

# EXAMES SOROLÓGICOS NO PRÉ-NATAL: CUIDADOS QUE VÃO ALÉM DA GESTAÇÃO

## SOROLOGICAL TESTS IN PRENATAL: CARE THAT GOES BEYOND PREGNANCY

WESLEY DOUGLAS DA SILVA TERTO<sup>1\*</sup>, MICAEL QUINTANA DE MOURA<sup>2</sup>, NATALIA BERNE PINHEIRO<sup>3</sup>, LEONARDO MORTÁGUA DE CASTRO<sup>4</sup>, ADRIANE LEITES STROTHMANN<sup>5</sup>, GABRIELA DE ALMEIDA CAPELLA<sup>6</sup>, MARCOS MARREIRO VILLELA<sup>7</sup>, MARIA ELISABETH AIRES BERNE<sup>8</sup>

1. Biólogo. Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Microbiologia e Parasitologia da Universidade Federal de Pelotas – UFPel; 2. Bióloga. Técnica de Laboratório da Universidade Católica de Pelotas – UCPel; 3. Médica Veterinária. Docente da Disciplina de Parasitologia da Universidade Federal de Uberlândia - UFU/ MG; 4. Médico Veterinário. Egresso do Programa de Pós-graduação em Ciências, Universidade Federal de Pelotas – UFPel; 5. Bióloga. Mestranda em Biotecnologia, Universidade Federal de Pelotas – UFPel; 6. Médica Veterinária. Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Microbiologia e Parasitologia – UFPel; 7. Biólogo. Docente do Programa de Pós-Graduação em Microbiologia e Parasitologia da Universidade Federal de Pelotas – UFPel; 8. Médica Veterinária. Docente do Programa de Pós-Graduação em Microbiologia e Parasitologia da Universidade Federal de Pelotas – UFPel.

\* Universidade Federal de Pelotas - UFPel, Capão do Leão S/N, Pelotas, RS, Brasil, CEP 96010-900. [wesley.terto.bio@gmail.com](mailto:wesley.terto.bio@gmail.com)

Recebido em 01/10/2021. Aceito para publicação em 03/11/2021

### RESUMO

Este estudo objetivou descrever através de revisão de literatura os principais exames sorológicos preconizados no pré-natal que visam à adoção de medidas de controle e tratamento das gestantes e do feto/neonato. Os agentes infecciosos são abundantes em todo o mundo e podem causar diversas infecções em indivíduos, incluindo as gestantes e os neonatos. Exames de sangue de rotina devem ser realizados no período gestacional, incluindo na solicitação médica os exames sorológicos para detectar a presença de antígenos/anticorpos de agentes capazes de causar infecções. As principais sorologias preconizadas são: HIV, sífilis, toxoplasmose, citomegalovirose, hepatites e herpes. É de suma importância que os exames indicados no período gravídico sejam realizados, para que danos irreversíveis aos neonatos possam ser evitados, podendo cooperar para a diminuição de casos de internação nas unidades de tratamento intensivas neonatais, abrandando as chances de a gestação ser de alto risco, sempre visando à redução de agravos à saúde no período gestacional.

**PALAVRAS-CHAVE:** Imunodepressão gestacional, pré-natal, sorologias na gestação, infecções na gestação.

### ABSTRACT

This study aimed to describe, through a literature review, the main serological tests recommended in prenatal care aimed at the adoption of control and treatment measures for pregnant women and the fetus / neonate. Infectious agents are abundant worldwide and can cause various infections in individuals, including pregnant women and newborns. Routine blood tests must be performed during the gestational period, including in the medical request serological tests to detect the presence of antigens/antibodies of agents capable of causing infections. The main recommended serologies are: HIV, syphilis, toxoplasmosis, cytomegalovirus, hepatitis and herpes. It is extremely important that the tests indicated in the pregnancy period are carried out, so that irreversible damage to the newborns can be avoided, which can cooperate to

reduce cases of hospitalization in neonatal intensive care units, reducing the chances of the pregnancy being at high risk, always aiming to reduce health problems in the gestational period.

**KEYWORDS:** Gestational immunodepression, Prenatal, serologies during pregnancy, infections during pregnancy.

### 1. INTRODUÇÃO

No Brasil, os exames de rotina a serem realizados na gestação são definidos pelo Ministério da Saúde, principalmente para guiar o acompanhamento das gestantes na atenção primária. O cronograma dos exames sorológicos inclui períodos como o planejamento da gravidez, o diagnóstico da gestação, o início do pré-natal, entre a 14<sup>a</sup> e 27<sup>a</sup> semana, 28<sup>a</sup> e 30<sup>a</sup> semana, 31<sup>a</sup> a 41<sup>a</sup> semana e puerpério. A sequência lógica é feita para englobar as principais patologias e vulnerabilidades de cada período<sup>1</sup>.

Para o planejamento da gravidez, baseado na história clínica e os exames padrões, recomenda-se sempre a solicitação de um hemograma e glicemia de jejum, que deve ser reiterada em pacientes com síndrome metabólica e prevenção dos fatores de risco. Os demais exames incluem tipagem sanguínea (ABO/RH), pesquisa de anticorpos, Coombs indireto para gestantes Rh negativas e parceiro Rh positivo ou desconhecido, sorologia para toxoplasmose (IgM e IgG), HIV, HBSAg, Anti-HCV e sorologia para sífilis - VDRL ou RPR<sup>1</sup>.

Em todas essas situações, deve ser realizado acompanhamento pré e pós-teste para aconselhar corretamente a mulher que planeja uma gestação, expondo riscos e possíveis tratamentos, no caso de positividade. Para mulheres de grupos de risco, o acompanhamento deve ser mais próximo, como em usuárias de drogas, com histórico de parceiros

múltiplos, infecções sexualmente transmissíveis (IST) e antecedentes transfusionais. No caso de positividade em relação a qualquer sorologia, devem-se solicitar exames de função hepática e notificar a vigilância epidemiológica<sup>2</sup>.

Uma vez realizado o aconselhamento pré-gestacional, o diagnóstico sorológico da gravidez deve ser feito com o Beta HCG, que é o exame de escolha, desde que o resultado não ultrapasse uma semana e com o teste imunológico de gravidez (TIG), em mulheres com amenorreia até 16 semanas quando não for possível realizar o Beta HCG. Após 16 semanas, o diagnóstico torna-se principalmente clínico<sup>1</sup>.

Em seguida, no início da gestação, pressupõe-se a solicitação de hemograma, glicemia de jejum (repetido posteriormente na gestação se não houver fatores de risco e primeira glicemia menor que 85 mg/dL, teste de tolerância à glicose se incerteza diagnóstica, pesquisa de anticorpos (solicitado também no momento do parto), sorologia para toxoplasmose (IgM e IgG repetido trimestralmente), HIV (repetido durante a gestação), sorologia para sífilis (repetido na metade da gestação e no momento do parto), exame quantitativo de urina, urocultura com antibiograma (deve-se repetir depois de 28 semanas), protoparasitológico e bacterioscopia de secreção vaginal<sup>3</sup>. Outros exames, como pesquisa para rubéola ou outras doenças específicas variam conforme a situação e suspeita clínica, as orientações locais e os dados epidemiológicos, sendo esses exames a recomendação básica do Ministério da Saúde para o pré-natal de baixo risco<sup>3</sup>.

Em um estudo realizado na Suíça, verificou-se que as sorologias para rubéola e toxoplasmose estavam ausentes em 1,66% dos casos, hepatite B em 2,77%, sífilis em 12,72% e HIV em 30,57%. Os testes sorológicos para varicela, citomegalovírus (CMV) e parvovírus B19 foram realizados em apenas 10% das pacientes, já os testes sorológicos para rubéola, toxoplasmose e hepatite B foram realizados em quase todas as mulheres grávidas<sup>4</sup>. Todavia, destacou-se o fato de que a alta taxa de mulheres não rastreadas para a infecção pelo HIV contradiz claramente as recomendações internacionais, indicando a necessidade de aumentar a educação dos médicos em relação às gestantes<sup>4</sup>.

Em suma, o objetivo dos exames pré-natais é certificar a saúde da mãe e da criança em todo período gestacional, diminuindo as chances de desfechos desfavoráveis. Foi proposto um esquema com os exames a serem recomendados às gestantes e o grau recomendação<sup>5</sup>.

Sífilis: Grau de recomendação A - VDRL. É importante avaliar para evitar transmissão vertical, prevenir complicações no conceito e prover tratamento precoce.

Toxoplasmose: Grau de recomendação C – IgG e IgM. Como essa parasitose é endêmica, é importante avaliar infecções agudas para evitar malformações.

Citomegalovírus: Grau de recomendação C. Quanto

mais precoce a infecção do feto, maior o risco de malformações e pior o prognóstico.

Rubéola: Grau de recomendação B. Embora geralmente tenha um curso benigno, aumenta o risco de sequelas auditivas do feto. Considerando o programa de imunização de cada país, em muitos não há rastreamento.

Hepatite B: Grau de recomendação A. A pesquisa do antígeno de superfície (AgHBs) reduz consideravelmente a transmissão vertical e o desenvolvimento de hepatite crônica pelo recém-nascido.

HIV: Grau de recomendação A. A transmissão pode ocorrer em diversos momentos da gestação. A redução da carga viral praticamente reduz a zero a chance de transmissão.

Infecção urinária: Grau de recomendação A. A bacteriúria assintomática não é infrequente e pode influenciar o baixo peso ao nascer e parto prematuro.

As doenças infecciosas na transmissão vertical compõem um compilado de patologias com relevância principalmente para a saúde pública e para o diagnóstico e tratamento precoce. Isso porque essas patologias implicam em uma taxa de morbimortalidade tanto à mãe quanto ao feto. O contexto infeccioso na gestação inclui fatores epidemiológicos, imunização, idade gestacional, modo de aquisição<sup>6</sup>.

Um estudo destacou a importância da epidemiologia, patogênese, triagem, diagnóstico e do tratamento de uma doença infecciosa durante a gestação. Enquanto certas infecções, como do trato urinário, infecção da ferida e mastite, estão entre as principais preocupações da mãe, outras, como infecções por estreptococos do grupo B, Herpes simplex e citomegalovírus, representam um risco principalmente para o feto ou recém-nascido<sup>7</sup>.

Outras condições, como infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, hepatite viral, suspeita de corioamnionite, micoplasma e ureaplasma, e sífilis, podem ser mais complexas e podem levar a uma séria morbidade tanto para a mãe quanto para o feto ou a criança<sup>7</sup>.

Nesse contexto, este estudo objetivou descrever através de revisão de literatura os principais exames sorológicos preconizados no pré-natal que visam à adoção de medidas de controle e tratamento das gestantes e do feto/neonato.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de Revisão da Literatura, utilizando-se de ferramentas de busca de artigos científicos: *Google Acadêmico*, *Pubmed* e *Scielo*. O critério de inclusão para a seleção dos artigos consistiu em trabalhos completos e escritos em português e inglês, que abordassem a temática sorologia no pré-natal e infecções de transmissão vertical. As palavras-chave utilizadas foram: imunodepressão gestacional, pré-natal, sorologias na gestação e infecções na gestação. Foi realizada uma leitura analítica e seletiva dos artigos de acordo com o interesse e relevância para

o estudo. Os trabalhos foram agrupados por temas, e em seguida realizou-se um fichamento, adequação dos conteúdos, interpretação, discussão e apresentação da revisão da literatura.

### 3. DESENVOLVIMENTO

#### Citomegalovírus

Uma das infecções mais importantes, considerando sua prevalência, é a do citomegalovírus (CMV). O CMV congênito é a infecção intrauterina mais comum e a principal causa não genética da perda auditiva neurossensorial. Em todo o mundo, a incidência ao nascer é estimada em 7 por 1000, com as taxas mais altas observadas em países em desenvolvimento, de modo que a elevada transmissão intrauterina e o risco de sequelas do neurodesenvolvimento estão associados a infecções maternas primárias<sup>8</sup>.

A transmissão ocorre com menos frequência após infecções maternas não primárias devido à reativação ou reinfeção. Ainda assim, os bebês assintomáticos ao nascer podem desenvolver sequelas no desenvolvimento neurológico tardio, sendo a perda auditiva neurossensorial a consequência tardia mais comum<sup>8</sup>.

Portanto, o diagnóstico pré-natal, neonatal e o retrospectivo pode ser um desafio para a saúde pública. O tratamento precoce dos recém-nascidos sintomáticos com o medicamento antiviral ganciclovir pode reduzir as sequelas de longo prazo do desenvolvimento neurológico. Ainda, o tratamento com imunoglobulina por CMV não deve ser rotineiramente administrado para infecção por CMV fetal, de modo que terapia antiviral de rotina para tratar a infecção fetal por citomegalovírus durante a gravidez não é recomendada<sup>9</sup>.

Em relação ao diagnóstico, o rastreamento do CMV em gestantes é indicado apenas como parte da avaliação diagnóstica de uma doença semelhante à mononucleose. Isto é, solicita-se somente quando uma anomalia fetal sugestiva de CMV é detectada em um exame de ultrassonografia pré-natal ou se a mulher solicitar o exame<sup>9</sup>.

#### Vírus herpes simples

As taxas de soroprevalência de infecção pelo vírus herpes simples (HSV) HSV-1 e -2 variam significativamente dependendo da idade, sexo, raça e distribuição geográfica. A relevância do tipo na gestação decorre do fato de que o HSV-2 é reativado mais no trato genital do que o HSV-1, aumentando assim as chances de transmissão para o neonato<sup>10</sup>.

Estima-se que a soroprevalência do HSV-2 entre gestantes seja de 20 a 30%, e aproximadamente 10% das mulheres soronegativas para HSV-2 que têm parceiro soropositivo e, portanto, correm risco de contrair infecção genital pelo HSV-2 durante a gestação. A maioria das infecções genitais causadas pelo HSV-1 ou -2 são assintomáticas (cl clinicamente inaparentes), com dois terços das mulheres que adquirem a infecção genital pelo HSV durante a

gravidez sendo assintomáticas ou com sintomas inespecíficos<sup>10</sup>.

As infecções pelo HSV neonatal são divididas em três categorias: conforme a pele localizada, olhos ou boca; sistema nervoso central localizado e infecções disseminadas. O aciclovir parenteral, agente farmacológico de escolha, é usado no tratamento de todos os tipos de infecção. No entanto, as estratégias de dosagem e duração da terapia podem variar com base na gravidade do estado da doença, apresentação e características do paciente. O aciclovir oral pode ser usado como terapia supressora após o término do tratamento agudo em populações neonatais específicas, reduzindo os resultados adversos a longo prazo do neurodesenvolvimento e futuras erupções cutâneas. A taxa de mortalidade permanece alta mesmo com o tratamento<sup>11</sup>.

As estratégias de prevenção incluem terapia supressiva antiviral durante a gravidez em mulheres com herpes genital recorrente, iniciando com aciclovir / valaciclovir na 36ª semana de gestação, além da vacina contra o HSV, apesar de atualmente nenhuma vacina ter sido eficaz para prevenir a aquisição de HSV-1 ou HSV-2<sup>11</sup>. Ainda, como a transmissão ocorre principalmente durante o parto vaginal, o parto cesariano pode prevenir a transmissão vertical em mulheres com herpes genital recorrente.

Os fatores de risco incluem o tipo de infecção materna, o estado sorológico materno para o HSV, o modo de parto (vaginal e cesariana), a duração da ruptura das membranas e uma cesariana que também pode gerar transmissão, o rompimento da barreira cutânea (uso de eletrodos no couro cabeludo fetal e outros instrumentos), além do sorotipo do HSV<sup>12</sup>.

Das infecções virais por transmissão vertical, a causada por HSV, apesar de rara, é uma condição séria e potencialmente letal. Reduzir o atraso no início do tratamento com aciclovir pode melhorar os resultados, além do uso do aciclovir empírico em pacientes apropriados. Destarte, a otimização de estratégias de tratamento e prevenção é imperativa para melhorar os cuidados e resultados de recém-nascidos infectados com o HSV. Em suma, o manejo do HSV inclui a redução da transmissão neonatal, o tratamento de infecções agudas e a limitação de resultados adversos no desenvolvimento neurológico e futuros surtos cutâneos após infecções agudas<sup>12</sup>.

#### Hepatites

Além do CMV, do HSV, as hepatites possuem uma relevância indiscutível. Em relação à hepatite C, estima-se que 1% a 2,5% das mulheres grávidas nos Estados Unidos estejam infectadas com o vírus da hepatite C (HCV), que tem aproximadamente 5% de risco de transmissão vertical<sup>13</sup>.

A gravidez parece ter um efeito benéfico no curso da infecção materna crônica pelo HCV. No entanto, está associado a um aumento do risco de desfechos fetais adversos, incluindo restrição do crescimento fetal e baixo peso ao nascer, e pode ser transmitido ao bebê

no útero ou durante o período periparto<sup>13</sup>.

Não há intervenção perinatal para reduzir o risco de transmissão vertical, embora algumas intervenções possam aumentar esse risco<sup>13</sup>. Até o momento, nenhum esquema terapêutico para o HCV foi aprovado para uso na gravidez, mas os novos esquemas antivirais de ação direta sem ribavirina estão sendo usados com alta eficácia fora da gravidez.

A infecção pelo HCV é geralmente assintomática e é descoberta através do rastreamento de pacientes de alto risco ou durante a avaliação de níveis elevados de aminotransferases. A infecção aguda por HCV durante a gravidez tem sido relatada apenas raramente, e a maioria das mulheres grávidas infectadas tem doença crônica sem efeito na gravidez ou no feto<sup>14</sup>.

O fator de risco mais importante para a infecção pelo HCV é o uso de drogas injetáveis seja no passado ou atualmente. Fatores de risco adicionais são semelhantes aos de pacientes não grávidas e não há vacina ou imunoglobulina para prevenção. Por fim, a infecção pelo HCV não deve influenciar o modo de parto e não é uma contraindicação ao aleitamento materno<sup>14</sup>.

Em contrapartida, ao HCV, o parto cesariano em pacientes infectadas com o vírus da hepatite B (HBV) pareceu diminuir o risco de transmissão vertical em uma metanálise recente<sup>15</sup>. Em contraste, o parto cesáreo não é recomendado pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA ou pelo Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (*American College of Obstetricians and Gynecologists*), porém amamentação é encorajada se a criança recebeu imunoprofilaxia apropriada<sup>16,17</sup>.

A transmissão vertical do HBV pode ocorrer durante os períodos antes do parto, no momento e após o parto, ainda que na maioria das vezes ocorra durante o período intraparto no momento do parto. Sem imunoprofilaxia do recém-nascido, o risco de transmissão de mãe para filho pode chegar a 90% se a mãe for positiva para o antígeno da hepatite B e tiver uma carga viral maior que 106 cópias/mL. Todavia, com imunoprofilaxia ativa e passiva, o risco diminui substancialmente<sup>18</sup>.

Todas as mulheres grávidas devem ser testadas quanto ao antígeno de superfície da hepatite B durante o primeiro trimestre ou a qualquer momento, se os testes iniciais não foram feitos, mesmo se a mulher for vacinada antes de engravidar<sup>19</sup>.

Ressalta-se, todavia, que a infecção pelo HBV deve ser melhor prevenida antes da gravidez, vacinando a mulher ou, após o parto, vacinando o recém-nascido. A vacinação universal de recém-nascidos tem sido o padrão de atendimento desde a década de 1990. Portanto, todas as mulheres grávidas devem ser testadas no início da gravidez, de modo que mulheres não vacinadas ou não infectadas e com alto risco de adquirir HBV (devido a contatos sexuais ou uso de drogas intravenosas, por exemplo) devem ser vacinadas<sup>19</sup>.

A vacina contra o HBV é aprovada pela FDA (*Food*

*and Drug Administration*) para prevenção da infecção pelo HBV e pode ser administrada durante a gravidez e amamentação<sup>20</sup>. Todas as crianças devem ser vacinadas para o HBV ao nascimento e todas as crianças nascidas de mães com teste positivo para o antígeno da hepatite B devem receber a vacina contra o HBV dentro de 12 a 24 horas após o parto. A série de vacinas deve ser concluída dentro de 6 meses, diminuindo, assim, a taxa de infecção neonatal<sup>20</sup>.

Os principais objetivos do tratamento da infecção crônica pelo HBV na gravidez são manter a função hepática estável na mãe e prevenir a infecção neonatal, na medida em que a infecção crônica desde o nascimento pode causar cirrose e carcinoma hepatocelular, contribuindo para a carga global da doença. Portanto, DNA materno do HBV e os níveis de aminotransferases devem ser testados regularmente durante a gestação<sup>19</sup>.

As diretrizes atuais da Associação Americana para o Estudo das Doenças Hepáticas sugerem terapia antiviral para reduzir o risco de transmissão perinatal do HBV em mulheres grávidas com um nível de DNA do HBV maior que 200.000 IU/mL ou maior que 106 cópias/mL<sup>21</sup>.

Durante o tratamento, a amamentação não é contraindicada porque os medicamentos antivirais são minimamente excretados no leite materno e não são susceptíveis de causar toxicidade. No entanto, os dados são insuficientes quanto à segurança em longo prazo para o recém-nascido quando a mãe toma esses medicamentos durante a gestação e durante a amamentação<sup>21</sup>.

Os níveis de alanina aminotransferase e DNA-HBV devem ser monitorados no pós-parto devido à possibilidade de um surto de hepatite. Nesse cenário, prefere-se o uso de tenofovir. Para as mães em terapia por causa de cirrose ou uma característica histológica avançada, a terapia antiviral deve ser continuada durante a gravidez para evitar a progressão e descompensação da doença<sup>18</sup>.

Não raro, a coinfeção com o HIV e as hepatites, considerando que os fatores de risco são semelhantes. A prevenção da transmissão vertical do HIV é de alta relevância, pois a eficácia da terapia antirretroviral tem alta eficácia na prevenção da transmissão vertical do vírus.

## HIV

O HIV 1 é responsável pela maioria das infecções por HIV em todo o mundo, enquanto o HIV 2 é geralmente restrito à África Ocidental e tem uma virulência e transmissão muito menor. Após a infecção, a replicação viral e a integração resultam numa perda gradual da contagem de linfócitos CD4, causando imunodeficiência, indicada por uma contagem de células inferior a 350 células/mm<sup>3</sup><sup>22</sup>. Isso pode tornar um paciente vulnerável a uma variedade de infecções oportunistas ou, subsequentemente, um risco de desenvolver AIDS. O tempo necessário para desenvolver a AIDS a partir da soroconversão é muito

variável, variando de meses a mais de uma década<sup>23</sup>.

Após 26 anos, quando foi introduzida a primeira terapia antirretroviral (TARV), 76% das mulheres gestantes HIV positivas recebem a terapia ao redor do mundo. Este número é o resultado de sucessos no aumento universal da TARV em países em que a população tem baixa ou média renda, diminuindo a transmissão vertical do vírus<sup>24</sup>.

Apesar dos benefícios sem precedentes relacionados à TARV para a saúde materno-infantil, os desafios permanecem relacionados à adesão à TARV, à retenção nos cuidados e ao acesso desigual à TARV. Os mecanismos biológicos subjacentes às associações observadas entre o TARV pré-natal e desfechos adversos na gravidez e nascimento não são completamente compreendidos, sendo necessárias novas pesquisas, bem como o fortalecimento dos sistemas para avaliar a segurança dos medicamentos antirretrovirais para a mãe e para a criança exposta ao HIV<sup>24</sup>.

A infecção por HIV não tratada na gravidez está associada ao aumento do risco de vários desfechos adversos, incluindo prematuridade, baixo peso ao nascer, bebês nascidos pequenos para a idade gestacional e natimortos, com maior risco entre mulheres com doença avançada por HIV ou imunossupressão<sup>24</sup>.

Todavia, existem várias lacunas no conhecimento sobre o uso seguro da TARV na gravidez para novos medicamentos antirretrovirais. Além disso, os dados relativos à utilização em mulheres não grávidas também são limitados, devido à predominância de participantes do sexo masculino em ensaios clínicos de novos medicamentos antirretrovirais e regimes, com apenas um quarto dos pacientes em tais estudos sendo do sexo feminino<sup>25</sup>.

Assim como o desenvolvimento da terapia antirretroviral (TARV) revolucionou o tratamento do HIV, o uso da TARV na gravidez tem sido fundamental na redução da transmissão vertical. Inicialmente, a monoterapia com zidovudina (AZT) era administrada durante a gravidez, de modo que o período intraparto e o recém-nascido foram a base do tratamento<sup>25</sup>.

O sucesso dessa estratégia foi demonstrado pelo estudo ACTG 076, onde o uso do AZT levou a uma redução de 67,5% no risco relativo de transmissão<sup>26</sup>. Após a constatação de que a supressão viral do HIV requer uma TARV combinada, essa estratégia tem sido cada vez mais usada na gravidez com grande sucesso.

Em 2002, um grande estudo de coorte prospectivo relatou taxas de transmissão de 10,4% para mulheres recebendo monoterapia com AZT, 3,8% para aquelas recebendo terapia dupla e 1,2% para aquelas com TARV combinada<sup>27</sup>. Conseqüentemente, o uso de monoterapia com AZT foi amplamente substituído pela TARV combinada, tornando a transmissão vertical bastante improvável. Por isso, a transmissão vertical do HIV geralmente está condicionada a uma má adesão ao tratamento e falta de suporte familiar.

Assim, os recém-nascidos expostos ao HIV no

útero devem receber profilaxia antirretroviral pós-exposição e serem submetidos a testes de diagnóstico sorológico do HIV entre 14 e 21 dias de vida, 1 a 2 meses de idade e 4 a 6 meses de idade. A dosagem infantil do ZDV é de 4 mg / kg / dose a cada 12 horas ou 2 mg / kg / dose a cada 6 horas por 6 semanas. O tratamento com a ZDV por 4 semanas pode ser considerado se a carga viral materna foi suprimida com o uso consistente de TARV combinada durante a gravidez<sup>28</sup>.

Em relação à zidovudina, deve ser iniciada o mais próximo possível da hora do parto, preferencialmente dentro de 6 a 12 horas após o parto, em doses apropriadas para a idade gestacional. Além disso, é importante que, ainda assim, de 15% a 29% das crianças podem ser infectadas se houver amamentação, de maneira que o suporte social e familiar é indispensável<sup>29</sup>.

### Sífilis

Assim como o HIV, outra doença passível de transmissão vertical, porém bacteriana, é a sífilis, não sendo incomum a coinfeção por ambos patógenos. A proporção de pacientes com HIV concomitante é substancial, variando de um terço a quase dois terços dos pacientes com diagnóstico de sífilis há alguns anos<sup>30</sup>.

Dado que a sífilis facilita a transmissão e a aquisição do HIV, as duas doenças sexualmente transmissíveis são de grande importância para a saúde pública. Além disso, a sífilis tem um impacto negativo na infecção pelo HIV, resultando no aumento das cargas virais e diminuição da contagem de células CD4 durante a infecção de sífilis. Da mesma forma, o HIV tem um impacto no curso clínico da sífilis. Ademais, pacientes com HIV concomitante correm maior risco de complicações neurológicas e falha no tratamento<sup>30</sup>.

*Treponema pallidum* causa sífilis por exposição sexual ou via transmissão vertical durante a gravidez. *T. pallidum* tem capacidade de invasão e evasão imunológica, além do que suas manifestações clínicas resultam de respostas inflamatórias locais às espiroquetas replicantes e muitas vezes simulam o quadro clínico de outras doenças<sup>31</sup>.

A espiroqueta tem um longo período de latência durante o qual os indivíduos não apresentam sinais ou sintomas, mas podem permanecer infecciosos. Apesar da disponibilidade de testes diagnósticos simples e da eficácia do tratamento com uma dose única de penicilina de ação prolongada, a sífilis está ressurgindo como um problema de saúde pública global, particularmente entre homens que fazem sexo com homens<sup>31</sup>.

De acordo com uma revisão sistemática e meta-análise estimou-se que 66,5% das mulheres grávidas infectadas com sífilis tiveram complicações graves na gravidez, como natimorto, perda fetal, morte neonatal, além de evidência clínica de sífilis, prematuridade e baixo peso ao nascer<sup>32</sup>.

As gestações que não geram natimortos ou morte

neonatal usualmente não mostram sinais visíveis da doença no momento do nascimento, de maneira que podem passar semanas antes que as características clínicas se tornem evidentes, mesmo que a maioria começa a mostrar alguns sintomas até 2 meses após o nascimento<sup>32</sup>.

O diagnóstico definitivo de sífilis congênita é feito com visualização direta e identificação de espiroquetas do *T. pallidum*, que podem ser detectadas por microscopia de campo escuro ou por coloração imunofluorescente de lesões exsudativas, incluindo corrimento nasal, outras lesões mucocutâneas, aspirações de linfonodos, líquido amniótico, placenta, umbilical ou amostras de cordão<sup>33</sup>.

Os resultados variam com a qualidade da amostra coletada, de forma que um resultado negativo não consegue excluir o diagnóstico de sífilis congênita. O teste de reação em cadeia da polimerase pode ser realizado em líquido amniótico, soro neonatal ou líquido neonatal, embora esses testes não sejam facilmente acessíveis e são limitados principalmente a laboratórios de pesquisa<sup>33</sup>.

Desde o final da década de 1990 tem havido um ressurgimento da sífilis em países desenvolvidos e em desenvolvimento, de modo que a OMS estima que pelo menos meio milhão de bebês morrem de sífilis congênita a cada ano, sendo assim um problema global que atingem todas as classes sociais<sup>34</sup>.

O próprio Ministério da Saúde, mesmo com subnotificação, relatou aumento em 5.000 vezes os casos de sífilis no Brasil, de 1998 a 2017. Os dados do Boletim Epidemiológico de Sífilis – 2018 indicam crescimento do *T. pallidum* em todos os cenários possíveis. Em comparação ao ano de 2016, observou-se aumento de 28,5% na taxa de detecção em gestantes, 16,4% na incidência de sífilis congênita e 31,8% na incidência de sífilis adquirida. Só no ano de 2016, foram notificados 87.593 casos de sífilis adquirida, 37.436 casos de sífilis em gestantes e 20.474 casos de sífilis congênita, resultando em 185 óbitos<sup>35</sup>.

Ainda mais importante que isso, o documento relatou que o esquema de tratamento da gestante com sífilis foi inadequado em pelo menos 58,1%, além do que 26,5% não receberam tratamento e apenas 4,1% receberam o tratamento adequado, representando uma taxa preocupante para a saúde pública. Adicionalmente, quando houve o tratamento da gestante, em 62,2% dos casos o parceiro não foi tratado e apenas 15,2% fizeram o tratamento adequado<sup>35</sup>.

O tratamento de escolha para sífilis congênita é a penicilina G parenteral, devido à sua eficácia documentada e efeitos colaterais mínimos. As duas formas disponíveis são penicilina cristalina intravenosa (IV) aquosa G e penicilina procaína intramuscular (IM) G. A formulação intravenosa é prescrita a 50.000U/kg por dose e deve ser administrada a cada 12 horas durante a primeira semana de vida, depois aumentada para cada 8 horas após a primeira semana de vida para um curso de 10 dias<sup>36,37</sup>.

A formulação intramuscular pode ser administrada

uma vez ao dia, apesar de atingir uma menor concentração no líquido. Não obstante, ambas as terapias são tratamentos aceitos para sífilis neurológica congênita, já que falhas no tratamento não ocorreram com a penicilina procaína. Se mais de 24 horas de terapia for perdida, todo o tratamento deve ser reiniciado, além do que nos bebês que têm ou desenvolvem alergia à penicilina devem ser dessensibilizados para completar o tratamento com penicilina<sup>36,37</sup>.

### Toxoplasmose

A toxoplasmose é a infecção causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, afetando 30% das pessoas em todo mundo, embora a prevalência da infecção possa variar de 10% a 80%, dependendo da região<sup>38</sup>.

Os critérios para pesquisa da infecção variam conforme o risco, dado que pode haver presença de coinfeções, como citomegalovírus, rubéola, sífilis, parvovírus e coriomeningite viral, de modo que é importante realizar pesquisa sorológica em todas as gestantes. Estudos realizados em 2012<sup>39</sup> consideraram que o diagnóstico de toxoplasmose utilizando líquido amniótico e analisando por PCR deve ser reservado àquelas mães cujo suspeita de infecção aguda seja alta ou anormalidades fetais sugestivas de toxoplasmose congênita tenham sido encontradas no ultrassom em mulheres infectadas cronicamente, em que possa ter ocorrido reativação da infecção latente devido imunossupressão.

Ainda mais grave é a coinfeção por *T. gondii* o HIV, conforme demonstrando pela série de casos publicada em 2014<sup>40</sup>. Esse estudo mostrou prevalência de 60% de soropositivas IgG entre gestantes, de modo que em pacientes HIV positivos, a maioria dos casos resultam da reativação de uma infecção latente, conferindo um risco adicional ao feto, podendo ocorrer parasitemia crônica ou intermitente. O diagnóstico nesses pacientes é um desafio, pois usualmente associa-se com baixo IgG e ausência de IgM.

A manifestação mais comum da toxoplasmose congênita é através de lesões oculares, de modo que coriorretinite é bem descrita na literatura<sup>41</sup>. Essas lesões podem estar presentes no momento do nascimento ou apresentar-se depois. O envolvimento ocular é preocupante porque na maioria das vezes envolve a região macular. Além da coriorretinite, pode ocorrer microftalmia, atrofia do nervo óptico, anormalidades na íris, catarata e estrabismo.

Um estudo em 2014 acompanhou 477 crianças com toxoplasmose congênita por uma média de 10,5 anos. 29,8% dessas crianças desenvolveram no mínimo uma alteração ocular. Dessas, em 69% a lesão foi unilateral, e a perda de visão aconteceu em 80,6% dos que tiveram manifestações oculares. Em 33,8% de todas as crianças desenvolveram novas alterações oculares após os 12 anos de idade<sup>42</sup>.

É também necessário diagnosticar a infecção materna aguda pelo *T. gondii* de forma inequívoca, para

não submeter a gestante a tratamentos teratogênicos. A espiramicina é um antibiótico macrolídeo que é ativo contra o parasito, sendo reportada diminuição na frequência de transmissão vertical, se iniciado precocemente<sup>38</sup>.

O principal problema da espiramicina é atingir altos níveis intraplacentários, sendo recomendada apenas quando há diagnóstico de infecção aguda durante as primeiras 18 semanas de gestação ou brevemente antes da concepção até a amniocentese ser realizada, e, confirmado os resultados da infecção por PCR<sup>43</sup>.

A espiromicina deve ser continuada quando persiste infecção materna, pelo fato de o líquido amniótico poder ser negativo por PCR na presença de infecção materna quando esta ainda não alcançou o feto ao momento da amniocentese<sup>43</sup>.

Apesar de a literatura divergir sobre o uso de espiromicina, alguns autores<sup>39</sup> sugerem o uso de espiromicina nas primeiras 18 semanas de gestação, podendo ser combinado com pirimetamina, sulfadiazina e ácido fólico, na tentativa de iniciar um tratamento fetal precoce, apesar da pirimetamina ser evitada na primeira metade da gestação, em função dos seus efeitos teratogênicos. Esse tratamento combinado diminui os sinais de toxoplasmose congênita, incluindo hidrocefalia, manifestações oculares e calcificações intracranianas.

O uso adicional de drogas anti-*Toxoplasma* como Trimetopim e Sulfametoxazol ou Clindamicin para o tratamento de infecção fetal pode ser usado, apesar de não existir consenso<sup>44</sup>. Até que sejam feitos estudos mais conclusivos, as crianças infectadas devem ser tratadas por um ano, para aqueles com o diagnóstico feito durante a gestação, independentemente de a mãe ter recebido ou não tratamento, ou para aqueles cujos sinais sugestivos de toxoplasmose congênita aguardando resultados confirmatórios. Para os neonatos sem sinais clínicos e com resultados sorológicos inconclusivos, o tratamento pode aguardar um diagnóstico definitivo<sup>43</sup>.

No Brasil, a prevalência de toxoplasmose em gestantes e crianças é a mais alta do mundo, variando entre 36-92%<sup>45</sup>. Recentemente, um estudo no Paraná identificou 59% de prevalência de anticorpos para imunoglobulina (Ig) G contra *Toxoplasma gondii*<sup>46</sup>. No Pará, em um estudo realizado com 1.000 recém-nascidos mostrou soroprevalência de 10 caso a cada 10.000 nascidos vivos<sup>47</sup>, sendo a prevalência na população geral 78% e a incidência 5,1%. Em um estudo realizado em 2011 na Bahia identificou soroprevalência de 56,4% para IgG e negativa para IgM em mulheres em idade fértil<sup>48</sup>.

Ainda mais grave é a coinfeção do *T. gondii* com o vírus da imunodeficiência humana ou *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), conforme demonstrando pela série de casos publicada em 2014. Esse estudo mostrou prevalência de 60% de soropositivas IgG entre gestantes, de modo que em pacientes HIV positivos, a maioria dos casos resultam da reativação de uma infecção latente, conferindo um

risco adicional ao feto, podendo ocorrer parasitemia crônica ou intermitente. O diagnóstico nesses pacientes é um desafio, pois usualmente associa-se com baixo IgG e ausência de IgM<sup>40</sup>.

Apesar de serem solicitadas geralmente sorologias para toxoplasmose IgG e IgM, em função do custo-benefício, o padrão ouro para o diagnóstico da infecção é o PCR, que amplifica as sequências de DNA do *Toxoplasma*, permitindo uma acurácia considerável. A sensibilidade do teste é de 87% e especificidade de 99%<sup>49</sup>.

A infecção materna também pode ser confirmada quando há aumento significativo de IgG concomitantemente com altos níveis de IgM. Entretanto, é possível afirmar que, mesmo o IgM sendo utilizado por muito tempo como um marcador de infecção aguda, a detecção dessa imunoglobulina específica produz resultados não confiáveis na detecção da infecção pelo *T. gondii*, principalmente pelo fato do IgM persistir no soro após anos da infecção<sup>49</sup>.

O resultado falso positivo pode levar a tratamentos desnecessários que podem induzir um efeito teratogênico. O estudo supracitado<sup>49</sup> determinou o estado de anticorpos anti-*Toxoplasma* no soro de 281 gestantes em vários trimestres de gestação, de modo que mostrou-se a afinidade de IgG como uma ferramenta mais importante para determinar infecção aguda.

Assim, se a mulher tem um IgG com alta afinidade no início da gestação, independente do resultado de IgM, o feto não está em risco para toxoplasmose congênita. Esse resultado acima de 16 semanas indica que a infecção foi adquirida entre 12<sup>a</sup>-16<sup>a</sup> semanas de gestação, ocasião em que a probabilidade de transmissão pela mãe é baixa, mas as possíveis consequências para o feto são mais drásticas. Além disso, o IgM pode persistir por mais de um ano seguido após a infecção aguda<sup>49</sup>.

#### 4. CONCLUSÃO

Como a gestação é um fenômeno natural, biologicamente intrínseco à mulher e possibilita o nascimento de um novo indivíduo, para que o processo gestacional ocorra de maneira saudável, buscando o bem-estar da gestante e do posterior recém-nascido é importante à adoção de diversos cuidados que favorecem a uma condição de saúde adequada.

Durante a gravidez, a mulher torna-se mais vulnerável à exposição de agentes infecciosos, incluindo vírus, bactérias e parasitos. Além disso, se no organismo da gestante preexistir algum agente biológico que esteja em estado de latência, este(s) pode(m) encontrar condições imunológicas favoráveis para desencadear uma infecção aguda, que pode trazer danos irreversíveis para o feto/neonato. Assim, é imprescindível que a gestante realize exames de pré-natal que são preconizados, visando à adoção de cuidados, controle e prevenção das diversas infecções que podem ser transmitidas para o feto/neonato.

Como as doenças infecciosas são muito abundantes

em todo o mundo e existem diversos agentes biológicos capazes de causar infecções de transmissão vertical, estes devem ser diagnosticados em gestantes, embasado em recomendações mundiais e também pelo ministério da Saúde brasileiro, além das pesquisas relevantes neste estudo que mostram exposição de gestantes a diversos agentes infecciosos.

## 5. REFERÊNCIAS

- [1] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Cadernos de atenção básica: atenção ao pré-natal de baixo risco. Brasília – DF, 2012.
- [2] Brasil. Ministério da Saúde. Protocolos da Atenção Básica: Saúde das Mulheres / Ministério da Saúde, Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
- [3] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. Pré-natal e Puerpério: atenção qualificada e humanizada - manual técnico/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas – Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
- [4] Frischknecht, F. *et al.* Serological testing for infectious diseases in pregnant women: are the guidelines followed? *Swiss Med Wkly.* 2011. 140 (6).
- [5] Amorim M.M.R., Melo A.S.O. Avaliação dos exames de rotina no pré-natal. *Ginecol. Obstet.* 2009. 31(3):148-155. Centro Latinoamericano de Perinatología, Salud de la Mujer y Reproductiva. Infecciones perinatales transmitidas por la madre a su hijo: material didáctico para personal de salud. Montevideo: CLAP/SMR; 2010. (CLAP/SMR. Publicación Científica; 1567.03).
- [6] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 8. ed. rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
- [7] Rawlinson W.D. *et al.* Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2017. 17(6):177-188.
- [8] Fowler K.B, BOPPANA S.B. Congenital cytomegalovirus infection. *Seminars in Perinatology.* 2018. 42(3):149-154.
- [9] Pinninti SG, Kimberlin DW. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *Am J Perinatol.* 2013. 30(2):113-119.
- [10] Stephenson-Famy A, Gardella C. Herpes Simplex Virus Infection During Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America.* 2014. 41(4):601-614.
- [11] Wang A, Wohrley J, Rosebush J. Herpes Simplex Virus in the Neonate. *Pediatr Ann.* 2017. 46(2):42-46.
- [12] SMFM. Society for Maternal-Fetal Medicin. Hepatitis C in pregnancy: screening, treatment, and management. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2017. 217(5):2-12.
- [13] Floreani A. Hepatitis C and pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2018. 19:6714-6720.
- [14] Yang M. *et al.* Cesarean section to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus in China: A meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017. 17(1).
- [15] ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists. Viral hepatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2007. 110:941-956.
- [16] CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Viral hepatitis: statistics & surveillance. [Acesso 01 jul. 2020]. Disponível em: <[www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2013surveillance/commentary.htm#hepatitis](http://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2013surveillance/commentary.htm#hepatitis)>.
- [17] Mokaya J. *et al.* Modelling cost-effectiveness of tenofovir for prevention of mother to child transmission of hepatitis B virus (HBV) infection in South Africa. *BMC Public Health.* 2019. 19(1).
- [18] Kar P, Mishra S. Management of hepatitis B during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother.* 2017. 17(3):301-310.
- [19] Rac MW, Sheffield J.S. Prevention and management of viral hepatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014. 41:573-592.
- [20] Terrault N.A. *et al.* American Association for the Study of Liver Diseases guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2016. 63:261-283.
- [21] Nyamweya S, Hegedus A, Jaye A. *et al.* Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. *Rev Med Virol.* 2013. 23(4):221-40.
- [22] Silva SFR, Pereira MRP, Neto RM. *et al.* Aids no Brasil: uma epidemia em transformação. *RBAC.* 2010;42(3):209-212.
- [23] Wedi COO, Kirtley S, Hopewell S. *et al.* Perinatal outcomes associated with maternal HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV.* 2016. 3:33-48.
- [24] Zash, RM, Williams PL, Sibiude J. *et al.* Surveillance monitoring for safety of in utero antiretroviral therapy exposures: current strategies and challenges. *Expert Opin Drug Saf.* 2016. 15:1501-1513.
- [25] Connor, EM, Sperling RS, Gelber R. *et al.* Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med.* 1994. 18:1173-1180.
- [26] Cooper, ER, Charurat M, Mofenson L. *et al.* Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002. 29(5):484-494.
- [27] Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG. *et al.* Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases.* 2013. 58(1):1-10.
- [28] CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Eliminating perinatal HIV transmission: A curriculum for OB/ GYN Resident and Midwifery Programs. [slides]. Atlanta: GA: Author. Retrieved, 2013 [Acesso 10 set. 2020]. Disponível em: <[www.cdc.gov/primarycare/materials/hivtransmission/docs/hivtransmission.pdf](http://www.cdc.gov/primarycare/materials/hivtransmission/docs/hivtransmission.pdf)>.
- [29] Salado-Rasmussen K. Syphilis and HIV co-infection. *Epidemiology, treatment and molecular typing of Treponema pallidum.* *Dan Med J.* 2015. 62(12).
- [30] Tsimis ME, Sheffield JS. Update on syphilis and

- pregnancy. *Birth Defects Res.* 2017. 109(5):347-352.
- [31] Gomez GB, Kamb ML, Newman LM. *et al.* Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2013. 91(3):217-226.
- [32] Herremans T, Kortbeek L, Notermans DW. A review of diagnostic tests for congenital syphilis in newborns. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010. 29(5):495-501.
- [33] WHO. World Health Organization. Eliminating congenital syphilis: A global health priority. In: Geneva World Health Organization, 2005. [Acesso 10 set. 2020] Disponível em: <[http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/eliminating\\_congenital\\_syphilis.pdf](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/eliminating_congenital_syphilis.pdf)>
- [34] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico: Sífilis. Brasília, DF, 2017.
- [35] AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Syphilis. In: Pickering LK, editor. *Red Book: 2012. Report of the Committee on Infectious Diseases.* 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. 2012:690-703.
- [36] Workowski KA, Berman S. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010. 59(12):1-110.
- [37] Remington JS, K. G. Toxoplasmosis. *Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant.* 2010:947-1091.
- [38] Moncada PA, Montoya JG. Toxoplasmosis in the fetus and newborn: an update on prevalence, diagnosis and treatment. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2012. 10(7):815-828.
- [39] Campos FA, Andrade GMQ, Lanna APS. *et al.* Incidence of congenital toxoplasmosis among infants born to HIV-coinfected mothers: case series and literature review. *Braz J Infect Dis.* 2014. 8(6):609-617.
- [40] Melamed, J, Eckert GU, Spadoni VS. *et al.* Ocular manifestations of Congenital toxoplasmosis. *Eye.* 2010. 24:528-534.
- [41] Wallon M, Garweg JG, Abrahamowicz M. *et al.* Ophthalmic Outcomes of Congenital Toxoplasmosis Followed Until Adolescence. *Pediatrics,* 2014. 133(3).
- [42] Kravetz, J. Congenital toxoplasmosis. *BMJ Clin Evid.* 2013. 8.
- [43] Valentini P, Annunziata ML, Angelone DF. *et al.* Role of piramycin/cotrimoxazole association in the mother-to-child transmission of toxoplasmosis infection in pregnancy. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2009. 28(3):297-300.
- [44] Dubey, J. P. *Toxoplasmosis of Animals and Humans.* 2ª Ed., CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2010.
- [45] Ferezin RI, Bertolini DA, Demarchi IG. Prevalence of positive sorology for HIV, hepatitis B, toxoplasmosis and rubella in pregnant women from the northwestern region of the state of Paraná. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2014. 35(2):66-70.
- [46] Bichara CNC, Canto GAC, Tostes CL. *et al.* Incidence of congenital toxoplasmosis in the city of Belém, State of Pará, Northern Brazil, determined by a neonatal screening program: preliminary results. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2012. 45(1):122-124.
- [47] Rebouças EC, Santos EL, Carmo MLS, Cavalcante Z, Favali C. *Seroprevalence of Toxoplasma infection among pregnant women in Bahia, Brazil, Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 2011. 105(11):670-671.
- [48] Oliveira ACM. Evaluation of colostrum as an alternative V biological sample for the diagnosis of human congenital toxoplasmosis. *Infectious Diseases.* 2016. 15.
- [49] Emelia, O, Rahana AR, Firdaus AM. *et al.* IgG avidity assay: A tool for excluding acute toxoplasmosis. *Tropical Biomedicine.* 2014. 31(4):633-640.