

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

LARISSA APARECIDA CASSIANO CASTRO

**Resultado da pesquisa dos principais agentes infecciosos em material fetal e
seguimento pré-natal**

(Versão corrigida e definitiva de acordo com a Resolução CoPGr 6018 de 13/10/2011)

São Paulo

2023



LARISSA APARECIDA CASSIANO CASTRO

**Resultado da pesquisa dos principais agentes infecciosos em material fetal e
seguimento pré-natal**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Prof. Dra. Lisandra Stein Bernardes
Ciampi de Andrade

(Versão corrigida e definitiva de acordo com a Resolução CoPGr 6018 de 13/10/2011)

São Paulo

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Castro, Larissa Cassiano Aparecida

Resultado da pesquisa dos principais agentes infecciosos em material fetal e seguimento pré-natal / Larissa Cassiano Aparecida Castro. -- São Paulo, 2023.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Obstetria e Ginecologia.

Orientadora: Lisandra Stein Bernardes Ciampi de Andrade.

Descritores: 1.Infecções congênitas
2.Amniocentese 3.Cordocentese 4.Diagnóstico pré-natal 5.Toxoplasmose 6.Citomegalovírus 7.Parvovirus 8.Sífilis

USP/FM/DBD-107/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*À minha mãe, por, desde cedo, me ensinar a buscar forças e conhecimento para
mudar meu destino.*

*Ao Fábio, meu amor, companheiro e melhor amigo, pelo apoio, pela paciência e
por acreditar no que há de melhor em mim.*

A Deus, por não me deixar desistir nessa jornada.

AGRADECIMENTOS

À Prof. Dra. Lisandra Stein Bernardes Ciampi de Andrade, por aceitar e viabilizar a minha participação no projeto.

À Prof. Dra. Joelma Queiroz Andrade, por me ensinar tanto sobre as patologias do estudo, ceder seu tempo, acreditar no meu potencial, me incentivar e me orientar a realizar este trabalho.

Aos membros da banca do Exame de Qualificação, Dr. Marco Aurélio Knippel Galletta e Dra. Mariana Azevedo Carvalho, pelas sugestões e considerações ao trabalho.

Ao Prof. Dr. Marcelo Zugaib, Professor Titular de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela oportunidade concedida nesta renomada instituição.

À Profa. Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco, Chefe do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, meus agradecimentos pela possibilidade de ter realizado este trabalho.

À Luciana Regina Meireles, que, durante a elaboração deste trabalho, me permitiu aprofundar meus conhecimentos.

À Sra. Lucinda Cristina Pereira, secretária de pós-graduação em Ginecologia e Obstetrícia, pelo auxílio em toda a parte administrativa com informações valiosas e fundamentais.

À Sra. Stela Verzinhasse Perez, por me auxiliar com incontáveis análises estatísticas do trabalho sempre com muito profissionalismo e carinho.

Às pacientes que acreditaram na instituição e permitiram que seus dados fossem utilizados para que este trabalho pudesse ser executado.

A todos os médicos assistentes, docentes, residentes, preceptores, estagiários, e a toda equipe de enfermagem, de informática, do arquivo médico, e aos assistentes sociais, aos psicólogos e às secretárias, da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo que, direta e indiretamente, me auxiliaram a executar todo o projeto.

Aos meus familiares e amigos, de todos os momentos da vida, em especial, aos que acompanharam com palavras de incentivo e apoio durante os anos dedicados a este estudo.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. *Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP*; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora; Maria Claudia Pestana; Maria Cristina Cavarette Dziabas; Eliana Maria Garcia; Maria Fatima dos Santos, Maria Marta Nascimento; Suely Campos Cardoso. 3a ed. ed. amp. mod. São Paulo: SIBI/USP. 2016. (Caderno de estudos).

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

RESUMO

Castro LAC. Resultado da pesquisa dos principais agentes infecciosos em material fetal e seguimento pré-natal [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: Diversos agentes infecciosos podem acometer a gestante e o feto, causando aumento na morbidade e mortalidade perinatal. O diagnóstico da infecção possibilita o tratamento do feto, reduzindo, assim, sequelas ou, na impossibilidade dessa opção, o aconselhamento adequado dos pais. **Objetivo:** Avaliar as pacientes com suspeita de infecção congênita que realizaram procedimentos invasivos para obtenção de amostra fetal, e analisar qual o procedimento realizado, os resultados das amostras e os desfechos gestacionais. **Método:** Estudo transversal retrospectivo com amostra não probabilística por conveniência envolvendo gestantes com suspeita de infecção fetal entre janeiro de 2013 e dezembro de 2019, com base em resultados sorológicos e achados ultrassonográficos sugestivos de infecção, no Setor de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2019. **Resultados:** Foram obtidas 57 amniocentese, e 6 cordocentese e amniocentese. As infecções maternas foram: toxoplasmose (47 casos), parvovirose (9), citomegalovirose (5) e a sífilis (2). No grupo de pacientes com IgG, IgM e IFI-IgM reagente para toxoplasmose, o resultado do PCR no líquido amniótico foi positivo em 17, 2% das amostras. A cordocentese e a transfusão intrauterina foi realizada em 55% das pacientes com suspeita de parvovírus. Os dois casos com sífilis evoluíram para óbito perinatal. **Conclusões:** A idade gestacional média na admissão foi de 24 semanas, houve correlação entre a suspeita e os resultados. Todas as pacientes submetidas à cordocentese apresentavam alterações ultrassonográficas. O tratamento utilizado interferiu no resultado da análise.

Descritores: Infecções congênicas; Amniocentese; Cordocentese; Diagnóstico pré-natal; Toxoplasmose; Citomegalovírus; Parvovírus; Sífilis.

ABSTRACT

Castro LAC. Results of the search for the main infectious agents in fetal material and prenatal care. [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Introduction: Several infectious agents can affect pregnant women and fetuses, leading to increased perinatal morbidity and mortality. Diagnosing the infection enables fetal treatment, thereby reducing potential sequelae or, when treatment is not possible, providing appropriate counseling to the parents. **Objective:** To evaluate patients with suspected congenital infection who underwent invasive procedures to obtain fetal samples and to analyze the type of procedure performed, sample results, and pregnancy outcomes. **Methods:** A retrospective cross-sectional study with non-probabilistic convenience sampling was conducted, involving pregnant women with suspected fetal infection between January 2013 and December 2019, based on serological results and ultrasound findings suggestive of infection, at the Fetal Medicine Department of the Hospital Clinicals, Faculty of Medicine, University of São Paulo, from January 2013 to December 2019. **Results:** A total of 57 amniocentesis and 6 cordocentesis and amniocentesis procedures were performed. Maternal infections included toxoplasmosis (47 cases), parvovirus B19 (9 cases), cytomegalovirus (5 cases), and syphilis (2 cases). In the group of patients with IgG, IgM, and IFI-IgM reagent for toxoplasmosis, PCR results in amniotic fluid were positive in 17.2% of the samples. Cordocentesis and intrauterine transfusion were performed in 55% of patients with suspected parvovirus infection. Both cases of syphilis resulted in perinatal death. **Conclusions:** The mean gestational age at admission was 24 weeks, and there was a correlation between suspicion and results. All patients undergoing cordocentesis had ultrasound abnormalities. The treatment used influenced the analysis results.

Descriptors: Congenital infections; Amniocentesis; Cordocentesis; Prenatal diagnosis; Toxoplasmosis; Cytomegalovirus; Parvovirus; Syphilis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma com distribuição dos casos avaliados - HCFMUSP 2013-2019.....	42
-------------------	---	----

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1** - Descrição dos cinco casos com suspeita de infecção congênita pelo citomegalovírus – HCFMUSP 2013-2019 48
- Quadro 2** – Descrição dos dois casos com infecção congênita pelo *Treponema pallidum* - HCFMUSP 2013-2019 49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição das infecções entre as gestantes avaliadas no setor de infecções congênitas - HCFMUSP 2013-2019	41
Tabela 2 -	Distribuição das gestantes quanto ao resultado da análise da amostra fetal obtida no setor de infecções congênitas – HC FMUSP 2013-2019.....	43
Tabela 3 -	Distribuição das gestantes quanto à idade gestacional na suspeita da infecção, na admissão no HCFMUSP, no procedimento invasivo e no desfecho da gestação – HCFMUSP 2013-2019.....	44
Tabela 4 -	Distribuição das gestantes com suspeita de toxoplasmose atendidas no setor de infecções congênitas, quanto aos achados na ultrassonografia morfológica – HCFMUSP 2013-2019	44
Tabela 5 -	Distribuição das gestantes com suspeita de toxoplasmose aguda quanto à evolução dos recém-nascidos entre os casos de toxoplasmose atendidas no setor de infecções congênitas – HCFMUSP - 2013-2019	45
Tabela 6 -	Resultado da análise da amostra de LA de acordo com a idade gestacional no momento do procedimento invasivo – HCFMUSP- 2013-2019.....	45
Tabela 7 -	Resultado da análise da amostra de LA de acordo com a medicação utilizada no momento da coleta – HCFMUSP - 2013-2019.....	46
Tabela 8 -	Distribuição das gestantes quanto à idade gestacional na suspeita da infecção, na admissão no HCFMUSP, na data do procedimento invasivo – HCFMUSP - 2013-2019.....	47
Tabela 9 -	Descrição das alterações ultrassonográficas observadas nos fetos com suspeita de infecção congênita pelo parvovírus – HCFMUSP- 2013-2019	47

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACM	Artéria cerebral média
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CMV	Citomegalovírus
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
DUM	Data da última menstruação
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FTA-Abs	<i>Fluorescent Treponemal Antibody – Absorption</i>
HAC	Hipertensão Arterial Crônica
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IC	Instituto Central
IFI	Imunofluorescência
IgG	Imunoglobulina classe G
IgM	Imunoglobulina classe M
ILA	Índice de Líquido Amniótico
ISUOG	International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
IST	Infecção Sexualmente Transmissível
LA	Líquido Amniótico
MoM	Multiple of Median
OF	Óbito Fetal
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PFE	Peso Fetal Estimado
RCF	Restrição do Crescimento Fetal
RN	Recém-nascido
RPR	<i>Rapid Plasma Reagin</i>
SPA	Sulfadiazina, Pirimetamina e Ácido Folínico
TIU	Transfusão Intrauterina
TNT	Teste Não Treponêmicos
TPHA	<i>Treponema Pallidum Hemagglutination</i>
TRUST	<i>Toluidine Red Unheated Serum Test</i>
TGP	Transaminase pirúvica

TT	Testes Treponêmicos
TIV	Transfusão intravascular intrauterina
UTI	Unidade de tratamento intensivo
VDRL	<i>Venereal Diseases Research Laboratory</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	18
3 REVISÃO DA LITERATURA	20
3.1 PRINCIPAIS AGENTES INFECCIOSOS E SEU ACOMETIMENTO NA GESTAÇÃO	20
3.1.1 Toxoplasmose	20
3.1.2 Citomegalovírus	222
3.1.3 Sífilis	255
3.1.4 Parvovírus B19	277
3.2 PROCEDIMENTOS INVASIVOS PARA INVESTIGAÇÃO DE INFECCÃO FETAL E SUAS INDICAÇÕES	28
3.2.1 Amniocentese	29
3.2.2 Cordocentese	30
4 MÉTODOS	33
4.1 POPULAÇÃO	333
4.1.1 Coleta de dados	33
4.1.2 Critérios de inclusão e exclusão	344
4.2 METODOLOGIA	344
4.2.1 Cálculo da idade gestacional	34
4.2.2 Procedimentos invasivos	344
4.2.3 Amniocentese	355
4.2.4 Cordocentese	355
4.2.5 Reação em Cadeia de Polimerase para toxoplasmose	355
4.2.6 Reação em Cadeia de Polimerase para citomegalovírus e parvovírus	36
4.2.7 Sorologias	366
4.2.8 Imunofluorescência Indireta (IFI-IgM) para pesquisa de Anticorpos IgM anti-<i>Toxoplasma Gondii</i>	37
4.2.9 Técnica e equipamentos utilizados para realização da ultrassonografia morfológica	37
4.2.10 Avidéz	377

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	388
5 RESULTADOS	41
5.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO	41
5.2 TOXOPLASMOSE.....	443
5.3 PARVOVÍRUS B19.....	46
5.4 CITOMEGALOVÍRUS.....	48
5.5 SÍFILIS	49
6 DISCUSSÃO	52
7 CONCLUSÕES	63
REFERÊNCIAS.....	64
ANEXO A – APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA	72

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Diversos agentes infecciosos podem acometer a gestante e o feto, e são importantes causas de morbidade e mortalidade perinatal¹.

A transmissão da mãe para o feto, geralmente, é por via hematogênica, transplacentária. O acometimento fetal pode ocorrer em qualquer momento da gestação, porém este é maior quando a infecção acontece na primeira metade da gravidez. As infecções congênitas possuem incidências variáveis, mas podem ocorrer em até 10% dos nascidos vivos. É de extrema importância o diagnóstico da doença materna no pré-natal e adoção de medidas de prevenção da transmissão vertical. Já o diagnóstico da infecção fetal em algumas situações possibilita o tratamento do feto, reduzindo sequelas e, em casos que não há tratamento disponível, possibilita um adequado pré-natal e cuidados perinatais, e o aconselhamento dos pais e preparo destes para o acompanhamento do recém-nascido e da criança¹.

O Ministério da Saúde do Brasil recomenda o rastreamento universal durante o pré-natal das seguintes infecções: vírus HIV, sífilis, toxoplasmose, hepatite B e C. Nos últimos anos, ocorreram no país surtos de algumas doenças como rubéola, influenza, dengue, zika, febre amarela e coronavírus B19, e todos causaram repercussões nas gestantes^{1,2}.

A consulta pré-concepcional é o momento ideal para pesquisa de infecções e atualização do calendário vacinal. No pré-natal, no primeiro trimestre, é o momento que permite rastrear e tratar as situações possíveis. As orientações de prevenção são muito importantes. Doenças como dengue e toxoplasmose podem ser evitadas com medidas de prevenção².

A maioria das infecções que pode causar repercussões fetais é assintomática ou com sintomas discretos que passam sem ser valorizados pela gestante e pelos profissionais da área da Saúde, e este é um fator que dificulta muito o diagnóstico rápido das infecções na gravidez. As principais doenças, como toxoplasmose, rubéola, sífilis e outras, são diagnosticadas, principalmente, em exame de sorologia.

Outro aspecto difícil no manejo das infecções em gestantes é a definição do momento do quadro agudo das doenças. A avidéz de IgG foi incorporada no diagnóstico sorológico dessas infecções e alta avidéz está relacionada com infecção já com uma maior duração¹.

A avidéz, em termos de testes de diagnóstico de doenças infecciosas, refere-se à força da ligação entre os anticorpos e os antígenos, especialmente após a formação dos complexos antígeno-anticorpo reversíveis. Essa medida é importante porque ajuda a determinar se a resposta imunológica é recente ou antiga, o que pode ser crucial para o diagnóstico de algumas doenças como as que foram estudadas aqui³.

O exame ultrassonográfico de rotina no pré-natal permite detectar alterações que sugerem infecção congênita. Os achados como ventriculomegalia, calcificações cerebrais, hepatomegalia, hidropisia fetal e placentomegalia podem estar relacionados e, conseqüentemente, desencadeiam o encaminhamento das gestantes para Serviço de Medicina Fetal, no qual serão avaliadas e submetidas a procedimentos para pesquisa do agente em material fetal, como líquido amniótico e/ou sangue fetal. Porém, a maioria dos fetos infectados não apresenta alterações ultrassonográficas¹.

A análise de amostra de líquido amniótico possibilita a pesquisa de diversos agentes infecciosos e é realizada, principalmente, pela técnica de PCR ou, em algumas situações, pela cultura e pelo isolamento. O procedimento é guiado pela ultrassonografia, com risco de perda fetal estimado em torno de 0,5%⁴.

A coleta de amostra de sangue fetal é realizada pela punção da veia umbilical, guiada pela ultrassonografia, o que permite análise de uma possível anemia fetal e alterações de outros parâmetros no hemograma fetal, como número de plaquetas e a realização da PCR para o agente em investigação⁴.

O Setor de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo recebe pacientes que são encaminhadas das Unidades Básicas de Saúde com alterações no exame ultrassonográfico ou com sorologia materna suspeita de infecção que pode acometer o feto. O atendimento é realizado pela equipe da obstetrícia e, em alguns casos, também, pela equipe das moléstias infecciosas. É feito aconselhamento do casal e discutidas as possíveis conseqüências para o feto, desde abortamento, óbito fetal, recém-nascido sintomático, recém-nascido assintomático com sequelas que poderão surgir na infância e os casos não infectados.

Conhecer os principais agentes que causam infecções na gestação e repercussões fetais que podem ser detectadas na ultrassonografia é relevante, pois permite adoções de medidas de controle dessas, melhoria nos testes diagnósticos sorológicos e moleculares, e novos tratamentos tanto quanto para a gestante quanto para o feto.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

O presente estudo foi realizado em pacientes atendidas no Setor de Medicina Fetal do HCFMUSP com suspeita de infecção congênita e teve como objetivos avaliar:

- As principais infecções congênitas que foram responsáveis pelas indicações dos procedimentos invasivos para obtenção de amostra de material fetal;
- Os procedimentos realizados, amniocentese e/ou cordocentese;
- A idade gestacional no procedimento e seu impacto no prognóstico;
- Análise do resultado da amostra;
- A correlação entre a suspeita diagnóstica e o resultado da análise;
- O tratamento fetal realizado.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

A abordagem das infecções congênitas perfaz um grande desafio na gestação, pois a maioria delas não causa sintomas para a mãe e os fetos infectados são, também, no geral, assintomáticos. A falta de sintomas demonstra a importância de realizar os exames de rastreamento de infecção no pré-natal que são definidos de acordo com a prevalência das doenças na região².

3.1 PRINCIPAIS AGENTES INFECCIOSOS E SEU ACOMETIMENTO NA GESTAÇÃO

3.1.1 Toxoplasmose

A toxoplasmose é uma zoonose causada pelo *Toxoplasma gondii* que, em adultos e crianças, geralmente, é benigna; porém, quando acomete a gestante, pode causar infecção e acometimento fetal^{5,6}.

O acometimento do feto e do recém-nascido envolve: abortamento, óbito, calcificações intracranianas, ventriculomegalia, restrição de crescimento, prematuridade, coriorretinite, microftalmia, hepatoesplenomegalia, hidropisia, placentomegalia e alteração do desenvolvimento neuropsicomotor^{7,8}.

A transmissão materno-fetal depende da idade gestacional da infecção materna. A transmissão vertical aumenta com o avançar da gestação. Antes da décima quinta semana, a taxa de transmissão é em torno de 5%, podendo chegar a 80%, próximo do termo⁸.

O Ministério da Saúde recomenda a triagem universal para as gestantes na primeira consulta de pré-natal com pesquisa de anticorpos IgG e IgM para toxoplasmose². As pacientes susceptíveis devem receber orientação de higiene e dieta para evitar a contaminação pelo *T. gondii* e repetir a sorologia a cada 2 meses.

As principais orientações de cuidados são:

- A carne deve ser congelada a -20°C por pelo menos 48 horas e cozida a pelo menos 63°C, pois congelar e descongelar em temperaturas específicas por um tempo específico pode matar cistos de tecido de *T. gondii*.
- Deve-se evitar beber água não tratada.
- Deve-se evitar o contato com material/solo potencialmente contaminado com fezes de gato. Se não for possível evitar, deve-se usar luvas descartáveis.

- Gatos devem ser mantidos dentro de casa. Gatos de rua não devem ser manuseados ou adotados enquanto a mulher estiver grávida ⁹.

A gestante que apresenta somente anticorpos da classe IgG é considerada imune. Já para as que apresentam os anticorpos IgG e IgM, há a possibilidade de infecção recente. Mesmo conhecendo que a presença de IgM não é diagnóstico definitivo de infecção aguda, é necessária a realização de novos exames na tentativa de estimar o momento do quadro agudo, como a avidéz de IgG. A interpretação da avidéz de IgG se baseia em que, quanto maior o tempo de exposição ao antígeno, maior a avidéz da IgG. A alta avidéz sugere infecção há mais de três meses e a baixa, que a infecção tenha ocorrido há menos de três meses; havendo a suspeita de infecção fetal ¹⁰.

Nos casos de infecção aguda suspeita na gravidez, o diagnóstico da infecção fetal, por meio da pesquisa do toxoplasma gondii no líquido amniótico, é realizado. A pesquisa do toxoplasma deve ser realizada no líquido amniótico a partir da 18ª semana ou quatro semanas após o início do quadro clínico materno ².

O tratamento da toxoplasmose na gestação envolve a Espiramicina, que tem ação na placenta e reduz a taxa de transmissão vertical. É utilizada a partir do primeiro trimestre, para todos os casos suspeitos de infecção materna. Já quando a infecção fetal for confirmada, está indicado o tratamento com Sulfadiazina, Pirimetamina e Ácido Fólico ^{11,12}.

A combinação de pirimetamina e sulfadiazina, que visa a fase ativa da infecção, é o padrão-ouro atual para o tratamento da toxoplasmose. No entanto, as taxas de falha ainda são significativas. Embora existam outros regimes disponíveis, como a pirimetamina em combinação com clindamicina, atovaquona, claritromicina ou azitromicina, ou monoterapia com trimetoprima-sulfametoxazol ou atovaquona, nenhum deles se mostrou superior ao tratamento com pirimetamina e sulfadiazina. Além disso, nenhum desses regimes é eficaz contra a fase latente da infecção. A eficácia desses regimes no tratamento da doença ocular permanece incerta ¹³.

Braz e seus colegas conduziram um estudo para avaliar a eficácia da azitromicina e da pirimetamina no tratamento da infecção por *Toxoplasma gondii* em camundongos. Eles administraram esses medicamentos em combinação e separadamente. O uso combinado das drogas mostrou resultados mais promissores, mas sugeriram a necessidade de novos estudos para desenvolver protocolos de tratamento mais eficazes ¹⁴.

3.1.2 Citomegalovírus

O citomegalovírus (CMV) é um vírus membro da família *Herpesviridae*, subfamília *Betaherpesvirinae*, que pode causar infecção congênita e tem no homem seu único reservatório. Uma vez adquirida imunidade, ela não será completamente duradoura e, além de infecções primárias, podem ocorrer infecções secundárias no período de latência¹.

O vírus é transmitido de humano para humano ao penetrar nas mucosas ou por via hematogênica; pela urina, saliva, secreções orofaríngeas, vaginais, esperma, leite materno, lágrimas e sangue, sendo a principal forma de contágio através do contato direto com fluidos corporais de uma pessoa infectada¹.

A infecção pelo CMV pode ser diagnosticada pela presença de Imunoglobulinas no sangue da gestante. A infecção primária, usualmente, é assintomática, e o vírus se torna latente, e pode se reativar por células linfoides em períodos de alteração da imunidade. A transmissão ocorre pelo contato íntimo entre pessoas e pela via transplacentária, o vírus pode ser encontrado na saliva, no leite materno, na urina, nas secreções respiratórias, no sêmen, no sangue e no trato genital das pessoas infectadas¹⁵.

A infecção congênita por citomegalovírus possui incidência de 0,4 a 2,3% entre os recém-nascidos, sendo a principal causa de deficiência neurológica congênita de origem infecciosa. Entre os recém-nascidos infectados, 10% são sintomáticos¹⁶⁻¹⁸.

Aproximadamente, 50% das gestantes dos Estados Unidos e Europa possuem sorologias negativas para o CMV. No Brasil, os dados sobre a prevalência são escassos, pois não temos protocolos alinhados sobre o rastreio de CMV na gestação¹⁹.

As gestantes, mesmo após infecção, podem permanecer assintomáticas ou apresentar sintomas leves a moderados, como febre, fadiga, anorexia, linfadenomegalia, astenia, mialgia, traqueobronquite e síndrome gripal^{17,19}.

Já na infecção congênita por CMV, o recém-nascido pode apresentar petéquias (75%), hepatoesplenomegalia (60%), icterícia com bilirrubina direta >2 mg/dL e TGP >80 UI/mL (80%), trombocitopenia (77%), anemia, coriorretinite, microcefalia, hepatite, calcificações intracranianas e surdez neurosensorial^{15,17}.

A alterações ultrassonográficas nos fetos infectados podem ser: ventriculomegalia, calcificações cerebrais, cistos periventriculares, cistos intraventriculares, alterações do desenvolvimento cortical, microcefalia, disgenesia de corpo caloso, hipoplasia de cerebelo, calcificações, lesões hemorrágicas, hepatoesplenomegalia, redução do líquido amniótico, intestino ecogênico, restrição de crescimento, placentomegalia, cardiomegalia e hidropisia²⁰.

A infecção fetal se faz independentemente do estado sorológico materno, pois mesmo as que já tiveram infecção primária estão sujeitas a adquirir infecção pelo CMV e transmitirem, diferente do que se acreditava. Hoje estudos mais recentes observam que a morbidade fetal também é alta nos casos de reinfecção materna, essa alteração pode estar ligada a uma cepa endógena ou a uma reinfecção com uma nova cepa do CMV com mecanismos ainda desconhecidos¹⁷.

O vírus pode ficar latente e ser reativado em decorrência de depressão da imunidade celular, em situações como a gravidez e doenças como a AIDS, ou uso de drogas imunossupressoras²¹.

O diagnóstico da infecção fetal é realizado pela pesquisa do vírus no líquido amniótico pela técnica do PCR com a amplificação do DNA viral no líquido amniótico. O momento ideal para sua realização é 6 a 7 semanas após o início da infecção materna ou após a 21ª semana de gestação²².

Após infecção materna, o vírus pode permanecer incubado por 4 a 8 semanas e a viremia pode ocorrer após 3 a 12 meses; no feto infectado, a excreção do vírus pode ocorrer após 18 a 20 semanas pela urina¹⁹.

No momento, não estão disponíveis vacinas para prevenção da infecção e as terapias realizadas em alguns locais ainda não são uniformes e disponíveis para todos. Na França, uma pesquisa utilizando Valaciclovir para gestantes com infecção por CMV apresentou redução na carga viral fetal e no número de recém-nascidos infectados sintomáticos em comparação com casos disponíveis na literatura, se mostrando uma opção promissora, sem apresentar efeitos colaterais, proporcionando segurança no uso para gestante e feto²³.

Em dois ensaios clínicos um estudo de fase 2/3 controlado por placebo mostrou uma diminuição de 71% (5 de 45 vs. 14 de 47) na taxa de transmissão vertical do CMV em mulheres tratadas com 8 g/dia de valaciclovir após infecção primária pelo CMV na gravidez. Um ensaio clínico de fase 2, de braço único, mostrou que o valaciclovir de 8 g/dia administrado a mães de fetos infectados sintomáticos aumentou a proporção de neonatos assintomáticos para 82% (34 de 41), em comparação com 43% (20 de 47) em gestações não tratadas de uma coorte histórica. Estudos a favor do uso de valaciclovir durante a gravidez para prevenção e tratamento da infecção congênita pelo CMV estão surgindo, mas ainda são poucos²⁴.

As vacinas candidatas contra o CMV não conseguiram oferecer proteção sustentada superior a 75% por mais de dois anos na prevenção da infecção. Terapias médicas, como as

globulinas hiperimunes, não demonstraram benefícios na redução do risco de transmissão vertical em ensaios clínicos randomizados. No entanto, o uso de valaciclovir, quando administrado desde o diagnóstico da infecção primária até a amniocentese, reduziu significativamente as taxas de transmissão vertical, sugerindo sua eficácia. Além disso, o valaciclovir oral em mulheres grávidas com fetos sintomáticos aumentou a probabilidade de dar à luz recém-nascidos assintomáticos em comparação com uma coorte histórica não tratada. A administração de valanciclovir em recém-nascidos sintomáticos pode melhorar a audição e os sintomas neurológicos, embora a duração e extensão ideais do tratamento permaneçam em discussão²⁵.

O feto pode ser acometido por meio da via hematogênica transplacentária. Na placenta além da replicação viral, ela funciona como reservatório após 4 a 8 semanas da infecção materna. Sinais ultrassonográficos de alteração placentária podem ser observados, como: aumento na espessura placentária, aspecto heterogêneo e presença de calcificações. Ao atingir a circulação fetal, os rins podem ser o primeiro local alterado; com consequente redução transitória do líquido amniótico e mudança na ecogenicidade renal. Na sequência da infecção, pode ocorrer uma enterocolite viral com aparecimento de intestino hiperecogênico. Após semanas dessas alterações iniciais, é possível observar cardiomegalia com miocárdio espesso e calcificações pontuadas que podem ser causar taquiarritmia, além de calcificações no fígado, no baço e nos pulmões²⁵.

A ventriculomegalia, uni ou bilateral, também pode estar presente e, aproximadamente, 5% de todas as ventriculomegalias fetais são de origem infecciosa²⁵.

O que se orienta é manter hábitos de higiene, lavagem das mãos após contato com urina e saliva de crianças menores de 3 anos, e orientações para prevenção da transmissão sexual do CMV²⁶.

Diferente de outras infecções congênitas, o risco de transmissão perinatal ou na gravidade da doença congênita em diferentes idades gestacionais não se altera com a mudança da idade gestacional¹⁹.

O Ministério de Saúde e este Serviço não recomendam, na população brasileira, o rastreio de maneira rotineira para CMV. Este deve ser realizado para as pacientes com imunossupressão e funcionárias da área da Saúde e Educação Infantil².

3.1.3 Sífilis

A sífilis é uma IST causada pela bactéria *Treponema pallidum* e a infecção fetal se dá por transmissão vertical. A sífilis congênita está relacionada com o acometimento fetal que depende do momento da infecção; quanto mais recente a infecção materna, mais treponemas estarão circulantes e, portanto, mais grave será o acometimento fetal. Nos últimos meses de gestação, a infecção dependerá da carga de treponema recebida e de sua virulência, o que poderá determinar uma evolução fulminante. O risco de acometimento fetal varia pela fase de infecção materna de 70% a 100% nas fases primária e secundária, 40% na fase latente, e 10% na fase tardia^{27,28}.

A infecção fetal ocorre por meio da disseminação hematogênica do *Treponema pallidum*, da gestante infectada não tratada ou inadequadamente tratada para o feto, por via transplacentária. Durante o parto vaginal, existe uma possibilidade de contaminação direta caso existam lesões genitais maternas e, durante a amamentação, o risco de contaminação só existe se, nas mamas, houver lesões por sífilis²⁹.

A infecção materna pode levar a abortamento, óbito fetal ou neonatal em 40% dos conceptos infectados, ou o nascimento de crianças com sífilis congênita. Cerca de 50% das crianças infectadas são assintomáticas ao nascimento e alguns sintomas só serão percebidos aos 3 meses de vida³⁰.

Toda gestante que, durante o pré-natal, parto ou curetagem, apresente sorologia positiva para sífilis é considerada infectada. Todo caso de criança nascida de mãe com evidência clínica ou laboratorial de sífilis, diagnosticada durante a gravidez, parto ou puerpério e toda criança menor de 13 anos com suspeita clínica ou epidemiológica da doença é considerada sífilis congênita e classificada em dois estágios: precoce, se diagnosticada até dois anos de vida, e tardia, após um ano de vida²⁷.

A doença possui formas clínicas distintas. Na sífilis primária, geralmente, existe uma lesão indolor chamada de cancro duro (úlceras de bordas elevadas, fundo limpo e não dolorosa), durando de três a seis semanas. Após 45 e 60 dias do desaparecimento do cancro, observa-se um *rash* máculo-papular com lesões generalizadas, em palma da mão e planta dos pés, oriundos de reação inflamatória provocada pelas espiroquetas disseminadas por via hematogênica. Em paralelo, podemos observar mal-estar geral, febre baixa, cefaleia, linfadenopatia generalizada, lesões mucosas em região oral e genital, condiloma plano e alopecia³¹.

Na sífilis secundária, por semanas ou meses podem ocorrer lesões cutaneomucosas (roséola, placas mucosas, sífilides papulosas, sífilides palmoplantares, condiloma plano (manhas vermelhas ou rosadas na boca, genitais, pés e mãos), alopecia em clareira, madarose (perda de cílios), rouquidão), micropoliadenopatia, linfadenopatia generalizada, quadros neurológicos, oculares e hepáticos⁹.

Por fim, essas lesões podem desaparecer e inicia-se o estágio latente ou sífilis terciária com lesões gomosas e nodulares destrutivas, periostite, osteíte gomosa ou esclerosante, artrites, sinovites, nódulos justa-articulares, estenose de coronárias, aortite, aneurisma da aorta, meningite, gomas do cérebro ou da medula, atrofia do nervo óptico, lesão do sétimo par craniano, manifestações psiquiátricas, *tabes dorsalis* e quadros demenciais, como o da paralisia geral¹¹.

O rastreamento pode ser feito por meio de dois modelos de exames: treponêmicos (TT) e não treponêmicos (TNT). Os testes não treponêmicos são: o VDRL (*venereal disease research laboratory*), o RPR (*rapid plasma reagin*) e o TRUST (*toluidine red unheated serum test*); os treponêmicos são: TPPA (*treponema pallidum agglutination assay*), o TPHA (*treponema pallidum haemagglutination assay*), o FTA-abs (*fluorescent treponemal antibody absorption assay*), ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), e métodos imunoenzimáticos e os testes de imunocromatografia em fita (testes rápidos). Os testes treponêmicos conseguem confirmar o diagnóstico da doença; porém, mesmo após o tratamento adequado, eles persistem reagentes ao longo da vida¹¹.

Durante a gestação, na ultrassonografia, podem ser observados: hepatoesplenomegalia, placentomegalia, polidrâmnio, ascite e aumento da velocidade de pico sistólico da artéria cerebral média, sugerindo anemia fetal³².

No recém-nascido e no feto, podemos observar diversas alterações como: pênfigo palmo-plantar, condiloma plano, periostite ou osteíte ou osteocondrite, pseudoparalisia dos membros, sofrimento respiratório com ou sem pneumonia, rinite serossanguinolenta, icterícia, anemia, linfadenopatia generalizada, petéquias, púrpura, fissura peribucal, síndrome nefrótica, hidropisia, edema, convulsão, meningite, anemia, trombocitopenia, leucocitose ou leucopenia, tibia em “Lâmina de Sabre”, articulações de Clutton, fronte “olímpica”, nariz “em sela”, dentes incisivos medianos, superiores deformados (dentes de Hutchinson), molares em “amora”, rágades (fissura cutânea) periorais, mandíbula curta, arco palatino elevado, ceratite intersticial, surdez neurológica e dificuldade no aprendizado^{29,33}.

O Ministério da Saúde do Brasil recomenda pesquisa sorológica na primeira consulta de pré-natal, no início do 3º trimestre (28ª – 30ª semanas) e no momento da internação

hospitalar. O rastreio no terceiro trimestre permitirá o tratamento no intervalo mínimo de 30 dias, para que o recém-nascido seja considerado tratado. Em 2015, a recomendação passou a ser de triagem pré-natal com a realização de teste rápido (TR) para iniciar o diagnóstico e, após o diagnóstico positivo na gestação, o acompanhamento deverá ser realizado com VDRL para avaliação da resposta terapêutica².

Se o teste treponêmico não estiver disponível, devem-se considerar, para o diagnóstico de sífilis, as gestantes com VDRL reagente, em qualquer titulação, desde que não tenham sido tratadas anteriormente de forma adequada¹¹.

Para o tratamento materno fetal, deve ser realizada Penicilina Benzatina, pois não existe evidência de que nenhuma outra droga seja efetiva para o feto. Para tratamento, a dose deve ser adequada de acordo com a fase da doença:

- Primária, secundária ou intervalo inferior a um ano: Penicilina G Benzatina: 2,4 milhões UI, duas doses com intervalo de uma semana entre as doses;
- Estágio desconhecido ou superior a um ano: Penicilina G Benzatina: 2,4 milhões UI, três doses, mantendo o intervalo de uma semana entre as doses.

Para que o tratamento seja considerado adequado, é necessária administração de Penicilina Benzatina e que o início do tratamento seja até 30 dias antes do parto e parceria sexual tratada³⁴.

3.1.4 Parvovírus B19

O parvovírus é um vírus DNA da família *Parvoviridae*, subtipo B19, sendo erotrófico patogênico para a espécie humana. É responsável por um quadro de eritema infeccioso, principalmente em crianças de 4 a 11 anos. Sua descoberta ocorreu acidentalmente por Cossart 1, em 1975, como novo antígeno encontrado em doadores de sangue nas amostras submetidas a testes sorológicos para pesquisa do vírus da hepatite B^{35,36}.

A infecção destrói as células eritroides precursoras. No indivíduo imunocompetente, pode causar erupção cutânea e crise aplásica transitória, sem maiores consequências, infectando apenas humanos³⁵.

A transmissão do parvovírus B19 ocorre por gotículas respiratórias, transfusão de sangue e hemoderivados, e por via transplacentária. Dentre as mulheres em idade reprodutiva, 30% são suscetíveis à infecção. Já a transmissão vertical foi estimada em 1 a 5% das mulheres grávidas, com piora desta proporção após a 20ª semana de gestação. A infecção é rara, porém pode levar a diversas complicações para o feto, como anemia grave, insuficiência cardíaca de

alto débito, hidropisia fetal não imune, miocardite, anomalias cerebrais e lesões no desenvolvimento neurológico^{37,38}.

Na gestação, o vírus ultrapassa a barreira placentária atingindo a circulação fetal, acometendo as células progenitoras dos eritrócitos, onde ocorre a replicação do vírus. Quando instalado, o vírus causa destruição das células e, no período de viremia, provoca grave redução numérica das hemácias e da concentração da hemoglobina fetal. Nos casos de infecção entre a 10^a e a 20^a semana de gravidez, os efeitos fetais são mais graves, pois ainda não existe maturidade de resposta imune fetal suficiente para controlar a infecção que coincide com intensa atividade metabólica dos precursores eritroides, como consequência, o vírus destrói o maior número de células^{39,40}.

Já as infecções que ocorrem no fim do segundo trimestre e início do terceiro trimestre apresentam redução na concentração de hemoglobina fetal, levando à anemia com falência cardíaca e hidropisia fetal⁴¹.

A ultrassonografia pode revelar: hidropisia fetal, cardiomegalia, restrição de crescimento fetal e hiperecogenicidade das alças intestinais²⁰.

A pesquisa diagnóstica na gestante pode ser feita por meio da pesquisa de IgM no sangue materno, 3 a 4 dias depois do início da viremia (fase da infecção viral em que o vírus é detectável no sangue) e pode durar por 3 a 4 meses. Já o IgG pode ficar positivo a partir do 7^o ou 14^o dia e permanecer assim por toda a vida. Porém, valores não reagentes de IgM não excluem a infecção⁴².

Para diagnosticar a infecção fetal, é possível realizar testes por meio de técnicas de biologia molecular, como PCR do líquido amniótico, do sangue do cordão umbilical e do derrame pleural, nos casos de hidropisia grave. A anemia fetal pode ser diagnosticada por meio da medida da velocidade sistólica da artéria cerebral média e valores acima de MoM seriam indicativos de cordocentese para avaliar a possível anemia fetal e se é necessário realizar a transfusão intrauterina⁴³.

Entre os autores, se a contaminação fetal ocorrer até a 20^a semana de gestação, o risco de morte fetal chega a 9%, já quando ela ocorre no último trimestre, a morte fetal pode ser de 7,5%^{44, 45}.

3.2 PROCEDIMENTOS INVASIVOS PARA INVESTIGAÇÃO DE INFECÇÃO FETAL E SUAS INDICAÇÕES

A disponibilidade do diagnóstico pré-natal da infecção fetal é de fundamental importância na tentativa de reduzir a gravidade do acometimento do feto e do recém-nascido. Infecções causadas pelo *T. gondii* e pelo parvovírus B19 são exemplos de casos nos quais o tratamento intraútero é benéfico. Entre os métodos para diagnóstico fetal, é possível realizar a amniocentese e cordocentese para obtenção de amostra de líquido amniótico ou sangue fetal, respectivamente³⁷.

3.2.1 Amniocentese

A amniocentese é um procedimento invasivo para retirada de líquido da bolsa amniótica de realização ambulatorial para diagnóstico fetal pré-natal, podendo ser realizada a partir da 17ª semana de gestação até o final da gestação^{5, 46}.

Na década de 1950, a coleta de líquido amniótico foi iniciada para determinação do sexo fetal sem auxílio da ultrassonografia, pois o ultrassom ainda não estava disponível. Em 1967, Jacobson e Barter publicaram os primeiros casos com pesquisa de cariótipo fetal em líquido amniótico. Mais tarde, a técnica passou a ser realizada com auxílio da ultrassonografia para guiar a introdução de agulha através do abdome materno e acessar a cavidade amniótica^{6, 47}.

Antes da realização da amniocentese, é importante que a paciente realize exame ultrassonográfico para avaliar a vitalidade fetal, a datação da gestação, localização da placenta, posicionamento do feto, melhor bolsão disponível e via de acesso; além disso, é imprescindível conhecer a tipagem sanguínea. As pacientes com Rh negativo, com parceiros Rh positivo ou indeterminado, devem receber Imunoglobulina anti-Rh para prevenção de possível aloimunização¹.

Em comparação com outros procedimentos invasivos, a amniocentese está associada com o menor risco de perda fetal, em torno de 0,3% a 1,0%. Os riscos e complicações podem ser: dificuldade técnica do profissional em realizar o procedimento, hemorragia intra-amniótica, hematomas, Isoimunização, rotura prematura de membrana amniótica, infecção amniótica, trabalho de parto prematuro, lesões fetais, transmissão vertical de infecções virais, perda fetal e óbito materno⁴⁸.

Na suspeita de infecção, quando a amniocentese está indicada, a pesquisa do agente no líquido amniótico é realizada pela técnica de PCR, além da cultura e do isolamento⁴⁸.

Referente ao diagnóstico no líquido amniótico para os casos de toxoplasmose, encontramos, na literatura, uma sensibilidade da PCR variando de 66,7% a 100% (28). Resultados falso negativos para esses casos são muito raros, mas já foram descritos e

consideraram como uma possível causa a ocorrência de transmissão vertical posterior ao exame, mesmo com uso da Espiramicina⁴⁹.

3.2.2 Cordocentese

A Cordocentese é o procedimento de diagnóstico fetal invasivo que consiste na obtenção de amostra de sangue fetal. Foi introduzida na medicina fetal em 1983. É realizado por meio da punção percutânea do cordão umbilical, com agulha fina, guiada pela ultrassonografia. Com a amostra de sangue, é possível avaliar o cariótipo fetal, diagnosticar anemia, infecções, hemoglobinopatias, determinação da tipagem sanguínea, realização do Coombs direto, tratamento da anemia fetal, exclusão de infecções fetais, confirmação de possíveis anormalidades encontradas no cariótipo pesquisado em vilos coriais ou líquido amniótico. A principal indicação do exame é a pesquisa de hemoglobinopatia^{7,50}.

Entre as complicações do procedimento, as mais frequentes são: sangramento do sítio da punção (cordão ou da placenta) que geralmente é limitado; bradicardia fetal, que na maioria das vezes é transitória, com recuperação em até um minuto; contrações uterinas, corioamnionite, hematoma de cordão umbilical, rotura prematura de membranas e o trabalho de parto prematuro^{8,10}.

O risco de perda fetal em consequência do exame é de, aproximadamente, 1% e a taxa de perda fetal está amplamente relacionada com a experiência do examinador e com a idade gestacional¹².

O procedimento é feito ambulatorialmente, com monitorização ultrassonográfica contínua, para obtenção de sangue fetal através da veia umbilical, pela via percutânea. Antes do exame, deve ser realizada ultrassonografia para a avaliação do feto, identificação da inserção placentária e localização do cordão umbilical, o que irá determinar o local de punção⁵¹.

O sangue fetal coletado através da cordocentese auxilia no diagnóstico das principais infecções congênitas, e a cordocentese também possui funções terapêuticas, principalmente a TIV com infusão de concentrado de hemácias diretamente na veia do cordão umbilical para a correção da anemia fetal⁵².

4 MÉTODOS

4 MÉTODOS

4.1 POPULAÇÃO

Foi realizado um estudo transversal e retrospectivo com amostra não probabilística por conveniência. A população foi constituída de 62 gestantes selecionadas no banco de dados do ambulatório da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, no Setor de Medicina Fetal, no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2019, com suspeita de infecção congênita, pelos resultados dos exames de sorologias ou pela presença de alterações ultrassonográficas sugestivas de infecções congênitas.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) sob o número 522/18 e pela comissão de análise de projetos de pesquisa da FMUSP (CAPPesq), Parecer número 3.118.736. As pacientes foram informadas da indicação da coleta do material fetal após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para a realização do procedimento invasivo no Setor de Medicina Fetal do HCFMUSP.

4.1.1 Coleta de dados

Os dados obtidos dos prontuários foram: número de identificação da paciente neste Hospital, data de nascimento, data do primeiro atendimento, idade, paridade; e o motivo do encaminhamento, o resultado das sorologias, a idade gestacional no momento da suspeita da infecção, a idade gestacional no momento do procedimento e os desfechos da gestação (abortamento, óbito fetal e nascido vivo) e dados dos recém-nascidos (peso ao nascimento e Índice de Apgar).

No sistema informatizado de laudos da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, foram obtidos os resultados dos exames ultrassonográficos. Os principais achados: alteração do Sistema Nervoso Central (ventriculomegalia e calcificações cerebrais); derrame pleural; derrame pericárdico; ascite; aumento da espessura placentária, restrição de crescimento fetal, alterações cardíacas (cardiomegalia e derrame pericárdico); hepatoesplenomegalia; hidropisia fetal, intestino ecogênico e calcificações hepáticas.

4.1.2 Critérios de inclusão e exclusão

-Inclusão de Gestantes:

- Gestante com confirmação ou suspeita de soroconversão por meio do quadro clínico sugestivo.
- Aquelas com resultado sorológico positivo para IgG e IgM e baixa avidéz de IgG.
- Gestantes com resultado positivo para IFI-IgM.
- Presença de alterações detectadas pela ultrassonografia, sugestivas de infecção congênita.
- Realização de procedimento invasivo.

As alterações na ultrassonográfica: hidrocefalia e calcificações cerebrais, hepatoesplenomegalia, intestino ecogênico, hidropsia, aumento da espessura placentária e associações dessas.

-Exclusão de Gestantes::

- Foram excluídas as gestantes que preenchem os critérios de inclusão, mas não realizaram procedimento invasivo no Setor de Medicina Fetal do HCFMUSP.

4.2 METODOLOGIA

4.2.1 Cálculo da idade gestacional

A idade gestacional foi calculada a partir da data da última menstruação, quando esta foi compatível com a idade gestacional estimada pela primeira ultrassonografia realizada, no máximo, até a vigésima semana de gestação (discordância inferior a 14 dias). Nos casos em que não foi observada essa concordância, foi utilizada a idade gestacional calculada por meio do primeiro exame ultrassonográfico.

4.2.2 Procedimentos invasivos

Em todos os casos de suspeita de infecção materna recente a pesquisa da infecção fetal foi realizada nos casos com alteração ultrassonográfica, como hidrocefalia, calcificações cerebrais, hepatoesplenomegalia e outras alterações compatíveis com infecção congênita, e naqueles com soro conversão confirmada com quadro clínico ou viragem sorológica, e as pacientes com testes considerados confirmatórios positivos (IgM positiva na IFI e/ou baixa avidéz de IgG).

As pacientes foram informadas da indicação da coleta do material fetal e deveriam assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para a realização do procedimento invasivo no Setor de Medicina Fetal do HCFMUSP.

4.2.3 Amniocentese

Foi realizada após esclarecimento da técnica e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido referente ao procedimento, na sala do ambulatório da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, com a paciente em decúbito dorsal, antissepsia do abdome, proteção do transdutor setorial de 3,5 MHz com luva estéril. Foi visibilizada a placenta e escolhido o melhor local para a punção. Guiado pela imagem ultrassonográfica, foi puncionado o bolsão amniótico com agulha adequada de 20 Gauge, colhendo 10 ml de líquido amniótico para a pesquisa do agente etiológico.

4.2.4 Cordocentese

Foi realizada nas mesmas condições da amniocentese. Com o transdutor setorial de 3,5 MHz, foi visibilizada a inserção do cordão umbilical e, então, guiada pela imagem ultrassonográfica puncionando a veia umbilical, com a agulha 20 Gauge. Foram colhidas amostras de sangue para análise da hemoglobina e hematócrito. No início do procedimento, com a agulha localizada no interior da cavidade amniótica, foram colhidos 10 ml de líquido para a pesquisa do agente etiológico.

4.2.5 Reação em Cadeia de Polimerase para toxoplasmose

A amostra de líquido amniótico foi encaminhada para o Laboratório Central do Instituto Central do HCFMUSP e a PCR em tempo real foi iniciada. Após a extração do

DNA, um segmento específico do *Toxoplasma gondii* foi amplificado e detectado pela técnica de PCR em tempo real, utilizando-se sonda intercaladora de ácidos nucleicos. O controle interno da reação (RNase P) também foi detectado com a utilização da sonda intercaladora de ácidos nucleicos. No teste para detecção do DNA do *Toxoplasma gondii*, empregam-se os "primers", que definem uma sequência de 133bp: Método desenvolvido e validado pelo Laboratório de Biologia Molecular: Seção de Biologia Molecular da Divisão de Laboratório Central – HCFMUSP. Os resultados obtidos foram: não detectado ou detectado. A sensibilidade analítica é de 10 genomas equivalentes/mL.

4.2.6 Reação em Cadeia de Polimerase para citomegalovírus e parvovírus

A amostra de líquido amniótico foi encaminhada para o Laboratório Central do Instituto Central do HCFMUSP e a PCR em tempo real foi iniciada. O método foi desenvolvido e validado pelo Laboratório de Biologia Molecular: Seção de Biologia Molecular da Divisão de Laboratório Central – HCFMUSP.

4.2.7 Sorologias

As amostras de sangue foram analisadas no Serviço de Imunologia do Laboratório Central do HCFMUSP.

A sorologia para toxoplasmose IgG e IgM foi realizado na plataforma Cobas 8000 equipamentos e602-Roche com a metodologia da eletroquimioluminescência.

A sorologia para CMV IgG e IgM foi realizada na mesma plataforma utilizada na toxoplasmose. Os valores de referências são: IgG: Não reagente: < 6,0 AU/mL. Reagente: >/ = 6,0 AU/mL IgM: Não reagente: < 0,85 AU/mL, Inconclusivo: Índice >/ = 0,85 e < 1,00 AU/mL e Reagente: >/ = 1,00 AU/mL.

A sorologia para sífilis foi realizada em amostra de sangue venoso e a metodologia utilizada foi a Quimioluminescência. Os resultados positivos de Quimioluminescência foram confirmados com outras metodologias, conforme Ministério da Saúde. Os valores de referência foram negativos: índice < 0,9, Inconclusivo: índice >/ = 0,9 AU/mL e < 1,1 AU/mL e Positivo: Índice >=1,1 AU/mL.

4.2.8 Imunofluorescência Indireta (IFI-IgM) para pesquisa de Anticorpos IgM anti-*Toxoplasma Gondii*

As amostras com resultados Inconclusivos ou Positivos na pesquisa de anticorpos IgM anti-*Toxoplasma gondii* pela triagem sorológica foram submetidas ao teste confirmatório de Imunofluorescência Indireta para IgM, realizada após tratamento com o reagente para remoção das IgG e fator reumatoide.

A interpretação final foi dada pelo resultado obtido na leitura da fluorescência da amostra e foi Negativo, Inconclusivo ou Positivo.

4.2.9 Técnica e equipamentos utilizados para realização da ultrassonografia morfológica

O equipamento utilizado foi da marca GE Healthcare, Voluson E8 Expert, com transdutor convexo de 3,5MHz. A paciente foi acomodada em posição de semi-Fowler nas salas de ultrassonografia do ambulatório da Clínica Obstétrica do HCFMUSP. A avaliação seguiu as recomendações e definições da Sociedade Internacional de Ultrassonografia em Obstetrícia e Ginecologia (ISUOG):

Uso de equipamentos que passem por manutenção regular e serviço técnico e que tenham, no mínimo, as seguintes capacidades:

- Ultrassom bidimensional (2D) em tempo real em escala de cinza;
- Doppler colorido (power) e espectral;
- Modo M;
- Transdutores de ultrassom transabdominais;
- Transdutores de ultrassom transvaginais;
- Controles ajustáveis de potência acústica com padrões de exibição de saída;
- Capacidade de congelamento de imagem e zoom;
- Paquímetros eletrônicos;
- Capacidade de imprimir/armazenar imagens.

4.2.10 Avidéz

A avidéz de IgG é uma medida que avalia a força da ligação entre os anticorpos IgG e os antígenos, como patógenos. Essa ligação é fraca durante a resposta primária do sistema imunológico e se fortalece com a maturação do sistema. Em testes de avidéz de IgG, analisamos o quão fortemente os anticorpos se ligam aos antígenos.

Durante a fase aguda de uma doença, a ligação antígenos é facilmente desfeita, pois os anticorpos são recentes, resultando em baixa avidéz de IgG, consideramos valores abaixo de 30%. Por outro lado, na fase crônica, os complexos antígenos são mais estáveis, levando a alta avidéz de IgG, indicando uma infecção anterior, muitas vezes ocorrida há mais de três meses.

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada a análise descritiva dos dados por meio de frequências absolutas (n) e relativas (%), medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio padrão, e valores mínimo e máximo). Na comparação entre as variáveis categóricas, foi aplicado o teste Exato de Fisher, para ajustar o Qui-Quadrado, com correção quando os números são baixos (células com menos de 5).

Para significância estatística, foi assumido um nível descritivo de 5% ($p < 0.050$). Os dados foram digitados em Excel e analisados no programa SPSS versão 20.0 para Windows.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO

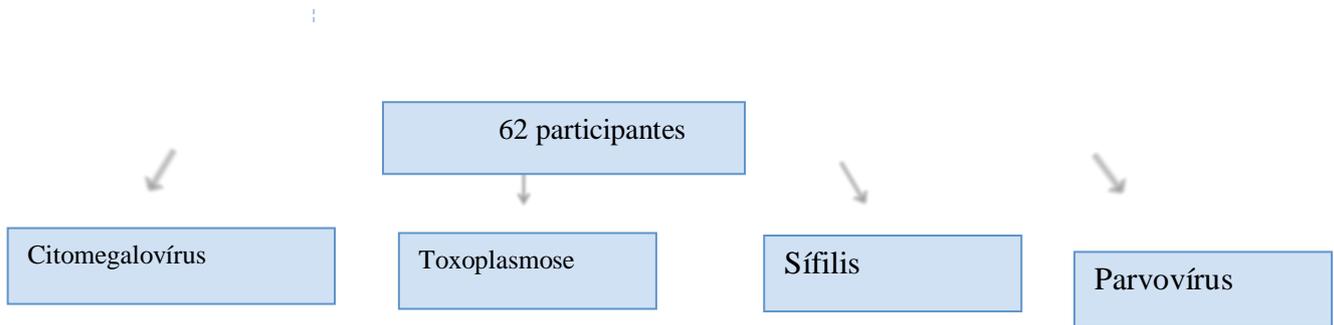
Foram selecionadas pacientes que realizaram ultrassonografia e foram submetidas a procedimentos invasivos para pesquisa de alguma infecção fetal sendo 62 gestantes analisadas, totalizando 63 amostras, já que foi selecionado um caso de gestação gemelar dicoriônica com suspeita de toxoplasmose aguda. As pacientes participantes do estudo possuíam confirmação ou suspeita de soroconversão por citomegalovírus, parvovírus B19, sífilis e toxoplasmose.

A amniocentese foi realizada em 62 casos, de forma isolada em 57 e a combinação, entre amniocentese e cordocentese em 6. Todas as pacientes submetidas à cordocentese possuíam alterações ultrassonográficas.

Entre as infecções maternas, tivemos toxoplasmose em 47 pacientes (75,8%), o parvovírus, em 9 casos (14,5%), o citomegalovírus, em 5 casos (8,1%), a sífilis, em 2 (3,2%); dados que podem ser observados na Tabela 1 e Figura 1.

Tabela 1 - Distribuição das infecções entre as amostras avaliadas no setor de infecções congênitas - HCFMUSP 2013-2019

Variável	N	%
Toxoplasmose	47	75,8
Parvovírus B19	9	14,5
Citomegalovírus	5	8,1
Sífilis	2	3,2
Total	63	100.0

Figura 1 - Fluxograma com distribuição dos casos avaliados – HCFMUSP 2013-2019

Fonte: Produção da autora (2022)

Realizou-se junto ao Laboratório Central do Instituto Central do HCFMUSP seleção das gestantes com amostra de LA e/ou sangue fetal que foram recebidas e analisadas no Setor de Biologia Molecular do Laboratório Central do IC-HCFMUSP. Após esta avaliação no laboratório, os prontuários dessas pacientes foram solicitados, analisados e todos os casos cuja sorologia materna não foi confirmada foram descartados.

Entre as gestantes, observou-se que 42,9% possuíam doenças associadas e as principais eram: diabetes gestacional 33,3% (9), hipotireoidismo 14,8% (4) alguma forma de hipertensão 11,1% (3); sendo que 5 apresentaram mais de uma patologia.

Entre as pacientes, 55,3% não possuíam ensino médio completo e 44,7% tinham finalizado o ensino médio.

O intervalo médio entre a data da primeira sorologia e a admissão neste Serviço foi de 66 dias, aproximadamente, 9 semanas e 3 dias. Para a análise deste intervalo, levamos em consideração o período desde a data do primeiro exame realizado pela paciente até o dia em que ela chega ao nosso Serviço. Durante esse processo, muitas pacientes passam por diversas etapas, incluindo recebimento do exame na unidade básica de saúde, retorno à consulta de pré-natal, encaminhamento para o pré-natal de alto risco. Isso pode resultar em diferentes situações, como a paciente já sendo recebida no serviço ou ainda necessitando de encaminhamentos adicionais específicos antes de ser devidamente acompanhada e admitida.

A idade gestacional média da realização do exame de ultrassonografia e do procedimento invasivo foi de 24 semanas, sendo a idade gestacional mínima de 17 semanas e idade gestacional máxima de 33 semanas e 2 dias.

Durante o seguimento, 7 pacientes foram submetidas à Transfusão Intrauterina (TIU) dessas 5 possuíam parvovírus e duas sífilis. Todas possuíam alteração ultrassonográfica, 4 evoluíram para óbito fetal e uma para abortamento.

A análise do líquido amniótico foi demonstrada na Tabela 2 e mostrou que 21 pacientes (33,3%) possuíam líquido amniótico reagente para infecção fetal, as demais 38 (60,3%) apresentavam líquido não reagente e 4 (6,4%) apresentaram resultado inconclusivo para infecção fetal, sendo essas quatro foram de suspeita de infecção pelo *Toxoplasma gondii*.

Das pacientes com líquido reagente 20 apresentaram alterações ultrassonográficas, apenas não observamos alterações na paciente com citomegalovírus que foi tratada logo no início do diagnóstico.

Tabela 2 - Distribuição 63 amostras obtidas por amniocentese quanto ao resultado da análise da amostra fetal obtida no setor de infecções congênitas – HC FMUSP 2013-2019

Resultado	Frequência	%
Não reagente	38	60,3
Reagente	21	33,3
Inconclusivo	4	6,4

Ocorreram cinco casos de óbitos fetais (7,8%), sendo 2 casos entre os de suspeita de parvovírus, e um caso entre os de suspeita de toxoplasmose, citomegalovírus e sífilis. Todos apresentavam alterações no exame ultrassonográfico. Possuíam uma alteração 33,3% e 35,7%, duas ou mais alterações, sendo o achado mais frequente a hidropisia, encontrada em todos os cinco casos.

Entre as pacientes com resultado da análise da amostra fetal positiva no LA, 16 tiveram a placenta avaliada, 60% destas apresentaram resultado do estudo placentário por imunohistoquímica reagente para a infecção pesquisada.

5.2 TOXOPLASMOSE

Das 47 gestantes avaliadas para toxoplasmose, 48 amostras de LA foram submetidas à análise, pesquisa do *Toxoplasma gondii* por PCR. O resultado foi positivo (detectado) em 8 amostras e, em 4, o resultado foi inconclusivo. No caso gemelar, uma amostra deu negativa e, a do outro gemelar, resultou inconclusiva. A média de idade das gestantes foi de 25 anos, mediana 24, desvio padrão de 7 anos. Vinte e oito (28) pacientes (59%) eram secundigestas.

Avaliando as pacientes que foram submetidas ao procedimento com indicação pelo resultado da sorologia para toxoplasmose com presença de IgG, IgM e IFI-IgM reagente, ou seja, 17, 2% apresentaram o resultado do PCR positivo no líquido amniótico e, nas pacientes com a indicação somente pela presença de baixa avidéz de IgG na sorologia, 13,6% apresentaram este resultado positivo.

Pacientes com alta avidéz de IgG não tiveram resultados positivos no LA, e aquelas com resultados negativos na IFI-IgM também apresentaram resultados negativos no LA (100%).

Na Tabela 3, temos as principais informações sobre a média de idade gestacional, na suspeita diagnóstica da infecção, foi de 14 semanas, porém a média, na admissão no Serviço de Referência, foi 24 semanas.

Na realização do procedimento, a idade gestacional média foi de 24 semanas, sendo a mínima de 16 semanas e máxima de 33 semanas.

Tabela 3 - Distribuição das gestantes quanto à idade gestacional na suspeita de toxoplasmose, na admissão no HCFMUSP, no procedimento invasivo e no desfecho da gestação – HCFMUSP 2013-2019

Variáveis	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máxima
Idade gestacional na suspeita	14.7	6.1	7.7	13.2	28.7
Idade gestacional na admissão no HC	24.5	5.2	14.9	23.5	34.7
Idade gestacional no procedimento	24.6	4.3	16.9	25	33

Das alterações ultrassonográficas observadas entre as gestantes, a Tabela 4 apresenta a distribuição.

Tabela 4 - Distribuição das gestantes com suspeita de toxoplasmose atendidas no setor de infecções congênicas, quanto aos achados na ultrassonografia morfológica – HCFMUSP 2013-2019

Alteração ultrassonográfica	N	%
Placentomegalia	16	33.3
Ventriculomegalia	11	22.9
Calcificações cerebrais	7	14.6
RCF	6	12.5
Hepatoesplenomegalia	5	10.4
Cardiomegalia	2	4.2

Derrame pleural	1	2.1
Derrame pericárdico	1	2.1
Hidropisia	1	2.1
Calcificações intra-abdominais	1	2.1

Ao nascimento foi possível analisar dos dados de 30 recém-nascidos, sendo 80% dos fetos apresentaram índice Apgar de primeiro minuto acima de 7 e, do décimo minuto, 93,1 apresentaram índice Apgar acima de 7. Dois necessitam de suporte intensivo em UTI. A distribuição exata ficou demonstrada na Tabela 5.

Tabela 5 - Distribuição dos recém-nascidos de mães com suspeita de toxoplasmose aguda na gestação quanto ao índice de Apgar e necessidade de UTI. – HCFMUSP - 2013-2019

Variáveis	Categorias	N	%
Índice Apgar de 1 minuto	≥ 7	24	80
	< 7	6	20
Índice Apgar de 5 minuto	≥ 7	27	90
	< 7	3	10
Índice Apgar de 10 minutos	≥ 7	28	93.3
	< 7	2	6.7
Necessidade de UTI	Sim	2	6.9

Entre pacientes com idade gestacional inferior a 24 semanas, 5,3% possuíam líquido amniótico reagente, 84,2% líquido negativo e 10,5% inconclusivo. Em IG superior a 24 semanas de gestação, 27,3% apresentaram líquido amniótico reagente. Na Tabela 6, esses dados são apresentados.

Tabela 6 - Resultado da análise da amostra de LA de acordo com a idade gestacional no momento do procedimento invasivo – HCFMUSP- 2013-2019

Variáveis	Categoria	PCR no líquido amniótico						p
		negativo		Reagente		inconclusivo		
		n	%	N	%	N	%	
IG na coleta do LA (semanas)	≤ 24	16	84.2	1	5.3	2	10.5	0.417
	> 24	20	63.6	7	27.3	2	9.1	

Entre as pacientes, 61,9% estavam fazendo uso de espiramicina, 33% esquema SPA (sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico), e uma paciente (2,4%) recebendo sulfametoxazol-trimetoprim. Dados demonstrados na Tabela 7. As pacientes usando SPA receberam a medicação logo na admissão na unidade básica.

O caso em que foi utilizado sulfametoxazol-trimetoprim não foi listado na tabela, pois foi considerado um caso isolado. Esse tratamento não faz parte da rotina do serviço e, estatisticamente, não nos permitia realizar análises mais específicas.

Tabela 7 - Resultado da análise da amostra de LA de acordo com a medicação utilizada no momento da coleta – HCFMUSP - 2013-2019

Variáveis	Categoria	PCR no líquido amniótico						p
		Não reagente		reagente		inconclusivo		
		N	%	n	%	N	%	
Medicação	Espiramicina	26	100.0	0	0.0	0	0.0	<0.001
	SPA	5	31.3	7	43.8	4	25.0	

Uma paciente admitida com 26 semanas e 2 dias de gestação, por suspeita de toxoplasmose aguda na gestação, com resultado da sorologia com IgG e IgM reagentes, e avidéz de IgG baixa (34%), foi submetida à amniocentese com 28 semanas e 4 dias com resultado negativo, não detectado no líquido amniótico. Foi orientada a continuar com espiramicina na dose de 3 gramas ao dia e acompanhando neste Serviço com pré-natal e ultrassonografia mensal. Houve perda do seguimento. No exame de rotina de ultrassonografia na 39ª semana, foi diagnosticado ventriculomegalia grave bilateral. O recém-nascido apresentou hidrocefalia com necessidade de derivação ventrículo-peritoneal na primeira semana de vida e faz tratamento com esquema de sulfadiazina, pririmetamina e ácido folínico por um ano. Foi o resultado falso-negativo da análise por PCR em líquido amniótico.

5.3 PARVOVÍRUS B19

Das gestantes avaliadas, nove apresentaram suspeita de doença aguda por parvovírus B19 pelas alterações na ultrassonografia e nas sorologias. A média de idade foi de 27 anos, variando entre 17 e 39 anos. Cinco pacientes foram submetidas à transfusão intrauterina.

A suspeita diagnóstica apresentou uma idade gestacional média de 23 semanas, sendo a mínima de 17 e máxima de 28 semanas.

Considerando o desfecho final da gestação como parto ou abortamento, tivemos de idade gestacional máxima 40 semanas e dois dias, e mínima 18 semanas e médias muito próximas mostrando a sequência entre suspeita, diagnóstico e tratamento nesses casos. Essas informações foram representadas na Tabela 8.

Tabela 8 - Distribuição das gestantes com suspeita de infecção aguda por parvovírus B19 quanto a idade gestacional na época da suspeita, na admissão no HCFMUSP, na data do procedimento invasivo e no desfecho da gravidez. – HCFMUSP - 2013-2019

Variáveis	Média	DP	mínimo	mediana	máximo
Idade gestacional na suspeita	23.4	3.9	17.6	25.1	28.9
Idade gestacional na admissão	23.3	5.4	14.4	24.9	30.7
Idade gestacional no procedimento	23.9	4.1	17.7	25.1	28.7
Idade gestacional do desfecho	32.3	8.8	18.4	38.2	40.2

Das pacientes analisadas, seis realizaram amniocentese e 5, cordocentese, também. Entre pacientes com suspeita de infecção por parvovírus B19, 5 foram submetidas à TIU, e os fetos possuíam ascite e alteração no pico sistólico da ACM > 1,5 MoM.

Dentre as alterações no exame de ultrassonografia, os achados mais frequentes foram ascite, aumento da velocidade sistólica na ACM, sugerindo anemia fetal e placentomegalia.

Tabela 9 - Descrição das alterações ultrassonográficas observadas nos fetos com suspeita de infecção congênita pelo parvovírus – HCFMUSP- 2013-2019

Alteração	N	%
Ascite	7	77.8
VSMAX ACM > 1,5MOM	6	66,6
Placentomegalia	4	44.4
RCF	3	33.3
Hepatoesplenomegalia	3	33.3
Hidropisia	3	33.3
Calcificações intraperitoneais	3	33,3
Derrame pleural	2	22.2
Derrame pericárdico	2	22.2

Ventriculomegalia

2

22.2

Na análise dos casos, sete casos evoluíram com recém-nascido vivo, e um caso de abortamento e um caso de óbito perinatal. A média de peso ao nascimento foi de 2.114,3 gramas, mediana 2.430,0 gramas, apenas dois fetos nasceram com peso adequado para idade gestacional.

5.4 CITOMEGALOVÍRUS

O Quadro 1 traz um resumo das principais análises e observações dos casos de suspeita de infecção pelo citomegalovírus.

Quadro 1 - Descrição dos cinco casos com suspeita de infecção congênita pelo citomegalovírus – HCFMUSP 2013-2019

N (CMV)	IG na suspeita	IG no procedimento	PCR no LA	Alteração USG	Desfecho
S1	12	22	Negativo	RCF	Parto - 40 sem
S2	17	22	Positivo	Sem alteração	Parto - 39 sem
S3	18	24	Positivo	Hidropisia	Óbito fetal com 24 sem
S4	14	21	Negativo	RCF	Parto - 40 sem
S5	25	27	Positivo	Hidropisia	Óbito com 28sem

Fonte: Produção da autora (2022).

Entre as pacientes estudadas, cinco apresentaram suspeita de infecção pelo CMV. Todas tiveram a suspeita baseada na presença de IgM reagente na sorologia. Na análise do líquido amniótico, três tinham resultado positivo. O caso S2 foi encaminhado por apresentar quadro clínico sugestivo com febre, linfadenomegalia, mal-estar e exantema confirmado pela presença de IgM, e recebeu Valaciclovir oral na dose de oito gramas ao dia e, no seguimento do recém-nascido, este tinha excreção viral na urina e evoluiu no pós-natal com avaliação auditiva, oftalmológica e desenvolvimento neuropsicomotor dentro da normalidade.

A paciente que recebeu tratamento foi selecionada porque, no momento da sua admissão, o hospital foi informado sobre a doação do medicamento. Infelizmente, isso foi um evento pontual que não permitiu a realização de novas pesquisas.

5.5 SÍFILIS

O Quadro 2 traz um resumo das principais análises e observações dos casos de suspeita de infecção pelo *Treponema pallidum*.

Quadro 2 – Descrição dos dois casos com infecção congênita pelo *Treponema pallidum* - HCFMUSP 2013-2019

N	IG no proced.	VDRL materno	VDRL fetal	PCR no LA	Alteração USG	Desfecho
S1	23	1 / 64	1/124	positivo	Hidropisia ACM alterada (anemia)	Óbito neonatal precoce
S2	27	1 / 16	1/64	positivo	Ventriculomegalia, Hidropisia e ACM alterada (anemia)	Óbito fetal com 28 semanas

Fonte: Produção da autora (2022).

Dois casos de suspeita de sífilis congênita foram encaminhados para este Serviço. As duas gestantes em questão possuíam 19 anos no momento do diagnóstico, histórico de uma gestação anterior, uma foi admitida pelas alterações ultrassonográficas no feto e na admissão já houve confirmação da infecção com 23 semanas. A segunda paciente foi admitida com 27 semanas.

Na avaliação ultrassonográfica, foi possível observar hidropisia fetal e aumento da velocidade do pico sistólico na artéria cerebral média de ambos com realização de TIU para as duas.

Nos dois casos, o VDRL materno era reagente, assim como dos fetos que também apresentavam VDRL reagente e, em ambos, o PCR no líquido foi positivo.

O primeiro caso recebeu tratamento neste hospital e o segundo recebeu tratamento em serviço externo, ambos com Penicilina Benzatina.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

A gestação é um período de extrema importância na vida das mulheres. No pré-natal é possível avaliar a condição de saúde da gestante, a situação vacinal e diagnosticar doenças pré-existentes. Também elas devem receber orientações nutricionais, controle do ganho de peso e saúde bucal. As infecções podem acometer a gestante e, mesmo sendo assintomática, pode causar danos ao feto e recém-nascido.

O pré-natal representa uma janela de oportunidade para que o sistema de saúde atue integralmente na promoção e, muitas vezes, na recuperação da saúde das gestantes. O atendimento ofertado às pacientes deve ser humanizado, segundo protocolos validados de forma qualificada hierarquizada de acordo com o risco gestacional. É fundamental a compreensão, por parte dos profissionais envolvidos no processo assistencial, da importância de sua atuação e da necessidade de aliar o conhecimento técnico específico ao compromisso com um resultado satisfatório da atenção para o binômio materno-fetal^{1,2}.

Dentre os exames de pré-natal solicitados na rotina do pré-natal preconizado pelo Ministério da Saúde, há sorologia para a sífilis, HIV, VHB e VHC, e toxoplasmose; sendo que a sorologia para toxoplasmose deve ser repetida em cada trimestre se a gestante é não imune à doença. A sorologia para CMV não é recomendada de rotina, somente nos casos de gestantes imunocomprometidas, trabalhadores da área de Saúde e Educação Infantil. Mas o mais importante também é orientação sobre infecções e prevenção, como contato com pessoas doentes, animais silvestres, ambientes com depósito de água parada, viagens a locais com surtos de alguma doença e imunizações^{1,2}.

Considerando nossa casuística e os desafios no acompanhamento de pacientes infectadas, sugerimos uma reavaliação da frequência da realização da sorologia para toxoplasmose. Em um cenário extremo, onde uma paciente se torna soropositiva imediatamente após a primeira sorologia, realiza um novo exame dois meses depois e só é encaminhada para acompanhamento após mais dois meses, teríamos um período de quatro meses até que ela possa iniciar o acompanhamento. Como demonstrado anteriormente, esse atraso pode afetar significativamente o desfecho fetal.

Reconhecemos as considerações financeiras associadas à expansão da triagem no pré-natal, mas também não podemos subestimar os custos envolvidos na gestão de casos graves dessa infecção e o impacto nas vidas e famílias afetadas. Portanto, nossa sugestão é a realização do exame de sorologia mensalmente para pacientes suscetíveis. Isso pode

contribuir para um diagnóstico mais precoce e, conseqüentemente, um acompanhamento mais eficaz das gestantes, reduzindo potencialmente os riscos para o feto e otimizando os recursos de saúde. Essa abordagem pode representar um equilíbrio importante entre a eficácia clínica e os custos associados ao cuidado dessas pacientes.

No contexto do citomegalovírus, enfrentamos desafios adicionais, uma vez que atualmente não dispomos de orientações para a realização de exames de rotina durante a gravidez. A imunidade contra o citomegalovírus não é permanente, e protocolos de tratamento bem estruturados ainda estão em desenvolvimento. Entretanto, a mudança desse cenário exigirá um processo gradual.

Uma abordagem inicial poderia envolver a criação de um protocolo de triagem para a detecção do citomegalovírus em gestantes. Isso permitiria identificar casos positivos e, a partir daí, desenvolver um planejamento estruturado para o tratamento e acompanhamento dessas gestantes. É importante ressaltar que essa é uma estratégia progressiva que leva em consideração a necessidade de orientações específicas e protocolos bem definidos para lidar com o citomegalovírus durante a gravidez.

O desenvolvimento desses protocolos e diretrizes dependerá de pesquisa contínua e evidências científicas, incluindo estudos clínicos e revisões sistemáticas. Esses passos são essenciais para garantir a segurança e o melhor atendimento possível às gestantes que enfrentam essa infecção durante a gravidez.

A casuística envolve gestantes encaminhadas de outros serviços com suspeita de infecção materna e/ou infecção fetal. Na avaliação das gestantes, na admissão, as sorologias são repetidas para posterior correlação.

Foram selecionadas 62 gestantes, sendo um caso de gestação gemelar dicoriônica, e 63 amostras de LA. Entre as infecções maternas, a toxoplasmose foi mais frequente, em 47 pacientes (75,8%). A infecção pelo parvovírus em 9 casos (14,5%), pelo CMV, em 5 casos (8,1%), e a sífilis, em 2 (3,2%).

Aproximadamente, 1/3 da população mundial está infectada pelo *T. gondii*, porém a prevalência observada na literatura varia em diferentes regiões, sendo que, no Brasil, a prevalência na população varia entre 42% e 90%. Já infecção congênita por citomegalovírus possui incidência de 0,4 a 2,3% entre os recém-nascidos²⁰⁻²². Essa variação na prevalência justifica a distribuição de casos observados no estudo.

A idade materna média das pacientes foi de 23 anos, sendo uma adolescente de 15 anos e a de maior idade, 39 anos. A maioria das pacientes já tinha uma gestação prévia, que permitiria uma orientação sobre o assunto, principalmente sobre infecção pelo *T. gondii*.

A idade gestacional do diagnóstico e do atendimento no HCFMUSP mostra que a infecção ocorreu no primeiro trimestre ou início do segundo. A pesquisa da infecção fetal foi realizada em torno de 24 semanas, sendo a idade gestacional mínima de 17 semanas e idade gestacional máxima de 33 semanas, exame realizado de uma gestante admitida com 32 semanas. A complexidade de atendimento dos casos; desde a unidade básica, o encaminhamento, até o tratamento final; envolve muitos profissionais e especialistas.

A importância da programação da gestação e avaliação pré-concepcional é fundamental para reduzir esses casos; como a infecção pelo *T. gondii*, cujas orientações poderiam ser dadas já neste momento. A infecção pelo CMV tem aspectos relevantes já que não faz parte da rotina pré-natal, mas, nos casos de quadro gripal ou exantemático em gestantes, deve ser pesquisado⁴¹.

Entre as gestantes, 55,3% não possuíam ensino médio completo e sabe-se que as infecções podem estar relacionadas a um grupo de renda mensal mais baixa e a moradores de bairros mais distantes com menos infraestrutura, e a outros fatores, como de má higiene, consumo de certos alimentos, contato com animais infectados, água contaminada e falta de orientações no pré-natal em linguagem adequada.

Não encontramos correlações específicas entre a escolaridade materna, mas ao analisarmos as incidências apresentadas por Ahmed et al, observamos que os países com as menores taxas de escolaridade são os mais afetados¹¹.

Atualmente, há, na rede pública de saúde do Estado de São Paulo, serviços de ultrassonografia com especialistas em exame obstétrico que possibilitam o diagnóstico de normalidade e anormalidade na gestação. Os casos são encaminhados e avaliados pelo Setor de Medicina Fetal do HCFMUSP, e tiveram intervalo médio entre a suspeita e a entrada neste Serviço de, aproximadamente, 9 semanas. Considerando a idade média de diagnóstico de 14 semanas e uma espera de 9 semanas até o atendimento no HCFMUSP, pode significar a perda de oportunidade de tratamento adequado. Mas os casos de suspeita de toxoplasmose já foram encaminhados recebendo espiramicina.

No município de São Paulo, o acesso das pacientes ao nosso serviço após o diagnóstico da infecção muitas vezes requer um procedimento complexo. As pacientes geralmente passam por consultas de pré-natal em unidades básicas de saúde, e algumas delas precisam ser encaminhadas para serviços de alto risco. Em seguida, por meio do

sistema de regulação, elas são direcionadas para nosso serviço. Esse processo de encaminhamento pode, em muitos casos, resultar em atrasos significativos.

Atualmente não dispomos de serviços disponíveis para todos, nem mesmo para a realização de ultrassons morfológicos, visto que, na atualidade, esse tipo de exame não faz parte da lista de exames recomendados pelo Ministério da Saúde. Essa falta de serviços mais especializados em medicina fetal também se reflete na ausência de locais para a realização de procedimentos invasivos em fetos, bem como para o acompanhamento de casos que possam necessitar de tratamentos fetais. Embora exista um sistema de regulação de vagas.

Uma sugestão que merece consideração é a criação de um método mais eficiente e simplificado para encaminhar gestantes com infecção, especialmente aquelas no segundo trimestre, que são as mais afetadas. Isso poderia envolver a redução da burocracia e dos obstáculos administrativos que atualmente podem retardar o acesso dessas pacientes ao tratamento especializado. Essa otimização no processo de encaminhamento pode contribuir para um cuidado mais ágil e eficaz às gestantes em situação de risco devido à infecção.

As alterações ultrassonográficas nos casos de infecção fetal são tardias e muitos fetos infectados não apresentam alterações e, em diversos casos, podem causar abortamento, óbito fetal e infecção congênita com recém-nascidos sintomáticos e assintomáticos. Existem aqueles que não são infectados.

Os procedimentos invasivos causam certa desconfiança nas gestantes. Explicar como é realizado e os riscos para o feto são importantes; mas, ainda, há muita recusa. Nos casos de suspeita de infecção pelo *T. gondii*, após a explicação da finalidade do exame, muitas recusam e preferem receber a medicação com o esquema de três drogas, mesmo sem confirmar a transmissão vertical. Nos casos de hidropisia fetal, com risco de anemia e necessidade de complementar a investigação, o procedimento é mais aceito.

Não dispomos do número exato de pacientes que recusam a realização de pesquisas invasivas, mas sabemos que em alguns casos o medo do procedimento, associado ao desconhecimento da patologia, da técnica e até mesmo do profissional responsável, pode levar as pacientes a optarem por não se submeterem a ele.

A pesquisa dos principais agentes infecciosos no líquido amniótico pela PCR ou pela cultura e isolamento permitiu avanço importante no diagnóstico e tratamento. O procedimento é guiado pela ultrassonografia, risco de perda fetal estimado em torno de 0,5%⁵.

O procedimento foi realizado, em média, com 24 semanas de gestação, sendo a mínima de 16 semanas e máxima de 33 semanas. Foram observadas 2 intercorrências associadas ao exame, em ambas, a intercorrência foi a mesma, bradicardia com resolução espontânea.

O resultado da análise da amostra fetal quando resulta negativo para infecção causa uma certa tranquilidade, mas não exclui infecção fetal e, nos casos de toxoplasmose, é muito importante a explicação, já que houve um caso de falso negativo do resultado em LA, e orientar as gestantes a continuarem tomando medicação mesmo após o exame.

O caso da paciente com falso negativo também destacou os desafios no acompanhamento. Esta paciente, devido à sua residência distante, optou por continuar o tratamento mais próximo de sua casa, o que resultou na falta de informações detalhadas sobre o andamento de seu acompanhamento. Diante disso, várias conjecturas podem ser feitas, mas nenhuma delas pode ser precisa, uma vez que o acompanhamento foi interrompido e as informações estão ausentes.

As infecções congênitas preocupam durante a gestação pelo risco de abortamento e de acometimento fetal, sendo um agravo à saúde que pode impactar de forma definitiva a saúde fetal, e ainda existem muitos desafios e dificuldades de compreensão no diagnóstico, seguimento, tratamento, políticas públicas de vigilância, protocolos de pré-natal e distribuição de medicamentos.

Ao analisar as pacientes com suspeita da infecção aguda pelo *T. gondii*, com sorologia com IgG e IgM reagentes associada à baixa avidéz de IgG, 86,4% apresentaram resultado não detectado na amostra de líquido amniótico e 13,6% apresentaram resultado positivo. Entre as pacientes com alta avidéz de IgG, nenhuma apresentou resultado positivo na amostra de LA. Em comparação ao resultado da IFI-IgM, nas pacientes com resultado não reagente, 100% apresentaram resultado não reagente no LA, e, entre as pacientes com resultado positivo, 82,8% apresentaram resultado não reagente na amostra de LA, e 17,2 apresentaram resultado reagente.

Com base nas informações disponíveis, pode-se considerar que em casos de alta avidéz de IgG e IFI-IgM não reagentes, a avaliação do PCR por meio de amniocentese pode não ser necessária em serviços bem estruturados, onde os recursos e técnicas facilitam a realização do exame sem atrasos no tratamento. No entanto, é importante ressaltar que essa análise se aplica a locais com acesso fácil a recursos médicos. Em outros lugares, a suspensão da necessidade do exame pode resultar em um aumento no número de casos que podem não exigir o procedimento. Uma abordagem viável a ser considerada é que, em áreas com recursos limitados para o acompanhamento da terapêutica fetal, a realização do exame PCR pode ser sugerida e indicada em casos positivos.

Os valores de positividade no líquido amniótico foram muito parecidos entre os testes realizados com Avidex e IFI. Porém, 4 (6,3%) pacientes apresentaram resultado inconclusivo para infecção fetal, sendo que essas quatro foram de suspeita de infecção pelo toxoplasma *gondii*.

A gestante com suspeita de infecção pelo *T. gondii*, com sorologia positiva e alteração no exame ultrassonográfico (higroma cístico e hidropisia) que evoluiu com óbito fetal, foi admitida neste Serviço e submetida à amniocentese com 19 semanas de gestação. Os exames eram IgG e IgM reagentes com avidex de IgG de 81% e IFI-IGM positiva, o resultado da pesquisa no líquido amniótico foi negativa. Não foi possível esclarecer a causa do óbito e o cariótipo fetal era normal.

O resultado da amostra do LA foi positivo, confirmando infecção em 21 pacientes (33,3%) e negativa em 38 (60,3%), e 4 (6,4%) apresentaram resultado inconclusivo. Embora a coleta de líquido amniótico tenha um risco muito pequeno, analisando o país Brasil de grande território, deve-se considerar o tratamento fetal sem a pesquisa do agente em amostra de LA nos casos de suspeita de infecção pelo *T. gondii*. O acesso a um serviço de medicina fetal para o procedimento pode ser difícil em algumas regiões e o tratamento com sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico pode ser prescrito. Esses dados analisados revelam como é preocupante o desafio pré-natal de encaminhamento e seguimento adequado para o caso.

Uma correlação positiva entre a análise do líquido amniótico e a presença de infecção fetal em 1/3 dos casos pode ser considerada um indicativo útil. No entanto, é importante lembrar que a correlação positiva não é perfeita, e ainda existem casos em que o líquido amniótico não apresentou reatividade à infecção fetal.

Portanto, embora essa correlação positiva seja encorajadora e sugerimos que a análise do líquido amniótico possa ser um bom indicador da infecção fetal, não deve ser usada isoladamente para fazer um diagnóstico definitivo. Outros fatores clínicos e resultados de testes adicionais devem ser considerados para uma avaliação completa do estado de infecção fetal.

Yamamoto et al., em estudo para validação de multiplex-nested-PCR para detecção de sete patógenos com DNA em seu genoma, envolvendo 147 gestantes com suspeita de infecção, analisaram, 121 de LA, 25 de sangue fetal, e obtiveram resultado positivo na PCR em 57 gestantes (38,8%). Dos 57 casos, 32 eram suspeita de toxoplasmose (56,1%) e CMV, em 21,1%. Entre os 32 casos de PCR positivo no multiplex-nested-PCR, havia 5 casos de resultado negativo em PCR convencional. Isso mostra a importância do esclarecimento sobre o procedimento. A idade gestacional, a parasitemia, o tratamento e a técnica utilizada podem

interferir no resultado. Este estudo não tinha como objetivo de avaliar a sensibilidade e especificidade do método. Não houve seguimento dos casos no primeiro ano de vida para confirmar ou descartar infecção congênita. Mas a manutenção da espiramicina após o resultado negativo do PCR em amostra de LA é muito importante, assim como, o seguimento mensal com consulta e exame ultrassonográfico⁵².

A manutenção do uso da espiramicina é necessária, pois podem surgir diferentes cenários, como janelas imunológicas e resultados falsos negativos. Portanto, ao manter a medicação e seguir o acompanhamento ultrassonográfico de forma sequencial, garantimos uma redução no risco fetal, caso um dos cenários mencionados se concretize.

Outro estudo analisou o resultado do PCR em amostras de LA com suspeita de infecção pelo *T. gondii*, com 15 casos com resultado positivo, em 346 gestantes (3,43%). Quando a suspeita de infecção foi por soroconversão confirmada, 22,4% das amostras resultavam positivas no LA; se a suspeita foi somente pela elevação dos títulos de IgG, 4,8% foram positivas, e somente pela baixa avididade de IgG, 0,8%. Este estudo mostra a importância da idade gestacional no momento da infecção. A detecção da soroconversão é importantíssima, mas, para isto, a repetição mensal da sorologia para o grupo de pacientes não imunes é ideal. Tentar estabelecer o momento da infecção pela avididade de IgG auxilia nos casos que já apresentam IgG e IgM na primeira consulta⁵³.

O acometimento fetal nos casos de toxoplasmose depende da idade gestacional da infecção, do genótipo do *T. gondii* e da carga parasitária no LA. Com objetivo de avaliar a PCR quantitativa no diagnóstico laboratorial da toxoplasmose congênita, um estudo testou, prospectivamente, por PCR quantitativa, o DNA armazenado de amostras de LA que já tinham sido testados previamente por PCR convencional. Na época do teste de PCR convencional, os neonatos e lactentes foram acompanhados clínica e laboratorialmente até o final do primeiro ano de vida. A análise de regressão logística demonstrou que não apenas os sinais de infecção estão altamente correlacionados com a idade gestacional na transmissão vertical, mas os níveis de carga parasitária também estão correlacionados com sinais de infecção e os resultados de IgM no sangue ao nascimento não estão⁵⁴.

Em estudo randomizado para avaliar a transmissão vertical em dois grupos que foram tratados com espiramicina e SPA, 143 mulheres foram estudadas e a amniocentese realizada em 131 casos, com reação em cadeia da polimerase para pesquisa de *Toxoplasma gondii*. O resultado foi positivo em 7/67 (10,4%) no grupo que recebeu pirimetamina + sulfadiazina e 13/64 (20,3%) no grupo que recebeu espiramicina. Alterações ultrassonográficas no Sistema Nervoso Central foram detectadas em 0/73 fetos no grupo pirimetamina + sulfadiazina, e, em

6/70, no grupo espiramicina. As taxas de transmissão, excluindo 18 crianças com condição indefinida, foram 12/65 no grupo pirimetamina + sulfadiazina (18,5%), e, em 18/60, no grupo espiramicina (30%), equivalente a uma razão de chances de 0,53 (intervalo de confiança de 95%, 0,23-1,22) e que, após ajuste, tende a ser mais forte ($P = 0,03$ para interação) quando o tratamento começou dentro de 3 semanas de soroconversão. Duas mulheres apresentaram reações cutâneas graves, ambas com pirimetamina + sulfadiazina⁵⁵.

Dos 26 casos que receberam tratamento exclusivamente com espiramicina, o PCR no líquido amniótico (LA) demonstrou resultados negativos em 100%. No entanto, entre os 16 casos que foram tratados com a combinação de sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico, os resultados do PCR no LA apresentaram a seguinte distribuição: 5 casos (31,3%) mostraram resultados não reagentes, 7 casos (43,8%) apresentaram resultados reagentes, e 4 casos (25,5%) tiveram resultados inconclusivos.

Esses dados revelam relevância estatística, uma vez que a espiramicina é o tratamento administrado de imediato no diagnóstico, em contraste com o esquema de sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico, que é indicado apenas em casos positivos ou em gestações mais avançadas. Essas descobertas permitem inferir que quanto mais precoce for a administração da espiramicina, menor a probabilidade de evolução para positividade do líquido amniótico.

Em relação à infecção pelo *T. pallidum* na gestação, o risco de transmissão vertical depende do estágio e da duração da doença materna, que se correlacionam com a carga de espiroquetas. Como tal, a taxa de transmissão vertical da sífilis precoce não tratada é maior do que a da sífilis tardia: 50% para a primária e sífilis secundária, 40% para sífilis latente precoce e 10% para sífilis latente tardia e sífilis terciária. Além disso, o risco de transmissão vertical aumenta com títulos não treponêmicos maternos elevados. Em um estudo, mães com títulos não treponêmicos altos ($\geq 1:8$) tiveram uma taxa de 25% de sífilis congênita em comparação com 4% em mães com títulos baixos ($< 1:8$)⁵⁶. Nos casos de sífilis congênita com alteração ultrassonográfica, nossos achados mais frequentes foram a velocidade sistólica (PVS) de pico da artéria cerebral média (MCA) sugestiva de anemia (37,5%, 21/56), placentomegalia (33,6%, 38/113), crescimento fetal restrito (14,2%, 23/161), polidrâmnio (11,2%, 18/161), oligodrâmnio (9,3%, 15/161) e edema subcutâneo (7,4%, 12/161). Anormalidades cerebrais são raramente descritas no pré-natal. Entre os achados ultrassonográficos descritos no abdome estão: hepatomegalia (82,7%, 77/93), esplenomegalia (15,7%, 3/19), ascite (18,7%, 23/123) e intestino hiperecogênico ou dilatação de alças (5%, 6/123)⁵⁷.

Diferentemente de alguns países que pesquisam a sífilis apenas em pacientes pertencentes a grupos de risco, mesmo com essa triagem aplicada, ainda nos deparamos com desafios diagnósticos. Em muitos locais no Brasil, o teste já é uma realidade, mas também falta informação para que os profissionais o conheçam e confiem nele⁵⁸.

Os dois casos de sífilis descritos apresentavam hidropisia. Com o aumento do número de casos de sífilis na gestação, são necessários o diagnóstico, o tratamento precoce, o seguimento adequado e a realização de ultrassonografia para avaliar a vitalidade e a morfologia do feto. A sífilis é uma das doenças que entram no painel de pesquisa de hidropisia fetal não imune.

Em outubro de 2021, foi publicado Boletim Epidemiológico de sífilis do Ministério da Saúde, e os dados mostram uma redução no número de casos, porém essa redução está ocorrendo após diversos períodos de aumento significativo e destaca-se que o panorama da doença no Brasil é semelhante ao de outros países do mundo, com dados ainda preocupantes, que merecem nossa atenção⁵⁹.

Entre as infecções observadas, a sífilis apresentou o menor número de casos, porém foi a infecção que apresentou maior letalidade, pois os dois casos analisados, ambos evoluíram para óbito. Considerando que a sífilis congênita é uma infecção que pode ser diagnosticada e tratada durante a gestação, com triagem de fácil acesso, esse dado traz um alarme considerável sobre as possíveis formas de ampliar o cuidado, a prevenção e a acessibilidade.

Foram avaliados nove casos de suspeita de infecção pelo parvovírus B19 e cinco casos evoluíram com necessidade de transfusão intrauterina. Os casos atendidos neste Serviço já referenciados, já apresentam hidropisia, alterações cardíacas (cardiomegalia, derrame pericárdico, espessamento das paredes ventriculares) e muitos com evolução desfavorável. Nos casos de hidropisia não imune, este vírus deve ser pesquisado e a correção da anemia fetal pode melhorar o prognóstico^{60, 61}.

Entre os cinco casos descritos de infecção pelo CMV, uma gestante recebeu Valaciclovir via oral, na dose de oito gramas ao dia, após ao resultado da amniocentese. O RN nasceu excretando vírus na urina, mas assintomático. Apesar de ainda haver controvérsia sobre a utilização do Valaciclovir na prática clínica obstétrica, optou-se pela sua prescrição após a publicação de alguns artigos sobre a medicação. Em 2021, Faure-Bardon publicou artigo que mostrou a redução da taxa de transmissão vertical do CMV com a utilização desta medicação, após infecção no primeiro trimestre. Recomenda-se que

procedimento invasivo seja realizado após 6 semanas do quadro agudo e após 21 semanas de gestação, para evitar resultados falsos negativos⁶².

Embora nossa casuística relacionada ao CMV seja limitada, a paciente que recebeu Valaciclovir foi a única em que não observamos alterações fetais, apesar da excreção do vírus pela urina. Como mencionado anteriormente, reconhecemos a importância das questões de saúde pública, mas este caso nos trouxe esperança de que mais pesquisas nesse campo podem ser significativas. Isso poderia levar ao estabelecimento de protocolos visando a melhoria do acompanhamento para essas pacientes, que teriam uma opção de tratamento. Atualmente, essa opção não é oferecida, o que não apenas gera sentimento de impotência, mas também está associada a riscos fetais.

A presença de hidropisia fetal é o principal fator relacionado com resultado perinatal adverso em fetos infectados pelo parvovírus B19. Esta é consequência da insuficiência cardíaca de alto débito secundária à anemia ou miocardite fetal e à hipoalbuminemia induzida por insuficiência hepática. Por outro lado, os fetos sem hidropisia, geralmente, apresentam boa evolução clínica^{61,63}.

Entre os 9 casos de parvovírus B19, 2 evoluíram de forma desfavorável, um com óbito perinatal e outro com abortamento.

Durante a análise dos prontuários, observaram-se casos encaminhados para o HCFMUSP de forma incorreta e pacientes que desconheciam o motivo do encaminhamento. Isto gera insegurança e falta de vínculo com a Instituição, tanto por receber muitas informações em um período curto quanto pela dificuldade de acesso a um serviço distante de suas residências. A análise adequada dos casos no serviço primário é fundamental para o adequado atendimento à gestante e ao recém-nascido⁶⁴.

Realizando uma projeção para aplicação prática dos resultados deste trabalho, alguns pontos podem ser salientados. Os casos de toxoplasmose foram os mais frequentes, e por isto é possível uma análise da importância do início do tratamento o mais precoce possível, já na suspeita da infecção materna, e a demora pode estar relacionada com repercussões fetais mais graves. A sífilis em proporção populacional é mais frequente, porém, como este Serviço recebe apenas os casos de alta complexidade, os dois casos graves que evoluíram para óbito perinatal permitem o questionamento sobre as medidas de controle dessa e de outras infecções.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

O presente estudo permitiu as seguintes conclusões:

- As principais infecções congênitas responsáveis pelas indicações dos procedimentos para obtenção de amostra de material fetal foram a toxoplasmose, citomegalovirose e parvovirose.
- O procedimento mais realizado foi a amniocentese.
- A idade gestacional média, no momento da admissão da paciente no Serviço, foi de 24 semanas.
- O resultado da análise do líquido amniótico se correlacionou com a suspeita na indicação do exame.
- As pacientes submetidas à cordocentese possuíam suspeita e confirmação de parvovirose e apresentavam alterações ultrassonográficas.
- O tratamento utilizado interfere no resultado da análise.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Zugaib M, Francisco RPV. Zugaib obstetrícia. 4ª ed. Barueri: Manole, 2020. 1424p.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas. Manual de gestação de alto risco. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 659p. Modo de acesso: World Wide Web. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_gestacao_alto_risco.pdf.
3. Souza, J. Y. et al. IgG Avidity in Samples Collected on Filter Paper: Importance of The Early Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis. Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia: revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia, v. 43, n. 12, p. 887–893, 2021. DOI: 10.1055/s-0041-1740272.
4. Zugaib M. Medicina fetal. 3ª ed. São Paulo: Editora Atheneu. 2012. 424p.
5. Montoya JG, Boothroyd JC, Kovacs JA. *Toxoplasma gondii*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles, and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone- Elsevier; 2010. p. 3495-526.
6. Koppe JG, Loewer-Sieger DH, de Roever-Bonnet H. Results of 20-year follow-up of congenital toxoplasmosis. Lancet. 1986 Feb 1;1(8475):254-6.
7. Roizen N, Swisher CN, Stein MA, Hopkins J, Boyer KM, Holfels E, Mets MB, Stein L, Patel D, Meier P, et al. Neurologic and developmental outcome in treated congenital toxoplasmosis. Pediatrics. 1995 Jan;95(1):11-20.
8. Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, Decoster A, Lappalainen M, Pinon JM, Jenum PA, Hedman K, Naessens A. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. Am J Obstet Gynecol. 1999 Feb;180(2 Pt 1):410-5.
9. Ahmed, M., Sood, A., & Gupta, J. (2020). Toxoplasmosis in pregnancy. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology, 255, 44–50.
10. Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção Primária à Saúde Departamento de Ações Programáticas Estratégicas Coordenação-Geral de Ciclos da Vida Coordenação de Saúde das Mulheres. Nota Técnica N° 14/2020-COSMU/CGCIVI/DAPES/SAPS/MS. Trata-se de Nota Técnica que apresenta fluxograma de diretriz Nacional, para a condução clínica do diagnóstico e tratamento da Toxoplasmose Gestacional e Congênita. Disponível em: <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202112/17150626-nota-tecnica-n-14-2020-cosmu-cgcivi-dapes-saps-ms-2.pdf>.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 194p. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao_saude_recem_nascido_v1.pdf.

12. Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2008 Aug 15;47(4):554-66.
13. Paquet, C., Yudin, M. H., & Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (2013). Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*, 35(1), 78–81. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(15\)31053-7](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(15)31053-7).
14. Braz, L. M., Di Pietro, A. O., Amato Neto, V., & França, F. O. (1999). Avaliação da eficácia da azitromicina e da pirimetamina, usadas isolada ou associadamente, no tratamento de infecção experimental de camundongos pelo *Toxoplasma gondii* [The evaluation of the efficacy of azithromycin and pyrimethamine used alone or in combination in the treatment of an experimental infection in mice by *Toxoplasma gondii*]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 32(4), 401–403. <https://doi.org/10.1590/s0037-86821999000400011>
15. Pass RF. Prenatal cytomegalovirus infection: timing is everything. *Clin Infect Dis*. 2019 Oct 15;69(9):1533-4.
16. Santos DVV, Souza MMR, Gonçalves SHL, Cotta ACS, Melo LAO, Andrade GMQ, Brasileiro Filho G. Congenital cytomegalovirus infection in a neonatal intensive care unit in Brazil evaluated by PCR and association with perinatal aspects. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2000;42(3):129-32.
17. Leruez-Ville M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017 Jan; 38:97-107.
18. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, Jacobs RF, Vaudry W, Pass RF, Kiell JM, Soong SJ, Whitley RJ; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr*. 2003 Jul;143(1):16-25.
19. Ville Y. The megalovirus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998 Sep;12(3):151-3.
20. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY. Congenital and perinatal infections. *J Pediatr (Rio J)*. 1999; 75(Suppl 1):S15-30;
21. Jachemard F, Daffos F. *Prise en charge des infections materno-foetales à cytomégalo-virus*. Paris: Service de Médecine Foetale/Institut de Puériculture de Paris; 2002.
22. Ross DS, Dollard SC, Victor M, Sumartojo E, Cannon MJ. The epidemiology and prevention of congenital cytomegalovirus infection and disease: activities of the Centers for Disease Control and Prevention Workgroup. *J Womens Health (Larchmt)*. 2006 Apr;15(3):224-9.
23. De Santis M, De Luca C, Apicella M, D'Oria L, Lanzone A, Sanguinetti M, Valentini P, Scambia G, Masini L, Santangelo R. Prenatal valacyclovir treatment of fetal cytomegalovirus infection: a case series. *J Infect*. 2019 Nov;79(5):462-70.
24. Faure-Bardon, V., Fourgeaud, J., Stirnemann, J., Leruez-Ville, M., & Ville, Y. (2021). Secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir following

- maternal primary infection in early pregnancy. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 58(4), 576–581. <https://doi.org/10.1002/uog.23685>.
25. Chaoui R, Zodan-Marin T, Wisser J. Marked splenomegaly in fetal cytomegalovirus infection: detection supported by three-dimensional power Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002 Sep;20(3):299-302.
 26. Staras SA, Flanders WD, Dollard SC, Pass RF, McGowan JE Jr, Cannon MJ. Influence of sexual activity on cytomegalovirus seroprevalence in the United States, 1988-1994. *Sex Transm Dis*. 2008 May;35(5):472-9.
 27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Diretrizes de controle da sífilis congênita. Série Manuais, nº 62. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. 52p. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_controle_sifilis_congenita.pdf.
 28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica. 7ª ed. (Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. 816p. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_epidemiologica_7ed.pdf.
 29. Jacobson CB, Barter RH. Intrauterine diagnosis and management of genetic defects. *Am J Obstet Gynecol*. 1967 Nov 15;99(6):796-807.
 30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS. Diretrizes para controle da Sífilis congênita: manual de bolso. 2ª ed. (Série Manuais 24). Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 72p. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_sifilis_bolso.pdf.
 31. Díaz González, L., Martínez Lorenzo, R., Crespo Suárez, P. A., & Couceiro Gianzo, J. A. (2021). Sífilis congênita. Una entidad aún presente en nuestros días [Congenital syphilis: A disease still present]. *Anales de pediatría*, S1695-4033(21)00216-2. Advance online publication
 32. Couto JCF, Andrade GQM, Tonelli E. Infecções perinatais. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. 736p.
 33. Rac MW, Bryant SN, McIntire DD, Cantey JB, Twickler DM, Wendel GD Jr, Sheffield JS. Progression of ultrasound findings of fetal syphilis after maternal treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Oct;211(4):426.e1-6.
 34. Serviço de Vigilância Epidemiológica; Coordenação do Programa Estadual DST/Aids-SP; Coordenadoria de Controle de Doenças CCD; Secretaria de Estado da Saúde SES-SP. Sífilis congênita e sífilis na gestação. *Rev Saúde Publ*. 2008. 42(4):768-72.
 35. Garcia, S. O., Pereira, J., Godoy, C. R. T., Sanabani, S., Kleine Neto, W., & Sabino, E. C. (2009). Doenças hematológicas associadas ao eritrovírus. *Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia*, *31*(4), 285–290. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000061>

36. Neu, N., Duchon, J., & Zachariah, P. (2015). TORCH infections. *Clinics in perinatology*, 42(1), 77–viii. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2014.11.001>
37. Bittencourt AL. Infecções congênitas transplacentárias. Rio de Janeiro: Revinter 1995. 196p.
38. Ornoy A, Ergaz Z. Parvovirus B19 infection during pregnancy and risks to the fetus. *Birth Defects Res*. 2017 Mar 15;109(5):311-23.
39. Cohen BJ, Hall SM. Parvovirus B19. In: Greenough A, Osborn J, Sutherland S (eds.). *Congenital, perinatal and neonatal infections*. Churchill Livingstone, London, 1992. p. 157-70.
40. Gratacós E, Torres PJ, Vidal J, Antolín E, Costa J, Jiménez de Anta MT, Cararach V, Alonso PL, Fortuny A. The incidence of human parvovirus B19 infection during pregnancy and its impact on perinatal outcome. *J Infect Dis*. 1995 May;171(5):1360-3.
41. Kailasam C, Brennand J, Cameron AD. Congenital parvovirus B19 infection: experience of a recent epidemic. *Fetal Diagn Ther*. 2001 Jan-Feb;16(1):18-22.
42. Gonçalves CV, Duarte G, Marcolin AC, Quintana SM, Covas DT, Costa JSD. Avaliação longitudinal da infecção por Parvovírus B19 entre grávidas em Ribeirão Preto, SP, Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2003;25(5):317-21.
43. Gilarranz, R., Chamizo, F., Hernández-Febles, M., Valle, L., & Pena-Lopez, M.J. (2016). Infecção congênita por Parvovírus B19, *Doenças Infecciosas*, 48(7), 566-568. <https://doi.org/10.3109/23744235.2016.1163731>
44. Aziz H, Zia A, Anwer A, Aziz M, Fatima S, Faheem M. Zika virus: Global health challenge, threat and current situation. *J Med Virol*. 2017 Jun;89(6):943-51.
45. Skjöldebrand-Sparre L, Tolfvenstam T, Papadogiannakis N, Wahren B, Broliden K, Nyman M. Parvovirus B19 infection: association with third-trimester intrauterine fetal death. *BJOG*. 2000 Apr;107(4):476-80.
46. Miller E, Fairley CK, Cohen BJ, Seng C. Immediate and long-term outcome of human parvovirus B19 infection in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998 Feb;105(2):174-8.
47. Jacobson, C. B., & Barter, R. H. (1967). Intrauterine diagnosis and management of genetic defects. *American journal of obstetrics and gynecology*, 99(6), 796–807. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(67\)90395-x](https://doi.org/10.1016/0002-9378(67)90395-x)
48. Kennerknecht I, Baur-Aubele S, Grab D, Terinde R. First trimester amniocentesis between the seventh and 13th weeks: evaluation of the earliest possible genetic diagnosis. *Prenat Diagn*. 1992 Jul;12(7):595-601.
49. López M, Coll O. Chronic viral infections, and invasive procedures: risk of vertical transmission and current recommendations. *Fetal Diagn Ther*. 2010;28(1):1-8.

50. Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM, Thulliez P, Forestier F, Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. *N Engl J Med*. 1994 Sep 15;331(11):695-9.
51. Peters MT, Nicolaides KH. Cordocentesis for the diagnosis and treatment of human fetal parvovirus infection. *Obstet Gynecol*. 1990;75(3 Pt 2):501-4.
52. Zugaib M, Francisco RPV. Protocolos assistenciais. Clínica Obstétrica FMUSP. 6ª ed. Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 2021. 962p.
53. Yamamoto L, Filho AGA, Queiroz JA, de Carvalho MHB, Rodrigues JC, Kanunfre KA, Francisco RPV, Okay TS. Performance of a multiplex nested polymerase chain reaction in detecting 7 pathogens containing dna in their genomes associated with congenital infections. *Arch Pathol Lab Med*. 2020 Jan;144(1):99-106.
54. Findal G, Helbig A, Haugen G, Jennum PA, Stray-Pedersen B. Management of suspected primary *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women in Norway: twenty years of experience of amniocentesis in a low-prevalence population. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 Apr 26;17(1):127.
55. Yamamoto L, Targa LS, Sumita LM, Shimokawa PT, Rodrigues JC, Kanunfre KA, Okay TS. Association of Parasite Load Levels in Amniotic Fluid With Clinical Outcome in Congenital Toxoplasmosis. *Obstet Gynecol*. 2017 Aug;130(2):335-45.
56. Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, Laurichesse-Delmas H, Winer N, Mesnard L, Berrebi A, Le Bouar G, Bory JP, Cordier AG, Ville Y, Perrotin F, Jouannic JM, Biquard F, d'Ercole C, Houfflin-Debarge V, Villena I, Thiébaud R; TOXOGEST Study Group. Prenatal therapy with pyrimethamine + sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Oct;219(4):386.e1-386.e9.
57. Tsai S, Sun MY, Kuller JA, Rhee EHJ, Dotters-Katz S. Syphilis in Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2019 Sep;74(9):557-64.
58. Trinh, T. T., Kamb, M. L., Luu, M., Ham, D. C., & Perez, F. (2017). Syphilis testing practices in the Americas. *Tropical medicine & international health: TM & IH*, 22(9), 1196–1203.
59. David M, Hcini N, Mandelbrot L, Sibiude J, Picone O. Fetal and neonatal abnormalities due to congenital syphilis: A literature review. *Prenat Diagn*. 2022 May;42(5):643-55.
60. Brasil Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Boletim Epidemiológico de Sífilis. Número Especial/Outubro 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2022/boletim-epidemiologico-de-sifilis-numero-especial-out-2022>.
61. Xiong YQ, Tan J, Liu YM, He Q, Li L, Zou K, Sun X. The risk of maternal parvovirus B19 infection during pregnancy on fetal loss and fetal hydrops: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*. 2019 May; 114:12-20.

62. Attwood LO, Holmes NE, Hui L. Identification, and management of congenital parvovirus B19 infection. *Prenat Diagn.* 2020 Dec;40(13):1722-31.
63. Faure-Bardon V, Fourgeaud J, Stirnemann J, Leruez-Ville M, Ville Y. Secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir following maternal primary infection in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Oct;58(4):576-81.
64. Bascietto F, Liberati M, Murgano D, Buca D, Iacovelli A, Flacco ME, Manzoli L, Familiari A, Scambia G, D'Antonio F. Outcome of fetuses with congenital parvovirus B19 infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Nov;52(5):569-76.

ANEXO A – APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA**APROVAÇÃO**

O Comitê de Ética do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, na 255ª Reunião no dia 11 de dezembro de 2018, **ANALISOU** e **APROVOU** o protocolo de pesquisa **“RESULTADO DA PESQUISA DOS PRINCIPAIS AGENTES INFECCIOSOS EM MATERIAL FETAL, SEGUIMENTO PRÉ-NATAL E RESULTADO PERINATAL”** dos seguintes pesquisadores: Lisandra Stein Bernardes, Larissa Aparecida Cassiano Castro, Joelma Queiroz Andrade, Rossana Pulcineli Vieira Francisco

São Paulo, 11 de dezembro de 2018.



Prof. Dr. SEIZO MIYADAHIRA

Presidente do Comitê de Ética do DOG-FMUSP



Prof. Dr. JOSÉ MARIA SOARES JÚNIOR

Vice-Presidente do Comitê de Ética do DOG-FMUSP

**APROVADO PELO CONSELHO
DO DOG EM 102 / 102 / 2018**



Prof. Dra. ROSSANA P.V. FRANCISCO

Chefe do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Projeto de Pesquisa

Título da Pesquisa:

Resultado da pesquisa dos principais agentes infecciosos em material fetal, seguimento pré-natal e resultado perinatal

Número de controle interno:

Linha de Pesquisa:

Avaliação epidemiológica, genética, molecular e morfo-funcional do feto normal ou com anomalias de desenvolvimento

Palavras-chaves para consulta do projeto

Infecções congênitas, Amniocentese, Cordocentese, Diagnóstico pré- natal

Selecione a Comissão do Projeto

ICHC DEPTO OBSTETRI ▾

Fase do Projeto

NÃO SE APLICA ▾

Tipos da pesquisa:

HUMANOS/ INSTITUCIONAL

Pesquisa envolve:

PACIENTE HC

Finalidade Acadêmica:

NENHUMA

Departamento / Disciplina

Obstetria e Ginecologia ▾

Obstetria ▾

Unidades Executoras

Nenhum item selecionado

Pesquisador Responsável

Pesquisador Responsável

LISANDRA STEIN BERNARDES
CIAMPI DE ANDRADE

Usuário

lisandra.bernardes

Cargo/Função

MEDICO I

Telefone/Celular

(11) 2661-3190

Nº Funcional e Vínculo

49660

Lattes

<http://lattes.cnpq.br/>

6365466922183942

Pesquisador Executante

Matrícula	CPF	Nome	Vínculo	Cargo	Instituto	Usuário/Email
981717	22836120800	LARISSA APARECIDA CASSIANO CASTRO	HC - VOLUNTÁRIO ASSISTENCIAL	MEDICO I	ICHC	larissa.cassiano

Co-Pesquisadores

Co-Pesquisador	Cargo/Função	CPF	Instituição
ROSSANA PULCINELI VIEIRA FRANCISCO		77207297653	FMUSP
JOELMA QUEIROZ ANDRADE	MEDICO	54761069104	ICHHC

Resumo da Pesquisa

Áreas temáticas previstas na Resolução 196/96

NÃO SE APLICA

Objetivos:

O presente estudo visa avaliar: ζ As principais infecções congênitas que foram responsáveis pelas indicações dos procedimentos de diagnóstico fetal invasivo no nosso serviço; ζ Os tipos de procedimentos: amniocentese e/ou cordocentese indicados para investigação; ζ A idade gestacional do procedimento; ζ O resultado da análise laboratorial do procedimento; ζ A correlação entre a suspeita diagnóstica e o resultado da análise laboratorial. ζ O tratamento fetal realizado; ζ Os resultados perinatais.

Critérios de Inclusão

Gestante com confirmação ou suspeita de soro conversão confirmada com quadro clínico ou sorologia e pela presença de alterações detectadas pela ultrassonografia sugestivas de infecção congênita, tais como hidrocefalia, calcificações cerebrais, hidropsia, hepatoesplenomeglia, placentomegalia, ascite isolada, intestino ecogênico. Dados a serem avaliados: 1) Os dados clínicos a serem avaliados serão: ζ Nome ζ Data de nascimento ζ Paridade ζ Sorologias: Toxoplasmose rastreio com IgM e IgG e confirmação com PCR no líquido amniótico. Citomegalovírus rastreio com IgM e IgG e confirmação com PCR no líquido amniótico ou sangue fetal. Sífilis rastreio com testes não treponêmicos e treponêmicos. Rubéola rastreio com IgM e IgG e confirmação com PCR no líquido amniótico ou cordocentese com pesquisa de IgM específica Parvovírus B19 rastreio com IgM e IgG e confirmação com PCR no líquido amniótico, ζ Tipo de procedimento (amniocentese e/ou cordocentese) ζ Idade gestacional no momento da suspeita; ζ Idade gestacional no momento do procedimento; ζ Achados ultrassonográficos: Ventriculomegalia sim ou não Derrame pleural sim ou não Alteração placentária sim ou não Alteração de líquido amniótico sim ou não

Investigação

- Prospectiva
 Retrospectiva
 Multicêntrico
 Co-participação

Casuística

800 pacientes

Critérios de Exclusão

ζ Pacientes cujo desfecho não foi localizado; ζ Pacientes que não retornaram para seguimento, após o procedimento.

Cronograma de execução

Data Início Data Fim Coleta de Dados 01/12/2018
01/06/2019 Análise Estatística 01/06/2019 01/08/2019
Interpretação dos Resultados 01/08/2019 01/12/2019
Revisão Bibliográfica 01/12/2019 01/02/2020 Preparo
do Manuscrito 01/02/2020 01/06/2020

Informações complementares

Restrição de crescimento sim ou não Alterações cardíacas sim ou não Hepatoesplenomegalia sim ou não Hidropisia fetal sim ou não Calcificações intracranianas e intraperitoneais sim ou não 2) Evolução da gestação: Abortamento sim ou não Óbito intra-útero sim ou não Idade gestacional no momento do parto, Índice de Apgar Peso ao nascimento, Adequação do peso do recém-nascido à idade gestacional, Níveis de IgG específica no sangue do cordão ou do recém-nascido. Níveis de IgM específica no sangue do cordão recém-nascido. Alterações radiológicas no RN Necessidade de UIT sim ou não Necessidade de IOT sim ou não Necessidade de fototerapia sim ou não Data da alta 3) Os dados ultrassonográficos a serem estudados serão: ζ Idade gestacional na avaliação ζ Alterações como: hidrocefalia (medida do ventrículo), calcificações cerebrais, calcificações hepáticas, hepatomegalia, esplenomegalia, ascite, derrame pleural, derrame pericárdico, cardiomegalia, placentomegalia (espessura placentária); hidropisia. ζ Índice de Líquido Amniótico.

Materiais e métodos

NÃO SE APLICA

Amostras biológicas

Utilização de amostras armazenadas anterior a Resolução nº 441, de 12 de maio de 2001

O material desta pesquisa será armazenada para

Laboratório de amostra

NÃO SE APLICA

NÃO SE APLICA

Nº Banco (NB)

Descreva Equipamentos

Descreva a Infraestrutura

NÃO SE APLICA

NÃO SE APLICA

Descreva as Etapas de Coletas das amostras

Descreva Tipos de Amostras

NÃO SE APLICA

NÃO SE APLICA

Descreva como será o processamento para cada tipo das amostras

Descreva o Sistema de Identificação

NÃO SE APLICA

Descreva como será o armazenamento para cada tipo de amostra

Descreva como será a distribuição para cada tipo das amostras

NÃO SE APLICA

NÃO SE APLICA

Descreva como será o descarte para cada tipo das amostras

NÃO SE APLICA

Fomento

Tipo de Fomento

Valor solicitado

Valor concedido

PROJETO NOVO ▼

Agência nº

Processo nº

SDC nº

Valor alocado (sub-estudo/projeto)

Tipo da Moeda

BRASI ▼

Valor

Doador

Justificativa

Unidade(s) Executante(s)

Nenhum item selecionado

Chefe Departamento



Prof.ª Dr.ª Rossana P. V. Francisco
Chefe do Departamento de
Obstetrícia e Ginecologia
DOG / FMUSP

Pesquisador responsável



Aprovado pelo
Conselho do D.O.G.
Em 12/12/18