# DENISE ARAÚJO LAPA PEDREIRA

# RUBÉOLA NA GESTAÇÃO: REPERCUSSÕES SOBRE O PRODUTO CONCEPTUAL

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Medicina.

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Zugaib

São Paulo 1998



# **HOMENAGENS DO AUTOR**

Para se conhecer um trabalho é importante conhecer seu autor e tudo o que veio antes dele...

No início deste século, no interior de Sergipe,
Juvência Emília e Vital tiveram Alonso
Maria Mercês e Philadelpho tiveram Eulália
Em dezembro de 1964, no Rio de Janeiro, nasceu Denise
Em outubro de 1965 nasceu Dayse
Vestibular 1982, Medicina USP, mais um porco...
Campinas sob um luar maravilhoso. Wilson, a vida mudou

Início de 1983, Campinas sob um luar maravilhoso, Wilson, a vida mudou pra sempre

Dois eram os grandes desafios, conseguir terminar o treino do Mário Hata e chegar ao fim dos 400m rasos

Março de 1989, um novo Pedreira apareceu e ganhei mais dois pais...

Em 1992, feliz por estar fora e muito mais feliz por voltar ao nosso Brasil

Nasceu o gosto pela pesquisa

1993 nasceu meu Leonardo, de repente não se é mais dono de si e a felicidade está em vê-lo feliz

Em 1996 veio a minha Beatriz, descobri como este sentimento é infinito...

Aprendi a enfrentar erros, a sofrer com o paciente e, que posso falhar

Começo a dimensionar a infinidade da minha ignorância...

# **AGRADECIMENTOS**

Prof. Dr. Marcelo Zugaib

Prof. Dr. Souhbi Kahalle

Dr. Seizo Miyadahira

Dra. Ingrid Ramos Rocha e Silva, Dr. Márcio Pires, Dra. Natália Morgado,

Dras. Joelma e Alexandra, companheiros no capítulo das infecções

congênitas.

Dra. Lilian Lopes, do setor de ecocardiografia fetal

Dra Maria de Lourdes Brizot e Dr. Victor Bunduki, do setor de medicina fetal Dra. Rosa, Dr. Edgar Navarro, Dr. Pedro Paulo, Dra. Rossana e Dra. Roseli, pelo apoio tantas vezes necessário.

Rose e Inês, da secretaria da Obstetrícia e Pós Graduação, meu agradecimento especial.

Dr. Eduardo, setor de informática da Clínica Obstétrica

Ao Paulinho, Marina, Ricardo e Alan, e demais funcionários da Clínica

Obstétrica.

Dra. Julieta Quayle, do setor de psicologia da Clínica Obstétrica

Dra Cléa R. Leone e Dra. Lilian Sadek, do berçário anexo à maternidade

Dra. Edna Maria Diniz, do Instituto da Criança

Dra. Regina Schultz, da anatomia patológica do HC

Dra. Christiane Pedreira, da neurologia infantil

Dra. Lorena de Brito Faro, da imunologia do Laboratório Central Cristina, assistente social do ambulatório de Obstetrícia do HC

Leda e Sônia, da secretaria do ambulatório de Obstetrícia do HC

Júnior e demais funcionários, do setor de arquivo do Instituto da Criança

Dra. Suely Pires Curti, do Instituto Adolfo Lutz

Laboratório Fleury

# **SUMÁRIO**

# LISTA DE ABREVIATURAS

# RESUMO

# SUMMARY

1.INTRODUÇÃO	1
1.1. A infecção	1
1.2. Diagnóstico da infecção materna	2
1.3. Prevalência entre gestantes	3
1.4. Transmissão vertical	3
1.5. Risco de defeito	6
1.6. Infecção fetal	8
1.7. Vilo corial	10
1.8. Crescimento fetal	10
1.9. Diagnóstico no recém-nascido	11
1.10. Profilaxia	12
1.11. Proposição	13
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	. •
2. OBJETIVOS	16
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	17
3.1. Protocolo de assistência	17
3.2. Critérios de inclusão	20
3.3. Critérios de exclusão	20
3.4. Caracterização dos grupos	21
3.5. Idade gestacional	22
3.6. Quadro clínico materno	22
3.7. Metodologia laboratorial	22
3.8. Diagnóstico invasivo	23
3.9. Alterações ultrasonográficas	23
3.10. Ecocardiografia fetal	24
3.11. Crescimento fetal	24
3.12. Alterações da Dopplervelocimetria	25
3.13. Aspectos anátomo-patológicos	25
3.15. Avaliação pós-natal	26
3.16. Infecção congênita	27
3.17. Malformação congênita e dano fetal	28
3.18. Análise estatística	28
4. RESULTADOS	30
4.1. Paridade e idade	30
4.2. Grupo 1	30
4.2.1. Quadro clínico e sorologia materna	32
4 2 2 Transmissão vertical	32

4.2.3. Defeitos	34	
4.2.4. Idade gestacional do quadro clínico e defeitos	38	
4.2.5. Malformação	38	
4.2.6. Sobrevida entre os infectados	39	
4.2.7. Ultrasonografia	40	
4.2.8. Alterações ultrasonográficas e achados pós-	. •	
natais	41	
4.2.9. Padrão de crescimento fetal	44	
4.2.10. Espessura da placenta	46	
4.2.11. Ecocardiografia fetal	48	
4.2.12. Dopplervelocimetria	51	
4.2.13. Propedêutica invasiva	52	
4.2.14. Anátomo-patológico	54	
4.2.15. Evolução da gestação e aspectos neonatais	57	
4.3. Grupo 2	59	
4.3.1. IgM positiva	59	
4.3.2. Ultrasonografia	59	
4.3.3. Propedêutica invasiva	60	
4.3.4. Evolução da gestação e aspectos neonatais	61	
4.3.5. Anátomo-patológico	65	
5. DISCUSSÃO	67	
6. CONCLUSÕES	91	
7. ANEXOS	95	
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	104	

# LISTA DE ABREVIATURAS

AIG: adequado para a idade gestacional

CA: circunferência abdominal

CC: circunferência cefálica

CIUR: crescimento intra-uterino retardado

DHL: desidrogenase lática

DNPM: desenvolvimento neuro-psicomotor

DUM: data da última menstruação

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay

EP = espessura placentária

F: fêmur

GGT: gama glutamil transferase

IG = idade gestacional

IgG: imunoglobulina da classe G

IgM: imunoglobulina da classe M

ITG: interrupção intencional da gestação

PCA: persistência do canal arterial

PCR: polimerase chain reaction

PIG: pequeno para a idade gestacional

SRC: síndrome da rubéola congênita

USG: ultrasonografia

#### **RESUMO**

Pedreira DAL. Rubéola na gestação: repercussões sobre o produto conceptual. São Paulo, 1988. 111p Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

**OBJETIVOS**: Avaliar os efeitos da rubéola durante a gestação, sobre o feto, o recém-nascido e a criança. CASUÍSTICA E MÉTODO: Analisamos 35 gestantes com suspeita de rubéola que foram divididas em dois grupos. Grupo 1: 15 pacientes que apresentaram quadro clínico com comprovação sorológica. Grupo2: 20 pacientes com IgM positiva na rotina pré-natal, na ausência de quadro clínico. O seguimento ultrasonográfico mensal foi realizado em todas as pacientes e as do grupo 1 foram encaminhadas também para propedêutica invasiva. Foram também realizadas ecocardiografia fetal e a Dopplervelocimetria. As placentas foram submetidas a exame anátomo-patológico. Os recém-nascidos vivos foram avaliados através de exame clínico e sorológico, além do potencial evocado auditivo, ultra-sonografia de crânio, fundo de olho e ecocardiografia pósnatal. RESULTADOS: No grupo 1: a infecção fetal ocorreu em 9 casos, sendo que o risco de transmissão vertical entre 2 a 14 semanas foi de 64,9%. A malformação ocorreu em 37,5% dos infectados. A ultrasonografia revelou crescimento intra-uterino retardado simétrico em todos os fetos infectados que atingiram o terceiro trimestre, tendo se iniciado, em média com 25,1 semanas. A cordocentese foi realizada em 9 pacientes e, todos os casos infectados, apresentavam IgM positiva e eritroblastose no sangue de cordão. A PCR no líquido amniótico foi positiva em todos os 3 casos em que ela foi realizada. 50% das placentas dos fetos infectados apresentava sinais sugestivos de infecção viral. A idade gestacional média do parto entre os infectados foi de 33,8 semanas e o peso médio ao nascimento foi 1365,6q.Todos os 6 nascidos-vivos infectados foram classificados como pequenos para a idade gestacional e apresentaram disacusia. A sobrevida entre os infectados, num seguimento pós-natal médio de 35,2 meses, foi de 62,5%. No grupo 2: a infecção não foi comprovada em nenhum dos recémnascidos vivos, porém em um caso pudemos demonstrar a infecção congênita pelo vírus de Epstein-Barr. CONCLUSÕES: A transmissão vertical da rubéola no primeiro trimestre parece poder variar entre as populações, bem como a presença dos defeitos associados à infecção. Tanto o diagnóstico invasivo. como 0 ultrasonográfico apresentaram sensibilidade e especificidade. Pudemos estabelecer o padrão de crescimento fetal associado à infecção. A presença isolada de IgM positiva para rubéola na gestação não teve boa correlação com a presença de infecção neonatal, porém pode se associar à presença de outras infecções congênitas.

#### SUMMARY

Pedreira DAL. Rubella in pregnancy: effects on the fetus and developing child. São Paulo, 1988. 111p Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

OBJECTIVES: Our aim was to analyse rubella effects on the fetus, new-born and child. MATERIAL AND METHODS: We analysed 35 patients with suspicious rubella during pregnancy. According to presence or absence of symptoms they were divided in two groups. Group 1: 15 patients presenting rash in which serology was positive. Grupo2: 20 symptomless patients found to have positive IgM during routine prenatal care. Monthly ultrasonographic evaluation was accomplished in all patients and in group 1 they were also offered prenatal invasive testing. Fetal echocardiography and Dopplers were performed. After birth, the placentas were submitted to pathological examination. The liveborn babies had clinical and serological examination. Auditory tests, brain scan, fundoscopy and postnatal echocardiography were also performed. RESULTS: In group 1: fetal infection occurred in 9 cases and vertical transmission between 2 to 14 weeks was 64,9%. Malformation was present in 37,5% of infected cases. Ultrasound revealed symmetrical intra-uterine growth retardation in all infected fetuses that reached the third trimester, and started around 25,1 weeks. Cordocentesis was accomplished in 9 cases and all the infected ones, presented positive IgM and erythroblastosis in cord blood. PCR in the amniotic fluid was positive in all 3 cases it was performed. 50% of the infected fetuses placentas presented signs of viral infection. The average gestacional age of delivery among infected cases was 33,8 weeks and medium birth weight was 1365,6g. All 6 liveborn infected babies were small for gestacional age and presented deafness. Survival among infected cases was 62,5%, medium follow-up was 35,2 months. In group 2: the infection was not demonstrated in any of neonates, although we could demonstrate a congenital infection caused by the Epstein-Barr virus. CONCLUSIONS: Vertical transmission of the rubella in the first trimester seems to vary among different populations, as well as the presence of the associated defects in the new-born. Invasive diagnosis and ultrasonographic follow-up presented good sensitivity and specificity. We could establish the pattern of fetal grown associated to the infection. The isolated presence of a positive rubella IgM in pregnancy did not correlated with congenital rubella, but it can be related to other congenital infections.

# 1. INTRODUÇÃO

A rubéola foi descrita inicialmente no século dezoito por pesquisadores Alemães que a denominaram *Rötheln*. Em 1866, foi denominada *Rubella* por Vele e só ganhou notoriedade em 1941, quando GREGG (1941), um oftalmologista australiano, relacionou a infecção intrauterina com a ocorrência de catarata e malformação cardíaca. O isolamento viral e a possibilidade de realização da sorologia datam de 1962. Entre 1964 e 1965, uma grande epidemia nos Estados Unidos deixou mais de 20.000 crianças afetadas pela infecção congênita e entre 1976 e 1978 uma epidemia também ocorreu no Reino Unido (COOPER et al., 1995), de onde derivam muitos dos conceitos que temos hoje sobre o risco de transmissão fetal durante a gestação.

#### 1.1. A infecção

O agente etiológico é um RNA vírus, da família togavírus e o homem é o único hospedeiro conhecido. A transmissão é interpessoal e o trato respiratório alto é a principal porta de entrada para o vírus (COOPER et al., 1995).

Um indivíduo infectado é capaz de transmitir a doença a partir de 5 a 7 dias antes do aparecimento do exantema, até 7 dias após o seu início. A transmissão requer um contato íntimo e prolongado com a pessoa doente e o período de incubação varia de 14 a 21 dias (COOPER et al., 1995).

# 1.2. Diagnóstico da infecção materna

Os pródromos antecedem o quadro cutâneo em 1 a 5 dias e se caracterizam pelo aparecimento de: febre baixa, cefaléia, anorexia, conjuntivite leve, coriza, tosse e linfadenomegalia. O exantema tem uma distribuição centrífuga e dura de 1 a 5 dias, podendo se acompanhar de artralgia.

A rubéola pode ser assintomática em mais de 50% dos adultos infectados e, aproximadamente 50%, dos diagnósticos clínicos, mesmo quando realizados por médico, não correspondem à infecção por este vírus. Portanto, o diagnóstico deve ser sempre confirmado pela sorologia (COOPER et al., 1995).

Os testes mais frequentemente utilizados para o diagnóstico laboratorial são: a inibição da hemaglutinação, a fixação do complemento, a aglutinação do látex e o ELISA.

O diagnóstico sorológico da infecção aguda é realizado, idealmente, quando podemos comprovar uma soroconversão, ou seja, detecção de imunoglobulinas contra rubéola em uma paciente previamente suscetível. No entanto, ele ainda pode ser realizado quando ocorre uma elevação do título de anticorpo igual ou superior a 4 diluições, entre uma amostra colhida na fase aguda (até 7 dias após o exantema) e outra na fase de convalescência (10 a 14 dias após a primeira amostra), quando testadas em paralelo. Outra forma de se confirmar esse diagnóstico seria demonstrar a presença da IgM, em amostra colhida entre 1 e 2 semanas após o "rash". Na re-infecção a IgM raramente é positiva (COOPER et al., 1995).

No entanto, podem ocorrer falso-positivos na pesquisa da IgM, dependendo, principalmente, da metodologia empregada na preparação do soro e na identificação das imunoglobulinas, propriamente ditas utilização (GRANGEOT-KEROS, 1992). Também, а de métodos laboratoriais mais sensíveis para pesquisa da IgM (por exemplo pelo ELISA) tende a aumentar a chance de encontrarmos uma IgM positiva por um período mais prolongado que as habituais 4 a 8 semanas, após a infecção aguda (COOPER et al., 1995) (DAFFOS et al., 1984).

# 1.3. Prevalência entre gestantes

A prevalência estimada através da soropositividade da população, varia entre os países, de acordo com as suas características geográficas e os programas de vacinação, eventualmente implementados. Assim, nos E.U.A ela varia de 80 a 90% (CDC, 1987) e no Chile se aproxima de 100% (COOPER et al., 1995). No Brasil, PEDREIRA et al. (1993), encontraram uma soropositividade de 86% entre gestantes da região metropolitana de São Paulo.

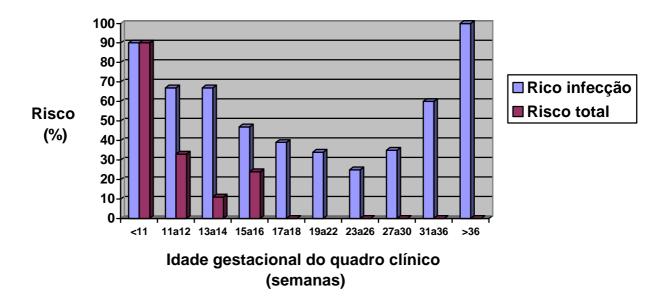
#### 1.4. Transmissão vertical

# Na infecção aguda

Segundo MILLER (1982) a transmissão vertical da rubéola varia com a idade gestacional em que a mãe adquire a infecção, sendo alta no primeiro trimestre, reduzindo-se no segundo trimestre, para depois se elevar

novamente nas últimas semanas de gestação (Gráfico 1). No entanto alguma controvérsia ainda existe quanto à chances de comprometimento fetal.

Gráfico 1. Transmissão vertical da rubéola e risco total de defeitos após o nascimento, de acordo com a idade gestacional do quadro clínico materno (MILLER, 1982)



Isto ocorre, principalmente quando se analisam estudos realizados até a década de 60, quando os primeiros testes sorológicos começaram a ser desenvolvidos. Mesmo estudos prospectivos baseados no diagnóstico clínico da rubéola materna acabam subestimando o risco, pois se baseiam no diagnóstico também clínico da infecção fetal, sem avaliação sorológica (PECKHAM, 1985) (LUNDSTROM, 1962) (SALLOMI, 1966).

Recentemente DAFFOS et al. (1984) encontraram 77% de infecção fetal entre 0 a 12 semanas, 66% entre 13 a 18 semanas. Enquanto, JACQUEMARD et al. (1995) realizando diagnóstico invasivo em 54 casos de soroconversão até 12 semanas de gestação, encontraram 31 (57%) fetos infectados (30 interromperam a gestação). Em 65 casos, a soroconversão materna ocorreu entre 13 e 18 semanas e a transmissão ocorreu em 44% (29/65) dos casos. Dentre eles, 15 pacientes interromperam a gestação e dos 14 casos que evoluíram até o termo da gestação, apenas uma criança apresentava surdez grave ao nascimento.

Como os riscos de transmissão vertical (infecção fetal), defeito e malformação são diferentes entre si, quando se analisa uma determinada casuística, deve-se ter em mente qual destes parâmetros está sendo estudado. Utilizando-se, por exemplo, só os riscos de malformação estaremos subestimando os riscos de defeito e isto é particularmente importante no aconselhamento da gestante.

## Na re-infecção

Apesar de existirem poucos casos relatados na literatura, onde a infecção fetal ocorreu após uma reinfecção materna, recentes evidências mostram que o risco de infecção fetal pode chegar a 9% (FOGEL et al., 1996) (MORGAN-CAPNER et al., 1985a) (MILLER, 1991). A transmissão após a reinfecção parece ser mais freqüente quando há um contato íntimo entre a mãe e a pessoa infectada (geralmente um filho anterior doente), ou

quando a imunidade materna foi obtida através da vacinação (BEST et al., 1989).

#### Na rubéola assintomática

Existe também alguma controvérsia sobre se a rubéola assintomática (quadro clínico ausente, diagnóstico sorológico) pode se transmitir ao concepto. Em sua série, MILLER et al. (1982), não encontraram nenhum caso de infecção congênita quando a infecção materna foi assintomática. Já TANEMURA et al. (1996), encontraram 15% (2/13) de transmissão vertical nestes casos.

# Na rubéola periconcepcional

Poucos estudos trataram do assunto e acredita-se que só exista risco de transmissão quando a gestante adquire a infecção a partir de 11 dias após a data de última menstruação (MILLER, 1991).

#### 1.5. Risco de defeito

É importante ter em mente que o risco de acometimento não se restringe apenas à presença de malformações e sim, à possibilidade de um feto infectado apresentar qualquer tipo de defeito, quer estrutural (catarata, malformação cardíaca, etc), quer funcional (retardo mental, surdez, distúrbios psíquicos, etc). MILLER et al. (1982) denominaram as alterações estruturais de malformação e as alterações funcionais de dano. Os defeitos,

portanto correspondem à soma das malformações e dos danos apresentados.

A gravidade dos defeitos também varia com a idade gestacional.

Quanto mais cedo ocorrer a infecção materna, mais grave poderá ser o quadro clínico da infecção ao nascimento (COOPER et al., 1995).

Desta forma, para o aconselhamento da gestante, MILLER et al. (1982) propõem a utilização do "risco total de defeito", que corresponde à multiplicação entre o risco de infecção (transmissão vertical) e o risco de defeito, no caso de infecção. Este risco varia de acordo com a idade gestacional, calculada pelo intervalo entre a data da última menstruação e o aparecimento do exantema, de acordo com a Tabela 1.

Tabela 1. Risco total de acometimento pela rubéola, de acordo com a idade gestacional da primo-infecção materna (Adaptado de Miller et al, 1982).

Idade gestacional Infecção Materna	N	Infecção (%)	Defeito (%)	Risco total *(%)
< 11 sem	10	90	100	90
11 – 12 sem	6	67	50	33
13 -14 sem	18	67	17	11
15 – 16 sem	36	47	50	24
17 -18 sem	33	39	0	0
> 18 – termo	413	32 – 82	0	0

N: número de casos

O tipo de defeito, por sua vez, também varia de acordo com a idade gestacional, sendo que as malformações (catarata e malformação cardíaca) só foram encontradas por MILLER et al. (1982) em casos de infecção materna até a 8ª semana de gestação. Mesmo assim, nem todos os RN infectados apresentavam todas estas alterações. Acima desta idade

<sup>\*</sup> Risco total de defeito = risco de defeito x risco de infecção.

gestacional até a 16<sup>a</sup> semana, nos fetos acometidos foram encontradas somente alterações auditivas, num seguimento médio de 2 anos. Após a 18<sup>a</sup> semana, a infecção pode ocorrer em 32 a 82%, dependendo da idade gestacional da infecção materna, porém ainda não existe um acometimento fetal estabelecido (GRILLNER et al., 1983) (MILLER et al., 1982). Consideramos, portanto, que não há defeito fetal.

Na re-infecção, existe um risco muito baixo de transmissão vertical e o risco de dano fetal ainda não foi bem estabelecido (COOPER et al., 1995).

# 1.6. Infecção fetal

O diagnóstico da infecção fetal pode ser realizado através da cordocentese (DAFFOS et al., 1984; MORGAN-CAPNER et al., 1985b; PEDREIRA et al., 1994; PEDREIRA & ZUGAIB, 1997) realizada acima da 22ª semana de gestação. Antes desta idade gestacional, a imaturidade do sistema imunológico fetal, aliada à depressão imunológica direta causada pelo vírus, podem levar a diagnósticos falso-negativos (DAFFOS et al., 1984) (MORGAN-CAPNER et al., 1985b). O único falso-negativo da IgM fetal na série DAFFOS et al. (1984), ocorreu numa punção abaixo de 22 semanas. Já TANEMURA et al. (1996) não encontraram IgM positiva em nenhum dos três fetos considerados acometidos pela PCR, sendo que estes autores realizaram as cordocenteses entre 18 e 20 semanas.

O diagnóstico intra-útero se baseia no achado das seguintes alterações no sangue fetal: IgM positiva para rubéola, isolamento do vírus, ou identificação do RNA viral. Alguns sinais inespecíficos da infecção,

também podem estar presentes no sangue fetal e são: a IgM total elevada, presença de eritroblastose, anemia, trombocitopenia, elevação de GGT e DHL e interferon.

O isolamento viral é o "padrão ouro" para diagnóstico da infecção pelo vírus da rubéola. No entanto o longo tempo necessário para um resultado final tornam a sua utilização, para fins de diagnóstico pré-natal, de pouca praticidade. Com o objetivo de contornar este problema métodos de identificação do RNA viral foram utilizados com este fim, a exemplo da hibridização e do *immunoblot* (MORGAN-CAPNER et al., 1985b; TERRY et al., 1986; HO-TERRY et al., 1988; CRADOCK-WATSON et al., 1989).

Recentemente, BOSMA et al. (1995b) descreveram a metodologia para isolamento do RNA do vírus da rubéola em amostras clínicas, através da utilização da RNA-PCR (utilizando a transcriptase reversa). Os mesmos autores (BOSMA et al., 1995a), testando amostras obtidas na investigação pré-natal de 7 casos de rubéola congênita, puderam detectar o RNA viral em 3 dentre 7 biópsias de vilo corial e em 1 entre 3 líquidos amnióticos. Nos dois casos em que foi analisado também o sangue fetal, a PCR foi negativa e um dos fetos teve, posteriormente, a infecção congênita comprovada (falsonegativo).

TANEMURA et al. (1996) utilizando também a RNA-PCR no vilo corial, líquido amniótico e sangue fetal, puderam diagnosticar 8 casos de infecção congênita. Nesta série, onde foram avaliados 34 casos suspeitos de rubéola na gestação, a maior sensibilidade na detecção foi encontrada no

sangue fetal (3positivos/3colhidos) e ocorreram 4 casos de falso-negativo da propedêutica intra-uterina.

#### 1.7. Vilo corial

TERRY et al. (1986), relatam um caso onde o diagnóstico do acometimento fetal foi realizado através da identificação do RNA viral em amostra de vilo corial colhida na 11<sup>a</sup> semana de gestação. No entanto, no estudo de BOSMA et al. (1995a) o vírus foi detectado através da PCR em duas placentas de recém-nascidos comprovadamente não infectados. Portanto, ao nosso ver, é temerário tomar qualquer decisão baseada somente neste achado positivo, pois a infecção placentária não implica, necessariamente, em infecção fetal (COOPER et al., 1995).

#### 1.8. Crescimento fetal

A presença de CIUR em casos de rubéola congênita varia entre 25 a 60% (MILLER et al., 1982; COOPER et al., 1995), sendo que nestes estudos o diagnóstico foi sempre realizado a nível pós-natal.

O CIUR simétrico conforme classificação de LIN & EVANS (1984) foi sempre intimamente relacionado à presença de infecções congênitas. Segundo KLEIN & REMINGTON (1995), o vírus da rubéola, o citomegalovírus e o toxoplasma seriam os únicos agentes infecciosos sobre os quais existe suficiente evidência de associação com o CIUR. Porém, a literatura carece de estudos onde se pôde observar a evolução, a nível prénatal, do CIUR associado a infecções congênitas.

## 1.9. Diagnóstico no recém-nascido

Os principais defeitos associados à rubéola congênita são: surdez, retinopatia, microcefalia, microftalmia, malformação cardíaca, retardo mental. No entanto, outras alterações consideradas tardias já foram descritas como o diabetes e doenças psiquiátricas na vida adulta (COOPER et al., 1995; GRILLNER et al., 1983).

Quando a infecção fetal ocorre no primeiro trimestre da gestação, a IgM começa a ser detectada no sangue fetal por volta da 20<sup>a</sup> semana. Sua produção aumenta de forma gradual, atingindo um pico ao redor do 6º mês de vida, para se tornar negativa, geralmente após o primeiro ano de vida.

O feto começa a produzir IgG logo após a IgM. No entanto, quando pesquisada no sangue de cordão umbilical, a IgG fetal confunde-se com a IgG de produção materna, porque ela é capaz de ultrapassar a barreira placentária. Após o nascimento, a IgG de origem materna vai sendo progressivamente metabolizada, enquanto os níveis de IgG fetal vão aumentando progressivamente tornando-se persistentes. CRADOCK-WATSON et al. (1976) encontraram a IgM positiva em 96% dos recémnascidos infectados nos primeiros seis meses de vida, sendo que ao nascimento praticamente todos eles apresentavam IgM positiva.

Imaginando que o aspirado de orofaringe dos recém-nascido se compõem basicamente de líquido amniótico, decidimos testar a positividade da PCR neste material durante o procedimento habitual de reanimação pósnatal imediata.

Num dos casos incluídos nesta casuística esta coleta foi realizada, no momento do parto e pudemos comprovar a positividade da PCR nos 12 ml de líquido obtido na aspiração da orofaringe daquele recém-nascido (PEDREIRA et al., 1997).

#### 1.10. Profilaxia

A imunoglobulina, mesmo administrada logo após o contato, parece não prevenir a transmissão congênita, podendo ainda mascarar o quadro clínico e laboratorial da infecção materna (COOPER et al., 1995). No entanto, GRANGEOT-KEROS (1992) julga que ela pode ter sua indicação durante a gestação.

Existem duas vacinas disponíveis contra a rubéola, sendo que a mais utilizada é a RA (27/3), e ambas são contra-indicadas durante a gestação, por conterem vírus vivos e atenuados (COOPER et al., 1995; CDC, 1987).

Após a vacinação deve-se garantir a anticoncepção por um período mínimo de 3 meses. Entretanto, caso ocorra uma gravidez nesse intervalo, apesar da infecção fetal ocorrer em cifras inferiores a 2%, não há registro de nenhum caso de "dano" causado pelo vírus vaccinal (COOPER et al., 1995). Portanto, nestes casos, não há indicação nem para diagnóstico invasivo, nem para interrupção da gestação.

Quanto ao melhor período para a vacinação, existem dúvidas sobre o período pré-escolar ou pós-puberal. No entanto, mais da metade dos casos de rubéola congênita, ocorrem em filhos de multíparas. Portanto se vacinarmos todas as pacientes suscetíveis, no puerpério estaremos

reduzindo em aproximadamente 50% os casos de rubéola congênita (GRANGEOT-KEROS, 1992; CDC, 1987).

# 1.11. Proposição

Até o presente, os números obtidos por MILLER et al., em 1982, são repetidos em vários livros texto e utilizados no aconselhamento sobre os riscos da rubéola no primeiro trimestre da gestação.

"A primo-infecção no primeiro trimestre leva à **infecção fetal e** anomalias congênitas em 80 a 90% dos casos (Miller et al., 1982)."

NICOLAIDES & SNIJDERS, 1992

"Miller e col. relataram que a **infecção fetal** após rubéola sintomática, confirmada por sorologia, no primeiro trimestre da gestação foi, como esperado, bastante elevada: 81% (13/16), com taxas de 90% e 67%, para aquelas expostas antes de 11 semanas e entre 11 e 12 semanas, respectivamente."

COOPER ET AL., 1995

No entanto, apesar deste estudo ser prospectivo, totalizando 1016 casos de rubéola durante a gestação, há que se notar, que o número de casos avaliados nas primeiras 10 semanas foi de somente 10 casos.

Desde a publicação destes dados, a metodologia diagnóstica mudou bastante e, mesmo levando-se em conta, a sua atualização realizada em 1991, pela própria MILLER, acreditamos ser interessante uma reavaliação destes achados. Pois, novas armas utilizadas, tanto na propedêutica antenatal (ultra-sonografia e procedimentos fetais invasivos), como na propedêutica neonatal, nos permitem hoje uma avaliação mais sofisticada dos casos suspeitos.

Em vista dos altos números de transmissão vertical encontrados por estes autores, poucas foram as pacientes que, frente ao diagnóstico de rubéola no primeiro trimestre, prosseguiram com a gestação. Desta forma, nós tivemos uma oportunidade única de acompanhar a evolução pré-natal dos fetos infectados, já que o estudo de MILLER et al. (1982) baseou-se na avaliação após o nascimento.

Nos propusemos portanto, a estabelecer em nossa população, não só os riscos de transmissão vertical e de malformação congênita, mas também avaliar outros parâmetros anteriormente não investigados. A nível pré-natal procuramos estabelecer, através da ultra-sonografia, o padrão intra-uterino de crescimento fetal, a possibilidade de diagnóstico das malformações estruturais, com ênfase aos defeitos cardíacos avaliados através da ecocardiografia fetal e as alterações da Dopplervelocimetria. A nível pósnatal procuramos estabelecer o tipo de acometimento relacionado à infecção utilizando não somente a avaliação clínica, realizada na quase totalidade dos estudos sobre a doença, como também a propedêutica armada através da

ecocardiografia, a ultra-sonografia e/ou a tomografia computadorizada de crânio, o potencial evocado auditivo e o exame do fundo de olho.

# 2. Objetivos

- Avaliar a transmissão vertical da rubéola e o risco de malformação fetal no primeiro trimestre da gestação.
- Correlacionar a idade gestacional do quadro clínico materno com o tipo e o número de defeitos nos recém-nascidos.
- 3. Avaliar a sobrevida entre os fetos infectados.
- Observar as alterações ultra-sonográficas, ecocardiográficas e
   Dopplervelocimétricas associadas à infecção fetal.
- 5. Estabelecer o padrão de crescimento fetal nos fetos infectados.
- Descrever as alterações associadas à infecção fetal encontradas na propedêutica invasiva pré-natal.
- 7. Avaliar os aspectos placentários associados à infecção.
- Comparar a idade gestacional do parto e o peso do recém-nascido entre os infectados e n\u00e3o infectados.
- 9. Avaliar o tipo de acometimento neonatal nos casos infectados.
- 10. Avaliar o significado do encontro de IgM positiva para rubéola na gestação, na ausência de quadro clinico materno.

#### 3. Casuística e métodos

Estudo retrospectivo dos casos atendidos pelo Grupo de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) com suspeita de infecção materna pelo vírus da rubéola no primeiro trimestre da gestação, desde junho de 1992 até junho de 1998.. Os casos foram registrados e armazenados de forma prospectiva, obedecendo a um protocolo de condutas de assistência da Clínica Obstétrica (Esquema 1), estabelecido em 1992 (PEDREIRA, 1993).

#### 3.1. Protocolo de assistência

A sorologia para rubéola é realizada como rotina em todas as pacientes que iniciam pré-natal em nosso serviço. Quando encontramos IgG positiva e IgM negativa, a paciente segue a rotina pré-natal normal.

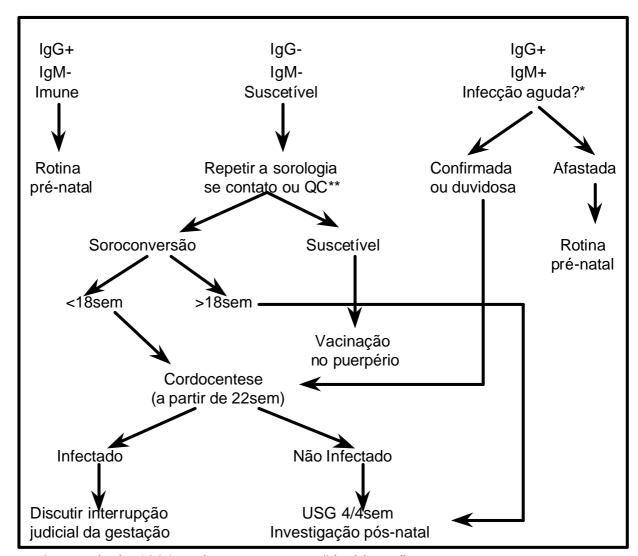
Quando IgM e IgG são negativas, a pacientes deve ser encaminhada rotineiramente para vacinação após o parto e, caso haja contato com indivíduo com rubéola ou a gestante apresente QC sugestivo, é realizada a repetição da sorologia.

Caso ocorra infecção materna é indicada a propedêutica fetal invasiva, se ela ocorreu entre 11 dias antes da concepção e a 18<sup>a</sup> semana. Caso contrário, é feita somente uma avaliação ultra-sonográfica a cada 4 semanas durante a gestação e a investigação da infecção congênita é realizada após o nascimento.

A propedêutica fetal invasiva é realizada a partir da 22ª semana de gestação, somente após o consentimento informado. Ela se baseia na cordocentese e na coleta simultânea de líquido amniótico para diagnóstico da infecção fetal. Se a paciente optar por não se submeter à propedêutica invasiva, realizamos somente o seguimento ultra-sonográfico.

Esquema 1. Protocolo de conduta sobre a rubéola durante a gestação, na Clínica Obstétrica do HCFMUSP (PEDREIRA, 1993).

Sorologia para rubéola para todas as pacientes no início do pré-natal.



<sup>\*</sup> a partir de 1994, todos estes casos "duvidosos" passaram a ter somente um seguimento ultra-sonográfico

Caso se confirme a infecção fetal e os pais manifestem o desejo de interrupção da gestação é realizada uma avaliação psicológica do casal e emitido um laudo médico sobre o prognóstico fetal. Este laudo é

<sup>\*\*</sup>QC = quadro clínico sugestivo

encaminhado ao poder judiciário pelos pais que solicitam o procedimento, sendo que ele só é realizado em nosso serviço após o alvará judicial.

Quando a sorologia de triagem revela IgG e IgM positivas, é realizada uma anamnese detalhada à procura de um QC sugestivo da infecção e/ou de um possível contato com pessoa infectada. Buscamos ainda a sorologia de um pré-natal anterior que demonstre a presença ou ausência de imunidade prévia. Caso a análise destes parâmetros não nos permita confirmar ou afastar a infecção materna, numa primeira fase indicávamos a propedêutica fetal invasiva. No entanto, a partir de 1994, uma análise preliminar destes dados demonstrou a ausência de infecção fetal em 9 casos avaliados (PEDREIRA et al., 1994), não incluídos no presente estudo. Desde então, devido ao risco de perda fetal associado à propedêutica fetal invasiva, optamos pela realização de um acompanhamento ultra-sonográfico mensal que, somente em caso de alteração, vai indicar a propedêutica fetal invasiva.

#### 3.2. Critérios de inclusão

- Pacientes que apresentaram quadro clínico sugestivo de rubéola durante a gestação ou no período periconcepcional.
- Pacientes que iniciaram o pré-natal e, na sorologia colhida de rotina, apresentaram IgM positiva para rubéola.

#### 3.3. Critérios de exclusão

 Pacientes com quadro clínico suspeito em que não houve a confirmação sorológica.

- 2) Pacientes que iniciaram pré-natal com IgM positiva colhida em outro serviço, porém não houve a confirmação deste achado na sorologia realizada em nosso laboratório ou em laboratório de referência.
- Pacientes que iniciaram pré-natal com IgM positiva que referiam contato com pessoa infectada.
- Pacientes cujo parto n\u00e3o ocorreu em nosso hospital, exceto nos casos submetidos \u00e0 proped\u00e9utica fetal invasiva.
- Não realização de sorologia do recém-nascido após o parto, em caso de recém-nascido vivo.

# 3.4. Caracterização dos grupos

As gestantes foram distribuídas em dois grupos, de acordo com o motivo de encaminhamento:

**GRUPO 1**. Gestantes que apresentaram quadro clínico, acompanhado de comprovação sorológica de infecção pelo vírus da rubéola no primeiro trimestre.

**GRUPO 2**. Gestantes que apresentaram somente suspeita sorológica, IgM positiva colhida na rotina pré-natal, na ausência de quadro clínico sugestivo da doença ou contato com indivíduo infectado.

# 3.5. Idade gestacional

A idade gestacional do quadro clínico materno, no grupo 1, e da primeira sorologia com IgM positiva, no Grupo 2, foi calculada segundo os critérios para o cálculo da idade gestacional definitiva após o nascimento (Vide abaixo "Avaliação pós-natal"). Nos casos que resultaram em óbito fetal, ITG ou neomorto, a IG foi calculada pela DUM, que só foi corrigida pelo US quando havia uma diferença superior a 7 dias em relação ao exame realizado até 20 semanas.

#### 3.6. Quadro clínico materno

No grupo 1, como quadro clínico materno sugestivo de infecção pelo vírus da rubéola consideramos a presença de febre, linfadenomegalia e/ou exantema. A confirmação sorológica baseou-se na soroconversão (viragem sorológica) ou na presença de IgM positiva após o quadro clínico materno.

#### 3.7. Metodologia laboratorial

A metodologia laboratorial utilizada na realização da sorologia materna, em ambos os grupos, foi o ELISA para pesquisa qualitativa ou quantitativa de IgM e IgG.

No grupo 2, todos os casos de IgM positiva no soro materno foram analisados ou confirmados pelo Laboratório Central do HCFMUSP.

A sorologia no sangue fetal e pós-natal também foi realizada através do ELISA, qualitativo ou quantitativo.

### 3.8. Diagnóstico invasivo

A cordocentese foi indicada acima de 22 semanas e realizada somente após consentimento informado da gestante. No aconselhamento sobre os risco de perda fetal relacionada ao procedimento, informamos à paciente que ele é, no mínimo, de 1%. Foram solicitados no sangue fetal: teste Kleihauer-Betke (avaliação pureza da amostra), hemograma completo, sorologia para rubéola, IgM total e isolamento ou PCR para identificação do vírus da rubéola. A punção foi preferencialmente realizada na inserção placentária do cordão, sem a utilização de guias de punção.

# 3.9. Alterações ultra-sonográficas

A ultra-sonografia morfológica detalhada, buscando a presença de malformações fetais, foi realizada por via transabdominal. Todos os casos foram avaliados pelo menos uma vez, por um entre três ultra-sonografistas do grupo de Medicina Fetal (com experiência no diagnóstico de malformações), utilizando-se transdutor curvelinear de 3,5MHz (Toshiba SAL-77L® e Ultramark-9®).

A medida da espessura placentária foi realizada medindo-se a distância entre as placas basal e corial da placenta, em corte transversal ou longitudinal, no sentido ântero-posterior, perpendicular ao eixo do transdutor, na região da inserção placentária do cordão ou na região onde a espessura fosse a mais homogênea da massa placentária. Utilizamos como critério de normalidade na análise desta medida os valores situados entre o percentil 5 e 95, para cada idade gestacional, segundo REIS et al. (1998).

## 3.10. Ecocardiografia fetal

A ecocardiografia fetal foi realizada por ecocardiografista pediátrico, especializado na avaliação do coração fetal, avaliando-se os fluxos através das valvas (mitral, tricúspide, pulmonar e aórtica), a posição de quatro câmaras, os eixos maior e menor, avaliando ambas as vias de saída dos ventrículos cardíacos.

A ecocardiografia neonatal foi realizada pelo setor de radiologia do HCFMUSP e a ecocardiografia de seguimento foi realizada pelo mesmo profissional que realizou a ecocardiografia pré-natal.

#### 3.11. Crescimento Fetal

O crescimento fetal foi avaliado através da ultra-sonografia utilizandose o peso inferior ao 10° percentil, acima de 31 semanas de gestação, como critério para diagnóstico de crescimento intra-uterino retardado, segundo a curva de RAMOS (1983). Abaixo desta idade gestacional, utilizamos a curva de Guihard-Costa & Larroche (1995), pela sua sobreposição aproximada aos valores da curva de Ramos.

O diagnóstico da microcefalia se baseou numa relação CC/CA ou CC/F, dois desvios padrões abaixo da média para a idade gestacional.

Classificamos o CIUR como simétrico, quando o crescimento de todos os parâmetros: CC, CA e F foi igualmente afetado, nesta situação a relação CC/CA se manteve. O CIUR foi classificado como assimétrico quando existiu

uma queda mais acentuada do crescimento abdominal, nestas casos a relação CC/CA aumentou.

# 3.12. Alterações da Dopplervelocimetria

A Dopplervelocimetria da artéria uterina, umbilical e cerebral média foi realizada em aparelho Ultramark-9®, com auxílio de Doppler colorido, utilizando onda pulsátil. Para sua análise utilizamos os índices de sístole sobre diástole (relação A/B), na avaliação da uterina e da umbilical e o índice de pulsatilidade (PI), para análise da cerebral média (centralização). Os parâmetros de normalidade foram, para a artéria uterina, a relação A/B inferior a 2,6 (acima de 26 semanas), para a artéria umbilical os parâmetros estabelecidos por AMIN JUNIOR (1990) e para a cerebral média, os estabelecidos por ARDUINI & RIZZO (1990), que variam de acordo com a idade gestacional.

## 3.13. Aspectos anatomo-patológicos

As placentas e fetos, em caso de óbito fetal ou neonatal, foram avaliadas após fixadas em formol e coradas pela técnica de hematoxilina-eosina. Estas lâminas foram posteriormente reavaliadas pelo mesmo patologista sem o conhecimento da presença ou ausência de infecção fetal.

A análise microscópica buscou a presença de alterações inflamatórias e estruturais. Foram consideradas alterações associadas a infecção pelo vírus da rubéola: a vasculite, a vilosite e as inclusões virais (BITTENCOURT, 1995).

Foram consideradas alterações inflamatórias: o infiltrado mononuclear, a corioamnionite, a vilosite e a vasculite.

A imaturidade vilosa só foi considerada como achado anormal se IG fosse superior a 37 semanas. A presença de patologia materna que pudesse justificar as alterações encontradas, foi levada em conta na avaliação dos dados.

Foram considerados achados inespecíficos, todas as demais alterações encontradas na placenta, excetuando-se as anteriormente citadas.

O peso da placenta foi medido imediatamente após o parto, após coleta de sangue de cordão para exames neonatais, retirando-se os coágulos, ainda sem adição de formol.

#### 3.14. Avaliação pós-natal

A avaliação pós-natal foi realizada através: do exame físico e classificação do recém-nascido (quanto ao peso e idade gestacional), além da sorologia para rubéola, colhida no sangue de cordão ou do recémnascido. Como exames complementares foram solicitados: ultra-sonografia ou tomografia de crânio, fundo de olho, potencial evocado auditivo e ecocardiografia pós-natal.

A classificação do recém-nascido levou em conta a idade gestacional definitiva, que associa a IG calculada, pela DUM (regra Naegle), pelo ultrasom precoce (até 20 semanas) e pelo Dubowitz (Dubowitz et al., 1970). Os métodos são usados em seqüência, toda vez que a diferença entre o método

anterior diferir do subsequente, em mais de duas semanas. Foram considerados de termo aqueles RN com idade gestacional superior a 37 semanas e inferior a 42 semanas; e quando inferior a esta, como pré-termo (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 1961).

A classificação em relação ao peso, levou em conta os parâmetros de RAMOS (1983) e foram considerados PIG os recém-nascidos com peso inferior ao 10º percentil, levando em conta o sexo.

A microcefalia foi definida quando a CC estava abaixo do percentil 10 para a IG e, tanto o peso, quanto a estatura, eram considerados normais, segundo a curva de RAMOS (1983).

## 3.15. Infecção congênita

O diagnóstico de infecção congênita foi baseado na propedêutica fetal invasiva e, quando ela não foi realizada, na avaliação pós-natal. Foram considerados infectados os fetos que apresentaram IgM positiva para rubéola no sangue de cordão, após confirmação da pureza da amostra obtida. Foram considerados não infectados aqueles cuja IgM para rubéola foi negativa no soro fetal e não apresentavam nenhuma alteração de hemograma, enzimas hepáticas e IgM total, bem como, PCR ou isolamento viral negativo; já que podem ocorrer falso-negativos da IgM no sangue de cordão (DAFFOS et al., 1984).

## 3.16. Avaliação pós-natal

Na avaliação pós-natal, foram considerados não infectados todos os recém-nascidos cuja IgG tornou-se negativa nos primeiros doze meses de idade, bem como, aqueles classificados com AIG, com exame físico normal e IgM negativa ao nascimento, em que o USG de crânio, fundo de olho, potencial evocado auditivo e ecocardiografia pós-natal foram todos normais.

Os recém-nascidos que não preencheram os critérios acima foram considerados como **provavelmente** não infectados quando foram classificados como AIG, a IgM era negativa ao nascimento e não haviam sinais clínicos sugestivos da infecção.

Foram considerados infectados, os casos com IgM positiva ao nascimento e que apresentavam pelo menos uma alteração dos exames complementares, bem como, aqueles com IgM negativa, porém que apresentavam alterações clínicas sugestivas da infecção (PIG, hepatoesplenomegalia, petéquias) e pelo menos um dos exames complementares alterados.

### 3.17. Malformação congênita e dano fetal

A malformação foi definida como alteração anatômica e o dano fetal como alteração funcional. Os defeitos referem-se aos danos somados às malformações, conforme nomenclatura utilizada por MILLER, 1982

### 3.18. Análise estatística

Para analisar a idade gestacional do quadro clínico materno em relação à probabilidade de transmissão ajustamos um modelo de regressão

logística. A associação entre as varíaveis classificatórias foi avaliada com o teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. A distribuição das varíáveis contínuas foram comparadas com o teste da soma de postos de Wilcoxon.

### 4. Resultados

Foram analisadas 94 pacientes, com suspeita clínica e/ou laboratorial da infecção pelo vírus da rubéola, atendidas pelo grupo de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica entre junho de 1992 e junho de 1998. Aplicando-se os critérios de exclusão restaram 35 pacientes que foram divididas em dois grupos.

No grupo 1 foram avaliadas 15 gestantes que apresentaram quadro clínico de infecção pelo vírus da rubéola entre -1 a 14 semanas de gestação (média  $7.6 \pm 4.3$ ).

No grupo 2 foram avaliadas 20 gestantes cuja idade gestacional do primeiro exame suspeito (IgM positiva) variou de 6 a 33 semanas (média  $18,5~\text{sem}\pm7,9$ ).

### 4.1. Paridade e idade

A idade materna média entre os grupos foi de 25,6 anos. O número de gestações e a paridade média foi, respectivamente 2,1  $\pm$  1,4 e 0,8  $\pm$  1,2. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p > 0,05) (Tabela 2).

No grupo 1 (gestantes com quadro clínico e comprovação sorológica da infecção), 46,7% (7/15) eram primigestas e no grupo 2, (gestantes com IgM positiva sem quadro clínico) 45% (9/20) estavam na primeira gestação.

Tabela 2. Distribuição da idade e paridade entre os grupos 1 e 2.

Grupo	Grupo 1	Grupo 2	1 + 2	1 X 2
	(n=15)	(n=20)	(n=35)	
	Média ± D.P.	Média ± D.P.	Média ± D.P.	Р
Idade	$25,5 \pm 5,1$	$25.7 \pm 6.4$	$25,6 \pm 5,8$	NS
Gesta	$2,1 \pm 1,4$	$2.2 \pm 1.4$	$2,1 \pm 1,4$	NS
Para	$0.9 \pm 1.1$	$0.8 \pm 1.3$	$0.8 \pm 1.2$	NS

NS: não significativo

### 4.2. GRUPO 1

# 4.2.1. Quadro clínico e sorologia materna

No grupo 1 a confirmação sorológica baseou-se na soroconversão em 6 casos e na presença de IgM positiva nos demais 9 casos Neste último grupo a infecção congênita foi confirmada em 5 fetos. A IgM positiva foi encontrada desde 0 a 22 semanas após o QC (média  $5.29 \pm 5.92$ ).

### 4.2.2. Transmissão vertical e defeitos

Na análise da transmissão vertical não incluímos o caso 12, pois a infecção materna ocorreu uma semana antes da DUM. Como, nesta idade gestacional, a transmissão é muito pouco provável, isto nos levaria a subestimar os riscos.

Dentre os 14 casos avaliados a infecção se transmitiu para 9 fetos (64,3%). A tabela 3 mostra os riscos de transmissão em cada idade gestacional, onde através de uma análise cumulativa, procuramos estabelecer um risco para cada idade. Utilizando um modelo regressão logística, embora as diferenças probabilísticas em cada idade gestacional não tenham atingido significância estatística (p=0,1275), pudemos observar uma redução dos riscos com o aumento da idade gestacional, conforme demonstra o Gráfico 2.

Tabela 3. Transmissão vertical da rubéola congênita de acordo com a idade gestacional em que a mãe adquiriu a infecção.

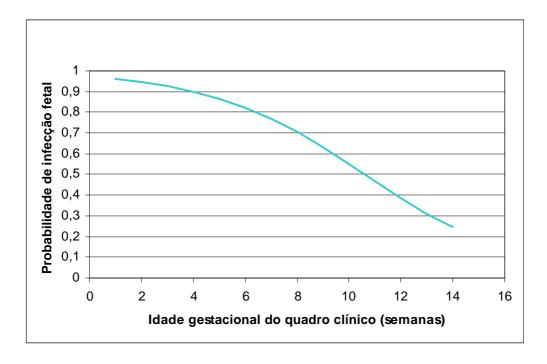
N	Caso	IGQC	INFECTADO	I/T (n)	I/T Cumulativo
1	3	2	Sim	2/2	2/2 (100,0%)
2	6	2	Sim		
3	13	5	Sim	1/1	3/3 (100,0%)
4	1	6	Sim	2/3	5/6 (83,3%)
5	4	6	Não		
6	5	6	Sim		
7	9	9	Sim	1/1	6/7 (85,7%)
8	14	10	Não	1/3	7/10 (70,0%)
9	7	10	Sim		
10	15	10	Não		
11	10	11	Sim	1/1	8/11 (72,7%)
12	8	12	Não	1/2	9/13 (69,2%)
13	2	12	Sim		
14	11	14	Não	0/1	9/14(64,3%)

I; Infectado

T: número total de casos

IGQC: idade gestacional do quadro clínico materno

Gráfico 2. Queda do risco de transmissão vertical com o aumento da idade gestacional em que a mãe adquire a infecção.



## **4.2.3. DEFEITOS**

Dentre os 9 casos onde a infecção se transmitiu, ocorreram apenas 6 nascidos-vivos, cujos defeitos encontram-se discriminados na Tabela 4.

Tabela 4. Tipo de defeito encontrado entre os nascidos-vivos de acordo com a idade gestacional do quadro clínico materno, separando-se os danos e as malformações.

N	CASO	IGQC	Tipo de dano	Tipo de MF
1	3	2	Disacusia + PCA	Catarata
2	1	6	Disacusia + PCA	Catarata + hidrocefalia + EP + esp. VA
3	5	6	Disacusia	Esp. VP
4	9	9	Disacusia + Crânio	-
5	7	10	Disacusia	-
6	10	11	Disacusia + Retinopatia	-

IGQC: idade gestacional do quadro clínico materno

MF: malformação

PCA: persistência do canal arterial EP: estenose de valva pulmonar

Esp.: espessamento VA: valva aórtica VP: valva pulmonar

Retinopatia: tipo "sal e pimenta"

Crânio: Ultra-som sugestivo infecção congênita e Tomografia sugestiva de alteração

anóxico-isquêmica

Todos os nascidos-vivos infectados apresentaram algum defeito, conforme demonstra a Tabela 5. Comparando os infectados e os não infectados, quanto à presença de defeitos, pudemos demonstrar uma diferença estatisticamente significativa (p 0,031) entre os grupos.

Tabela 5. Risco de defeito associado à infecção congênita, de acordo com a idade gestacional do quadro clínico materno, entre os nascidos-vivos.

IGQC	IM (n)	IF (n)	Risco	Nascidos-	Defeito	Risco	Risco total
(sem)			infecção	vivos* (n)	(n)	defeito	
2 – 10	10	7	70,0%	5	5	5/5 (100%)	70,0%
11 – 12	3	2	33,3%	1	1	1/1 (100%)	33,3%
13 – 14	1	0	-	0	0	0/0	-
Total	14	9	64,3%	6	6	6/6 (100%)	64,3%

IG: idade gestacional do quadro clínico materno

IM: infecção materna IF: infecção fetal

Risco de infecção: infectados/total

\*Nascidos-vivos infectados

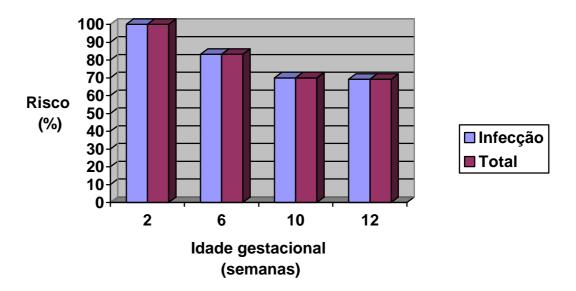
Defeito: presença de algum defeito ou malformação

Risco de defeito: defeito/infectados

Risco total: risco de infecção X risco defeito

Como o risco de defeito foi de 100% em qualquer idade gestacional do quadro clínico materno, o risco total de defeito foi igual ao risco de infecção, conforme podemos observar no Gráfico 3.

Gráfico 3. Infecção fetal e defeitos de acordo com a idade gestacional do quadro clínico materno.



O número e o tipo de defeito também variaram com a idade gestacional do quadro clínico materno, conforme mostra a Tabela 6.

Tabela 6. Número e tipo de defeitos entre os nascidos-vivos, de acordo com a idade gestacional do quadro clínico materno

CASO	IGQC	Defeitos (n)	Dano (n)	MF (n)
3	2	3	2	1
5	6	2	1	1
1	6	6	2	4
9	9	2	2	0
7	10	1	1	0
10	11	2	2	0
Total 6 casos	Média 7,3 ± 3,3	Média 2,7 ± 1,8	Média 1,7 ± 0,5	Média 1,0 ±1,5

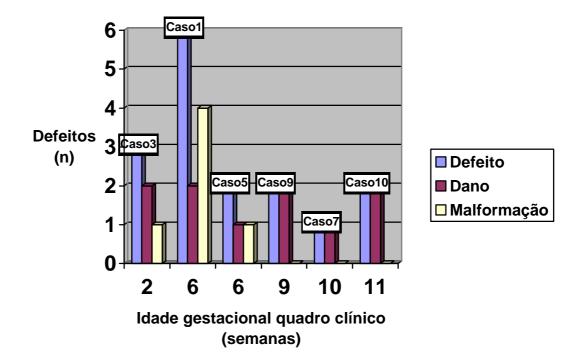
IGQC: idade gestacional do quadro clínico materno

Defeitos: Dano + MF MF: malformação

# 4.2.4. Idade Gestacional do quadro clínico e defeitos

Quanto menor foi a idade gestacional, maior foi o número de defeitos encontrados. Até 9 semanas foram detectados, em média 3,25 (13/4) defeitos por paciente. Porém mesmo em IG precoce, ou numa mesma IG, (exemplos caso 5 e 1) o número de defeitos pode ser pequeno e bastante diferente, como podemos observar comparando os Casos 2 e 6 (Gráfico 4).

**Gráfico 4**. Número e tipo de defeitos presentes em cada um dos recémnascidos infectados, de acordo com a idade gestacional do quadro clínico materno.



### 4.2.5. Malformação

A malformação ocorreu em 3 entre 4 fetos infectados e ela só ocorreu quando a idade gestacional do quadro clínico materno foi inferior a 7

semanas (Tabela 7). As malformações encontradas foram: catarata (2), estenose da valva pulmonar (1), espessamento da valva pulmonar (1), espessamento da valva aórtica (1), e hidrocefalia (1).

Tabela 7. Frequência de malformação associada à infecção fetal de acordo com a idade gestacional do quadro clínico materno.

IGQC	Infecção (n)	Nascidos-vivos**	Óbito neonatal***	MF	Risco MF
2 – 6s	5	3/4*	1/4*	3/4*	3/4* (75,0%)
7 – 10s	2	2	0	0	0/2
11 – 14s	2	1	1	0	0/2
Total	9	6/8*	2/8*	3/8*	3/8* (37,5%)

<sup>\*</sup> um caso excluído por interrupção intencional da gestação

IGQC: idade gestacional do quadro clínico materno

MF: presença de malformação

### 4.2.6. Sobrevida entre os infectados

Dentre os 9 fetos infectados ocorreram 6 nascidos-vivos, sendo que um deles foi a óbito após dois meses de vida, e cinco estavam vivos num seguimento médio de  $35,2\pm9,4$  meses, após a alta do berçário (Tabela 8). Dentre os casos infectados, a sobrevida (excluindo o caso de ITG) foi de 62,5% (5/8).

<sup>\*\*</sup> infectados

<sup>\*\*\*</sup> com necropsia

Tabela 8. A evolução da gestação de acordo com a idade gestacional do quadro clínico materno e tempo de seguimento após o nascimento, nos casos infectados

N	CASO	IGQC	MF (n)	Defeitos (n)	Segui	Evolução
1	3	2	1	3	3a1m	Vivo
2	6	2	0	-	-	Óbito fetal
3	13	5	-	-	-	ITG
4	1	6	4	6	2m	Óbito 2meses
5	5	6	1	2	4a	Vivo
6	9	9	0	2	2a3m	Vivo
7	7	10	0	1	3a3m	Vivo
8	10	11	0	2	2a1m	Vivo
9	2	12	0	-	-	Óbito neonatal

IGQC: idade gestacional do quadro clínico materno

ITG: interrupção intencional da gestação

MF: malformação

Segui: intervalo de seguimento

## 4.2.7. Ultra-sonografia

Dentre os 15 casos analisados, a IG média da primeira USG foi de 17,1  $\pm$  5,7 semanas. A datação foi baseada na DUM em 13 casos e na primeira USG, com 21 e 22 semanas, nos casos restantes, e confirmado pelo Capurro ao nascimento (Tabela 9).

As alterações ultra-sonográficas encontradas nos fetos infectados foram: crescimento intra-uterino retardado, oligoâmnio, hematoma retroplacentário (1), lagos placentários (1), presença de calcificações intra-hepáticas e intra-abdominais (1), dilatação dos ventrículos cerebrais (1) e fossa posterior aumentada (1).

Tabela 9. Idade gestacional da primeira ultra-sonografia, datação e achados ultra-sonográficos alterados, no grupo 1.

N	CASO	INFECTADO	Data	IG1US	ALTUS
1	13	Sim	DUM	10	Lagos placentários + hipereco fígado/intestino
2	1	Sim	DUM	21	Hidrocefalia
3	3	Sim	DUM	8	Não
4	7	Sim	DUM	22	Não
5	6	Sim	US+AP	19	Hematoma retroplacentário
6	10	Sim	DUM	26	Não
7	9	Sim	DUM	19	Fossa posterior aumentada
8	2	Sim	DUM	16	Não
9	5	Sim	US	21	Não
10	11	Não	DUM	14	Não
11	12	Não	DUM	9	Não
12	14	Não	DUM	12	Placentomegalia com 29s
13	8	Não	DUM	20	Não
14	4	Não	DUM	25	Placentomegalia com 25s
15	15	Não	DUM	15	Não

Hipereco: hiperecogenicidade DUM: data da última menstruação

US: ultrassonografia AP: anátomo-patológico

Data: datação

IG1US: idade gestacional do primeiro ultra-som

# 4.2.8. Alterações ultra-sonográficas e achados pós-natais

Houve uma boa correlação entre as alterações pré e pós natais, dentre as malformações passíveis de diagnóstico pré-natal apenas a catarata não foi diagnosticada (Tabela 10) (Figura 1).

(A)

(B)

Figura 1. (A) Catarata encontrada num dos recém-nascidos infectados (Caso 3). (B) O mesmo recém-nascido aos 3 anos, apresenta grave retardo de desenvolvimento neuropsicomotor (ainda não senta).

Tabela 10. Correlação as alterações ultra-sonográficas e os defeitos encontrados após o nascimento, entre os infectados e não infectados.

N	С	I	Alterações USG	DEFEITOS
1	13	Sim	LP + hiper fígado/intestino	-
2	1	Sim	Hidrocefalia	Disacusia + PCA + EP + EspVA + Hidro +catarata
3	3	Sim	Não	Disacusia + PCA + catarara
4	7	Sim	Não	Disacusia
5	6	Sim	Hematoma retroplacentário	-
6	10	Sim	Não	Disacusia + Retinopatia
7	9	Sim	Fossa posterior aumentada	Disacusia + Crâneo
8	2	Sim	Não	-
9	5	Sim	Não	Disacusia + EspVP
10	11	Não	Não	Normal
11	12	Não	Não	Normal
12	14	Não	Placentomegalia com 29s	Normal
13	8	Não	Não	Normal
14	4	Não	Placentomegalia com 25s	Normal
15	15	Não	Não	Normal

N: número de casos C: número do caso

I: Infectado

Hiper: hiperecogenicidade LP: lagos placentários Hidro: hidrocefalia

EspVA: espessamento valva aórtica EspVP: espessamento valva pulmonar

Na avaliação ultra-sonográfica pudemos observar algumas alterações transitórias oligoâmnio, aumento da espessura placentária e insuficiência tricúspide.

Dentre os infectados, o CIUR ocorreu em 8/9 e foi diagnosticado em media com  $25,1\pm3,7$  semanas (variação de 21 a 31 semanas). Nenhum dos fetos sem infecção apresentou CIUR e a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa (p=0,003).

### 4.2.9. Padrão de crescimento fetal

O CIUR foi simétrico em todos os casos, no entanto observamos dois padrões distintos de crescimento fetal. Num deles o crescimento se mantém, o feto é pequeno, mas continua crescendo (Figura 2). No outro, ocorre uma redução ou parada do crescimento fetal (Figura 3), o feto é pequeno e pára de crescer.

Figura 2. Gráfico mostrando o crescimento intra-uterino retardado simétrico, em que o crescimento fetal se mantém.

Figura 3. Gráfico mostrando o crescimento intra-uterino retardado simétrico, em que o crescimento fetal pára.

A redução/parada do crescimento ocorreu em 3 dos 9 casos (33,3%) e ele se manteve nos demais. Nos casos em que houve redução/parada do crescimento, o óbito perinatal ocorreu em 2/3, enquanto no outro grupo o óbito ocorreu em 1/5 (1 caso ITG). Oligoâmnio ocorreu em 3/9 fetos infectados e nenhum não infectado (Tabela 11).

Tabela 11. Padrão de crescimento fetal, idade gestacional do início do crescimento intra-uterino retardado e volume de líquido amniótico, relacionado à evolução, ao peso e idade gestacional do parto, no grupo 1.

Ν	CASO		IGQC	PCF	IGCIUR	LA	Evolução	PRN	IGP
1	13	Sim	5	-	23	Normal	ITG	-	-
2	1	Sim	6	Parou	21	Normal	Óbito 2m	2030	40
3	3	Sim	2	Continua/Para	23	Oligo*/ Normal	Vivo	1350	36
4	7	Sim	10	Continua	22	Oligo (ILA=6,2)	Vivo	1470	35
5	6	Sim	2	Parou	25	Oligo	Óbito fetal	450	27
6	10	Sim	11	Continua	26	Oligo (ILA=2,3)	Vivo	1500	39
7	9	Sim	9	Continua	31	Normal	Vivo	2390	38
8	2	Sim	12	Continua	-	Normal	Óbito neonatal	185	22
9	5	Sim	6	Continua	30	Diminuído	Vivo	1550	34
10	11	Não	14	Normal	-	Normal	Vivo	3510	40
11	12	Não	-1	Normal	-	Normal	Vivo	2970	40
12	14	Não	10	Normal	-	Normal	Vivo	3170	39
13	8	Não	12	Normal	-	Normal	Vivo	3800	39
14	4	Não	6	Normal	-	Normal	Vivo	3720	39
15	15	Não	10	Normal	-	Normal	Vivo	3480	39

<sup>\*</sup> oligoâmnio transitório com 24 semanas

I: infectado

QC: idade gestacional do quadro clínico materno

PCF: padrão de crescimento fetal

IGCIUR: idade gestacional de início do crescimento intra-uterino retardado

LA: quantidade de líquido amniótico

### 4.2.10. Espessura da placenta

A espessura da placenta ao ultra-som foi medida em 13 casos e foi levada em consideração nesta análise, a última medida realizada antes do parto. A espessura média encontrada foi de  $31,5\pm7,0$  mm, numa idade gestacional média de  $30,4\pm6,4$  sem. Correlacionando da idade gestacional com a medida da espessura, encontramos em 4 casos uma espessura alterada.

<sup>\*\*</sup> realizado somente na artéria umbilical

Em três casos, a medida foi inferior ao percentil 5, dois infectados e um não infectado, e em um caso ela foi superior ao percentil 95, sendo que o feto estava infectado (Tabela 12).

Nos infectados, o peso médio da placenta após o parto foi 372,9  $\pm$  197,1g e nos não infectados, 570  $\pm$  184g. Esta diferença foi estatisticamente significativa entre os grupos (p < 0,05).

Tabela 12: Medida da espessura da placenta de acordo com a idade gestacional, peso da placenta ao nascimento e idade gestacional do parto.

N	CASO	_	IGEP	EP (mm)	Р	PPLA	IGP
1	13	Sim	23	34	<95	-	-
2	1	Sim	-	•	1	560	40
3	3	Sim	-	•	1	340	36
4	7	Sim	35	23	<b>&lt;</b> 5	200	35
5	6	Sim	19	30	<95	130	27
6	10	Sim	34	24	<5	240	39
7	9	Sim	31	29	<95	490	38
8	2	Sim	20	28	<95		22
9	5	Sim	29	50	>95	650	34
10	11	Não	37	37	<95	610	40
11	12	Não	40	34	<95	400	40
12	14	Não	33	32	<95	470	39
13	8	Não	29	31	<95		39
14	4	Não	30	33	<95	870	39
15	15	Não	35	24	<5	500	39

N: número de casos

I: infectado

IGP: idade gestacional da medida da placenta

EP: espessura da placenta

P: percentil

IGP: idade gestacional do parto PPLA: peso da placenta no parto PRN: peso do recém-nascido

# 4.2.11. Ecocardiografia fetal

A ecocardiografia fetal foi realizada em 13 casos e se mostrou alterada em 2 (16,7%) deles. A ecocardiografia neonatal foi realizada em 11 entre os doze nascidos-vivos. Comparando os achados pré e neonatais, excluindo-se as alterações que não são passíveis de diagnóstico pré-natal (PCA e CIA tipo persistência FO), a ecocardiografia fetal detectou 2 das 4 alterações encontradas após o nascimento (Tabela 13).

Tabela 13. Correlação entre os achados ecocardiográficos pré-natais, neonatais e no seguimento, no grupo 1.

N	С	I	ECOPRE	ECOPOS	ECOSEGUIMENTO
1	13	Sim	-	-	-
2	1	Sim	IT 25s + EP 30s	PCA + CIA fo* + EP + Esp. VA	-
3	3	Sim	Normal	PCA	Normal 3a (sem PCA)
4	7	Sim	Normal	Normal	-
5	6	Sim	Normal	-	-
6	10	Sim	Normal	Normal	-
7	9	Sim	IT 27s + ITgrave 35s	Normal. IT fisiológica	Normal 2a (IT fisiológica)
8	2	Sim	-	-	-
9	5	Sim	Normal	Esp. VP + CIA fo*	Normal 4a (sem Esp. VP)
10	11	Não	Normal	CIA fo*	-
11	12	Não	Normal	Normal	-
12	14	Não	Normal	Normal	-
13	8	Não	Normal	-	-
14	4	Não	Normal	Normal	-
15	15	Não	Normal	Normal	-

N: número de casos C: número do caso

I: infectado

Esp.: espessamento VA: valva aórtica VP: valva pulmonar fo\*: tipo forame oval A nível pré-natal, a insuficiência tricúspide (Figura 4) e a estenose pulmonar tiveram um caráter de piora evolutiva de acordo com a idade gestacional.

No entanto, na ecocardiografia de seguimento algumas alterações detectadas a nível neonatal, como a PCA (Caso 3) e o espessamento da valva pulmonar (Caso 5), não se encontravam mais presentes e a insuficiência tricúspide (Caso 9) havia melhorado (Figura 5).

(A)

(B)

Figura 4. (A) Insuficiência tricúspide detectada a nível pré-natal com 35 semanas de gestação (Caso 9). Notar o refluxo importante para o átrio direito, demonstrado pela cor azul no Doppler Colorido. (B) Notar a assimetria importante no corte de quatro câmaras, devido ao aumento das câmaras direitas.

(A)

(B)

Figura 5. (A) Com 3 anos de idade, o mesmo feto da Figura 4, não apresenta mais assimetria das quatro câmaras (no detalhe) e o refluxo mínimo, é considerado fisiológico. (B) Detalhe desta criança aos 3 anos de idade.

### 4.2.12. Dopplervelocimetria

Entre 9 infectados, cinco realizaram a Dopplervelocimetria. Dois casos resultaram normais, dois tiveram a umbilical alterada e no caso restante a umbilical se encontrava no limite superior da normalidade (Tabela 14). Dentre eles ocorreu: um óbito fetal, dois prematuros, um oligoâmnio e um com LA diminuído.

Tabela 14. Alterações da Dopplervelocimetria, líquido amniótico e do crescimento fetal nos fetos infectados.

Ν	С	1	PCF	LA	DOPPLER	Evolução
1	13	Sim	-	Normal	-	ITG
2	1	Sim	Parou	Normal	-	Óbito 2m
3	3	Sim	Continua/Para	Oligo*/ Normal	Umbilical normal**	Vivo
4	7	Sim	Continua	Oligo (ILA=6,2)	Umbilical aumentada	Vivo
5	6	Sim	Parou	Oligo	Umbilical diástole zero	Óbito fetal
6	10	Sim	Continua	Oligo (ILA=2,3)	Normal	Vivo
7	9	Sim	Continua	Normal	-	Vivo
8	2	Sim	Continua	Normal	-	Óbito neonatal
9	5	Sim	Continua	Diminuído	Umbilical limite superior**	Vivo

C: caso I: infectado

QC: idade gestacional do quadro clínico materno

PCF: padrão de crescimento fetal

CIUR: idade gestacional de início do crescimento intra-uterino retardado

LA: quantidade de líquido amniótico

# 4.2.13. Propedêutica invasiva

A cordocentese foi realizada em 9 casos no grupo 1. Em um caso, devido a dificuldades técnicas, foi colhido sangue materno e este caso foi excluído da análise, pois a mãe não aceitou se submeter a nova cordocentese. A IG média de realização do procedimento foi de  $24,3\pm2,9$  semanas.

A PCR para identificação do vírus da rubéola foi realizada no LA em 4 casos, sendo positiva nos 3 casos, onde a infecção foi confirmada (3/3). O exame para isolamento do vírus da rubéola foi realizado em 4 casos, resultando negativo em todos eles, mesmo em casos onde a infecção foi comprovada. A PCR e o isolamento foram ambos realizados em apenas um

caso onde a PCR foi positiva e o isolamento foi negativo para o vírus da rubéola, porém foi isolado um herpes vírus (Tabela 15).

Tabela 15. Achados da propedêutica fetal invasiva no grupo 1, comparando os infectados e não infectados.

N	CASO	IGP	I	IgMR	IgMT	Eritro	Pla	Ane	EH	AGENTE	CARIN
1	13	23	Sim	Р	Α	S	N	N	-	PCR + (la). Isola - **	-
2	6	21	Sim	Р	NL	-	-	-	-	-	46XX
3	10	28	Sim	Р	Α	S	S	N	-	PCR + (la e sg)	46XY
4	9	27	Sim	Р	-	S	S	N	Α	PCR + (la e sg)	46XY
5	2	22	Sim	Р	Α	S	N	N	Α	Isolamento -	46XX
6	5	28	Sim	Р	-	S	N	N	Α	Isolamento -	-
7	11	22	Não	*	*	*	*	*	*	*	*
8	8	22	Não	NE	NL	-	-	-	-	PCR - (la)	46XY
9	4	26	Não	NE	NL	N	N	N	-	Isolamento -	46XY

N: número de casos

IGP: idade gestacional do procedimento

I: infectado

- exame não colhido ou sem resultado
- \* colhido sangue materno
- \*\* Isolamento positivo de herpesvírus IgMR: IgM específica para rubéola

IgMT: IgM total Eritro: eritroblastose Pla: plaquetopenia Ane: anemia

EH: enzimas hepáticas

A: aumentada P: positiva NE: negativa N: ausente NL: normal

Carin: cariótipo fetal (la): líquido amniótico

Excluindo-se o Caso 8, que foi o único a não ser submetido a confirmação pós-natal (após o procedimento invasivo, a paciente mudou-se para o Amapá), não encontramos falso-positivo ou falso-negativo da IgM específica para rubéola ou do PCR para identificação viral.

Todos os fetos infectados apresentaram IgM específica para rubéola positiva (6/6), eritroblastose (5/5) e elevação enzimas hepáticas (3/3). A IgM total estava aumentada em 3/4, a plaquetopenia ocorreu em 2/5 e não havia anemia em nenhum caso (0/5)(Tabela 16).

No caso 2, além das alterações sugestivas de rubéola congênita, encontramos sinais de infecção bacteriana (leucocitose e neutrofilia) no sangue fetal

Tabela 16. Casos submetidos à propedêutica fetal invasiva que foram considerados infectados e foram submetidos à confirmação pós-natal.

N	С	I	IgMR	IgMT	Eritro	Pla	Ane	EH	Ndef	Evolução
1	13	Sim	Р	Α	S	N	N	-	-	ITG
2	6	Sim	Р	NL	-	-	-	-	-	Óbito fetal
3	10	Sim	Р	Α	S	S	N	-	2	Vivo
4	9	Sim	Р	-	S	S	N	Α	3	Vivo
5	2	Sim	Р	Α	S	N	N	Α	-	Óbito neonatal
6	5	Sim	Р	-	S	N	N	Α	3	Vivo

C:Caso I: infectado

IgMR: IgM específica para rubéola

IgMT: IgM total Eritro: eritroblastose Pla: plaquetopenia Ane: anemia

EH: enzimas hepáticas

P: positiva NL: normal A: aumentada S: presente N: ausente

Ndef: número de defeitos

## 4.2.14. Anátomo-patológico

No total. 13 placentas foram submetidas ao exame anátomopatológico. As alterações consideradas específicas de infecção foram encontradas em 4 dos 8 casos infectados e em nenhum dos não infectados. Na Figura 6 podemos observar a inclusão viral presente na placenta do Caso 5. As alterações inflamatórias estavam ausentes em 3 dos casos infectados (37,5%). Em 7, dos casos infectados, foi encontrada pelo menos uma das alterações inespecífica. No entanto, elas também foram encontradas em 3 dos 5 casos não infectados (Tabelas 17 e 18).

Tabela 17. Alterações anátomo-patológicas encontradas entre os infectados e não infectados, no grupo 1.

N	С	I	PM	ALTRubéola	NAR	ALTinespecíficas
1	13	Sim	Não	-	-	-
2	1	Sim	Não	N	0	Infartos vilosos+Sfcrônico
3	3	Sim	Não	N	0	Infarto
4	7	Sim	Não	Vilosite	1	Α
5	6	Sim	Não	Inclusões+Vasculite	2	Hematoma+infarto+necrose
6	10	Sim	Não	N	0	IV(39s)+FE+FC
7	9	Sim	Não	Vilosite	1	IV(38s)+FE+Hmédia
8	2	Sim	Não	N	0	Corioamnionite
9	5	Sim	Não	Inclusões+Vilosite+Vasculite	3	Coriamnio+IV(34s)**+IM
10	11	Não	Não	N	0	A
11	12	Não	Não	N	0	IV (40s)+Hmédia
12	14	Não	Sim*	N	0	A
13	8	Não	Não	-	-	-
14	4	Não	Não	N	0	IV(39s)+edema
15	15	Não	Não	N	0	IV (39s)

N: número de pacientes

FE: fibrose estromal FC: focos de calcificação PM: patologia materna IM: infiltrado mononuclear IV: imaturidade vilosa

Hmédia: hipertofia da camada média das artérias

ALTRubéola: alterações da rubéola ALTInespecíficas: alterações inespecíficas NAR: número de alterações da rubéola

A: ausente

<sup>\*</sup> Asma + DHEG

<sup>\*\*</sup> não considerada alteração

Figura 6. Notar a inclusão viral presente na placenta do Caso 5.

Tabela 18. Alterações anátomo-patológicas, relacionadas à idade gestacional do quadro clínico materno e do parto, peso da placenta, encontradas no grupo 1.

N	CASO	I	IGQC	IGP	PPLA	ALTINF
1	13	Sim	5	-	-	-
2	1	Sim	6	40	560	Α
3	3	Sim	2	36	340	Α
4	7	Sim	10	35	200	Vilosite
5	6	Sim	2	27	130	Vasculite
6	10	Sim	11	39	240	Α
7	9	Sim	9	38	490	Vilosite
8	2	Sim	12	22	-	Corioamnio
9	5	Sim	6	34	650	Infiltrado linfomononuclear
10	11	Não	14	40	610	Α
11	12	Não	-1	40	400	Α
12	14	Não	10	39	470	Α
13	8	Não	12	39	-	-
14	4	Não	6	39	870	A
15	15	Não	10	39	500	Α

N: número de pacientes

IGP: idade gestacional do parto

PRN: peso do recém-nascido

PLA: peso da placenta

IGQC: idade gestacional do quadro clínico materno

ALTINF: alterações inflamatórias

A: ausente

## 4.2.15. Evolução da gestação e aspectos neonatais

Após o diagnóstico invasivo, exceto por uma das gestantes que procurou a interrupção intencional da gestação, todas as demais prosseguiram com a gestação. Ocorreu um óbito intra-uterino e um óbito perinatal, dentre os 9 fetos infectados. Entre os não infectados houve 6 nascidos-vivos. A idade gestacional média do parto, nos infectados, foi de  $33.8 \pm 6.3$  semanas e, nos não infectados, foi de  $39.3 \pm 0.5$  semanas. O peso médio ao nascimento, entre os infectados, foi de  $1365.6 \pm 735.4g$  e, entre os não infectados, foi de  $3441.7 \pm 318.8g$  (Tabela 19).

Tabela 19. Detalhes do parto dentre os casos do grupo 1, comparando os infectados e os não infectados.

N	CASO	I	IGP	PRN	TIPO/INDICACAO	M	APGAR	Classificação
1	13	Sim		-	-	-	-	-
2	1	Sim	40	2030	V	N	9/9	RNT PIG
3	3	Sim	36	1350	C/CIUR+centralização	N	7/9	RNPT PIG
4	7	Sim	35	1470	C/CIUR	N	9/9	RNPT PIG
5	6	Sim	27	450				-
6	10	Sim	39	1500	C/SFI	N	9/9	RNT PIG
7	9	Sim	38	2390	C/mecôneo	S	5/9	RNT PIG
8	2	Sim	22	185				-
9	5	Sim	34	1550	V	S	7/9	RNPT PIG
10	11	Não	40	3510	V	N	9/10	RNT AIG
11	12	Não	40	2970	V	N	9/9	RNT AIG
12	14	Não	39	3170	C/CA+DHEG+PD	N	8/9	RNT AIG
13	8	Não	39	3800	С	-	-	RNT AIG
14	4	Não	39	3720	F	N	8/9	RNT AIG
15	15	Não	39	3480	V	N	9/10	RNT AIG

I: infectado

IGP: idade gestacional do parto PRN: peso do recém-nascido

M: mecôneo

SFI: sofrimento fetal intra-parto

CA: cesárea anterior

PD:pós-data

A disacusia e os fetos pequenos para a idade gestacional foram encontrados em todos os nascidos-vivos infectados. Outras repercussões neonatais encontradas foram a catarata, a corioretinite tipo "sal e pimenta", a persistência do canal arterial, a estenose da pulmonar e o espessamento das valvas pulmonar e aórtica, dilatação ventricular cerebral, lesão anóxico-isquêmica do sistema nervoso central e alargamento da cisterna retrocerebelar. A microcefalia não foi encontrada em nenhum caso.

### 4.3. GRUPO 2

# 4.3.1. IgM positiva

Na anamnese detalhada encontramos um caso de vacinação inadvertida durante a gestação.

# 4.3.2. Ultrasonografia

No seguimento ultra-sonográfico realizado a cada 4 semanas em 3 pacientes surgiram sinais sugestivos de comprometimento fetal, a saber: CIUR, hidrocefalia, microcefalia (Figura 7), malformação adenomatóide cística de pulmão e calcificações intra-abdominais.

Figura 7. Gráfico de crescimento fetal mostrando o aparecimento da microcefalia. Notar que o crescimento da CA e fêmur se mantém, enquanto a CC para de crescer. Nesta situação a relação CC/CA diminui.

# 4.3.3. Propedêutica invasiva

As alterações ultra-sonográficas acabaram indicando a cordocentese em 2 casos (Casos 18 e 21), sendo que, o outro procedimento realizado teve como indicação a ansiedade materna (Tabela 21).

Tabela 21. Achados da propedêutica fetal invasiva no grupo 2.

N	CASO	IGP	ı	IgMR	IgMT	Eritro	Pla	Ane	EH	AGENTE	CARIÓTIPO
1	18	36	Não	NE	-	N	N	N	-	-	-
2	19	22	Não	NE	-	N	N	N	NL	-	46XY
3	21	27	Não	NE	NL	S	N*	S	-	-	46XY

IGP: idade gestacional do procedimento

I: infectado

- exame não colhido ou sem resultado

\* plaquetas elevadas

IgMR: IgM específica para rubéola

IgMT: IgM total Eritro: eritroblastose Pla: plaquetopenia Ane: anemia

EH: enzimas hepáticas

A: aumentada P: positiva NE: negativa N: ausente NL: normal

(la): líquido amniótico

# 4.3.4. Evolução da gestação e aspectos neonatais

Encontramos 19 nascidos-vivos e 1 óbito neonatal (Caso 21) onde foi diagnosticada após o parto, pela anatomia patológica, uma infecção pelo vírus de Epstein-Barr (Figura 8). A IG média do parto entre os nascidos-vivos foi  $38.5 \pm 2.2$  sem, o peso médio ao nascimento foi  $2922.4 \pm 540.1g$ . A Ecocardiografia fetal foi realizada em 7 pacientes e resultou normal em 6, e apenas 1 caso apresentou insuficiência tricúspide discreta.

(A)

(B)

(C)

Figura 8. (A) Aspecto da hiperecogenicidade do pulmão direito à ultrasonografia pré-natal. (B) Gráfico mostrando o padrão de crescimento intrauterino retardado. (C) Microscopia ótica do timo fetal onde foi realizada a imunoperoxidase para o vírus de Epstein-Barr.

A sorologia foi colhida em todos os RN após o parto, e nenhum deles apresentou IgM positiva. Todos os exames complementares foram realizados em 6 casos e a negativação da IgG com 5 e 6 meses de vida ocorreu em 2, dentre os 2 em que ela foi pesquisada. A indicação para o acompanhamento da queda da IgG nestes casos ocorreu, em um caso de PIG onde não havia patologia materna que justificasse (Caso 23) e no outro por alteração do primeiro potencial evocado auditivo (Caso 16), que resultou normal após a repetição com 3 meses de idade. Dentre os demais 15 RN, ocorreu apenas um PIG, por patologia materna associada, e todos os

restantes foram classificados como AIG e não apresentavam alterações do exame físico geral.

A ecocardiografia pós-natal foi realizada em 11 pacientes tendo resultado normal em 6. Em 4 pacientes foi encontrada CIA tipo forame oval em 1 em um caso foi confirmado o refluxo tricúspide encontrado na ecocardiografia pré-natal (Tabela 22).

Tabela 22 Detalhes do parto e comparação da ecocardiografia pré e pósnatal no grupo 2.

N	CASO	IGP	RNP	PN	ECOPRE	ECOPOS	POS
1	31	39	3490	-	Normal	CIA tipo fo	Р
2	19	40	3280	-	-	-	Р
3	32	39	3470	-	-	Normal	NI
4	23	40	3630	PIG	Normal	Normal	NI*
5	16	40	3520	-	IT discreta 34s	Refluxo tricúspide	NI*
6	29	39	2640	-	-	Normal	NI
7	26	38	2730	-	Normal	-	Р
8	27	40	3710	-	Normal	CIA tipo fo	NI
9	33	38	3020	-	Normal	-	Р
10	18	39	2630	Microcefalia	-	Normal	Р
11	35	40	2890	-	Normal	CIA tipo fo	Р
12	21	28	880	Óbito neonatal	-	-	EB
13	24	38	2380	PIG**	-	-	Р
14	34	37	2620	-	-	CIA tipo fo	Р
15	28	41	2790	-	-	-	Р
16	20	38	1960	PIG	-	Normal	NI
17	17	31	1790	-	-	Normal	Р
18	30	39	3280	-	-	-	Р
19	22	39	3020	-	-	-	Р
20	25	36	2675	-	-	-	Р

N: número de casos

ECOPRE: ecocardiografia pré-natal ECOPOS: ecocardiografia pós-natal IGP: idade gestacional do parto

PN: resultado pós-natal

PIG: pequeno para idade gestacional

fo: forame oval

POS: diagnóstico pós-natal P: provavelmente não infectado

NI: não infectado

EB: infecção pelo vírus de Epstein-Barr

# 4.3.5. Anátomo-patológico

Encontramos alterações anátomo-patológicas em 6 da 8 placentas submetidas à microscopia, sendo que a vasculite ou a vilosite ocorreram em 3 delas. Outras alterações inespecíficas encontradas neste grupo, diferentes daquelas do grupo 1 foram: a proliferação vascular vilosa, o amnio nodoso, a

<sup>\*:</sup> negativação da IgG

<sup>\*\*:</sup> havia patologia materna grave associada (diabetes e hipertensão)

proliferação de células estromais e necrose fibrinóide do trofoblasto (Tabela 23).

Tabela 23. Alterações anátomo-patológicas encontradas no grupo 2.

N	ဂ	IGM	Data	MFUSG	AP Placenta	POS
1	31	6	DUM	Não	-	Р
2	19	7	DUM	Não	-	Р
3	32	9	US 12s	Não	Sem micro	NI
4	23	9	DUM	Não	Normal	NI*
5	16	11	DUM	Não	Sem micro	NI*
6	29	11	DUM	Não	Sem micro	NI
7	26	15	DUM	Não	Vilosite crônica focal	Р
8	27	15	DUM	Não	Sem micro	NI
9	33	16	DUBO	Não	Sem micro	Р
10	18	19	DUM	Microcefalia + CA	Infarto viloso	Р
11	35	20	DUM	Não	Infartos vilosos + CorioA + Onfalite	Р
12	21	23	DUM	CIUR + Hidro + MACP	Vasculite + AN + NFT + PCE + FC	EB
13	24	23	DUM	CIUR	Sem micro	Р
14	34	24	DUBO	Não	-	Р
15	28	24	DUM	Não	Infecção viral: vasculite + IV + FE + PVV	Р
16	20	24	DUM	CIUR	Normal	NI
17	17	24	DUM	Não	Sem micro	Р
18	30	24	DUM	Não	Sem micro	Р
19	22	32	DUM	Não	Sem micro	Р
20	25	33	DUM	Não	HM + corangiose (PVV)	Р

N: número de casos C: número do caso \*: negativação da IgG AP: anátomo-patológico

IGM: idade gestacional da IgM positiva

Data: datação

DUBO: datação pelo Dubowitz

AN: amnio nodoso IV: imaturidade vilosa

PVV: proliferação vascular vilosa

CorioA: corioamnionite FE: fibrose estromal FC: focos de calcificação

PCE: proliferação de células estromais NFT: necrose fibrinóide do trofoblasto HM: hipertrofia da camada média arterial MFUSG: malformação à ultra-sonografia CA: calcificações intra-abdominais

CIUR: crescimento intra-uterino retardado

Hidro: hidrocefalia

MACP: malformação adenomatóide cística de pulmão

POS: diagnóstico pós-natal

NI: não infectado

P: provavelmente não infectado

EB: infecção pelo vírus de Epstein-Barr MFUSG: malformação à ultra-sonografia

#### 5. Discussão

# Diagnóstico da infecção materna

0 diagnóstico clínico da rubéola não se comprova aproximadamente em 50% dos casos (COOPER et al., 1995), portanto para o diagnóstico preciso da infecção materna é necessário que se faça a confirmação sorológica frente ao quadro clínico. Desta forma, se uma paciente refere contato com uma pessoa infectada, idealmente, seria necessário que se tivesse a confirmação sorológica da infecção deste indivíduo. Porém, a nível prático é mais fácil colher a sorologia da gestante o mais rápido possível após o contato, pois desta forma estaremos conhecendo a sua imunidade atual. Caso a IgG seja positiva nesta amostra, isto indica que ela já tem imunidade e mesmo que ocorra a re-infecção da mãe, os riscos fetais são desprezíveis. No entanto, se ela se mostrar suscetível, uma nova sorologia deve ser realizada, independente do aparecimento do quadro clínico 4 a 5 semanas após o contato.

#### Transmissão vertical

No estudo clássico de MILLER et al. (1982) o número de casos avaliados até a 12ª semana de gestação foi de apenas 16 casos, pois 94% das pacientes que tiveram a doença nas primeiras 12 semanas optaram pela interrupção da gestação. A transmissão vertical ocorreu em 9 entre 10 casos de infecção nas primeiras 10 semanas de gestação e os defeitos ocorreram em todos os infectados.

Algum questionamento foi levantado quanto a alta taxa de transmissão nesta casuística, por se tratar de estudo realizado durante a epidemia de rubéola que ocorreu no Reino Unido, em 1978.

A própria autora em 1991, publica então um estudo compreendendo uma fase não epidêmica, que se estendeu de 1983 a 1987, e comparando estes números aos da primeira série publicada anteriormente, não encontra variação significativa da transmissão entre as duas casuísticas. Porém, refinando a seleção das pacientes, chega a afirmar que a transmissão vertical ocorre em 100% dos casos onde a infecção materna ocorre entre 2 e 10 semanas e que os defeitos ocorrem em 90% dos casos.

Em estudo anterior, cujos dados estão incluídos também nesta casuística, (PEDREIRA et al. 1998a) já tínhamos encontrado uma transmissão inferior à encontrada por MILLER et al. (1982). No presente estudo, avaliamos 10 casos onde a infecção materna ocorreu entre 2 a 10 semana, onde encontramos 7 (70%) fetos acometidos ou 13 casos em que a infecção ocorreu até 12 semanas e encontramos 9 (69,2%) acometidos.

Embora os números iniciais sejam pequenos e os resultados finais de transmissão vertical muito próximos, nós acreditamos que o aconselhamento sobre os riscos de transmissão nas primeiras 10 semanas possam ser modificados de 100 para 70%, o que frente à perspectiva de diagnóstico invasivo, talvez mais precoce (vide discussão sobre propedêutica fetal) e, frente à pouca chance de um diagnóstico falso-negativo no seguimento ultrasonográfico (todos os nascidos-vivos infectados apresentaram CIUR precoce), nós poderíamos dar alguma chance a pelo menos 30% destas

crianças. Quando não ocorre a transmissão vertical, estas crianças devem ser consideradas normais, tendo o mesmo risco que uma outra, não exposta ao vírus da rubéola, de apresentar algum defeito ao nascimento (Figura 9) (Caso 4).

Figura 9. Aspecto neonatal de um dos recém-nascidos não infectado (Caso 4).

# Risco de malformação fetal e defeitos

A diferença entre defeito e malformação deve estar sempre muito clara, para que os riscos não sejam também subestimados. Segundo MONTELEONE (1997), em revisão de literatura, os riscos de malformação após rubéola no primeiro trimestre, entre os nascidos-vivos, variam entre 7,4 a 28%. Entretanto, se nesta situação incluírmos apenas os recém-nascidos

infectados encontraremos números muito maiores, dependendo da idade gestacional da infecção materna. Na casuística de MILLER et al. (1982) as malformações ocorreram em todos os casos, quando a infecção materna ocorreu até 8 semanas (5/5) e a partir de então o único defeito encontrado foi a disacusia.

No presente estudo, concordando com estes achados, todas as crianças infectadas, quando QC materno ocorreu abaixo de 6 semanas, apresentavam malformação (3/3), porém em dois deles a malformação era única e, em um deles (caso 5), ela se tratava apenas de um espessamento de valva pulmonar sem repercussão hemodinâmica, que no seguimento aos 4 anos de idade não pode ser mais demontrada. No entanto, se analisarmos estes mesmos dados de outra maneira, levando em conta todos os nascidos-vivos após a infecção materna no primeiro trimestre, encontramos também a malformação em apenas 25% (3/12) dos casos.

Avaliando o risco de defeito, nós encontramos defeitos em todos os nascidos-vivos, nos quais ocorreu a infecção congênita (6/6). Estes números diferem dos encontrados por MILLER et al. (1982), provavelmente porque o fundo de olho e o ultra-som ou tomografia de crânio, não foram realizados na casuística destes autores.

Como regra geral, acreditamos que uma boa forma de aconselhamento é considerar que as malformações ocorrem na maioria dos fetos infectados, quando a mãe se infecta até 8 semanas. No entanto, a partir desta IG, embora não tenhamos encontrado malformações, outros defeitos ainda podem ocorrer (danos). O mais freqüente deles foi a surdez,

que ocorreu na totalidade dos nossos casos infectados, podendo ser também o único defeito presente.

# Prognóstico a longo prazo

Várias patologias que afetam o desenvolvimento ou de aparecimento tardio têm sido relacionadas à rubéola congênita, a saber: diabetes, disfunções tireoideanas, hipertensão arterial, autismo, panencefalite, etc. No entanto, para estas, infelizmente, ainda não podemos quantificar adequadamente os riscos.

Avaliando 43 sobreviventes (por volta de seus 50 anos de idade) da epidemia da Austrália, da qual se originou o estudo clássico de GREGG (1941), foi encontrada surdez em todos eles, alterações oculares em aproximadamente 50% e alterações cardiovasculares em 16 casos. No entanto, estes indivíduos estão surpreendentemente bem ajustados ao seu meio social, a maioria casados (29), e com filhos normais.

Este grupo foi particularmente diferente dos mais de 300 sobreviventes da epidemia em Nova Yorque, que se estendeu de 1963 a 1965. Neste grupo, com mais de vinte anos de idade, um terço dos afetados, vivia de forma relativamente normal, um terço vivia com os pais e era capaz de desempenhar atividades não competitivas e um terço necessitava de cuidados diuturnos (COOPER et al., 1995).

Esta diferença entre a evolução destes dois grupos, favorece a idéia de que o vírus possa ter uma virulência diferente nas diversas regiões

geográficas. Desta forma, os nossos resultados não são diferentes dos de MILLER et al. (1982), por qualquer diferença metodológica, mas sim porque talvez se tratem de vírus com virulência diversa. O que pode ser o caso, também da transmissão do vírus na França, onde JACQUEMARD et al. (1995) encontraram 57% de infecção fetal em 54 casos de soroconversão materna até 12 semanas de gestação.

Devemos ressaltar ainda que estes são os defeitos conhecidos até hoje, sobre as repercussões da infecção e que podem haver efeitos que ainda não conhecemos. No entanto, não seria a nossa própria existência um grande conjunto de riscos? Como então fazer um aconselhamento adequado?

Acreditamos firmemente que o aconselhamento deve ser oferecer aos pais o maior número de informações possível sobre o diagnóstico e prognóstico, expondo inclusive as possíveis dúvidas que existam. A opinião pessoal do indivíduo que faz o aconselhamento, apesar de implícita na própria maneira de fazer suas colocações, deve ser mantida fora de questão. Pois, a idéia pré-concebida de um indivíduo com rubéola congênita, pode ser bem diferente daquela encontrada na realidade (Figura 10).

(A)

(B)

Figura 10. (A) Aspecto neonatal de um dos recém-nascidos infectados (Caso 5). (B) Aspecto deste mesmo recém-nascido aos 4 anos de idade.

A nossa experiência tem demonstrado que a percepção dos risco do aborto, devido ao procedimento invasivo e a decisão de interromper ou não uma gestação, pode mudar quando a paciente está ou não grávida, bem como, se o acometimento fetal foi ou não confirmado. Por exemplo, duas das nossas gestantes cujos fetos estavam infectados chegaram a solicitar o laudo médico para obter autorização para interrupção legal da gestação e desistiram de fazê-lo antes de chegar ao judiciário.

# Aspectos ultra-sonográficos

Nesta série, as alterações ultra-sonográficas estruturais não cardíacas que pudemos detectar foram: crescimento intra-uterino retardado, oligoâmnio, hematoma retroplacentário, dilatação dos ventrículos cerebrais e fossa posterior aumentada. Os lagos placentários e as calcificações intra-hepáticas e intra-abdominais, encontradas no Caso 13, acreditamos poder estar relacionados ao Herpesvírus, que foi também isolado, e não ao vírus da rubéola. Comparando os achados pré e pós-natais, apenas a catarata, que ocorreu em dois casos, seria passível de diagnóstico pré-natal, embora devamos considerar que ela possa ser uma alteração que ocorre com o evoluir da gestação.

Com a evolução do nosso entendimento sobre as possíveis repercussões fetais relacionadas à rubéola, e a observação dos aspectos anátomo-patológicos e pós-natais outros aspectos ultra-sonográficos foram sendo incorporados na avaliação rotineira, tais como: a medida da espessura placentária, a observação dos cristalinos em busca de catarata, a

presença de hepatoesplenomegalia, etc. Desta forma, acreditamos ser hoje mais difícil que a catarata possa passar desapercebida a nível pré-natal, pois o seu diagnóstico ultra-sonográfico já foi realizado pelo nosso grupo, num caso de toxoplasmose congênita (PEDREIRA et al., 1998b).

Quando GREGG (1941) em seu trabalho clássico, definiu a SRC, citou que, alguns dos defeitos mais freqüentemente encontrados foram: a malformação cardíaca, as alterações oculares e auditivas, associados ou não ao retardo mental e à microcefalia. No entanto, não encontramos microcefalia, tanto a nível pré, quanto pós-natal, em nenhum dos nossos fetos infectados, enquanto COOPER et al. (1995) relatam a presença de microcefalia em 20% dos casos de rubéola congênita.

Nós acreditamos que estas diferenças podem ser devidas aos critérios utilizados para diagnóstico da microcefalia. A nível pré-natal, o diagnóstico da microcefalia se baseia no encontro de um perímetro cefálico dois ou três desvios padrões, abaixo da média para uma determinada idade gestacional. Se tivéssemos utilizado este parâmetro como um dado isolado o diagnóstico teria sido realizado em todos os fetos, bem como, em todos os RN. No entanto, esta definição não se aplica justamente aos casos de CIUR simétrico, como aquele encontrado na infecção pela rubéola. Pois nesta situação a CC está diminuída, mas todo o feto tem o seu crescimento comprometido.

Desta forma não podemos utilizar a medida isolada da CC para diagnóstico sem levar em conta o peso ao nascimento. Se ambos estiverem abaixo do percentil 10 o diagnóstico não pode ser realizado. Isto se faz a

nível pré-natal avaliando-se a relação entre a CA e a CC, entre o F e a CC. Desta forma, tanto a nível pré, quanto pós-natal os critérios para diagnóstico de microcefalia não são preenchidos.

Observando a relação CC/CA de todos os nossos fetos infectados, notamos não só, que ela não se alterou, como ela teve uma tendência a se manter no limite superior da normalidade, sugerindo portanto que o crescimento cefálico pode estar sendo preservado. A única exceção ocorre no caso 13, onde ocorreu a co-infecção com o Herpesvírus.

A verdadeira microcefalia ocorre quando o crescimento do polo cefálico está sendo mais prejudicado que o do resto do corpo, e que é melhor visualizado de modo dinâmico observando-se uma mudança no padrão de crescimento da CC, conforme podemos observar na Figura 7 (Caso 18), onde a infecção pela rubéola pôde ser afastada, mas não a presença de outra infecção ou de outras causas de microcefalia.

A alteração da espessura placentária que mais se correlacionou com a infecção fetal foi a redução da medida (2/3). O aumento da medida, por sua vez correlacionou-se melhor com a ausência de infecção (2/3), embora em alguns casos sem infecção ela tenha sido transitória.

Comparando os achados ecocardiográficos pré-natais, neonatais e no seguimento a longo prazo pudemos detectar a nível pré-natal, duas das quatro alterações encontradas logo após o nascimento, e uma delas (espessamento da valva pulmonar), não pode mais ser detectada na evolução aos 4 anos de idade.

A nível pré-natal foi interessante notar o caráter de piora evolutiva da insuficiência tricúspide e da estenose pulmonar, que poderia explicar os falso-negativos no diagnóstico neonatal do espessamento das valvas aórtica e pulmonar. No entanto, no seguimento a longo prazo houve regressão da insuficiência tricúspide e do espessamento da valva pulmonar, chamando a atenção para um aspecto passageiro destas alterações. O mesmo também ocorreu com a PCA do Caso 3, sugerindo que este caráter transitório observado na nossa casuística, possa ser característico das alterações funcionais causadas pelo vírus. Esta variabilidade de achados torna difícil o aconselhamento pré-natal, com relação às repercussões cardíacas da rubéola congênita.

Devemos chamar a atenção para as dificuldades do diagnóstico da CIA, pois na maioria das vezes ela foi um achado presente em fetos normais. Isto ocorre porque as alterações fisiológicas decorrentes da mudança do padrão circulatório fetal para o do RN, se traduzem por uma pressão aumentada nas câmaras direitas, levando um um escape fisiológico de fluxo pelo forame oval, caracterizando então a CIA, tipo forame oval. Este achado pode estar presente nas primeiras semanas de vida e desaparecer à medida que diminui a diferença de pressão entre os dois átrios.

# CIUR, Doppler e alterações anátomo-patológicas

Em nosso estudo, todos os casos em que ocorreu a transmissão do vírus exceto um, que não evoluiu além de 22 semanas de gestação,

apresentaram CIUR precoce. O que demonstrou uma excelente correlação entre o CIUR e a infecção. Da mesma forma que, a ausência de alterações ultra-sonográficas se correlacionou com a ausência de infecção fetal.

A imensa maioria dos estudos, se não a sua totalidade, quando falam no CIUR associado à infecção pelo vírus da rubéola, está se referindo ao diagnóstico pós-natal desta patologia. COOPER et al. (1995) relatam a presença de CIUR em 50 a 75% dos casos de rubéola congênita e MILLER et al. (1982) encontraram 25% de RN com peso ao nascimento abaixo do percentil 10, no grupo de soropositivos e 8% no grupo de soronegativos. A diferença entre esta prevalência de CIUR e a encontrada no nosso estudo, pode ser devida ao erro no cálculo da idade gestacional pela DUM (discutido na seção "Diagnóstico pós-natal") ou ao fato de que estas casuísticas se referem aos efeitos da rubéola materna adquirida em qualquer idade gestacional.

Este estudo nos permitiu, além de observar a evolução pré-natal deste CIUR, estabelecer a idade gestacional média em que ele se inicia (25 semanas) e ainda que, apesar de haver uma mudança nítida do canal de crescimento fetal, o feto pode continuar crescendo (Caso5). Estes dados foram parcialmente incluídos em uma publicação prévia (PEDREIRA et al., 1998d). Estes achados reforçam o que se conhece sobre a fisiopatogenia do vírus, cujos efeitos não parecem depender da reação inflamatória provocada no hospedeiro e sim da ação direta sobre a célula, inibindo a sua multiplicação.

O vírus da rubéola é considerado de baixo potencial destrutivo em cultura de células *in vitro* e isto também deve ser responsável pela alta transmissibilidade encontrada no primeiro trimestre. Onde, ao contrário do que ocorre na maioria das outras infecções congênitas, como por exemplo na toxoplasmose, a infecção se transmite menos no primeiro trimestre. Isto provavelmente ocorre devido ao caráter mais agressivo deste parasita que acaba levando ao aborto ou ao óbito fetal (PEDREIRA, 1997). Isto deve ocorrer menos no caso da infecção pelo vírus da rubéola.

A inibição sobre a multiplicação celular causada pelo vírus, pode explicar a ausência de lesões inflamatórias em algumas placentas de fetos infectados, que no entanto apresentaram muito baixo peso ao nascimento (Caso 10).

PRADA & TSANG (1998) acreditam que o CIUR pode estar relacionado a estes dois mecanismos: por lesão direta do feto, alterando a divisão celular, e pelas alterações placentárias por lesão do endotélio dos capilares vilosos, impedindo circulação normal. Este último mecanismo explicaria as alterações Dopplervelocimétricas encontradas e talvez também a aparente ausência de correlação com o peso fetal. Pois, como pudemos observar no Caso 10, apesar do Doppler normal o peso do RN foi bastante reduzido1500g, com 39sem. No entanto, ao contrário do que ocorreu com o peso, pareceu existir uma correlação positiva entre a alteração da Dopplervelocimetria e a redução do LA.

Outra questão importante seria tentar conhecer o papel da placenta na transmissão, bem como, na determinação do comprometimento do

crescimento fetal. Existe um tempo de latência em que a placenta impede temporariamente a passagem do agente para o feto? Será que isto poderia explicar os diferentes graus de acometimento encontrados ao nascimento, entre RN cujas mães tiveram o quadro clínico na mesma idade gestacional (Casos 1 e 5). Isto poderia ser demonstrado pelo fato de que no caso 5 a queda no canal crescimento ocorreu após 21 semanas.

CRADOCK-WATSON et al. (1980) acreditam que a placenta pode prevenir a transmissão vertical do vírus, embora não completamente. Será que isto poderia explicar o aumento transitório da espessura placentária encontrada à ultra-sonografia em dois dos fetos não infectados?

# Alteração da resposta ao estímulo sonoro

Em 1 caso em que a avaliação pós-natal mostrou disacusia bilateral, foi possível detectar tanto na cardiotocografia, quanto no teste motor descrito por MIYADAHIRA (1989), a ausência de resposta ao estímulo sonoro (Figura 11). Sem dúvida, este é um achado cuja avaliação requer muita cautela pois isto pode ocorrer se o estímulo sonoro for inadequadamente aplicado (por exemplo no polo pélvico), ou se o feto estiver em sofrimento. Em contrapartida, a reatividade pode ocorrer pelo estímulo mecânico que pode ser acidentalmente também aplicado no momento da estimulação sonora. No entanto, a possibilidade deste tipo de avaliação merece futuras observações.

Figura 11. Cardiotocografia basal mostrando feto ativo, após o estímulo sonoro não houve variação da freqüência cardíaca fetal e o recém-nascido apresentava disacusia bilateral.

# Diagnóstico invasivo

O diagnóstico invasivo nos permite diagnosticar a infecção fetal, porém raramente podemos determinar que tipo de defeito este recémnascido vai apresentar. Algumas malformações podem ser diagnosticadas pela ultra-sonografia ou pela ecocardiografia (por exemplo, estenose pulmonar, no caso1), porém a retinopatia, a disacusia, o retardo de DNPM, etc, só podem ser afastados após o nascimento ou na evolução destas

crianças. Existem relatos de indivíduos infectados que tinham audição normal e passaram a apresentar disacusia após alguns meses ou anos (COOPER et al., 1995).

No entanto, em nossa casuística, os defeitos ocorreram na totalidade dos casos, onde a infecção se transmitiu. Foi importante notar que em um caso a disacusia pôde ser suspeitada a nível pré-natal (Caso 10).

O diagnóstico invasivo demonstrou ter boa sensibilidade e especificidade, embora nos pareça ainda tardio. Na nossa casuística, pudemos demonstrar a positividade da PCR nos três casos em que esta análise foi realizada no líquido amniótico. Isto nos abre uma perspectiva de podermos utilizar, à semelhança do que atualmente é realizado na toxoplasmose (HOHLFELD et al., 1994), apenas a pesquisa do vírus no líquido amniótico para o diagnóstico pré-natal da doença. Isto tornaria o diagnóstico seguramente menos invasivo, pois o risco de perda fetal associado à amniocentese deve ser inferior ao da cordocentese e, possivelmente teríamos um diagnóstico mais precoce.

Foi interessante também notar, na análise do sangue obtido por cordocentese, a presença de sinais sugestivos de infecção bacteriana, no caso 2. Esta paciente evoluiu com febre e sinais de infecção ovular 8 horas após a realização do exame invasivo e acabou dando à luz a um neomorto 48 horas depois. Também pudemos isolar um herpesvírus no caso 13, nos fazendo pensar numa co-infecção já que a PCR foi positiva no LA desta paciente. Estes achados poderiam sugerir a presença de uma depressão da imunidade fetal induzida pelo vírus da rubéola, favorecendo a infecção

bacteriana e a co-infecção por outros vírus. Esta teoria, já sugerida por DAFFOS et al. 1984, para explicar o falso-negativo da propedêutica invasiva antes da 22 semanas de gestação. Talvez esta co-infecção possa explicar porque podemos encontrar reações cruzadas na sorologia materna entre alguns agentes infecciosos. A exemplo do que ocorreu no caso 21, onde a sorologia para rubéola positiva era, provavelmente, uma reação cruzada com o vírus de Epstein-barr diagnosticado no feto desta paciente.

### IgM positiva

Como pudemos afastar a presença de infecção pelo vírus da rubéola em 6 casos, e nos demais ela nos parece bastante improvável, algumas considerações devem ser feitas no que concerne aos achados anátomopatológicos, ultra-sonográficos e principalmente à presença de outras infecções associadas.

Ao nosso ver, foi bastante oportuno podermos diagnosticar a infecção pelo vírus de Epstein-Barr no caso 21 (PEDREIRA et al. 1998c). Esta gestante apresentava um Linfoma de Hodgkin que acabou levando-a ao óbito, poucos meses após o parto, e esta patologia, conforme bem lembrado pelo colega Paulo Faber, pode se associar à infecção por este vírus. Como os achados da cordocentese não eram comuns à infecção pela rubéola (IgM específica negativa, e elevação do número de plaquetas, ao invés de plaquetopenia) foi realizada a pesquisa no material de necropsia que acabou por identificar o vírus.

Analisando os aspectos anátomo-patológicos placentários,

encontramos sinais de infecção viral em 3/8 casos. Isto nos leva a pensar que a placenta possa ter bloqueado a passagem do vírus, nestes casos. Além disto, outras alterações inespecíficas, diferentes das encontradas no grupo 1, puderam ser observadas.

Estas outras alterações placentárias encontradas, associadas ao encontro de outras alterações ultra-sonográficas como a microcefalia, a presença de calcificações intra-abdominais e o CIUR sem causa materna, nos levam a pensar que, não só a infecção pelo Epstein-Barr, mas por outros agentes etiológicos, possa estar ocorrendo nestes casos e a IgM positiva para rubéola nada mais seria do que uma reação cruzada.

Outra hipótese a ser levantada é a de que a rubéola assintomática pode não levar à infecção fetal, aspecto já observado por MILLER et al., em 1982 e ainda bastante controverso.

A IgM positiva ao nosso ver, é o grande efeito colateral do perfil sorológico pré-natal pois, apesar de poder significar uma infecção recente assintomática, pode significar uma re-infecção, um falso-positivo da análise laboratorial, pode advir de uma reação cruzada com outros agentes (Caso 13) ou pode significar apenas uma persistência mais prolongada da sua positividade. Por exemplo, no caso 5, a IgM permaneceu positiva na mãe por, pelo menos, 22 semanas após o quadro agudo. Sendo que esta é uma tendência que se observa quando ela é pesquisada pelos métodos mais sensíveis como o ELISA.

Algumas medidas podem ser adotadas para melhor esclarecimento destes casos. A anmanese em busca de um quadro clínico sugestivo ou

contato com pessoa infectada. A sorologia de um pré-natal anterior, demonstrando imunidade prévia. E eventualmente até uma história de vacinação recente contra rubéola como ocorreu no caso 31.

Podemos também realizar a repetição sorológica em 2 a 3 semanas para se observar o comportamento dos títulos de IgG, permitindo identificar a presença de infecção aguda quando estes títulos são ascendentes. A pesquisa de avidez de IgG, que quando baixa poderia indicar uma infecção recente. A realização de métodos menos sensíveis, que estariam positivos somente durante poucas semanas na infecção aguda, como por exemplo, a imunofluorescência. E ainda a pesquisa da sorologia contra outros agentes etiológicos, que pudessem estar cruzando com a rubéola.

Entretanto, mesmo dispondo de todas estas alternativas, ainda pode ser difícil afastar a presença da infecção aguda e esta hipótese, normalmente tem um impacto muito importante para o aconselhamento do casal, que em vista das altas taxas de transmissão vertical no primeiro trimestre, pode não querer aguardar até o momento da propedêutica invasiva, preferindo não arriscar e partir para uma nova tentativa, numa nova gestação.

Para estes casos, acreditamos que os números apresentados neste estudo, podem ser mais tranquilizadores, considerando-se o fato de que todos os casos infectados, que prosseguiram com a gestação em algum momento, apresentaram alguma alteração ultra-sonográfica (principalmente o CIUR). A nosso ver, descortina uma alternativa para a não indicação do procedimento fetal invasivo realizando-se apenas um o acompanhamento

ultra-sonográfico a cada quatro semanas. A propedêutica invasiva, nestes casos seria indicada apenas se surgissem alterações no decorrer do seguimento ultra-sonográfico como ocorreu nos casos 18 e 21.

Para minimizar os efeitos deletérios da "IgM positiva" acreditamos ser o papel do laboratório muito importante. Sob o nosso ponto de vista, é dever do laboratório perguntar à paciente se ela está gestante, e em caso afirmativo esta amostrar deve ter um tratamento diferenciado. Caso qualquer sorologia resulte em suspeita de infecção aguda, o médico responsável pela paciente, ou a própria, devem ser alertados para que a repetição sorológica e até o envio deste material para um laboratório de referência possam ser realizados a tempo. O grande problema que nós enfrentamos, na prática é que estas gestantes acabam chegando ao serviço mais de quatro semanas após a coleta inicial, não permitindo mais que outras provas sejam realizadas em nosso laboratório possam confirmar ou afastar a infecção aguda.

Mesmo um laboratório sem muitos recursos, mas com pessoal interessado, com o simples congelamento e armazenamento da amostra, nos permitiria esclarecer um grande número desses casos.

### Diagnóstico pós-natal

O diagnóstico pós-natal da rubéola durante muito tempo baseou-se no isolamento viral, pois a sensibilidade do diagnóstico sorológico, com os métodos disponíveis, no RN era baixa. Nos dias de hoje o contrário é verdadeiro, o diagnóstico tem cada vez mais se baseado no encontro da IgM positiva no RN (CRADOCK-WATSON, 1991). No entanto, em alguns casos

subclínicos ela pode ser negativa ao nascimento e para o seu diagnóstico seria necessário o acompanhamento da queda dos títulos de IgG ao longo dos primeiros 6 a 12 meses de vida para se confirmar a presença da infecção congênita (COOPER et al., 1995). Porém, CRADOCK-WATSON et al. (1976) estudando RN portadores de infecção congênita encontraram a IgM positiva em 96% dos casos infectados.

A positividade da IgM ao nascimento ou a presença de IgG pesquisada somente aos 12 meses de idade, foram os critérios utilizados por CRADOCK-WATSON et al. (1980) e por MILLER et al. (1982), em seu trabalho clássico, para diagnóstico pós-natal da infecção. Portanto, seus números mais elevados de transmissão vertical comparados aos nossos, podem se dever ao fato de que a IgM ao nascimento pode ser falso-positiva e a presença de IgG após 1 ano de idade pode ser devida a uma infecção adquirida após o nascimento, que embora rara (CRADOCK-WATSON, 1991), seria possível durante uma epidemia. De acordo com COOPER et al. (1995) o número verdadeiro de infecções estaria entre o encontrado quando se pesquisa a IgM positiva ao nascimento e aquele onde se pesquisa a persistência da IgG aos 12 meses de idade.

Estas diferenças de metodologia talvez, também expliquem o fato de MILLER et al. (1982), terem encontrado um menor número defeitos nos fetos infectados, que aquele encontrado em nossa casuística.

Tomando como exemplo o caso 1 da nossa casuística, onde a IgM pesquisada no sangue de cordão foi negativa após o nascimento, podemos demonstrar, tanto a importância do diagnóstico pré-natal (IgM contra rubéola

positiva na cordocentese) e da tentativa de isolamento ou identificação viral após o nascimento. Quanto a importância da realização da propedêutica complementar armada, após o parto (este RN apresentava disacusia, que foi diagnosticada através do potencial evocado realizado logo após o parto).

Há 10 anos atrás, quando foram avaliados os casos da última publicação de MILLER em 1991, talvez a infecção deste RN pudesse ser considerada assintomática e o diagnóstico pudesse passar despercebido no período neonatal imediato. Pois o CIUR poderia não ter sido diagnosticado, já que o parto ocorreu com 34 semanas, e o baixo peso poderia ser devido à prematuridade, além de não existiam malformações óbvias, como a catarata (Figura 10). Hoje sabemos que para uma avaliação adequada da idade gestacional é importante a realização da ultra-sonografia de primeiro trimestre que pode alterar a datação realizada pela DUM em 30 a 40% dos casos.

Desta forma, o melhor desenho para um estudo prospectivo seria a datação adequada através do ultra-som de primeiro trimestre, confirmada após o nascimento. Após o nascimento realizar a sorologia e a propedêutica complementar e, nos casos em que a infecção não pudesse ser confirmada, acompanhar de forma seriada a queda a IgG até a sua negativação.

# Prevenção

Nossos resultados mostraram que 53,4% das gestantes que apresentaram rubéola tinham uma ou mais gestações anteriores, o que concorde com outros estudos, demonstra a importância da vacinação

rotineira após o parto, justificando inclusive a realização de rotina da reação sorológica no início da gestação. No entanto, em quatro delas além do parto havia história de um aborto anterior ou uma gestação molar anterior (Caso 3), o que coloca também estas duas eventualidades ainda como momentos importantes para a vacinação.

Ao nosso ver, um dos melhores momentos para realizar a sorologia, não só da rubéola, mas também de outras infecções, como por exemplo, a toxoplasmose e o HIV, seja o período pré-concepcional, quando a paciente procura o ginecologista para anticoncepção. Vacinando, portanto as pacientes ainda suscetíveis em idade fértil, já que a vacinação contra a rubéola na primeira infância é hoje rotina, em nosso meio.

#### Considerações finais

Mesmo os grandes avanços no campo da propedêutica fetal invasiva não permitiram ainda superar uma das grandes limitações do diagnóstico invasivo pré-natal, que é o fato de podermos estabelecer se ocorreu ou não a infecção fetal, porém raramente podermos estabelecer que tipo de acometimento pós-natal estes indivíduos irão apresentar.

Ao nosso ver, o estabelecimento, a nível pré-natal, das repercussões fetais esperadas, pode nos auxiliar no aconselhamento tanto dos casos suspeitos quanto de infecção materna comprovada no primeiro trimestre da gestação.

No presente estudo tivemos a oportunidade de acompanhar a evolução pré-natal e neonatal de indivíduos portadores de rubéola

congênita. Este conhecimento nos levou a propor novas alternativas diagnósticas e novas formas de aconselhamento, que acreditamos nos permitirão preservar o bem estar dos fetos não acometidos.

A complexidade do assunto é grande e estamos, a cada, dia aprendendo um pouco mais, se não sobre a doença em si, pelo menos um pouco mais sobre a grande experiência de viver.

#### 6. Conclusões

- A transmissão vertical nos casos de infecção materna sintomática (quadro clínico com comprovação sorológica) entre 2 a 14 semanas ocorreu em 64,3% (9/14) dos casos. A malformação ocorreu em 37,5% (3/8) dos casos infectados, porém em nenhum caso ela aconteceu quando a infecção materna ocorreu acima da 6ª semana.
- O número de defeitos foi inversamente proporcional à idade gestacional do quadro clínico materno e todos os nascidos-vivos infectados apresentaram algum defeito.
- A sobrevida, num seguimento pós-natal médio de 35,2 meses, foi de 62,5%.
- 4. Pelo menos uma alteração ultra-sonográfica foi encontrada nos casos infectados, a saber: crescimento intra-uterino retardado, oligoâmnio, hematoma retroplacentário, dilatação dos ventrículos cerebrais, fossa posterior aumentada, estenose de valva pulmonar e refluxo tricúspide importante.
  - a) A espessura placentária estava alterada em 30,8% (4/13) casos e a sua redução se correlacionou mais com a presença de infecção fetal.
  - b) A ecocardiografia fetal detectou tanto a presença de alterações estruturais, quanto a de alterações funcionais transitórias.
  - c) Dopplervelocimetria estava alterada em 3 dos 5 fetos acometidos.
- 5. O crescimento intra-uterino retardado simétrico foi encontrado em todos os fetos infectados em que a gestação evoluiu até o terceiro trimestre e foi diagnosticado em média com 25,1 semanas de gestação.

- 6. Todos os casos infectados apresentaram IgM específica para rubéola positiva e eritroblastose, no sangue fetal. A PCR para identificação do vírus da rubéola foi positiva no líquido amniótico em todos os casos em que ela foi pesquisada.
- A vilosite, a vasculite e as inclusões virais foram encontradas em 50%
   (4/8) dos fetos infectados e 37,5% (3/8) não apresentaram qualquer alteração inflamatória.
- 8. A idade gestacional média do parto entre os infectados foi de 33,8 semanas e o peso médio dos recém-nascidos foi de 1365,6g, ambos foram significativamente inferiores aos valores encontrados no grupo não infectado.
- 9. A disacusia e os fetos pequenos para a idade gestacional foram encontrados em todos os nascidos-vivos infectados. Outras repercussões neonatais encontradas foram a catarata, a corioretinite tipo "sal e pimenta", a persistência do canal arterial, a estenose da pulmonar e o espessamento das valvas pulmonar e aórtica, dilatação ventricular cerebral, lesões anóxico-isquêmicas e alargamento da cisterna retrocerebelar. A microcefalia não foi encontrada em nenhum destes casos.
- 10. Nos casos em que a gestante apresentou IgM positiva no início do prénatal (na ausência de quadro clínico ou contato com indivíduo infectado), nenhum dos recém-nascidos apresentou quadro clínico ou evidência sorológica de infecção pelo vírus da rubéola ao nascimento. Porém, em

um dos casos pudemos confirmar a presença de infecção pelo vírus de Epstein-Barr.

Detalhes demográficos e resultados do exames pós-natais no grupo 1.

CASO		G	Р	Data	QC	IGMQC	Soro	POTENCIAL EVOCADO
1	27	2	1	DUM	6	11	MP	Ausente bilateral
2	24	1	0	DUM	12	1	MP	-
3	25	1	0	DUM	2	7	MP	Ausente bilateral
4	34	3	2	DUM	6	4	MP	Normal
5	24	4	2	US	6	22	SO	Ausente bilateral até 105 DB
6	25	2	1	US+AP	2	0	SO	-
7	20	1	0	DUM	10	2	SO	Ausente a E e à D 85DB
8	32	6	4	DUM	12	4	MP	-
9	18	1	0	DUM	9	8	MP	Resp bilateral 60dB, 1o Ausente E e D até 60DB
10	25	1	0	DUM	11	0	SO*	Ausente bilateral
11	23	2	1	DUM	14	2	SO	Normal
12	26	1	0	DUM	-1	9	MP	Normal
13	19	1	0	DUM	5	2	MP	-
14	25	2	1	DUM	10	1	MP	Normal
15	36	3	1	DUM	10	1	SO	Normal

I: idade

G: número de gestações P: número de partos

Data: datação

AP: anátomo-patológico US: ultrasonografia

QC: idade gestacional do quadro clínico materno

IGMQC: Intervalo entre o quadro clínico e a IgM positiva

SORO: Confirmação sorológica do quadro clínico

SO: soroconversão MP: IgM positiva

\*IgM positiva e IgG ainda negativa no primeiro dia do quadro clínico.

Detalhes dos resultados do exames pós-natais aos quais os casos do grupo 1 foram submetidos.

CASO	CRANIO	FUNDO OLHO	Evolução	I
1	USG dilatação VL e 3o + suspeita calcificações	Catarata bilateral/microftalmia	2m	Sim
2	-	-	-	Sim
3	USG e Tomo normais	Catarata completa a D e parcial a E	3a1m	Sim
4	RX normal	Normal	NNI	Não
5	USG e RX normais	Normal	4a	Sim
6	-	-	-	Sim
7	USG normal	Normal	3a3m	Sim
8	-	-	NNI	Não
9	USG sugere infeção, CT sugere LAI	Normal	2a3m	Sim
10	Tomo normal. Focos hipodensos SB	Retinopatia sal e pimenta	2a1m	Sim
11	USG normal	Normal	1m	Não
12	USG normal	Normal	6m	Não
13	-	-	-	Sim
14	USG e RX normal	Normal	3m	Não
15	USG normal	Normal	NNI	Não

LAI: lesão anóxico-isquêmica

SB: substância branca

NNI: período neonatal imediato

Curva de crescimento fetal do caso 1, feto infectado.

Curva de crescimento fetal do caso 2, feto infectado.

Curva de crescimento fetal do caso 3, feto infectado.

Curva de crescimento fetal do caso 5, feto infectado.

Curva de crescimento fetal do caso 7, feto infectado.

Curva de crescimento fetal do caso 9, feto infectado.

Curva de crescimento fetal do caso 13, feto infectado.

## 8. Referências bibliográficas

Amin Júnior J, Lima MLA, Fonseca ALA, Chaves Neto H, Montenegro CAB. Dopplerfluxometria da artéria umbilical. Valores normais para a relação A/B, índice de resistência e índice pulsátil. **J Bras Ginec** 100:337-49, 1990.

Arduini D & Rizzo G. Normal values of pulsatility index form fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. **J Perinat Med** 18: 165-70, 1990.

Best JM, Banatvala JE, Morgan-Capner P, Miller E. Fetal infeccion after maternal reinfection with rubella: criteria for defining reinfection. **BMJ** 299:773-5, 1989.

Bittencourt AL. A placenta nas infecções hematogênicas. In: Bittencourt AL. **Infecções congênitas transplacentárias**. Rio de Janeiro, Revinter, 1995. p 24-5.

Bosma TJ, Corbett KM, Eckstein MB, O'Shea S, Banatvala JE, Best JM. Use of PCR for prenatal and postnatal diagnosis of congenital rubella, **J Clin Microbiol** 33:2881-7, 1995a.

Bosma TJ, Corbett KM, O'Shea S, Banatvala JE, Best JM. PCR for detection of rubella virus RNA in clinical samples. **J Clin Microbiol** 33:1075-9, 1995b.

Centers of Disease Control. Rubella and Congenital Rubella-United States, 1984-1986. Leads from the MMWR. **JAMA** 258:2491-500, 1987.

Cooper LZ, Prelub Sr, Alford CA. Rubella. In: Remington JS, Klein JO, ed. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Philadelphia, WB Saunders, 1995. p. 268-311.

Cradock-Watson JE. Laboratoy diagnosis of rubella: past, present and future. **Epidemiol Infect** 107:1-15, 1991.

Cradock-Watson JE, Miller E, Ridehalgh MKS, Terry GM, Ho-Terry L. Detection of rubella virus in fetal and placental tissues and in throats of neonates after serologically confirmed rubella in pregnancy. **Pren Diag** 9:91-6, 1989.

Cradock-Watson JE, Ridehalgh MKS, Anderson MJ. Fetal infection resulting from maternal rubella after the first trimester of pregnancy. **J Hyg** 85:381, 1980.

Cradock-Watson JE, Ridehalgh MKS, Chantler S. Specific immunoglobulin in infants with congenital rubella syndrome. **J Hyg** 76:109, 1976.

Daffos F, Forestier F, Grangeot-Keros L et al. Prenatal diagnosis of congenital rubella. **Lancet** 11:1-3, 1984.

Dubowitz LMS, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. **J Pediatr** 77:1-10, 1970

Fogel A, Barnea BS, Aboudy Y, Mendelson E. Rubella in pregnancy in Israel: 15 years of follow-up and remaining problems. **Isr J Med Sci** 32:300-5, 1996.

Grangeot-Keros L. Rubella and pregnancy. Pathol Biol 40:706-10, 1992.

Gregg NM. Congenital cataract following German measles in the mother.

Trans **Ophthalmol Soc Aust** 3: 34-45, 1941.

Grillner L, Forsgren M, Barr B, Bottiger M, Danielson L, Verdier C. Outcome of rubella during pregnancy with special reference to the 17th-24th weeks of gestation. **Scand J Infect Dis** 15:321-5, 1983.

Guihard-Costa AM & Larroche JC. Fetal Biometry. **Fetal Diagn Ther** 10:220, 1955.

Ho-Terry L, Terry GM, Londesborough P, Rees KR, Wielaard F, Denissen A. Diagnosis of fetal rubella infection by nucleic acid hybridization. **J Med Virol** 24:175-82, 1988.

Hohlfeld P, Daffos F, Costa J, Thulliez Ph, Forestier F, Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. **N Engl J Med** 331:695-9, 1994.

Jacquemard F, Hohlfeld P, Mirlesse V, Forestier F, Daffos F. Prenatal diagnosis of fetal infections. In: Remington JS, Klein JO, ed. **Infectious diseases of the fetus and newborn infant**. Philadelphia, WB Saunders, 1995. p. 99-107.

Klein JO & Remington JS. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. In: Remington JS, Klein JO, ed. **Infectious diseases of the fetus and newborn infant**. Philadelphia, WB Saunders, 1995. p. 1-19.

Lin CC & Evans MI. Intrauterine growth retardation pathophysiology and clinical management. New York, MsGraw Hill Book Co., 1984.

Lundstrom R. Rubella during pregnancy. A follow-up study of children born after na epidemic of rubella in Sweden, 1951, whit additional investigations on prophyilaxis and treatment of maternal rubella. **Acta Pediatr** 51:1, 1962. Supplement.

Miller E. Rubella in the United Kingdom. **Epidemiol Infect** 107:31-42, 1991.

Miller E, Cradock-Watson JE and Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. **Lancet** 2:781-4, 1982.

Miyadahira S. Resposta motora fetal à estimulação sônica intermitente: proposição de um teste para avaliação da vitalidade fetal. São Paulo,1989. 169p. Tese [Doutorado]. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Monteleone PPR. Rubéola. In: **Infecções em Ginecologia e Obstetrícia**, ed. Monteleone PPR & Valente CA. Rio de Janeiro, Atheneu 1997, p.151-157.

Morgan-Capner P, Hambling MH, Coleman TJ, Watkins RP, Stern H, Hodgson J, Dulake C, Boswell PA, Booth J, Best JM, Banatvala JE. Detection of rubella-specific IgM in subclinical rubella reinfection in pregnancy. **Lancet** 2:244-6, 1985a.

Morgan-Capner P, Rodeck CH, Nicolaides K. Prenatal detection of Rubella IgM in fetal sera. **Prenat Diagn** 5:21-3, 1985b.

Nicolaides K, Snijders RJM. Cordocentesis. In: Evans. Reproductive risks and prenatal diagnosis. Appleton & Lange, New Jersey, 1992

Organização Mundial da Saúde. Public Health aspects of low birth weight. **Techn Resp Series** 217. Geneva, 1961.

Peckham C. Congenital rubella in the United Kingdom before 1970: the prevaccine era. **Rev Infect Dis** 7:S11, 1985. Supplement.

Pedreira DAL. Rubéola. In: Cha SC, Zugaib M, ed. **Medicina Fetal**. São Paulo, Atheneu, 1993. p. 301-4.

Pedreira DAL. Toxoplasmose. In: Zugaib M, Pedreira DAL, Brizot ML, Bunduki V, ed. **Medicina Fetal**. São Paulo, Atheneu, 1997. p. 383-93.

Pedreira DAL, Brizot ML, Schultz R, Miyadahira S, Zugaib M. congenital rubella: vertical transmission and prenatal diagnosis. **Fetal Diagn Ther** 13: 129, 1998a. Supplement. [Resumo]

Pedreira DAL, Diniz EMA, Schultz R, Faro LB, Zugaib M. Fetal Cataract in Congenital Toxoplasmosis. **Ultrasound Obstet Gynecol**, 1998b. [no prelo].

Pedreira DAL, Faro LB, Schultz R, Miyadahira S, Zugaib M. Prenatal diagnosis of fetal infection by Epstein-Barr virus. **Fetal Diagn Ther** 13: 129, 1998c. Supplement. [Resumo]

Pedreira DAL, Haiek DB, Okay TS, Russo EMK, Proença RSM, Falcão MC, Zugaib M. PCR in the first oropharynx aspirate of the new-born for the diagnosis of congenital rubella. **Rev Inst Med trop S Paulo** 39:363-4, 1997.

Pedreira DAL, Pires M, Rocha e Silva IR, Lopes L, Miyadahira S, Zugaib M. Ultrasonographic Aspects of Congenital Infections. **J Ultrasound Obstet Gynecol**, 1998d. Supplement. [no prelo] [Resumo].

Pedreira DAL, Ribeiro SECC, Santos VA, Sadek L, Cha SC, Zubaib M. Rubéola congênita: falso-positivo laboratorial. 2º Encontro Nacional de Medicina fetal, Belo Horizonte, 1994. **Anais** p. 50. [Resumo]

Pedreira DAL, Waissman T, Santos VA, Zugaib M. Perfil sorológico em gestantes de hospital universitário da grande São Paulo. 45° Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia, Salvador, 1993. **Anais** p. 215. [Resumo]

Pedreira DAL, Zugaib M. Rubéola. In: Zugaib M, Pedreira DAL, Brizot ML, Bunduki V, ed. **Medicina Fetal**. São Paulo, Atheneu, 1997. p. 394-402.

Prada JA, Tsang RC. Biological mechanisms of environmentally induced causes of IUGR. **Eur J Clin Nutr** 52:S21-7, 1998. Supplement.

Ramos JLA. **Avaliação do crescimento intra-uterino por medidas antropométricas do recém-nascido.** São Paulo, 1983.180p. Tese [Doutorado] - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Reis NSV, Brizot ML, Chiba CH, Miyadahira S, Zugaib M. Determination of normal distribution of placental thickness between 10-38 weeks of gestation.

J Ultrasound Obstet Gynecol, 1998 [no prelo] [Resumo].

Sallomi SJ. Rubella in pregnancy. A review of prospective studies from the literature. **Obstet Gynecol** 27:252, 1966.

Tanemura M, Suzumori K, Yagami Y, Katow S. Diagnosis of fetal rubella infection with reverse transcription and nested polymerase chain reaction: A study of 34 cases diagnosed in fetuses. **Am J Obstet Gynecol** 174:578-82, 1996.

Terry GM, Ho-Terry L, Warrwn C, Rodeck CH, Cohen A, Rees KR. First trimester prenatal diagnosis of congenital rubella: a laboratory investigation. **BMJ** 292:930-3, 1986.