica do feto e técnicas invasivas e não invasivas. Em relação aos exames invasivos destacam-se a amniocentese e a cordocentese, os quais são realizados em gestantes com alguma suspeita de alteração fetal, em que se coleta material para análise citogenética, bioquímico e molecular fetal (Hu et al., 2020). Os exames não invasivos são realizados, por presença de células fetais livres que podem atravessar a placenta (Bruno, 2017).

Essas infecções podem provocar alterações morfológicas em tecidos ou órgãos fetais, sendo a ultrassonografia um instrumento capaz de auxiliar o clínico na avaliação da gestante com suspeita de infecção fetal, indicando e direcionando o diagnóstico da infecção congênita, de acordo com as alterações identificadas (Oliveira & Martins, 2009; Romanelli, et al., 2016).

A Tabela 3 demonstra os principais achados ecográficos sugestivos de infecções congênitas. Quando adquiridas intraútero, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, parvovírus B19, sífilis e o zika vírus, podem causar morbidade e mortalidade significativa em recém-nascidos (Pizzo, 2011).

Tabela 3. Achados ecográficos sugestivos de infecção congênita.

Retardo do crescimento intrauterino	Hepato/esplenomegalia
Microcefalia	Calcificações hepáticas
Ventriculomegalia cerebral ou hidrocefalia	Intestino ecogênico
Calcificações intracranianas	Ascite fetal
Catarata	Hidropisia fetal
Cardiomegalia	Oligodrâmnio
Insuficiência cardíaca congestiva	Polidrâmnio

Fonte: Oliveira & Martins (2009); Cofré, et al. (2016); Romanelli, et al. (2016).

É importante pensar em uma ou mais dessas infecções quando um feto apresenta, durante o acompanhamento pré-natal, microcefalia, calcificações intracranianas, restrição de crescimento intrauterino ou hepatoesplenomegalia (Pizzo, 2011). Salienta-se que as alterações visualizadas em um feto com suspeita de infecção, através da ultrassonografia morfológica, não são específicas (Tabela 4), dessa forma, é necessária a utilização de testes sorológicos para triagem e confirmação do agente etiológico da infecção (Madrid, Varo, Siteo, & Bassat, 2016; Romanelli, et al., 2016).

Tabela 4. Achados ecográficos mais comuns associados a infecção congênita por toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, parvovírus B19 e sífilis.

ALTERAÇÃO	TIPO DE INFECÇÃO
Restrição de crescimento intrauterino	TODAS
Hidrocefalia ou microcefalia	Rubéola; Citomegalovírus; Toxoplasmose
Hidropsia	Parvovírus B19; Rubéola; Citomegalovírus; Toxoplasmose; Sífilis
Rinopatia	Rubéola; Citomegalovírus; Toxoplasmose; Sífilis
Anomalias cardíacas e calcificações	Rubéola; Citomegalovírus; Sífilis; Parvovírus B19
Calcificações cranianas	Rubéola; Citomegalovírus; Toxoplasmose; Sífilis
Deformidade óssea	Sífilis
Malformação de membros	Rubéola
Hiperecogenidade intestinal	Citomegalovírus; Rubéola; Toxoplasmose
Hepatoesplenomegalia	Rubéola; Toxoplasmose; Sífilis
Ascite	Parvovírus B19, Citomegalovírus
Centralização de fluxo sanguíneo	Rubéola; Citomegalovírus; Parvovírus B19; Toxoplasmose; Sífilis
Atrofia cerebral	Rubéola; Citomegalovírus; Toxoplasmose; Sífilis
Anomalias cardíacas e oculares	Rubéola
Ventriculomegalia, calcificações hepáticas e intracranianas	Citomegalovírus

Fonte: Adaptado de Oliveira & Martins (2009).

O teste diagnóstico deve ser direcionado para as infecções que se ajustam ao quadro clínico e histórico materno, que inclui estado de imunização, infecções passadas e recentes e exposições (Pizzo, 2011). A detecção de IgM em amostras de líquido amniótico ou sangue fetal tem sido um procedimento utilizado para diagnosticar infecções congênicas. Atualmente, devido à sua alta sensibilidade e especificidade, as técnicas moleculares, como a reação em cadeia da polimerase, são empregadas para avaliação da sorologia fetal (García-Bermejo & Ory-Manchón, 2015; Romanelli, et al., 2016).

A Tabela 5 resume os principais efeitos fetais das infecções congênicas abordadas neste capítulo e os testes diagnósticos mais utilizados para detecção do agente etiológico da infecção.

Tabela 5. Principais infecções congênicas associadas as alterações fetais e diagnóstico fetal.

ETIOLOGIA	EFEITOS FETAIS	DIAGNÓSTICO
Toxoplasmose	Restrição de crescimento intrauterino, hepatoesplenomegalia, icterícia, pneumonia, petéquia ou púrpura, meningoencefalite, hidrocefalia, exantemas maculopapulares, microcefalia, calcificações intracranianas (difusas), déficits auditivos, coriorretinite ou retinopatia, lindadenopatia.	Molecular
		PCR – LA Amniocentese > 18 semanas
Rubéola	Restrição de crescimento intrauterino, hepatoesplenomegalia, icterícia, pneumonia, petéquia ou púrpura, meningoencefalite, hidrocefalia, adenopatia, déficits auditivos, miocardite, lesões ósseas, glaucoma, coriorretinite, catarata, microftalmia.	Sorológico
		IgM sangue fetal Cordocentese > 21 semanas
Citomegalovírus	Restrição de crescimento intrauterino, hepatoesplenomegalia, icterícia, pneumonia, petéquia ou púrpura, meningoencefalite, hidrocefalia, microcefalia, calcificações intracranianas, déficits auditivos, coriorretinite ou retinopatia, atrofia óptica, senéquia intraventricular, polimicrogiria.	Molecular
		PCR – LA Amniocentese > 20 semanas Cordocentese em desuso
Parvovírus B19	Hidropisia fetal não imune, efusões pleurais e pericárdicas transitórias.	Molecular
		PCR – LA Amniocentese < 20 semanas Não recomendado realizar

		cordocentese
		Sorologia
Sífilis	Restrição de crescimento intrauterino, hepatoesplenomegalia, icterícia, pneumonia, petéquia ou púrpura, meningoencefalite, adenopatia, exantemas maculopapulares, lesões ósseas, glaucoma, coriorretinite ou retinopatia, uveíte, linfadenopatia, hidropisia	VDRL e FTA ABS no soro materno Não recomendado realizar cordocentese ou amniocentese.
Vírus Zika	Microcefalia grave com crânio colapsado, calcificações intracranianas (junção substância branca e cinza), ventriculomegalia, ausência do corpo caloso, hipogriopatias, tronco cerebral pouco desenvolvido, artrogripose, micrencefalia.	Molecular RT-PCR – LA Amniocentese > 15 semanas

* Neu, Duchon, & Zachariah (2015); Eppes, (2016); Levine, et al. (2017). FTA ABS: Teste de Absorção do Anticorpo Treponêmico Fluorescente; PCR – LA: Reação em cadeia da polimerase em amostras de líquido amniótico; RT-PCR – LA: Reação em cadeia da polimerase em tempo real; VDRL: Pesquisa Laboratorial de Doenças Venéreas.

4. Considerações Finais

A assistência pré-natal no Brasil alcança valores superiores a 90%, independentemente da região geográfica do país ou características maternas. Ressalta-se a importância da prevenção, diagnóstico precoce das infecções congênitas e demais ações que visam o tratamento adequado da mulher e seu filho, com integração de programas de saúde, sistemas de vigilância locais atuantes para a interrupção da cadeia de transmissão, permitindo a instituição do tratamento precoce e melhor qualidade de vida para as crianças.

Referências

Afonso, E., Germain, E., Pouille, M. L., Ruetter, S., Devillard, S., Say, L., Villena, I., Aubert, D., & Gilot-Fromonte, E. (2013). Environmental determinants of spatial and temporal variations in the transmission of *Toxoplasma gondii* in their definitive hosts. *Int J Parasitol*, 2,278-85. doi: 10.1016 / j.ijppaw.2013.09.006.

Alonso, M. G. (2010). *Regional initiative for the elimination of mother-to-child transmission of HIV and congenital syphilis in Latin America and the Caribbean: Regional monitoring*

strategy. Disponível em: https://hivcare.org/hivbasics/?gclid=CjwKCAjw2a32BRBXEiwAUucgiALbOrnKutGg4qE0UQ5vmOrZCuZnBBSGh0LPBhNbbj5_T-xY05ep_RoClCsQAvD_BwE. Acesso em 20 de abril de 2020

Andrade, S. M., Santos, A. C. S., Cunha, M. A., Morais, I. T. S., Verde, R. M. C. L., & Oliveira, E. H. (2020). Sífilis congênita no município de Santa Inês – MA: caracterização epidemiológica. *Research, Society and Development*, 9 (4), p. e81942571. doi: 10.33448/rsd-9(4),2571

Arruda, S. F. A., Henriques, A. H. B., Pontes, M. G. A., Lima E. A. R., Torquato, I. M. B. (2016). Desvelando o conhecimento de gestantes soropositivas acerca da transmissão vertical do HIV. *Rev enferm*, 10 (supl. 3), 1441-1449. doi: 10.5205/reuol.7057-60979-3-SM-1.1003sup201612

Bissati, K. E., Levigne, P., Lykins, J., Adlaoui, E. B., Barkat, A., Berraho, A., Laboudi, M., Mansouri, B. E., Ibrajaoui, M., Rhajaoui, M., Quinn, F., Murugesan, M., Seghrouchni, F., Gómez-Marin, J. E., Peyron, F., & McLeod, R. (2018). Global initiative for congenital toxoplasmosis: an observational and international comparative clinical analysis. *Micróbios Emerg Infect*, 7(1), 165. doi: 10.1038 / s41426-018-0164-4

Blázquez-Gamero, D., Izquierdo, A. G., Rosal, T. D., Baquero-Artigao, F., Méndez, N. I., Soriano-Ramos, M., Conejo, P. R., González-Tomé, M. I., García-Burguilho, A., Pérez, N. P., Sánchez, V., Ramos-Amador, J. T., & Calle, M. D. L. (2017). Prevention and treatment of fetal cytomegalovirus infection with cytomegalovirus hyperimmune globulin: a multicenter study in Madrid. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 32(4), 617-625. doi: 10.1080 / 14767058.2017.1387890

Brasil, P., Jr, J. P. P., Moreira, E., Nogueira, R. M. R., Damasceno, L., wakimoto, M., Rabello, R. S., Valderramos, S. G., Halai, U. A., Salles, T. S., Zin, A. A., Horovitz, D., et al. (2016). Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. *New England Journal of Medicine*, 375(24), 2321-34. doi: 10.1056 / NEJMoa1602412

Brasil (2020a). *Ministério da Saúde*. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (ist). Disponível em

file:///C:/Users/Acer/Downloads/pcdt_ist_final_revisado_020420%20(1).pdf. Acesso em 13 de junho de 2020.

Brasil (2020b). *Ministério da Saúde*. Doenças de condições e infecções sexualmente transmissíveis. Crônicas. Disponível em <http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/o-que-sao-hepatites/como-e-prevencao-da-transmissao-vertical-de-hiv-sifilis-e-hepatite>. Acesso em 20 de abril de 2020.

Brasil (2016). *Ministério da Saúde*. Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Microcefalias. Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil. Informe epidemiológico nº 22, semana epidemiológica 15/2016 (09/04 a 16/04/2016), monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil. Inf Epidemiol SUS. Disponível em <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/20/COES-Microcefalias---Informe-Epidemiol--gico-22--SE-15-2016--18abril2016--19h10.pdf>. Acesso em 20 de abril de 2020.

Brasil (2017). *Ministério da Saúde*. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional. Disponível em <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/12/orientacoes-integradas-vigilancia-atencao.pdf>. Acesso em 20 de abril de 2020.

Brasil (2019). *Ministério da Saúde*. Secretaria de Vigilância em Saúde. Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika: situação epidemiológica, ações desenvolvidas e desafios, 2015 a 2019. Bol Epidemiol. 2019, 50 (n.esp.), 1-31. Disponível em <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/22/2019-001.pdf>. Acesso em 21 de abril de 2020.

Brown, R. S., McMahon, B. J., Lok, A. S. F., Wong, J. B., Ahmed, A. T., Mouchli, M. A., Wang, Z., Prokop, L. J., Murad, M. H., & Mohammed, K. (2016). Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, 63(1), 319-333. doi: 10.1002 / hep.28302

Bruno, A. N. (Org.) (2017). *Biotechnologia II: Aplicações e tecnologias*. Porto Alegre: Artmed Editora Ltda.

Campos, F. A., Andrade, G. M. Q. de, Lanna, A. P. S., Lage, B. F., Assumpção, M.V.M. & Pinto, J. A. (2014). Incidence of congenital toxoplasmosis among infants born to HIV-coinfected mothers: case series and literature review. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 18(6), 609-617. doi: /10.1016/j.bjid.2014.05.008

Carvalho, A. L., Anchieta, L. M., & Romanelli, R.M.C. (2014). Infecções congênitas por herpes-vírus. *Revista Médica de Minas Gerais*, 24(2), 223-232. doi: /10.5935/2238-3182.20140055

Cauchemez, S., Besnard, M., Bompard, P., Dub, T., Guillemette-artur, P., Eyrolle-Guignot, D., Salje, H., Kerkhove, M. D. V., Abadie, V., Garel, C., Fontanet, A., & Mallet, H. P. (2016). Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *The Lancet*, 387(10033), 2125-2132. doi: 10.5935/2238-3182.20140055

Cavalcante, P. A. de M., Pereira, R. B. de L., Castro, J. G. D. (2017). Sífilis gestacional e congênita em Palmas, Tocantins, 2007-2014. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 26(2), 255-264. doi: 10.5123/s1679-49742017000200003

Cofré, F., Delpiano, L., Labraña, Y., Reyes, A., Sandoval, A., & Izquierdo, G. (2017). Síndrome de TORCH: Enfoque racional del diagnóstico y tratamiento pre y post natal: Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Neonatales Sociedad Chilena de Infectología, 2016. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 82(2), 171-211. doi: /10.4067/S0717-75262017000200011

Cooper, J. M., Michelow, I. C., Wozniak, P. S. & Sánchez, P. J. (2016). In time: the persistence of congenital syphilis in Brazil - More progress needed! *Revista Paulista de Pediatria*, 34(3), 251-53. doi: /10.1016/j.rppede.2016.06.004

Cooper, J. M. & Sánchez, P. J. (2018). Congenital syphilis. *Seminars in perinatology*, 42(3), 176-184. doi: 10.1053/j.semperi.2018.02.005

Costa, F. A. S., Quadrado, A. V. M., Brandrão, A. P., Leme, B. A. P., Carneiro, B. V., Castanho, D. L. M., Sfair, L. C., & Rocha, C. H. R. (2013). Síndrome da Rubéola Congênita:

revisão de literatura. *Rev Med Saude Brasilia*, 2(1), 46-57. Recuperado de <https://pdfs.semanticscholar.org/ba3a/10b7355d7f45abb5e7a500414459df9770d0.pdf>

Curti, S. P., Figueiredo, C. A., Oliveira, M. I. A., Joelma, Q., Zugaib, M., Pedreira, D. A. L., & Durigon, E. L. (2014). Diagnóstico pré-natal da infecção congênita por rubéola em São Paulo. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 60 (5), 451-456. doi: /10.1590/1806-9282.60.05.013

Counotte, M. J., Meili, K. W., Taghawi, K., Calvet, G., Sejvar, J., & Baixo, N. (2018). Zika virus infection as a cause of congenital brain abnormalities and Guillain-Barré syndrome: from a systematic review to a live systematic review. *F1000 Research*, 7, 196. doi: /10.12688/f1000research.13704.1

De La Calle, M., Cruceyra, M., Haro, M., Magdaleno, F., Montero, M. D., Aracil, J., & González, A. (2013). Syphilis and pregnancy: Study of 94 cases. *Medicina Clinica*, 141(4), 141-4. doi: 10.1016 / j.medcli.2012.11.033

Domingues, R. M. S. M., & Leal, M. C. (2016). Incidência de sífilis congênita e fatores associados à transmissão vertical da sífilis: dados do estudo Nascer no Brasil. *Cad Saúde Pública*, 32(6), e00082415. doi: 10.1590/0102-311X00082415.

Domingues, R. M. S. M., Leal, M. C. P., Pereira, A. P. E., Ayres, B., Sánchez, A.R. & Larouzé, B. (2017). Prevalência de sífilis e infecção pelo HIV durante a gravidez em mulheres encarceradas e incidência de sífilis congênita em nascimentos em prisões no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 33 (11), e00183616. doi: /10.1590/0102-311x00183616.

Enders, M., Daiminger, A., Exler, S., Ertan, K., Enders, G., & Calvo, R. (2017). Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 115 cases: a 5-year experience in a single center. *Prenatal Diagnosis*, 37(4), 389-398. doi: 10.1002 / pd.5025

Eppes, C. (2016). Management of Infection for the Obstetrician/ Gynecologist. *Obstet Gynecol Clin N Am*, 43, 639–657. doi: 10.1016 / j.ogc.2016.07.009

Eppes, C., Rac, M., Dunn, J., Versalovic, J., Murray, K. O., Suter, M. A., Cortes, M. S., Espinoza, J., Seferovic, M. D., Lee, W., Hotez, P., Mastrobattista, J., Clark, S. L., Belfort, M. U., & Aagaard, K.M. (2017). Testing for Zika virus infection in pregnancy: key concepts to deal with an emerging epidemic. *Am J Obstet Gynecol*, 216(3), 209-225. doi: 10.1016 / j.ajog.2017.01.020

Feldman, D. M., Keller, R., & Borgida, A. F. (2016). Toxoplasmosis, Parvovirus, and Cytomegalovirus in Pregnancy. *Clin Lab Med*, 36 (2), 407-19. doi: /10.1016/j.cll.2010.04.009

Fonseca, Z. C., Rodrigues, I. M. X., Cruz e Melo, N., Castro, A. M., & Avelino, M. M. (2016). Importância do teste de avidéz IgG na toxoplasmose congênita. *Rev Patol Trop*, 45(1), 42-54. doi: 10.5216/rpt.v45i1.40078

Frenkel, L. D., Gomez, F.& Sabahi, F. (2017). The pathogenesis of microcephaly resulting from congenital infections: why is my baby's head so small? *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 37 (2), 209-226. doi: 10.1007 / s10096-017-3111-8

García-Bermejoa, I. & Ory-Manchón, F. (2015). Diagnóstico serológico de las infecciones congénitas y algoritmos para mejorar La eficacia diagnóstica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 33 (2), 20-26. doi: 10.1016/S0213-005X(15)30011-2

Grant, G. B., Reef, S. E., Patel, M., Knapp, J. K., & Dabbagh, A. (2017). Progress in rubella and congenital rubella syndrome control and elimination - worldwide, 2000–2016. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 66 (45), 1256. doi: 10.15585 / mmwr.mm6645a4.

Hu, X., Li, L., Zhang, H., Hu, Z., Li, L., Sun, M., & Liu, R. (2020). Prenatal diagnosis of a new 15q24.3-25.3 tetrasomy: Case report and literature review. *J Clin Lab Anal*, e23288. doi: /10.1002/jcla.23288

Jiang, Y. & Leib, D. (2017). Prevention of neonatal herpes infections through maternal immunization. *Future Virol*, 12(12), 709-711. doi: 10.2217 / fvl-2017-0105

Jong, E. P., Vossen, A. C. T. M., Walther, F. J. & Lopriore, E. (2013). How to use neonatal TORCH testing. *Arch Dis Child Educ Pract*, 98 (3), 1–9. doi: 10.1136 / archdischild-2012-303327

Kagan, K. O. & Hamprecht, K. (2017). Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*, 296 (1), 15-26. doi: 10.1007 / s00404-017-4380-2

Lafetá, K. R. G., Martelli Júnior, H., Silveira, M. F. & Paranaíba, L. M. R. (2016). Sífilis materna e congênita, subnotificação e difícil controle. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 19(1), 63-74. doi: 10.1590/1980-5497201600010006

Lanzieri, T. M., Dollard, S. C., Bialek, S. R., & Grosse, S. D. (2014). Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *International Journal of Infectious Diseases*, 22, 44-48. doi: 10.1016 / j.ijid.2013.12.010.

Leruez-ville, M., Stirnemann, J., Sellier, Y., Guilleminot, T., Dejean, A., Magny, J. F., Couderc, S., Jacquemard, F. & Ville, Y. (2016). Feasibility of predicting the outcome of fetal infection with cytomegalovirus at the time of prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*, 215 (3), 342. doi: 10.1016 / j.ajog.2016.03.052

Leruez-ville, M., & Ville, Y. (2017). Fetal cytomegalovirus infection. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 38, 97-107. doi: 10.1016 / j.bpobgyn.2016.10.005.

Leung, K. K. Y., Hon, K. L., Yeung, A., Leung, A. K. C., & Man, E. (2020). Congenital infections in Hong Kong: an overview of TORCH. *Hong Kong Med J*, 26 (2), 127-138. doi: 10.12809/hkmj198287

Levine, D., Jani, J. C., Castro-Aragon, I., & Cannie, M. (2017). How does imaging of congenital zika compare with imaging of other TORCH infections? *Radiology*, 285 (3), 744-761. doi: 10.1148 / radiol.2017171238

Liu, C. J. & Kao, J. H. (2017). NOhep: Towards global control of hepatitis B virus infection - an introduction. *J Infect Dis*, 216 (Suppl 8), S749. doi: /10.1093/infdis/jix313

Madrid, L., Varo, R., Maculube, S., Nhampossa, T., Munoz-Almagro, C., Calderón, E.J., Esteva, C., Carrilho, C., Ismail, M., Vieites, B., Friaza, V., Lozano-Dominguez, M.C., Menéndez, C., & Bassat, Q. (2018). Congenital cytomegalovirus, parvovirus and enterovirus infection in Mozambican newborns at birth: A cross-sectional survey. *PloS One*, 13 (3), e0194186. doi: 10.1371 / journal.pone.0194186

Madrid, L., Varo, R., Siteo, A., & Bassat, Q. (2016). Congenital and perinatally-acquired infections in resource-constrained settings. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 14 (9), 845-861. doi: 10.1080 / 14787210.2016.1215913

Martínez-Quintana, E., Castillo-Solorzano, C., Torner, N., & Rodriguez-Gonzales, F. (2015). Congenital rubella syndrome: a matter of concern. *Rev Panamericana de Salud Publica*, 37 (3), 179-186. Recuperado de <https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2015.v37n3/179-186/en>

Mcauley, J. B. (2014). Congenital toxoplasmosis. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 3 (suppl. 1), S30-S35. doi: /10.1093/jpids/piu077

Mittal, R., Nguyen, D., Debs, L. H., Patel, A. P., Liu, G., Jhaveri, V. M., Kay, S. N. S., Mittal, J., Bandstra, E. S., Younis, R. T., Chapagain, P., Jayaweera, D. T., & Liu, X. Z. (2017). Zika Virus: An emerging global health threat. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7, 486. doi: 10.3389 / fcimb.2017.00486. eCollection 2017.

Morshed, M. G. & Singh, A. E. (2015). Recent Trends in the Serologic Diagnosis of Syphilis. *Clinical and Vaccine Immunology*, 22 (2), 137-47. doi: 10.1128 / CVI.00681-14

Munoz-Jordan, J. L. (2017). Diagnosis of Zika virus infections: challenges and opportunities. *J Infect Dis*, 216 (suppl 10), S951-S956. doi: 10.1093 / infdis / jix502

Neu, N., Duchon, J., & Zachariah, P. (2015). TORCH infections. *Clin Perinatol*, 42 (1), 77-103. doi: 10.1016 / j.clp.2014.11.001.

Oliveira, J. C. A. & Martins, W. P. (2009). Achados ultrassonográficos em infecções fetais. *EURP*, 1 (4), 226-234. doi: 10.4281/eurp.2009.04.09

- Oz, H. S. (2017). Fetomaternal and pediatric toxoplasmosis. *Journal of pediatric infectious diseases*, 12 (4), 202-08. doi: 10.1055 / s-0037-1603942
- Padovani, C., De Oliveira, R. R., & Pelloso, S. M. (2018). Syphilis in during pregnancy: Association of maternal and perinatal characteristics in a region of southern Brazil. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 26, e3019. doi: 10.1590/1518-8345.2305.3019
- Pereira, D., Maia, B. P., Seto, I. C., & Bichara, C. N. C. (2015). Infecção congênita em pacientes matriculados em programa de referência materno infantil. *Revista Paraense de Medicina*, 29 (1), 31. Recuperado de <http://files.bvs.br/upload/S/0101-5907/2015/v29n1/a4655.pdf>
- Peyron, F., Leod, R. M., Ajzenberg, D., Contopoulos-Loannidis, D., Kieffer, F., Mandelbrot, L., Sibley, L. D., Pelloux, H., Villena, I., Wallon, M., & Montoya, J. G. (2017). Congenital Toxoplasmosis in France and the United States: One Parasite, Two Diverging Approaches. *PLOS*, 11 (2), e0005222. doi: 10.1371 / journal.pntd.0005222
- Pierson, T. C. & Diamond, M. S. (2018). The emergence of the Zika virus and its new clinical syndromes. *Natureza*, 560 (7720), 573-81. doi: 10.1038 / s41586-018-0446-y
- Pinto Junior, V. L., Luz, K., Parreira, R., & Ferrinho, P. (2015). Vírus Zika: revisão para clínicos. *Virologia Médica II*, 28 (6), 760-765. Recuperado de <https://www.minsaude.gov.cv/index.php/documentosite/zika-1/311-virus-zika-revisao-para-clinicos/file>
- Pizzo, J. (2011). Focus on Diagnosis: Congenital Infections (TORCH). *Pediatrics in Review*, 32 (12), 537-42. doi: 10.1542 / pir.32-12-537
- Pomares, C. & Montoya, J. G. (2016). Laboratory diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 54 (10), 2448-54. doi: 10.1128 / JCM.00487-16
- Prusa, A. R., Kasper, D. C., Pollak, A., Gleiss, A., Waldhoer, T., & Hayde, M. (2015). The 321 Austrian Toxoplasmosis Register, 1992-2008. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis*, 60 (2), e4–e10. doi: 10.1093 / cid / ciu724

Relich, R. F. & Loeffelholz, M. (2017). Zika Virus. *Clin Lab Med*, 37, 253–267. doi: 10.1016/j.cll.2017.01.002

Romanelli, R. M. C., Carellos, E. V. M., Lima, M. A. F., Diniz, L. O., Carvalho, A. L., Wakabayashi, E. A., Souza, T. M., Ribeiro, N. P., Nakaya, C., Oliveira, G. M., Sacramento, J. P. T. C., & Andrade, G. M. Q. (2016). Estudo transversal do perfil das infecções congênitas atendidas entre 2012 e 2014 em um centro de referência em Belo Horizonte, Minas Gerais. *Rev Med Minas Gerais*, 26 (2), S7-S16. doi: 10.5935/2238-3182.20160016

Souto, F. J. D. (2016). Distribution of hepatitis B infection in Brazil: the epidemiological situation at the beginning of the 21 st century. *Rev Soc Bras Med Trop*, 49 (1), 11-23. doi: 10.1590/0037-8682-0176-2015

Vauloup-Fellous, V., Bouthry, E., & Grangeot-Keros, L. (2013). Infections materno-foetales: difficultés diagnostiques et prise en charge maternelle. *Ann Biol Clin*, 71 (1), 5-18. doi: 10.1684/abc.2013.0897

World Health Organization (2015). *Report on global sexually transmitted infection surveillance*. Geneva. Disponível em <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/stis-surveillance-2015/en/>. Acesso em 20 de abril de 2020.

World Health Organization (2016). *Pregnancy management in the context of Zika virus infection*. Disponível em <https://www.who.int/csr/resources/publications/zika/pregnancy-management/en/>. Acesso em 20 de abril de 2020.

Yamamoto, A. Y., Mussi-Pinhata, M. M., Isaac, M. L., Amaral, F. R., Carvalheiro, C. L., & Aragão, D. C. (2011). Congenital cytomegalovirus infection as a cause of sensorineural hearing loss in a highly immune population. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 30 (12), 1043. doi: 10.1097 / INF.0b013e31822d9640

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Carolina Leão de Moraes – 20%

Carolina Rodrigues Mendonça – 16%

Jalsi Tacon Arruda – 16%

Natália Cruz e Melo – 16%

Fernanda Sardinha de Abreu Tacon – 16%

Waldemar Naves do Amaral – 16%