

# 2 SÉRIE ORIENTAÇÕES E RECOMENDAÇÕES FEBRASGO.

Nº 1 - VOLUME 2 - SETEMBRO 2016



## GUIA PRÁTICO: INFECÇÕES NO CICLO GRÁVIDO-PUERPERAL.



Caros Colegas

Temos o prazer de apresentar volume nº 2 da série **Orientações e Recomendações FEBRASGO**, intitulado **Infeções no ciclo-grávido puerperal**. Os capítulos deste volume foram escritos por experientes especialistas que expuseram os temas durante o Workshop que foi realizado em São Paulo, em 18 de junho de 2016, promovido pela Febrasgo.

A motivação maior para a realização daquele evento se deveu ao momento especial que vivenciamos em nosso país, com as epidemias de Dengue, Chicungunya e principalmente Zika, com as suas repercussões sobre a gestação e que constituíram em fato novo para a medicina e que tem chamado atenção de todo o mundo. A Febrasgo, ciente de suas responsabilidades como sociedade científica, de pronto debateu exaustivamente o tema, à luz dos novos conhecimentos trazidos pelas pesquisas básicas e clínicas recentes.

Outra motivação foi o fato de que também existem outras condições infecciosas prevalentes na população, que embora já de conhecimento amplo de todos, estão causando preocupação pela menor importância que se tem dado ao assunto, mas que adquirem relevância capital quando acometem mulheres grávidas, com riscos para o feto e recém-nascidos.

Citáramos como exemplo o recrudescimento da sífilis em gestantes no Brasil, fato extremamente preocupante. Os dados recentes apontam um aumento superior a 1000% nos últimos anos. Isto deve se constituir em um alerta para todos, governo e profissionais da saúde, uma vez que tanto os recursos propeidéticos como as armas terapêuticas para esta doença estão disponíveis há tempos, tanto na rede pública como privada em nosso país e nada poderia justificar tamanha elevação nas estatísticas da doença nas gestantes.

Assim, neste livro estão expostos de maneira bastante objetiva os pontos mais importantes na abordagem das doenças infecciosas, viróticas (além do Zika vírus) e não viróticas, que acometem as gestantes e que potencialmente apresentam graus variáveis de risco para os fetos e recém-nascidos (H1N1, Hepatite B/C, Citomegalovírus, Sífilis, Toxoplasmose e Estreptococcias).

A assistência pré-natal cuidadosa constitui passo fundamental para a redução da morbidade e mortalidade materno-fetal e representa um dos capítulos mais importantes das ações da assistência obstétrica. Quando ela não é adequada, por quaisquer razões que se aponte, há um sério comprometimento dos indicadores de saúde materno-infantil. Neste sentido, grande ênfase foi dada sobre as medidas de prevenção e procurou-se focalizar os programas vacinais recomendados para as gestantes e recém-nascidos e que devem ser parte da rotina dos pré-natalistas. Há boa disponibilidade de recursos vacinação na rede pública e o Brasil possui um dos mais completos programas de vacinal do mundo e que precisa e deve ser utilizado pelos médicos que fazem atenção pré-natal.

No evento procuramos reforçar qualidade das informações com a importante contribuição de profissionais de outras especialidades como pediatria, imunologia, hepatologia, infectologia, com a presença de representante do Ministério da Saúde.

Desta forma, a Febrasgo vem trazer, através deste livro, as diretrizes e recomendações atualizadas para a abordagem das doenças infecciosas no ciclo grávido puerperal, sua prevenção e tratamento e esperamos que possam ser bastante úteis para nossos associados no seu dia a dia de consultório.



Prof. Dr. Marcos Felipe Silva de Sá  
Diretor Científico



Prof. Dr. César Eduardo Fernandes  
Presidente



FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES  
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

## DIRETORIA DA FEBRASGO 2016 / 2019

**César Eduardo Fernandes**

*Presidente*

**Marcelo Burlá**

*Diretor Administrativo*

**Corintio Mariani Neto**

*Diretor Financeiro*

**Marcos Felipe Silva de Sá**

*Diretor Científico*

**Juvenal Barreto B. de Andrade**

*Diretor de Defesa e Valorização*

*Profissional*

**Alex Bortotto Garcia**

*Vice-Presidente*

Região Centro-Oeste

**Flavio Lucio Pontes Ibiapina**

*Vice-Presidente*

Região Nordeste

**Hilka Flávia Barra do E. Santo**

*Vice-Presidente*

Região Norte

**Aginaldo Lopes da Silva Filho**

*Vice-Presidente*

Região Sudeste

**Maria Celeste Osório Wender**

*Vice-Presidente*

Região Sul

## Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

Guia prático: infecções no ciclo grávido-puerperal / editores César Eduardo Fernandes, Marcos Felipe Silva de Sá. -- São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2016.

v.2. Série Orientações e Recomendações FEBRASGO.

1.Complicações na gravidez 2.Gravidez 3.Controle de doenças transmissíveis

NLM WQ240

l86



FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES  
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

## INFECÇÕES NO CICLO GRÁVIDO-PUERPERAL

### Editores

César Eduardo Fernandes (SP)

Marcos Felipe Silva de Sá (SP)

### Autores Convidados

Artur Timerman (SP)

Eduardo Gomensoro (RJ)

Eliana Martorano Amaral (SP)

Geraldo Duarte (SP)

Helaine M. Besteti P. Mayer Milanez (SP)

Helena Keico Sato (SP)

Joelma Queiroz Andrade (SP)

Júlio César Teixeira (SP)

Marcelo Burlá (RJ)

Mário Guimarães Pessoa (SP)

Newton Eduardo Busso (SP)

Patrícia Pereira dos Santos Melli (SP)

Renato de Ávila Kfourri (SP)

Rosiane Mattar (SP)

Rossana Pulcineli V. Francisco (SP)

Tábata R. Zumpano Dias (SP)

# SUMÁRIO

<b>1. ABORDAGEM DA SÍFILIS NA GRAVIDEZ.....</b>	<b>8</b>
<b>2. TOXOPLASMOSE: PROTOCOLOS DURANTE O PRÉ-NATAL.....</b>	<b>14</b>
1. INTRODUÇÃO.....	14
2. INFECÇÃO MATERNA.....	14
3. RESULTADO DA SOROLOGIA NO PRÉ-NATAL.....	15
4. INFECÇÃO FATAL.....	16
4.1 DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO FETAL.....	17
5. TRATAMENTO DA INFECÇÃO FETAL.....	18
<b>3. ESTREPTOCOCO DO GRUPO B EM OBSTETRÍCIA.....</b>	<b>20</b>
<b>4. CITOMEGALOVÍRUS.....</b>	<b>26</b>
DIAGNÓSTICO.....	28
TRATAMENTO.....	31
<b>5. HEPATITES B E C NA GRAVIDEZ.....</b>	<b>34</b>
HEPATITE B.....	34
HEPATITE C.....	37
<b>6. INFECÇÕES NO CICLO GRÁVIDO-PUERPERAL: A VOLTA DO H1N1.....</b>	<b>40</b>
A INFLUENZA E A GRAVIDEZ.....	41
<b>7. ZIKA VÍRUS - PANORAMA ATUAL.....</b>	<b>49</b>
A INFLUENZA E A GRAVIDEZ.....	41
<b>8. ABORDAGEM PRÉ-GESTACIONAL.....</b>	<b>55</b>
TRANSMISSÃO.....	55
SINAIS E SINTOMAS.....	56
REPRODUÇÃO ASSISTIDA.....	57
<b>9. GRAVIDEZ EM TEMPOS DE ZIKA VÍRUS E OUTRAS ARBOVIROSES</b>	
<b>CONDUTAS PARA GESTANTES.....</b>	<b>62</b>
CONDUTA PARA GESTANTE SEM MANIFESTAÇÃO ZIKA.....	62
CONDUTA PARA GESTANTE COM MANIFESTAÇÃO CLÍNICA DE INFECÇÃO PELO ZIKA.....	63
CONDUTA PARA GESTANTE COM FETO PORTADOR DE MICROCEFALIA OU OUTRAS MALFORMAÇÕES.....	66
<b>10. PROGRAMA VACINAL PARA GESTANTES.....</b>	<b>69</b>
ORIENTAÇÕES E RECOMENDAÇÕES DE VACINAÇÃO NA GESTAÇÃO.....	70
<b>11. VACINAÇÃO COQUELUCHE PERINATAL: QUAL A ABORDAGEM?.....</b>	<b>75</b>
1. INTRODUÇÃO.....	75
2. EPIDEMIOLOGIA DA COQUELUCHE.....	75
3. ESTRATÉGIAS DE VACINAÇÃO.....	78
4. VACINAÇÃO DE GESTANTES.....	79
<b>12. PROFILAXIA PARA O VÍRUS SINCIAL RESPIRATÓRIO (VSR).....</b>	<b>82</b>
RESPIRATÓRIO (VSR).....	82
INTRODUÇÃO.....	82
EPIDEMIOLOGIA.....	82
SAZONALIDADE.....	83
TRANSMISSÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO.....	83
FATORES DE RISCO.....	84

## ABORDAGEM DA SÍFILIS NA GRAVIDEZ

HELAINÉ MARIA BESTETI PIRES MAYER MILANEZ

- Professora Assistente Doutora de Obstetrícia do Departamento de Tocoginecologia da UNICAMP
- Membro do Comitê de Transmissão Vertical do Ministério da Saúde
- Diretora Clínica do Hospital da Mulher - CAISM - UNICAMP

A sífilis durante a gestação ainda é observada em proporção significativa de mulheres, o que tem favorecido uma ocorrência relevante de sífilis congênita (SC). A ocorrência de sífilis em gestantes no Brasil vem apresentando aumento significativo, com alta constatada de 1047% entre 2005 e 2013. Nesse mesmo período observou-se um aumento no número de notificações de sífilis congênita de 135%.<sup>(1,2)</sup>

A ocorrência de sífilis durante a gestação pode resultar em graves efeitos adversos para o concepto, desde abortos e óbitos fetais até recém-nascidos vivos com sequelas diversas da doença, que poderão se manifestar até os dois anos de vida.<sup>(3,4)</sup> Apesar do agente causador da sífilis, o *Treponema pallidum*, não apresentar resistência ao principal esquema de tratamento recomendado, a penicilina, ainda não se conseguiu alcançar efetivo controle da doença. Quando se realiza um paralelismo entre o controle da transmissão vertical do HIV e da sífilis, observamos um programa exitoso na primeira infecção e, infelizmente, dados desastrosos em relação ao controle da segunda.<sup>(1-4)</sup>

Com o objetivo de prevenir o acometimento fetal e neonatal, é preconizada a realização de triagem sorológica no início do pré-natal, às 28 semanas e na admissão para parto ou aborto. Entretanto, dados dos casos notificados de sífilis congênita no Brasil revelam que mais de 70% dessas mães realizaram acompanhamento pré-natal, com mais da metade tendo o diagnóstico durante a gravidez e menos de 15% de parceiros tratados, demonstrando que a problemática da sífilis no país está mais diretamente relacionada à má qualidade da atenção pré-natal do que propriamente à falta de atendimento durante a gestação dessas mulheres.<sup>(1)</sup>

A ocorrência de formas sintomáticas da doença na gestação não é comum, apesar de mais recentemente essas situações estarem sendo descritas de maneira mais frequente. A imensa maioria das gestantes se apresentará com uma forma assintomática, a chamada doença latente, na qual a identificação da patologia

dependerá da realização da triagem sorológica adequada. A presença de doença sintomática com a presença do cancro duro (sífilis primária) ou de rash cutâneo, condiloma plano e alopecia (sífilis secundária), entre outras, não é situação comum na prática clínica de pré-natal.<sup>(3)</sup>

A transmissão vertical (TV) da sífilis é das maiores dentre as doenças infecciosas na gestação. Observa-se uma taxa de 40% de mortalidade perinatal. Nas fases primária e secundária da doença, as taxas de TV estão entre 90% e 100%. Nas fases mais tardias, incluindo a doença latente e o terciarismo, as cifras de TV estão entre 10% e 30%. Sabe-se que quanto mais recente a doença e mais avançada a gestação, maior a taxa de TV. Considera-se que a doença tratada antes de 16 semanas previne a infecção fetal. Aquela tratada após as 16 semanas provavelmente estará abordando um feto potencialmente infectado.<sup>(4)</sup>

O diagnóstico laboratorial da sífilis tem diferentes propostas. O rastreamento poderá ser feito com a realização de teste rápido (medida recomendada pelo projeto da Rede Cegonha no Brasil) ou pela realização de testes não treponêmicos (principalmente o VDRL) ou de testes treponêmicos (FTA-Abs, TPHA ou CLIA/CMIA).<sup>(1)</sup>

O teste rápido é um teste treponêmico, que pode ser realizado de maneira rápida e em locais com rede laboratorial de difícil acesso. Por ser um teste treponêmico, ele já é confirmatório em uma única amostra. A sua realização utiliza a tecnologia de imunocromatografia em fita e fornece o resultado em até 20 minutos.<sup>(1,5)</sup>

Recomenda-se a realização de VDRL conjuntamente apenas para seguimento da paciente e interpretação de critério de cura a partir da realização de testes seriados com queda da titulação, já que os testes treponêmicos ficarão positivos indeterminadamente na maioria dos indivíduos adequadamente tratados, ou seja, não ocorre sororreversão dos testes treponêmicos mesmo após tratamento adequado.

Assim, uma vez que a paciente teve sífilis ela irá carregar a positividade do teste treponêmico como uma marca sorológica da doença. Assim, a resposta adequada ao tratamento em uma gestante identificada com sífilis a partir de um teste rápido positivo deve ser feita com a observação dos títulos de VDRL, que devem ser realizados mensalmente durante o pré-natal.<sup>(1,5)</sup>

Até muito recentemente, a maioria dos serviços realizava o rastreamento sorológico com a utilização de uma prova não treponêmica, o VDRL, associado a uma prova treponêmica, o TPHA ou o FTA-Abs. A importância de se realizar em conjunto as duas provas decorre do fato de que, na fase latente da doença, até 25% dos VDRL podem ser negativos, e a identificação da paciente acometida só será realizada pela positividade do teste treponêmico. Ainda pode ocorrer também uma falsa positividade do VDRL, já que a presença de anticorpos anticardiolipina (SAAF), outras doenças autoimunes e a própria gestação poderiam falsear o resultado do VDRL.<sup>(1)</sup>

Nas fases recentes da doença, o VDRL geralmente apresenta títulos elevados. Na fase latente tardia da doença, a mais comum em gestantes, o VDRL geralmente apresenta títulos baixos (inferiores a 1/8) ou até mesmo negativos. Uma vez infectada, a paciente apresentará positividade das provas treponêmicas; assim, a presença de prova treponêmica positiva define a presença de sífilis, independentemente da positividade do VDRL. A chamada cicatriz sorológica será feita a partir da identificação de uma prova treponêmica positiva e uma não treponêmica negativa, apenas se a paciente apresentar história adequada de tratamento.<sup>(1)</sup>

Recentemente tem sido proposta a realização de testagem para sífilis com a realização do CLIA ou CMIA, provas laboratoriais automatizadas que possibilitam a realização de grande número de exames simultaneamente. São testes treponêmicos de geração ELISA, que podem apresentar falsa reatividade na gestação. Assim, com a realização de um CLIA ou CMIA negativo, pode-se afastar a presença de sífilis. Frente a um exame positivo, será necessária a realização de VDRL e TPHA/FTA-Abs para a confirmação da doença.<sup>(1,5)</sup>

O rastreamento da infecção na gestação deve ser realizado no início da gravidez, repetido no início do terceiro trimestre e na admissão para parto ou aborto e pode ser realizado da seguinte maneira:

1. Teste rápido, pois já define o diagnóstico em uma única amostra. Realiza-se o VDRL conjuntamente apenas para acompanhar controle de cura, já que o teste rápido é treponêmico e não negatará após tratamento.
2. VDRL associado a TPHA ou Fta-Abs:
  - 2.a. presença de um VDRL positivo e um TPHA ou FTA-ABs negativo em mulheres sem doença clínica pode ser interpretado como falso positivo. Lembrar que, na fase primária, o VDRL pode ser negativo na doença inicial.
  - 2.b. presença de VDRL negativo e TPHA ou FTA-Abs positivo em mulheres com tratamento prévio documentado e confirmado: cicatriz sorológica.

2.c. presença de VDRL negativo e TPHA ou FTA-ABs positivo sem história prévia de tratamento: provável sífilis latente indeterminada.

2.d. Presença de VDRL e TPHA/FTA-Abs positivos: sífilis confirmada, lembrando que qualquer titulação deve ser valorizada durante a gravidez.

Consideram-se títulos baixos de VDRL os inferiores a 1/8. Em algumas situações, mesmo após tratamento adequado, uma porcentagem das pessoas poderá manter títulos baixos de VDRL como cicatriz sorológica. A resposta adequada ao tratamento é considerada a partir da observação de queda de duas ou mais diluições do VDRL em 2-3 meses após o tratamento, reforçando que, quando se trata mulheres com título baixo, a redução da titulação poderá ser lenta. Assim, a manutenção dos títulos pode ser observada mesmo após tratamento adequado.

Deve-se repetir VDRL mensalmente em qualquer pessoa tratada durante a gestação, interpretando como reinfeção a ascensão de duas diluições e falha a queda inadequada em mulheres com títulos maiores que 1/8.

3. realização de CLIA ou CMIA: essas técnicas laboratoriais são ELISA *like* e podem apresentar falsa positividade pela excessiva sensibilidade do método. Assim, um exame negativo afasta sífilis. Um exame positivo deve ser corroborado com realização de VDRL e TPHA/FTA-Abs.

Reforçamos que, após qualquer identificação por qualquer técnica sorológica, após o tratamento na gestação deve ser realizado VDRL mensal.

O tratamento da sífilis na gravidez não difere daquele recomendado em adultos. Sabe-se que o *T. pallidum* ultrapassa a barreira placentária antes das 16-18 semanas, mas observa-se que não há consequências da infecção fetal ocorrida antes deste período porque não ocorreu, ainda, a resposta inflamatória responsável pelas lesões determinadas pelo agente, o que aponta para a necessidade de se tentar diagnóstico e terapêutica precocemente na gravidez. Um ponto muito importante a ser colocado é que, na gestação, a penicilina é a única droga que tem capacidade de alcançar o feto e tratá-lo de maneira adequada. Assim, o tratamento da gestante com penicilina é a única forma, por enquanto, considerada efetiva no tratamento do feto.<sup>(1, 6, 7)</sup>

O esquema de tratamento recomendado para abordar a sífilis em adultos deve ser realizado de acordo com o seguinte esquema:

- **Sífilis recente (doença primária ou secundária):** dose ÚNICA de penicilina benzatina de 2.400.000 UI intramuscular, com a administração de uma ampola em cada glúteo.

- **Sífilis tardia (doença latente ou terciária):** dose de 7.200.000 UI intramuscular, divididas em três aplicações semanais de 2.400.000 UI. Se houver acometimento de sistema nervoso central, recomenda-se utilização de penicilina cristalina ou procaína, já que a benzatina não tem passagem adequada na barreira hematoliquórica.
- **Abordagem do parceiro:** O parceiro sexual deverá ser sempre convocado pelo serviço de saúde para orientação, avaliação clínica, coleta de sorologia e/ou terapêutica. Em caso de negativa de comparecimento, poderá ser enviada a receita por meio da gestante, na mesma dose, sempre acompanhada de um pedido de comparecimento ao serviço. A necessidade de um controle das DSTs em geral e da reinfecção por sífilis exige que se estabeleçam ações direcionadas não só à paciente que está em seguimento, mas também diretamente com o parceiro. A operacionalização destas atividades com o parceiro exigirá uma nova postura, preparo e prática dentro das unidades de saúde, visto que há barreiras culturais e operacionais importantes neste momento.<sup>(1, 3)</sup>

O diagnóstico de sífilis na gravidez deve ser um alerta de risco para acometimento materno por outras DSTs. Assim, é altamente recomendável a pesquisa de HIV, hepatite C e hepatite B nessas mulheres, o que já é rotineiro em uma adequada assistência pré-natal. Deve-se reforçar ainda que, se a pesquisa de hepatite B for negativa, a gestante deve ser encaminhada para imunização com vacina em qualquer idade gestacional. A adequada assistência pré-natal inclui medidas de prevenção ou tratamento para qualquer agravo que possa incorrer em acometimento fetal. A pesquisa e tratamento de sífilis é uma das medidas que seguramente irão impactar em redução de morbidade e mortalidade dessas crianças. Necessitamos urgentemente da sensibilização de profissionais da saúde para que realizem o rastreamento rotineiro de sífilis durante a gestação, interpretem de maneira adequada os exames solicitados, tratem de maneira adequada essas pacientes com uma abordagem também adequada de seus parceiros. Se houver uma ampla conscientização e uma adequada ação dos profissionais de saúde, com certeza conseguiremos o mesmo sucesso alcançado na prevenção da infecção pelo HIV por transmissão vertical.

Com relação à sífilis, o rastreamento e tratamento são muito menos dispendiosos do ponto de vista financeiro e estão facilmente disponíveis em todas as unidades de saúde em nosso país. Bastará apenas uma adequada atuação dos profissionais que atendem essas gestantes!<sup>(1)</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde - Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da transmissão vertical do HIV, sífilis e hepatite B. Ministério da Saúde, novembro de 2015.
2. Arnesen L, Serruya S, Durán P. Gestational syphilis and stillbirth in the Americas: a systematic review and metanalysis. *Rev Panam Salud Publica*. 2015; 37(6):422-9.
3. Lago E. Current perspectives on prevention of mother to child transmission of syphilis. *Cureus* 8 (3): e525, 2016.
4. Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, Mark J, Broutet N, Hawkes SJ. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Org*; 91:217-226, 2013.
5. Schwartzendruber A, Steiner RJ, Adler MR, Kamb ML, Newman LM. Introduction of rapid syphilis testing in antenatal care: a systematic review of the impact on HIV and syphilis testing uptake and coverage. *Int J Gynaecol Obstet*; 2015; 130 (1 suppl): 15-21.
6. Walker GJA. Antibióticos para sífilis diagnosticada durante el embarazo (Revisión Cochrane traducida). En: , 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de , 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
7. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. *JAMA*. 2014; 312 (18): 1905-17.

# TOXOPLASMOSE: PROTOCOLOS DURANTE O PRÉ-NATAL

JOELMA QUEIROZ ANDRADE

- Doutora em Medicina pela Universidade de São Paulo
- Médica Assistente da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo

## 1. INTRODUÇÃO

O agente etiológico é o *Toxoplasma gondii*, um protozoário que tem o gato como hospedeiro definitivo, e os outros animais, incluindo o homem, como hospedeiros intermediários.<sup>(1)</sup>

Está presente em todo o mundo. A prevalência da infecção é variável e, em algumas regiões do Brasil, pode atingir 65% da população. É um parasita intracelular obrigatório que existe em três formas: os oocistos que estão presentes nas fezes dos gatos, os taquizoítas presentes na corrente sanguínea durante a fase aguda e os bradizoítas presentes nos cistos teciduais.<sup>(1)</sup>

Os gatos eliminam milhões de oocistos pelas fezes, no período de uma a três semanas, após a infecção pelo *T. gondii*. Esses oocistos se tornam infectantes no período de um a cinco dias no solo e persistem infectantes por cerca de um ano, especialmente em locais quentes e úmidos.<sup>(1)</sup>

## 2. INFECÇÃO MATERNA

A gestante adquire o *T. gondii* pela ingestão de cistos teciduais presentes em carnes mal cozidas ou por oocistos que contaminam o solo, água e alimentos como frutas e verduras.

A infecção materna é geralmente assintomática. Os sinais e sintomas são inespecíficos, como: febre, mialgia, rash cutâneo, mal-estar e cefaleia. A linfadenopatia é o sinal mais específico; porém, não é muito frequente.<sup>(1)</sup>

O diagnóstico da infecção materna é pela sorologia. O diagnóstico mais fácil é da soroconversão confirmada em duas amostras de soro colhidas com intervalo de duas semanas, em que a paciente que era IgG e IGM não reagentes se torna IgG e IgM reagentes. Os anticorpos da classe IgG surgem após duas semanas do início da infecção, atingem o pico com seis a oito semanas e persistem por período indefinido.

Por outro lado, os anticorpos da classe IgM podem ser detectados precocemente, com uma semana de infecção, geralmente desaparecendo em torno de 12 semanas.<sup>(1,2)</sup>

A presença de IgM no soro materno não é diagnóstico definitivo de infecção aguda. Pode corresponder a um resultado falso positivo de IgM, reação cruzada ou persistência desta após infecção passada.<sup>(2)</sup>

A avides de IgG foi introduzida no rastreamento das infecções. Ele avalia a afinidade entre o anticorpo da classe IgG e o antígeno. Esse teste tem auxiliado na diferenciação de uma infecção recente de outra adquirida há algum tempo, uma vez que a afinidade do anticorpo pelo antígeno tende a aumentar com o intervalo de tempo. Dessa forma, a presença de alta avides permite definir que a infecção ocorreu há mais de 12 a 16 semanas, e a baixa avides que a infecção ocorreu nos três meses anteriores.<sup>(3)</sup>

Embora esteja documentada que a alta avides possa indicar infecção crônica, a presença de IgG de baixa avides por si só não é suficiente para indicar quadro agudo, já que há fatores que interferem na maturação da IgG, durante a gestação. Essa maturação é variável e depende da idade gestacional no momento da infecção, da utilização da espiramicina e também de fatores individuais. Tais variáveis devem ser consideradas durante a interpretação dos resultados dos exames. Não se conhece se o retardo na maturação da IgG interfere na taxa de transmissão vertical da toxoplasmose.<sup>(3)</sup>

O rastreamento universal no pré-natal permite adoção e medidas profiláticas e terapêuticas, reduzindo a taxa de transmissão vertical e o acometimento fetal.<sup>(1)</sup>

### 3. RESULTADO DA SOROLOGIA NO PRÉ-NATAL

3.1 Gestantes imunes (IgG reagente e IgM não reagente) devem seguir no pré-natal de rotina. Se a paciente é imunocompetente, não há risco de transmissão vertical.

3.2 Gestantes susceptíveis (IgG e IgM não reagentes) devem receber as orientações da equipe de saúde de como evitar a doença e repetir a sorologia bimensalmente até o final da gravidez.

As seguintes orientações devem ser fornecidas:

1. não ingerir carnes cruas ou mal cozidas.
2. toda carne deve ser cozida até atingir temperatura superior a 670°C.
3. a água deve ser tratada ou fervida.
4. lavar frutas e verduras adequadamente.
5. usar luvas para manipular carnes cruas.
6. não utilizar a mesma faca para cortar carnes e outros vegetais ou frutas.
7. evitar contato com qualquer material que possa estar contaminado com fezes de gatos, como solo, gramados e caixas de areia.<sup>(1)</sup>

Os gatos domésticos devem ser alimentados com carnes bem cozidas ou rações comerciais. As suas fezes devem ser desprezadas diariamente, com lavagem do recipiente com água fervente, pois com esta medida, o oocisto não se torna infectante pois, necessita de no mínimo 24 horas, em temperatura ambiente, para se atingir essa fase.<sup>(1)</sup>

### 3.3 Pacientes com suspeita de infecção aguda (IgG e IgM reagentes)

Recomenda-se o início imediato da profilaxia da transmissão vertical com espiramicina, na dose de três gramas ou 9.000.000 UI ao dia, até descartar o caso como doença aguda e se, isso não for possível, deve-se mantê-la até o final da gravidez. Esta droga pode ser utilizada no primeiro trimestre da gravidez. Também nos casos suspeitos orienta-se nova sorologia com teste diferente do rastreamento inicial. O resultado de alta avidade de IgG, em amostra colhida no primeiro trimestre da gravidez, praticamente descarta um quadro agudo durante a gestação.<sup>(1)</sup>

## 4. INFECÇÃO FETAL

A prevalência da infecção congênita varia de 0,1 a 0,3 por 1.000 nascidos vivos. A via de transmissão é transplacentária. O período da gestação, a parasitemia e o genótipo do parasita interferem na gravidade do caso. O genótipo tipo II e os atípicos parecem ser mais virulentos e responsáveis pelos casos mais graves. No Brasil, os genótipos mais encontrados são os atípicos.<sup>(4)</sup>

A taxa de transmissão vertical do toxoplasma é de 14% no primeiro trimestre, 29% no segundo e 59% no terceiro. No momento do parto, essa taxa pode ser de 80%.<sup>(5)</sup> Porém, a gravidade do acometimento fetal é muito maior nos casos da doença na primeira metade da gravidez. No terceiro trimestre, a retinocoroidite ocorre, mas as calcificações cerebrais e hidrocefalia não são mais observadas.<sup>(1)</sup>

A maioria dos recém-nascidos é assintomática ao nascimento, sendo que a tríade clássica de retinocoroidite, hidrocefalia e calcificações intracranianas está presente em apenas 10% dos casos. Na maioria das crianças afetadas, as sequelas são tardias e a manifestação mais comum é a retinocoroidite, que pode acometer até 70% dos infectados.<sup>(1)</sup>

## 4.1 DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO FETAL

### 4.1.1 Ultrassonografia

Os fetos infectados geralmente não apresentam sinais ultrassonográficos e, esses, quando presentes, são de aparecimento tardio. Os principais achados descritos são: calcificações intracranianas, hidrocefalia, hepatoesplenomegalia e espessamento da placenta. Segundo uma publicação, essas alterações foram observadas em aproximadamente 28% dos fetos infectados.<sup>(6)</sup>

Nos fetos infectados e em casos suspeitos de acometimento é importante realizar acompanhamento ultrassonográfico quinzenal, na tentativa de detectar alterações tardias, as quais podem modificar a condução dos casos.<sup>(1)</sup>

### 4.1.2 Procedimento invasivo

A importância da coleta do líquido amniótico está na possibilidade da detecção do parasita no líquido amniótico e na modificação do tratamento com a utilização de drogas que atravessam a barreira placentária e que sejam parasiticidas. A amniocentese está indicada nos casos de soroconversão diagnosticada na repetição da sorologia, na presença de quadro clínico materno com confirmação pela sorologia e nos casos com alterações ultrassonográficas sugestivas de toxoplasmose congênita. No líquido amniótico, a pesquisa do parasita é realizada pela técnica do PCR e/ou cultura e isolamento.<sup>(1,7)</sup>

A sensibilidade do diagnóstico molecular por PCR no líquido amniótico está em torno de 81% e 100%.<sup>(3)</sup>

A coleta do líquido amniótico deve ser realizada, preferencialmente, após quatro semanas do início da infecção, e também a sensibilidade do PCR é maior quando o procedimento é realizado após a 21ª semana de gravidez.<sup>(3,7)</sup>

Nos casos de doença aguda após 32 semanas de gestação não é recomendado o procedimento invasivo, pela elevada taxa de transmissão vertical neste período, deve-se iniciar o tratamento com as três drogas, imediatamente.<sup>(8)</sup>

## 5. TRATAMENTO DA INFECÇÃO FETAL

O tratamento da infecção fetal baseia-se na utilização da pirimetamina, sulfadiazina e do ácido folínico, até o final da gestação. As dosagens são:<sup>(9,10)</sup>

- Sulfadiazina 3,0 g/dia (2 comprimidos de 500 mg de 8/8 horas);
- Pirimetamina 50 mg/dia (1 comprimido de 25 mg de 12/12 horas);
- Ácido folínico 15 mg/dia (1 comprimido de 15 mg ao dia)

A pirimetamina e a sulfadiazina são antagonistas do ácido fólico, atuam sinergicamente no ataque aos taquizoítas e podem causar supressão da medula óssea. Entre os efeitos adversos estão anemia, leucopenia, plaquetopenia e insuficiência renal reversível. Devido à toxicidade dessas drogas, a sua prescrição é limitada aos casos comprovados de infecção fetal.<sup>(1,9,10)</sup>

Hemograma quinzenal tem de ser realizado para controle do número de glóbulos vermelhos, plaquetas e leucócitos e, na presença de alterações, as drogas devem ser suspensas e, prescrito espiramicina na dose de três gramas ao dia. O tratamento é contraindicado durante o primeiro trimestre da gestação, devendo ser iniciado a partir da 16ª semana. No primeiro trimestre utiliza-se a espiramicina na dose de três gramas ao dia e, nos casos com o resultado da pesquisa do toxoplasma no líquido amniótico negativo, mantém-se a espiramicina até o final da gestação.<sup>(1,9)</sup>

Para as pacientes não gestantes que adquirirem toxoplasmose aguda, recomenda-se intervalo de três meses entre o quadro clínico ou a confirmação sorológica e o início da futura gestação.<sup>(1,2)</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. IN: Infectious Diseases of The Fetus and Newborn Infant/ Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, Eds.
2. Montoya JS, Remington JS. Management of toxoplasmosis gondii infection during pregnancy. CID.2008; 47:554-65.
3. Candolfi E, Pastor R, Huber R, Filisetti D, Villard O. IgG avidity assay firms up the diagnosis of acute toxoplasmosis on the first serum sample in immunocompetent pregnant women. DiagMicrobiol and Infectious Disease.2007;58:83-8.
4. C. P. Rico-Torres, J. A. Vargas-Villavicencio<sup>1</sup> and D. Correa. Is *Toxoplasma gondii* type related to clinical outcome in human congenital infection? Systematic and critical review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis.2016; 2656-2.
5. Dunn, D. Mother-to child transmission of toxoplasmosis: Risk estimate for clinical counseling. Lancet 1999; 353:1829-1833.
6. Abboud DP, Harika G, Saneia D, et al. Ultrasound signs of fetal lesions due to toxoplasmosis. J Gynecol Reprod Biol.1995; 24:733-8.
7. Hohlfeld P, Daffos F, Costa J, Thulliez P, Forestier F, Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with polymerase chain reaction test on amniotic fluid. N Engl J Med 1994; 331: 695-9.
8. Amorim Filho AG, Andrade JQ. Toxoplasmose. IN: Protocolos Assistenciais/ Zugaib M, Bittar RE. 4 ed. - São Paulo: Atheneu, 2011; p.309-16.
9. Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F. congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. BMJ.1999;318:1511-14.
10. Congenital *Toxoplasma* Infection: Monthly Prenatal Screening Decreases Transmission Rate and Improves Clinical Outcome at Age 3 Years. Wallon M, Peyron F, Cornu C, Vinault S, Abrahamowicz C, Bonithon Kopp, Binquet C. Clinical Infectious Diseases 28, 2013.

## ESTREPTOCOCO DO GRUPO B EM OBSTETRÍCIA

ROSSANA PULCINELI VIEIRA FRANCISCO

- Professora associada da Disciplina de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- Chefe do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da USP e Vice-Presidente da Comissão de Pesquisa da Faculdade de Medicina da USP

O estreptococo do grupo B é um coco gram-positivo, beta-hemolítico. Em 1970, nos Estados Unidos da América, antes de ser instituída a profilaxia antenatal, esta bactéria foi considerada a causa mais comum de sepse e meningite em menores de três meses.

A colonização da gestante pelo estreptococo do grupo B é associada ao maior risco de complicações maternas e neonatais. A complicação de maior relevância clínica, por sua gravidade, é a sepse neonatal precoce, principalmente em fetos prematuros. Dentre as complicações maternas, as mais frequentes são a bacteriúria assintomática, a infecção urinária e a pielonefrite.

O estreptococo do grupo B está presente na flora gastrointestinal de 1,6% a 36% das gestantes, de forma transitória ou crônica. Dois estudos realizados no Brasil apontam taxas de colonização materna de 14,1% e 27,6%. Esta grande variação pode ser justificada pela característica dessa bactéria em colonizar o sistema gastrointestinal. A presença dessa bactéria de forma recorrente justifica o fato de que o uso de antibióticos durante o pré-natal não previne a reinfecção e, consequentemente, a transmissão vertical. A forma como ocorre a colonização tem sido um grande desafio, pois é extremamente difícil garantir que no momento do parto a gestante estará ou não colonizada por essa bactéria. Por outro lado, deve-se refletir que o uso indiscriminado de antibióticos associa-se ao aumento da resistência bacteriana, o que é um grave problema de saúde pública. Alguns autores têm apontado que a utilização da profilaxia antenatal para o estreptococo do grupo B pode aumentar o risco de sepse por outros agentes, o que precisa ser cuidadosamente monitorado.

Estima-se que nas pacientes colonizadas, a transmissão vertical ocorra em até 50% dos casos, e a infecção fetal em 1% a 2%. A infecção fetal costuma se apresentar como septicemia neonatal precoce, meningite e pneumonia.

Nesses casos, a taxa de letalidade é de 20% a 30%, segundo os dados do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de 1996.

Na tentativa de identificar o maior número possível de casos nos quais exista a colonização por essa bactéria e assim reduzir as complicações neonatais, em 2002, o CDC, o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) e a *American Academy of Pediatrics* passaram a recomendar o rastreamento universal e a *antibioticoprofilaxia* intraparto. Nos Estados Unidos da América, estas medidas fizeram com que a prevalência de sepse neonatal precoce caísse de 2 a 3 casos por 1.000 nascimentos para 0,33 caso por 1.000 nascimentos. Se os resultados foram significativos para a doença de início precoce, não se pode dizer o mesmo para a sepse neonatal de início tardio, que não teve modificações significativas em sua frequência, após a introdução da profilaxia intraparto.

Assim, preconiza-se o rastreamento universal por meio de cultura vaginal e retal entre 35 e 37 semanas de idade gestacional. Caso tenha sido identificada a presença de bacteriúria assintomática pelo estreptococo do grupo B em qualquer momento do seguimento pré-natal, deve-se considerar a paciente como de risco para a infecção neonatal por esse agente. Caso a paciente tenha resultado positivo para a cultura de estreptococo B, ela deverá receber antibioticoprofilaxia durante o trabalho de parto e parto.

Há ainda a possibilidade de se utilizar o rastreamento por fatores de risco, especialmente em pacientes que não realizaram a cultura vaginal/retal. Os principais fatores de risco são: prematuridade (parto com idade gestacional inferior a 37 semanas), rotura prematura de membranas ovulares há mais de 18 horas, febre durante o trabalho de parto e filho anterior infectado por essa bactéria.

A transmissão dessa bactéria para o feto se faz principalmente durante o trabalho de parto e o parto, motivo pelo qual é neste momento que se concentram os esforços para a profilaxia da transmissão vertical. O rastreamento clínico e laboratorial desta infecção permite que se realize a profilaxia intraparto para prevenção da infecção neonatal precoce. Assim, receberão profilaxia intraparto as pacientes com antecedente de filho com infecção neonatal por estreptococo do grupo B, gestante que tenha apresentado bacteriúria assintomática ou infecção urinária pelo estreptococo B na gestação atual e paciente em trabalho de parto ou com rotura prematura de membranas e cultura positiva.

Em caso de rastreamento não realizado, com fatores de risco presentes: idade gestacional <37 semanas, ruptura de membranas há 18 horas ou mais e temperatura materna intraparto maior ou igual a 38°C, as gestantes também devem receber profilaxia.

Outro grupo importante são os casos de rotura prematura de membranas nos quais se pretende ter conduta expectante. Neste, se recomenda a coleta da cultura para estreptococo do grupo B e início de antibioticoprofilaxia para prevenção da sepse neonatal, que será mantida por 48 horas caso cultura positiva, com nova prescrição de antibioticoprofilaxia no momento do parto.

A profilaxia recomendada como primeira linha é a penicilina cristalina com dose inicial de 5 milhões de unidades intravenosa (IV), seguida de dose de manutenção de 2,5 milhões de unidades a cada quatro horas até o parto. Alternativamente, pode-se utilizar a cefazolina na dose inicial de 2 g IV, seguida de 1 g IV a cada oito horas até o parto ou a clindamicina 900 mg IV a cada oito horas até o parto ou a vancomicina, 1 g IV a cada 12 horas até o parto. A ampicilina também é uma opção, na dose inicial de 2 g IV seguida de 1 g IV a cada quatro horas até o parto; mas, deve-se ter cuidado com a prescrição desse medicamento, pois associa-se a maior risco de resistência bacteriana.

Alguns fatos merecem discussão como a idade gestacional de realização da cultura, a necessidade de repetição dessa e os casos nos quais não se recomenda a antibioticoprofilaxia.

A escolha da idade gestacional para realização da pesquisa universal para estreptococo do grupo B baseia-se no maior intervalo de tempo no qual se obtém os melhores valores preditivos positivos e negativos para essa infecção, que é de cinco semanas. Assim, a pesquisa com 35 semanas nos dará uma cobertura satisfatória até 40 semanas, e aquela realizada com 37 semanas até 42 semanas. É importante lembrar que caso a paciente apresente trabalho de parto prematuro ou amniorrexe prematura e cultura com resultado negativo para estreptococo do grupo B, e sua gestação avance por período superior a 5 semanas, a cultura deverá ser repetida.

É importante lembrar que mesmo as pacientes com programação para cesariana eletiva deverão realizar o rastreamento entre 35 e 37 semanas, pois poderão entrar em trabalho de parto ou apresentar amniorrexe antes da data prevista para o parto e, caso a cultura seja positiva, poderão se beneficiar da antibioticoprofilaxia.

A antibioticoprofilaxia não está recomendada quando a cultura de estreptococo foi realizada em intervalo menor que 5 semanas e é negativa, na cesariana eletiva (sem trabalho de parto ou amniorrexe prematura) independentemente do resultado da cultura para estreptococo do grupo B, quando na gravidez anterior a cultura foi positiva para estreptococo do grupo B, mas na gestação atual é negativa.

Outro fato bastante relevante é que não conhecemos de forma populacional a prevalência da colonização materna e da sepse neonatal pelo estreptococo do grupo B no Brasil, o que nos impede de avaliar o real impacto da adoção das medidas de rastreamento universal e da antibioticoprofilaxia em nosso país.

De forma ideal, espera-se que, em um futuro breve, ocorra o desenvolvimento de um teste rápido, que possa ser realizado no momento do trabalho de parto e assim assegurar para quais pacientes a profilaxia deva ser realizada de fato. Outra possibilidade seria o desenvolvimento de vacina capaz de conferir imunidade materna e/ou proteção fetal.

Apesar de existirem recomendações claras para o rastreamento universal e a profilaxia intraparto, ainda há muito que se estudar em relação à infecção pelo estreptococo do grupo B para que se possa avançar na profilaxia da sepse neonatal para esse agente sem que se exista o aumento da resistência bacteriana e suas consequências.

## **ORIENTAÇÕES E RECOMENDAÇÕES:**

- Deve-se realizar o rastreamento universal por meio de cultura vaginal e retal entre 35 e 37 semanas de idade gestacional.
- Receberão profilaxia intraparto as pacientes com antecedente de filho com infecção neonatal por estreptococo do grupo B, gestante que tenha apresentado bacteriúria assintomática ou infecção urinária pelo estreptococo B na gestação atual e paciente em trabalho de parto ou com rotura prematura de membranas e cultura positiva;
- A profilaxia deverá ser realizada em caso de rastreamento não realizado, quando a idade gestacional no momento do parto for <37 semanas, ruptura de membranas há 18 horas ou mais ou temperatura materna intraparto maior ou igual a 38°C.

- A antibioticoprofilaxia não está recomendada quando a cultura de estreptococo é negativa, na cesariana eletiva (sem trabalho de parto ou amniorrexe prematura) independentemente do resultado da cultura para estreptococo do grupo B ou quando na gravidez anterior a cultura foi positiva para estreptococo do grupo B mas na gestação atual é negativa.
- A escolha do antibiótico para a profilaxia deverá ser cuidadosa para que se previna a resistência bacteriana.
- O tratamento recomendado como primeira linha é a penicilina cristalina, com dose inicial de 5 milhões de unidades intravenosa, seguidas de dose de manutenção de 2,5 milhões de unidades a cada quatro horas até o parto.
- São alternativas para a antibioticoprofilaxia: a cefazolina, a clindamicina e a vancomicina.
- Há necessidade de estudos que avaliem a prevalência de sepse neonatal no Brasil e também que se dediquem ao desenvolvimento de teste rápido, para uso no trabalho de parto, e vacinas.

## REFERÊNCIAS

1. Baker CJ, Barrett FF, Gordon RC, Yow MD. Suppurative meningitis due to streptococci of Lancefield group B: a study of 33 infants. *J Pediatr.* 1973;82:724–9.
2. CDC. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR* 1996;45(No. RR-7).
3. CDC. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC. *MMWR* 2002;51(No. RR-11).
4. CDC. Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendations—United States, 2003–2005. *MMWR* 2007; 56:701–5.
5. CDC. Trends in perinatal group B streptococcal disease—United States, 2000–2006. *MMWR* 2009; 58:109–12.
6. Jordan HT, Farley MM, Craig A, et al. Revisiting the need for vaccine prevention of late-onset neonatal group B streptococcal disease: a multistate, population-based analysis. *Pediat Infect Dis J* 2008; 27:1057–64.
7. Yancey MK, Schuchat A, Brown LK, Ventura VL, Markenson GR. The accuracy of late antenatal screening cultures in predicting genital group B streptococcal colonization at delivery. *Obstet Gynecol.* 1996; 88:811–5.
8. CDC. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease Revised Guidelines from CDC. *MMWR.* 2010; 59:1-32.

## CITOMEGALOVÍRUS

### PATRÍCIA PEREIRA DOS SANTOS MELLI

- Médica Assistente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
- Mestre e Doutora em Tocoginecologia pela FMRP-USP

Citomegalovírus (CMV) são vírus DNA de cadeia dupla, da família *Herpesviridae*, subfamília *Betaherpesvirinae* e gênero citomegalovírus. O único reservatório para a transmissão do CMV é o próprio homem. Embora a maioria das infecções seja oligo ou assintomática, o CMV pode ser eliminado em diversas secreções biológicas e sua transmissão pode ocorrer por contato sexual (esperma e/ou muco cervical), com sangue infectado, urina, saliva, secreções respiratórias e leite materno. Após um período de incubação de 28-60 dias, a citomegalovirose induz a produção de IgM seguido de IgG. A viremia pode ser detectada durante 2-3 semanas após a infecção primária, em indivíduo previamente soronegativo. A citomegalovirose primária geralmente é assintomática, mas os indivíduos podem experimentar uma síndrome mononucleose-like, com febre, calafrios, mialgia, mal-estar, leucocitose/linfocitose, função hepática alterada e linfadenopatia.<sup>(1)</sup>

Após a infecção primária, o CMV, a exemplo de outros herpesvírus, pode permanecer latente em células hospedeiras e recorrer, desencadeando nova infecção. As células mononucleares do sangue periférico parecem ser os maiores sítios de latência do CMV. Infecções recorrentes também chamadas secundárias, podem ocorrer após a reativação da infecção latente ou por exposição a cepas diferentes do CMV. Os anticorpos maternos contra CMV não previnem reativação ou reinfeção por uma nova cepa viral, e, portanto, não impedem o risco de infecção congênita.<sup>(2)</sup>

A prevalência de anticorpos para CMV na população adulta varia de 40% a 100%, mudando significativamente por região geográfica, *status* socioeconômico e etnia. É menor na Europa, Austrália e nos EUA, sendo maior nos países em desenvolvimento da África, Ásia e América Latina.<sup>(1)</sup> A condição socioeconômica é fator relevante na prevalência da infecção viral. Quanto menor o *status* socioeconômico, maior a probabilidade de reinfeção ou recorrência durante a gravidez.

A taxa de soropositividade é de 50% a 60% para mulheres de classe média americana contra 70% a 85% para grupos socioeconômicos mais baixos.

Da mesma forma, as recorrências também são mais comuns nesses grupos menos favorecidos: 3,6% contra 1,7% nos mais favorecidos economicamente.<sup>(3)</sup> As mulheres de maior paridade ou aquelas com filhos menores de três anos de idade, especialmente se ficam em creche, se expõem mais a reinfecções, pois as taxas de soropositividade entre as crianças frequentadoras de creches são mais elevadas que a população geral de crianças americanas (50-70% contra 20%). Crianças com citomegalovirose primária podem excretar vírus em sua urina e/ou saliva por uma média de 18 meses, sendo uma fonte importante de recontaminação de suas mães.<sup>(4)</sup>

Além da reinfecção pela cepa latente do CMV em células mononucleares desse hospedeiro, há o risco de uma nova infecção por outras cepas. O CMV apresenta polimorfismo genético, e as cepas selvagens comportam os quatro maiores genótipos da glicoproteína B, presente no envelope viral e que participa na fusão, entrada e propagação do vírus entre as células do hospedeiro. Não é conhecido qual desses quatro genótipos está associado com o desenvolvimento da doença devido a um maior tropismo tecidual ou por algum mecanismo facilitado da replicação viral.<sup>(5)</sup>

O maior risco de infecção primária ocorre em dois períodos durante a vida: na infância, em decorrência da infecção perinatal, e na adolescência, pela transmissão sexual do CMV.<sup>(5)</sup>

A incidência da citomegalovirose primária entre gestantes norte-americanas varia de 0,7% a 4%, enquanto que a infecção recorrente chega a 13,5%<sup>1</sup>. No Brasil, a soropositividade para o CMV observada entre gestantes oscila entre 76,6% e 97,5%. Em Ribeirão Preto, cidade localizada a 320 km de São Paulo, há alta prevalência deste vírus (96,3%) em gestantes com idade entre 12 e 19 anos de idade.<sup>(5)</sup>

A citomegalovirose é atualmente a infecção congênita viral mais comum em todo o mundo, tendo uma prevalência de 0,2% a 2,2%. Além disso, é a principal causa infecciosa de malformação do SNC. A transmissão vertical (TV) do CMV pode ser transplacentária após uma infecção materna primária ou recorrente, mas também pode ocorrer se houver exposição às secreções contaminadas do trato genital inferior (TGI) no momento do parto ou durante a amamentação.<sup>(1)</sup> Há aproximadamente 40 anos, foi isolado pela primeira vez o CMV no leite materno. Cerca de 92% a 98% das mães CMV-positivas excretam esse vírus no leite. A excreção se inicia no final da primeira semana após o parto, atinge o pico em torno de 4-6 semanas pós-natais, reduzindo até a oitava semana.

A excreção láctea do CMV constitui a principal fonte de contaminação de crianças alimentadas com leite humano até o primeiro ano de vida.<sup>(5,6)</sup>

Enquanto a maioria dos recém-nascidos (RN) afetados são assintomáticos no momento do nascimento, 5-20% apresentarão sinais clínicos incluindo icterícia, petéquias, trombocitopenia, miocardite, hidropisia fetal, hepatoesplenomegalia, hepatite, coriorretinite, perda auditiva neurosensorial (PANS), retardo mental.<sup>(1)</sup> Os RN com doença sintomática têm uma taxa de mortalidade em torno de 30%, e 65-80% dos sobreviventes têm morbidade neurológica grave desenvolvida a longo prazo: PANS e/ou perda de visão, déficit no desenvolvimento neuropsicomotor com deficiência cognitiva. Um adicional de 5 a 15% das crianças infectadas com CMV assintomáticos desenvolverá sequelas tardiamente, dentro dos dois primeiros anos de vida. A PANS é a sequela mais comum. Acredita-se que a citomegalovirose congênita seja responsável por 25% de todos os casos de surdez na infância.<sup>(7)</sup>

A infecção congênita pode ser mais grave graças a algumas condições maternas como a citomegalovirose primária adquirida durante a gestação. Nesse caso o risco de TV fica em torno de 40% em comparação com 0,15-2% em mulheres com infecção secundária (CMV-IgG-positivas) quando a infecção fetal teria menor morbidade. A doença sintomática ao nascimento com evoluções mais graves são mais comuns após a primo-infecção materna e se adquirida na primeira metade da gravidez.<sup>(8)</sup>

Embora a TV possa ocorrer em qualquer estágio da gestação, o risco é maior no terceiro trimestre. As taxas de transmissão de infecção primária são de 30% no primeiro trimestre, 34-38% no segundo, e 40-72% no terceiro trimestre. No entanto, as sequelas fetais mais graves ocorrem após infecção primária materna durante o primeiro trimestre.<sup>(8)</sup>

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de suspeita clínica de citomegalovirose primária materna é baseado em sorologia. Entretanto, a presença de IgM-CMV não é útil para sincronizar o início da infecção, pois ele está presente em apenas 75 a 90% das mulheres com infecção aguda e pode permanecer positivo por mais de um ano depois desse primeiro episódio. Além disso esse IgM pode reverter de negativo para positivo em mulheres com reativação ou reinfeção por cepa viral diferente. Os testes serológicos não podem diferenciar entre as diferentes cepas do CMV.<sup>(4)</sup>

Se não houver sorologias IgM/IgG negativas prévias durante o pré-natal que permitam documentar a suscetibilidade e uma posterior soroconversão recente, é difícil ou impossível distinguir entre a infecção primária e a secundária/recorrente. O teste da avidéz da IgG pode ser útil para determinar o tempo de aquisição da infecção e, portanto, o risco de TV. Se avidéz anti-IgG-CMV estiver alta (>65%) sugere-se que a infecção primária ocorreu há mais de seis meses e se a avidéz anti-IgG-CMV for baixa (<30%) sugere-se infecção primária entre dois e quatro meses atrás.<sup>(9)</sup>

No Brasil, o rastreamento da citomegalovirose durante o pré-natal não é recomendada, pois não há imunidade permanente contra essa infecção nem terapia que possa ser utilizada durante a gestação.<sup>(16)</sup>

Uma revisão da biblioteca Cochrane (2012) juntamente com outros protocolos internacionais como da SOGC 10 (Sociedade Canadense de Obstetrícia e Ginecologia, 2010), do Royal College (2012) e do Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia<sup>(1)</sup> (ACOG, 2015), orientam não rastrear o CMV durante o pré-natal. Entretanto, se o rastreio for feito, deve ser realizado no início da gravidez ou mesmo no período pré-concepcional. Se uma mulher é soronegativa, exames deverão ser repetidos durante a gravidez apenas se houver suspeita clínica. No entanto, o rastreio é feito normalmente antes da gravidez para doenças contra as quais imunização efetiva possa ser fornecida. Atualmente não há nenhuma imunização eficaz e segura contra o CMV.<sup>(10)</sup> Sendo assim a respeito da testagem no pré-natal:

- Nenhuma vacina está disponível para prevenir a infecção em mulheres CMV-negativas;
- Em gestantes CMV-positivas, é difícil distinguir entre a infecção primária e recorrente ou determinar o momento da infecção, o que poderia ter ocorrido muitos meses antes da concepção;
- Gestantes IgG-CMV-positivas continuam em risco de TV se houver reativação da infecção latente e/ou reinfeção com nova cepa viral;
- Não há evidências de que o tratamento antiviral de infecção primária em mulheres grávidas previne ou reduz sequelas da infecção por CMV no RN;
- Embora a infecção fetal possa ser detectada, não há nenhuma maneira de prever com exatidão se o feto desenvolverá sequelas significativas.

Por outro lado, há defensores da triagem universal argumentando que conhecer a sorologia IgG-CMV-negativa motivaria educação e práticas de higiene, reduzindo o risco de soroconversão na gestação.<sup>(10)</sup>

Devido às complexidades em torno do diagnóstico da citomegalovirose materna e fetal e à falta de intervenções disponíveis para prevenir a transmissão ou o desenvolvimento de doença congênita por CMV, triagem pré-natal não é recomendada neste momento. O foco nos últimos anos foi deslocado para a triagem pós-natal.

A citomegalovirose fetal é suspeitada principalmente quando são observados anormalidades ultrassonográficas ou quando soroconversão materna é diagnosticada durante a gravidez. Atualmente, é impossível, estabelecer o diagnóstico da citomegalovirose fetal sem recorrer a testes invasivos. Indica-se, então, a amniocentese para a realização da pesquisa do DNA-CMV por meio do PCR no líquido amniótico (LA).<sup>(11)</sup>

O melhor momento para a amniocentese é um fator que influencia a sensibilidade do PCR-CMV. **Essa sensibilidade é maior após 21 semanas** de gestação. Existe um intervalo conhecido de seis semanas para que o CMV infecte a placenta e o feto, replique-se, atinja o rim fetal e seja excretado no LA. Se a amniocentese é realizada no início da gestação ou logo após o diagnóstico da infecção materna, é evidência confiável de infecção fetal em caso positivo, mas deve ser repetido mais tarde na gestação se for negativo.<sup>(10)</sup>

Os marcadores ultrassonográficos e de monitoramento sugestivos de infecção fetal:<sup>(12)</sup>

- Calcificações periventriculares;
- Ventriculomegalia cerebral;
- Microcefalia;
- Intestino fetal hiperecogênico;
- Restrição do crescimento fetal;
- Hepatoesplenomegalia;
- Calcificações hepáticas;
- Hipoplasia cerebelar;
- Pseudocistos periventriculares;
- Grande cisterna magna;
- Anormalidades do LA: polidrâmnio;
- Ascite e/ou derrame pleural;
- Hidropsia fetal;
- Espessamento placentário.

Em fetos infectados, o US seriado (cada duas-quatro semanas) pode ser útil para detectar o desenvolvimento de anormalidades persistentes que poderão indicar a presença de doença sintomática grave e alto risco de comprometimento neurológico. Entretanto, anormalidades ultrassonográficas têm se associado em menos de 25% dos fetos CMV-infectados, e um US normal não exclui completamente a possibilidade da doença e do RN desenvolver sequelas em longo prazo.<sup>(12)</sup>

## TRATAMENTO

O uso de drogas antivirais para o tratamento de infecções por CMV em adultos imunocompetentes, incluindo mulheres grávidas, não é indicado. As drogas disponíveis e utilizadas em indivíduos imunossuprimidos são: ganciclovir, foscarnet, cidofovir. Esses antivirais estão disponíveis para tratar a doença CMV grave em órgãos-alvo, mas nenhum deles mostrou reduzir a transmissão perinatal ou a gravidade da doença nos RNs. Existem poucos dados sobre os efeitos do tratamento antiviral materno sobre a infecção intrauterina. Atualmente não há tratamentos para a infecção por CMV na gravidez: ganciclovir é contraindicado. O valaciclovir foi utilizado num estudo francês no qual se demonstrou redução da carga viral materna do CMV, porém não foi possível determinar se também houve redução no risco de TV.<sup>(13)</sup>

Já o uso dos antivirais em RN sintomático potencialmente reduz a morbimortalidade dessa criança infectada. O ganciclovir endovenoso e seu pró-fármaco oral disponível, valganciclovir, são os agentes antivirais de escolha para o tratamento da doença CMV congênita. Esses medicamentos têm demonstrado um benefício quando o tratamento é iniciado no primeiro mês de vida.<sup>(11,14)</sup>

Outra proposta terapêutica durante a gestação foi o uso de imunoglobulina hiperimune em pacientes que fizeram soroconversão durante a gestação, com diagnóstico de citomegalovirose primária. Essa administração de hiperimunoglobulina foi associada a uma redução significativa do risco de TV e da gravidade da infecção congênita.<sup>(15)</sup> No entanto, um estudo randomizado posterior não confirmou um benefício significativo após utilização dessa terapia.<sup>(16)</sup>

Até que não se disponha de prevenção eficaz da infecção congênita por CMV ou de tratamento que definitivamente modifique a sua evolução durante o pré-natal, é fundamental que, após o nascimento, crianças sejam identificadas como portadoras de infecção congênita para que possam ser tratadas, acompanhadas e terem eventuais deficiências minizadas por estimulação precoce, seja esta auditiva, seja esta neuromotora.<sup>(2)</sup>

## REFERÊNCIAS

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no.151: Cytomegalovirus, parvovirusB19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2015; 125(6):1510-25.
2. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Figueiredo LTM. Infecção congênita e perinatal por citomegalovirus: aspectos clínicos, epidemiologia diagnóstico e tratamento. 1999; 32:49-56.
3. Mustakangas P, Sarna S, Ammälä P, Muttilainen M, Koskela P, Koskiniemi M. Human cytomegalovirus seroprevalence in three socioeconomically different urban areas during the first trimester: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol.* 2000; 29(3):587.
4. Ornoy A, Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2006; 21:399.
5. Yamamoto AY, Castellucci RA, Aragon DC, Mussi-Pinhata MM. Early high CMV seroprevalence in pregnant women from a population with a high rate of congenital infection. *Epidemiol Infect.* 2012; 3:1-5.
6. Diosi P, Babusceac L, Nevinglovschi O, Kun-Stoicu G. Cytomegalovirus infection associated with pregnancy. *Lancet.* 1967; 2(7525):1063-1066.
7. Bialas KM, Swamy GK, Permar SR. Perinatal cytomegalovirus and varicella zoster virus infections: epidemiology, prevention, and treatment. *Clin Perinatol.* 2015; 42: 61.
8. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Guitton S, Senat MV, Fuchs F, Ayoubi JM, Grangeot Keros L, Benachi A. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenat Diagn.* 2013; 33:751-8.
9. Kanengisser-Pines B, Hazan Y, Pines G, Appelman Z. High cytomegalovirus IgG avidity is a reliable indicator of past infection in patients with positive IgM detected during the first trimester of pregnancy. *J Perinat Med.* 2009; 37:15.
10. Yinon Y, Farine D, Yudin MH. Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010; 32:355-62.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde - Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 4 v.:il.—Série A. Normas e Manuais Técnicos.
12. Picone O, Teissier N, Cordier AG, Vauloup-Fellous C, Adle-Biassette H, Martinovic J, Senat MV, Ayoubi JM, Benachi A. Detailed in utero ultrasound description of 30 cases of congenital cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn.* 2014; 34:518-24.

13. Jacquemard F, Yamamoto M, Costa JM, Romand S, Jaqz-Aigrain E, Dejean A, Daffos F, Ville Y. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG*. 2007;;114:1113.
14. American Academy of Pediatrics. Cytomegalovirus infection. In: *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 30th, Kimberlin DW. (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2015. p.317.
15. Nigro G, Adler SP, Parruti G, Anceschi MM, Coclite E, Pezone I, Di Renzo GC. Immunoglobulin therapy of fetal cytomegalovirus infection occurring in the first half of pregnancy--a case-control study of the outcome in children. *J Infect Dis*. 2012;;205:215-27.
16. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, Guaschino S, Vergani P, Todros T, Frusca T, Arossa A, Furione M, Rognoni V, Rizzo N, Gabrielli L, Klersy C, Gerna G, CHIP Study Group. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med*. 2014; 370:1316.

# HEPATITES B E C NA GRAVIDEZ

## MÁRIO GUIMARÃES PESSOA

- Assistente-Doutor da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- Professor de Pós-Graduação da Disciplina de Gastroenterologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

## HEPATITE B

Metade da população mundial vive em áreas endêmicas para o vírus da hepatite B (VHB).

Cerca de dois bilhões de pessoas já entraram em contato com o VHB, sendo que, dessas, 300 a 400 milhões se encontram cronicamente infectadas em todo o mundo. Desses indivíduos, 25% a 40% vão evoluir com cirrose e carcinoma hepatocelular, o que corresponde a mais de 500.000 mortes/ano.<sup>(1)</sup>

O Brasil é considerado hoje um país de baixa prevalência de infecção pelo VHB, porém com bolsões de alta prevalência, como a região da Amazônia ocidental, e oeste do Paraná e Santa Catarina, onde a prevalência pode ser superior a 8%.<sup>(1)</sup>

A vacina do vírus B já está disponível há mais de três décadas em nosso país, mas infelizmente a cobertura vacinal ainda se encontra aquém do desejado. Dessa forma, a sorologia para detecção de infecção pelo vírus da hepatite B em mulheres em idade reprodutiva deve ser mandatória e, naquelas com sorologia negativa para o VHB deve-se iniciar - o esquema de vacinação em três doses o mais rápido possível.<sup>(1)</sup>

O ginecologista/obstetra pode se deparar com algumas situações diferentes nas mulheres que são portadoras de infecção crônica pelo VHB:

1. as mulheres que estão almejando engravidar em um futuro próximo e ainda não iniciaram tratamento antiviral;
2. as mulheres diagnosticadas durante a gravidez;
3. as mulheres que estão grávidas têm carga viral alta do VHB e não estão atualmente em tratamento e por fim;
4. as mulheres que ficam grávidas durante a terapia antiviral.<sup>(2)</sup>

O primeiro passo no manejo de uma paciente grávida ou não é determinar o grau de lesão hepática que esta infecção causou até esse momento.

Em mulheres com fibrose avançada ou cirrose ou alanina aminotransferase (ALT) persistentemente elevados, o tratamento deve ser iniciado imediatamente, independentemente de planos de engravidar. Para as mulheres com nenhuma ou fibrose leve ou ALT normal ou minimamente elevada, o tratamento para o VHB pode, potencialmente, ser adiado.<sup>(2)</sup>

A segurança dos medicamentos antivirais durante a gravidez é de importância crucial, e é crítico para se discutir os benefícios *versus* os riscos do tratamento com o paciente, bem como o seu parceiro e/ou familiares. Estas discussões não seriam necessárias se os tratamentos disponíveis fossem totalmente seguros durante a gravidez. O FDA (*Food and Drug Administration*) classifica medicamentos em relação à segurança durante a gravidez com base em estudos *in vitro* e em animais. Os agentes da Classe A são os mais seguros, e os classe D não devem ser usados durante a gravidez. Entre os fármacos para a hepatite B disponíveis atualmente, a telbivudina e tenofovir são considerados classe B, ou seja, não existem dados de estudos em animais ou estudos *in vitro* que sugerem teratogenicidade. Outros, incluindo interferon, adefovir, entecavir e lamivudina, são considerados classe C, ou seja, os dados disponíveis sugerem possíveis riscos para o feto.<sup>(3)</sup>

Entretanto, alguns dados de vida real em humanos sobre a segurança desses medicamentos foram retirados de inúmeros relatos de gravidez em mulheres coinfectadas com os vírus B e HIV. No *Antiretroviral Pregnancy Registry*, a segurança foi estabelecida, incluindo o primeiro trimestre da gestação para lamivudina e tenofovir, que são comumente usados no tratamento do HIV. Há também estudos clínicos de terapia antiviral específica para prevenir a transmissão perinatal, e esses estudos fornecem dados de segurança para lamivudina e telbivudina, embora esses medicamentos sejam utilizados principalmente em terceiro trimestre no contexto destes ensaios clínicos. A incidência de malformações congênitas é semelhante entre populações tratadas e grupos-controle, que vai de 2,4% a 3,2%, não superior à taxa global de malformações congênitas em uma população geral de 2,7%, segundo o CDC. Existem muito poucos dados, no entanto, sobre antivirais que são usados apenas para a hepatite B, como o adefovir, entecavir ou telbivudina.<sup>(3)</sup>

O tratamento com peginterferon deve ser considerado se a paciente não pretende engravidar no próximo ano, por ter esse tratamento uma duração finita. Se a mulher responde com supressão de vírus e seroconversão do AgHBe, o tratamento pode ser interrompido antes da gravidez.<sup>(2)</sup>

Por outro lado, o tratamento com interferon só é bem-sucedido em cerca de 20% dos pacientes. Nos casos de insucesso do interferon ou de presença de cirrose, os antivirais orais, análogos de núcleos(t)ídeos devem ser indicados. Se, no entanto, a gestante não tem fibrose avançada, o tratamento pode ser adiado até que a mulher tenha a sua gravidez concluída.<sup>(2)</sup>

Em caso de gestante com níveis elevados de HBV DNA, e que pode necessitar de tratamento em longo prazo, a droga preferida é o tenofovir porque há dados disponíveis de segurança, é potente e existe um baixo risco de resistência a droga.

Uma outra questão fundamental é a segurança da amamentação na mulher em terapia antiviral. A amamentação é, em geral, não recomendada em mulheres que recebem antivirais porque análogos nucleos(t)ídeos podem estar presentes no leite materno. O tenofovir, no entanto, pode ser utilizado durante a amamentação, porque é um pró-fármaco que resulta em concentrações muito baixas do medicamento no leite materno. Isto tem sido demonstrado em estudos em mulheres infectadas pelo HIV, sugerindo que a concentração média do tenofovir no leite materno humano é extremamente baixa, a 0,03% da dose oral proposta. Assim, os dados existentes sugerem que o tenofovir pode ser seguro em mulheres que estão amamentando. Cuidado com o sangramento no mamilo, este deve ser alertado e o uso de protetor de silicone deve ser orientado quando necessário.<sup>(2)</sup>

A medida mais importante para prevenir a transmissão perinatal é a administração de imunoglobulina da hepatite B (HBIG), bem como a vacina da hepatite B para os recém-nascidos de mães infectadas com HBV. A primeira dose da vacina contra a hepatite B e HBIG deve ser administrada no prazo de 12 horas após o nascimento, em diferentes locais de administração. Seguindo estas orientações, a eficácia de prevenção da transmissão perinatal é de aproximadamente 95%. Esta abordagem não é eficaz em 100%, por várias razões, incluindo o atraso na administração de HBIG ou a primeira dose da vacina, a impossibilidade de completar a série de vacinas ou se a mãe é HBeAg positiva com um nível muito elevado de HBV DNA durante o parto.

Um estudo da Austrália avaliou mais de 100 mulheres grávidas. Todos os bebês receberam HBIg e a primeira dose da vacina de hepatite B dentro de 12 horas após o nascimento, e todos eles completaram a série de vacinas. Nenhuma transmissão do VHB foi observado se o nível de DNA HBV da mãe foi  $\leq 10^8$  cópias/ml. No entanto, entre as mães com HBV DNA  $> 10^8$  cópias/ml, 4 de 47 crianças foram infectadas. Existem alguns dados que mostram que a administração de terapia antiviral no terceiro trimestre reduz esse risco. Em um estudo randomizado, realizado na China, as mulheres grávidas com HBV DNA  $> 10^9$  cópias/ml receberam lamivudina ou placebo a partir da semana 32, e todas as crianças receberam HBIg e vacina contra hepatite B no nascimento. A taxa de infecção nos recém-nascidos em um ano foi menor no grupo tratado com lamivudina em comparação com o grupo-controle (18% versus 39%, respectivamente;  $P = 0,014$ ). Embora a análise por intenção de tratamento neste estudo não tenha atingido significância estatística ( $P = 0,15$ ), de modo geral, o estudo sugere que o tratamento antiviral pode reduzir o risco de transmissão materno-fetal.<sup>(5)</sup>

## HEPATITE C

Existem aproximadamente 170 milhões de indivíduos infectados pelo vírus da hepatite C em todo o mundo, com quase 300.000 mortes anualmente por insuficiência hepática terminal e 200.000 casos de carcinoma hepatocelular secundários a infecção por este vírus. No Brasil, 1,38% da população tem anti-HCV positivo, e aproximadamente 70% desses têm infecção ativa (HCV RNA detectado).<sup>(6)</sup>

*Guidelines* internacionais sugerem que algumas gestantes com fatores de risco sejam testadas para o VHC durante o parto, sejam elas: gestantes com história transfusional de sangue ou derivados, usuárias de drogas intravenosas, envolvidas em programas de hemodiálise, coinfectadas com VHB ou HIV, portadores de *piercing* ou tatuagens, contactantes sexuais de portadores de VHC, VHB ou HIV, receptoras de transplante de órgãos, portadoras de enzimas hepáticas elevadas ou participantes de programas de fertilização com doadores anônimos. Particularmente, em minha opinião pessoal, todas as gestantes devem ser testadas com o anticorpo contra o VHC (anti-HCV).<sup>(7)</sup>

O diagnóstico de transmissão materno-infantil deve ser realizado com a pesquisa do anti-HCV após 15 a 18 meses de idade e com o HCV RNA positivo em pelo menos duas ocasiões com intervalo de três meses. Estudos de prevalência mostram uma chance entre 1,7% e 4% de transmissão materno-infantil para a mãe anti-HCV positiva e 4,4% a 10% para a mãe HCV RNA positiva. Esta chance aumenta muito com a carga viral materna elevada, o que ocorre na mãe coinfetada com o HIV, em que geralmente a carga viral do VHC é em torno de dez vezes superior e a transmissão pode chegar a 25%. O momento exato em que ocorre a transmissão não está muito claro, mas acredita-se que ela ocorra no momento do parto e mais raramente, de forma intrauterina. Presença de HCV RNA no soro de algumas crianças no momento do parto sugere esta última possibilidade. Microtransfusões de mãe para o feto durante as contrações ou infecção após ruptura de membranas são algumas das possibilidades para o risco de transmissão intrauterina.<sup>(8, 9, 10)</sup>

O genótipo do VHC, parto prévio de uma criança infectada pelo VHC, a prematuridade, tipo de parto (normal ou cesárea) ou aleitamento materno são fatores NÃO associados com o risco aumentado de transmissão materno-infantil. Os cuidados com o aleitamento na mulher monoinfetada pelo VHC são os mesmos descritos para o VHB em caso de fissuras ou sangramento de mamilo.<sup>(9, 10)</sup>

Infelizmente não foi desenvolvida ainda uma vacina contra o vírus C, como também não existe uma profilaxia pós-exposição disponível.<sup>(10)</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Pessoa MG & Mazo DF. Mazo Tratamiento de la hepatitis crónica B con HBeAg positivo o negativo. Clínicas Iberoamericanas de Gastroenterología y Hepatología; Elsevier (ed.), 2016.
2. Lok AS, et al. Hepatology. 2009; 50: 661-662.
3. Registo de Anti-retroviral na gravidez. Dezembro de 2012.
4. Wiseman E, et al. Med J Aust. 2009; 190: 489-492.
5. Xu WM, et ai. J Viral Hepat. 2009; 16: 94-103.
6. Ferreira, PA et al.. Disease burden of chronic hepatitis C in Brazil. Brazilian Journal of Infectious Diseases, v. 15, p. 8670, 2015.
7. Airoldi & Berghella. Hepatitis C and Pregnancy. Obstetrical and gynecological Survey, 2006.
8. Yeung LFT. J Viral Hep 2007;14:797-805.
9. Indolfi G, Resti M. J Medical Viro, 2009.
10. Cottrell EB et al. Ann Intern Med, 2013.

# INFECÇÕES NO CICLO GRÁVIDO-PUERPERAL: A VOLTA DO H1N1

**ELIANA MARTORANO AMARAL**

- Professora Titular de Obstetrícia
- Chefe do Departamento de Tocoginecologia
- Presidente da Comissão de Corpo Docente da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP

**TÁBATA R. ZUMPANO DIAS**

- Médica Assistente da Divisão de Obstetrícia do CAISM/UNICAMP
- Doutoranda do Departamento de Tocoginecologia da UNICAMP

## RESUMO

Em 2009, vivenciamos a pandemia de influenza A H1N1. Revisões sistemáticas publicadas confirmaram maior morbimortalidade entre as gestantes, com mais hospitalização e uso de terapia intensiva, nascimento de prematuros e necessidade de cesárea de urgência. Os casos mais graves aconteceram em mulheres que demoraram a receber a terapia com inibidores de neuroaminidase (oseltamivir) e com outros fatores de risco. A demora na atenção duplica o risco de morte e, no Brasil, em 22 maternidades de referência, a mortalidade esteve acima de 50%. Estes achados reforçaram a necessidade de tratamento precoce das gestantes com síndrome respiratória aguda e acesso a suporte qualificado para casos graves. Uma medida preventiva essencial é a vacinação das gestantes durante o outono-inverno, quando há recrudescência da epidemia, capaz também de reduzir morbimortalidade materna e nos primeiros seis meses de vida do recém-nascido. A cobertura vacinal em gestantes tem atingido quase 100% nos últimos anos. Até a primeira semana de junho de 2016, 77,1% dos casos de influenza identificados em casos de síndrome gripal foram causados pelo vírus A(H1N1)pdm09, 12,3% por vírus B e 2,3% por vírus A cepa H3N2. A vacina trivalente disponível em 2016 nos serviços públicos de saúde cobre essas cepas, seguindo recomendação da Organização Mundial da Saúde. A vacina quadrivalente, disponível apenas no sistema privado, adiciona uma cepa de vírus B. O início de oseltamivir deve ser imediato em gestantes com síndrome respiratória aguda, idealmente até 48 horas (ou até 3-4 dias) após início dos sintomas – 75 mg, 12/12h, por 5 dias. Preconiza-se tratamento profilático para gestantes não vacinadas ou vacinadas há menos de duas semanas, após exposição a caso suspeito ou confirmado de influenza, por 10 dias, com 75 mg de oseltamivir. Em tempos de influenza, precisamos aderir à etiqueta respiratória e adotar precauções de contato. O uso de máscara está indicado para indivíduos sintomáticos, para evitar a disseminação do vírus, assim como quarto privativo.

## A INFLUENZA E A GRAVIDEZ

A influenza, ou gripe, é uma doença viral febril, aguda, geralmente benigna, com início abrupto, que pode cursar com sintomas sistêmicos como febre, calafrios, tremores, dor de cabeça, mialgia, anorexia e sintomas respiratórios como tosse seca, dor de garganta e coriza, dura até uma semana. Os vírus influenza A e B são responsáveis pelas epidemias sazonais, sendo o primeiro identificado nas grandes pandemias. Os vírus A têm subtipos definidos pelas proteínas de superfície, hemaglutinina (HA ou H) e neuraminidase (NA ou N). Os subtipos A(H1N1) e A(H3N2) são os mais comumente identificados em humanos, embora os vírus A(H5N1) e A(H7N9), de origem aviária, também causem epidemias na Ásia e nordeste da África (WHO 2016).<sup>(1)</sup> A pandemia de 2009 começou no México. Foi reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em junho de 2010, que atualmente considera estarmos na fase pós-pandêmica (WHO 2016). Alterações genéticas resultaram em diminuição do reconhecimento viral pelos anticorpos gerados na pandemia de 2009, propiciando retorno da epidemia pelo vírus influenza A, com recrudescência de hospitalizações entre gestantes em 2013, após redução nos anos intermediários (SHERBANY *et al.*, 2014).<sup>(2)</sup>

No Brasil, houve 53.797 casos suspeitos notificados via SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) em 2009-2010. Foram 3.267 de casos confirmados em gestantes, 53,57% dos casos suspeitos, com incidência do vírus influenza H1N1 de 97,02/100.000 habitantes em 2009 e 4,26/100.000 em 2010, resultando em uma taxa de letalidade de 6,88%. Dessas gestantes, 1.288 (39,42%) estavam no terceiro trimestre e 1.249 (38,23%) no segundo trimestre (ROSSETO; LUNA, 2015).<sup>(3)</sup> A RMM (razão de mortalidade materna), que atingiu o valor mínimo em 2011 (60,8/100 mil nascidos vivos), teve um pico em 2009 (73,1/100 mil nascidos vivos), provavelmente, pela epidemia de influenza A (H1N1).<sup>(4)</sup> No ano de 2016, até 4 de junho, houve 979 mortes no país, a maioria em São Paulo.<sup>(5)</sup>

Os dados nacionais de 2016, até 4 de junho, mostram 21,2% (1.284/5.030) de vírus respiratórios em 5.030 amostras de síndrome gripal, sendo 844 (79,3%) positivos para influenza e os demais positivos para outros vírus respiratórios (vírus sincicial respiratório - VSR, parainfluenza e adenovírus). Dentre as amostras positivas para influenza, 651 (77,1%) foram decorrentes de influenza A(H1N1)pdm09, 104 (12,3%) de influenza B, 69 (8,2%) de influenza A não subtipado e 19 (2,3%) de influenza A(H3N2).

Entre os outros vírus respiratórios, predominou o parainfluenza. No caso das síndromes respiratórias agudas graves (SRAG), 32,2% das 16.793 amostras ocorreram por influenza, sendo 84,7% destas por vírus influenza A(H1N1)pdm09, 11,6% por influenza A não subtipado, 3,4% por influenza B e 0,4% por influenza A(H3N2). A mesma distribuição de tipos virais foi observada entre os óbitos. Esses dados mostram o papel preponderante do H1N1 na síndrome gripal e nos casos graves em 2016.<sup>(5)</sup> É interessante notar que os dados de 2015 mostravam predomínio do vírus influenza A(H3N2), nos casos de SRAG e óbitos foram para influenza A(H3N2), com predomínio da circulação do VRS entre os outros vírus respiratórios.<sup>(6)</sup>

A gestação pode aumentar o risco de complicações severas associadas à influenza A, com pior prognóstico no último trimestre e pode piorar os resultados gestacionais. Isso ficou evidente durante a pandemia global de H1N1 em 2009, quando as gestantes e as puérperas foram reconhecidas como o grupo de maior vulnerabilidade. No estudo multicêntrico da Rede Nacional de Vigilância de Morbidade Materna Grave, envolvendo 27 maternidades de referência de cinco regiões do Brasil, houve 9.555 casos de morbidade materna grave com 5% de doença respiratória e apenas 49 casos confirmados de influenza H1N1. Esses casos tiveram piores resultados e índice de mortalidade maior que 50%, em comparação com 7,4% nas outras causas de morbidade materna grave. A demora do cuidado médico foi duas vezes mais comum entre as pacientes com doença respiratória, e a influenza foi considerada uma causa muito importante de *near miss* materno e morte.<sup>(7)</sup>

Além do risco para sua saúde, os casos graves de SRAG por H1N1 em gestantes podem determinar maior risco para neonatos de baixo peso ao nascer, parto prematuro e morte infantil.<sup>(8,9)</sup> Transmissão vertical intra-útero também está relatada.<sup>(10)</sup>

O impacto da influenza na gestação reforça a necessidade de manter, anualmente, a conscientização sobre o risco especial em gestantes (Quadro 1), a necessidade da vacinação preventiva nas estações de risco (outono e inverno) para influenza (Quadro 2) e diagnóstico e tratamento precoces dos quadros agudos de síndrome gripal em todas as situações de risco, nas quais a gestação se inclui (Quadro 3).

Estas são recomendações nacionais e internacionais. Além disso, recomenda-se que os casos que apresentem maior gravidade ou que estejam gestantes ou tenham comorbidades recebam assistência hospitalar, pelo seu pior prognóstico.<sup>(3)</sup>

## QUADRO 1: FATORES DE RISCO E SINAIS DE GRAVIDADE PARA INDICAR O USO DE OSELTAMIVIR

**FATORES DE RISCO:** gestantes; puérperas (até duas semanas após o parto); crianças < cinco 5 anos (sendo que o maior risco de hospitalização é em menores de dois anos, especialmente as menores de seis meses com maior taxa de mortalidade); população indígena; adultos (>60 anos); pneumopatias (incluindo asma); cardiovasculopatias (excluindo hipertensão arterial sistêmica); doenças hematológicas (incluindo anemia falciforme); distúrbios metabólicos (incluindo diabetes *mellitus*); transtornos neurológicos e do desenvolvimento que possam comprometer a função respiratória ou aumentar o risco de aspiração (disfunção congênita, lesões medulares, epilepsia, paralisia cerebral, síndrome de *Down*, AVC ou doenças neuromusculares); imunossupressão (medicamentos, neoplasias, HIV/aids); nefropatias e hepatopatias; obesidade (especialmente aqueles com índice de massa corporal – IMC. 40 em adultos); pacientes com tuberculose de todas as formas.

**SINAIS DE PIORA DO ESTADO CLÍNICO:** persistência ou agravamento da febre por mais de três dias; miosite comprovada por CPK (aumento de duas a três vezes); alteração do sensório; desidratação e, em crianças, exacerbação dos sintomas gastrointestinais.

Fonte: modificado de Ministério da Saúde, 2014.<sup>(11)</sup>

Anualmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) define as cepas que devem ser incluídas nas vacinas para diferentes regiões do mundo, considerando a distribuição percentual destas em casos notificados no ano anterior. Se a vacina de 2009 era composta por vírus inativado, monovalente, contra influenza A H1N1, a vacina disponibilizada pelo Ministério da Saúde em 2016 é trivalente e cobre as cepas predominantes - A (H1N1 e H3N2) e B. A vacina quadrivalente, disponível no sistema privado, adiciona uma cepa a mais de vírus B.<sup>(12)</sup> Qualquer uma das vacinas pode ser utilizada e deve ser recomendada para todas as gestantes, para os profissionais de saúde que estão em contato com as mesmas e todos os demais grupos com maior risco de evolução desfavorável da influenza A.

A vacinação é segura para a mãe em qualquer período da gestação e reduziu sua morbidade.<sup>(13,14)</sup> Também se mostrou capaz de conferir proteção aos recém-nascidos quando administrada ao menos 15 dias antes do parto.<sup>(15)</sup> Houve redução de 81% nas hospitalizações por influenza nos recém-nascidos de gestantes vacinadas e de 70% das influenzas confirmadas laboratorialmente.<sup>(16)</sup> Dúvidas iniciais sobre a segurança da vacina para o feto, para o neonato e durante a infância não se confirmaram.<sup>(17,18)</sup> A vacina monovalente, para A(H1N1) reduziu prematuridade.<sup>(19)</sup> Houve menos natimortos entre as mães que receberam vacina trivalente e não se observaram mais malformados.<sup>(20,21,22)</sup>

As drogas recomendadas para tratamento e profilaxia são inibidores competitivos da enzima neuroaminidase (NA) do vírus influenza. O bloqueio do receptor na enzima de superfície evita a liberação do vírus das células hospedeiras, limitando a propagação da infecção. Tanto oseltamivir quanto zanamivir podem ser utilizados para prevenção e tratamento da influenza entre indivíduos expostos e/ou infectados.<sup>(23)</sup>

As doses recomendadas são de 75 mg (cápsula oral) ou 10 mg (inalador de pó seco), diário de sete a dez dias após exposição, na quimioprofilaxia ou duas vezes por dia por cinco dias, no tratamento <sup>(6-12)</sup> – Quadro 3. Oseltamivir (Tamiflu®), a medicação mais usada para profilaxia e tratamento, é segura para uso na gestação e eficaz em diminuir a chance de complicações. É administrada como uma pró-droga (fosfato de oseltamivir) que se transforma no composto ativo, carboxilato de oseltamivir. O zanamivir está indicado apenas se não estiver em uso de respirador e na intolerância gastrointestinal, alergia e resistência ao oseltamivir.<sup>(6)</sup>

O protocolo do Ministério da Saúde para manejo da infecção por H1N1 recomenda que, na presença de síndrome gripal (definida como febre, de início súbito, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta e pelo menos um dos sintomas - mialgia, cefaleia ou artralgia), sem sinais de gravidade, deve-se avaliar se o paciente possui fatores de risco, nos quais se inclui a própria gestação <sup>(11)</sup> – Quadro 1. Se possui, deve-se prescrever oseltamivir, realizar exames radiográficos (inclusive na gestante) ou outros indicados por sinais de agravamento e aumentar a ingestão de líquidos orais. Nos casos não hospitalizados, orientar acompanhamento ambulatorial com retorno em 48 horas ou se houver sinais de gravidade.<sup>(6)</sup>

Finalmente, as estratégias preventivas devem limitar a exposição da gestante e do recém-nascido, com lavagem adequada de mãos, higiene e etiqueta respiratória e precauções de infecção nos serviços de saúde. Gestantes com suspeita de influenza não devem ficar no mesmo ambiente que gestantes não infectadas e deveriam ser atendidas e tratadas rapidamente. Após o nascimento, é essencial a higiene das mãos para lidar com o recém-nascido.<sup>(6-24)</sup>

Assim, os profissionais de saúde, as instituições e a população em geral devem estar preparados para o retorno anual de epidemia de influenza, cujo vírus sofre alterações a cada ano, causando novos surtos nos períodos de outono e inverno. A necessidade de adoção de medidas gerais de etiqueta respiratória, o uso de vacina oportunamente pelas gestantes e cuidados clínicos precoces com utilização de inibidores de neuraminidase (oseltamivir) são medidas de redução de morbidade, que pode ser muito grave na gestante, sem riscos descritos para o feto.

## QUADRO 2: CEPAS NAS VACINAS PARA INFLUENZA SAZONAL

### MONOVALENTE 2009

A/California/7/2009 (H1N1)pdm09

### TRIVALENTE 2016

A/California/7/2009 (H1N1)pdm09

A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)

B/Brisbane/60/2008

### TETRAVALENTE 2016

A/California/7/2009 (H1N1)pdm09

A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)

B/Phuket/3073/2013

B/Brisbane/60/2008

## QUADRO 3: USO DE INIBIDORES DA NEUROAMINIDASE NA INFLUENZA SAZONAL PARA ADULTOS

Primeira escolha	Oseltamivir - 75 mg/d, VO, 5 dias
Opcional	Zanamivir* - 10 mg, 2 inalações de 5 mg, uma vez ao dia, 5 dias
	* Intolerância gastrointestinal, alergia e resistência ao oseltamivir. Não utilizar se estiver em uso de respirador.

Fonte: modificado de Ministério da Saúde, 2014.<sup>(11)</sup>

## REFERÊNCIAS

1. WHO. Influenza at the human-animal interface.[acesso em Junho 19 2016]. Disponível em: <http://www.who.int/influenza/en/>.
2. Sherbany H, McCauley J, Meningher T, Hindiyeh M, Dichtiar R, Markovich MP et al. Return of pandemic H1N1 influenza virus. *BMC Infectious Diseases*. 2014; 14:710.
3. Rossetto EV, Luna EJ. Clinical aspects of influenza A(H1N1)pdm09 cases reported during the pandemic in Brazil, 2009-2010. *Einstein*. 2015;13(2):177-82.
4. Szwarcwald CL, Escalante JJC, Neto DLR, Junior PRBS, Victora CG. Estimation of maternal mortality rates in Brazil,2008-2011. *Cad. SaúdePública*. 2014; 30Suppl:S1-12.
5. Ministério da Saúde. Influenza: Monitoramento até a Semana Epidemiológica 22 de 2016. [acesso em Junho 16 2016]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/junho/16/Boletim-Epidemiol--gico-Influenza-SE22.pdf>.
6. Ministério da Saúde. Influenza: Monitoramento até a Semana Epidemiológica 52 de 2015. [acesso em Junho 16 2016]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/04/Boletim-Epidemiol--gico-Influenza-SE52-2015-completo.pdf>.
7. Pfitscher LC, Cecatti JG, Pacagnella RC, Haddad SM, Parpinelli MA, Souza JP et al. Severe maternal morbidity due to respiratory disease and impact of 2009H1N1 influenza A pandemic in Brazil: results from a national multicenter cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases*. 2016; 16:220.
8. Doyle TJ, Goodin K, Hamilton JJ (2013). Maternal and Neonatal Outcomes among Pregnant Women with 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Illness in Florida, 2009-2010: A Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE* 8(10): e79040.
9. Fell DB, Savitz DA, Kramer MS, Gessner BD, Katz MA, Knight M et al. Maternal influenza and birth outcomes: systematic review of comparative studies. *BJOG*. 2016 Jun 6.
10. Dulyachai W, Makkoch J, Rianthavorn P, Changpinyo M, Prayangprecha S, Payungporn S et al. Perinatal pandemic (H1N1) 2009 infection, Thailand.*Emerg Infect Dis*. 2010 Feb;16(2):343-4.
11. Ministério da Saúde. Protocolo de Tratamento de Influenza 2015. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
12. Beigi RH, Pillai VC, Venkataramanan R, Caritis SN. Oseltamivir for the Treatment of H1N1 Influenza During Pregnancy. *ClinicalPharmacology&Therapeutics* 2015; 98(4): 403-5.
13. Nordin JD Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind H, Lee GM, Naleway AL et al. Monovalent H1N1 influenza vaccine safety in pregnant women, risks for acute adverse events. *Vaccine*. 2014; 32: 4985–92.

14. Regan AK, Klerk N, Moore HC, Omer SB, Shellam G, Effler PV. Effectiveness of seasonal trivalent influenza vaccination against hospital-attended acute respiratory infections in pregnant women: A retrospective cohort study. *Vaccine*. 2016a May; 20.
15. Blanchard-Rohner G, Meier S, Bel M, Combescuré C, Othenin-Girard V, Swali RA et al. Influenza Vaccination Given at Least 2 Weeks Before Delivery to Pregnant Women Facilitates Transmission of Seroprotective Influenza-specific Antibodies to the Newborn. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013; 32(12): 1374–80.
16. Shakib JH, Korgenski K, Presson AP, Sheng X, Varner MW, Pavia AT et al. Influenza in Infants Born to Women Vaccinated During Pregnancy. *Pediatrics*. 2016 Jun;137(6).
17. Ludvigsson JF, Ström P, Lundholm C, Cnattingius S, Ekblom A, Örtqvist Å et al. Maternal vaccination against H1N1 influenza and offspring mortality: population based cohort study and sibling design. *BMJ* 2015;351:h5585.
18. Van der Maas N, Dijs-Elsinga J, Kemmeren J, van Lier A, Knol M, de Melker H. Safety of vaccination against influenza A (H1N1) during pregnancy in the Netherlands: results on pregnancy outcomes and infant's health: cross-sectional linkage study. *BJOG* 2016;123:709–717
19. Baum U, Leino T, Gissler M, Kilpi T, Jokinen J. Perinatal survival and health after maternal influenza A(H1N1)pdm09 vaccination: A cohort study of pregnancies stratified by trimester of vaccination. *Vaccine*. 2015 Sep 11;33(38):4850-7
20. Fell DB, Platt RW, Lanes A, Wilson K, Kaufman JS, Basso O et al. Fetal death and preterm birth associated with maternal influenza vaccination: systematic review. *BJOG*. 2015 Jan;122(1):17-26.
21. Polyzos KA, Konstantelias AA, Pitsa CE, Falagas ME. Maternal Influenza Vaccination and Risk for Congenital Malformations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015 Nov;126(5):1075-84.
22. Regan AK, Moore HC, de Klerk N, Omer SB, Shellam G, Mak DB, Effler PV. Seasonal Trivalent Influenza Vaccination During Pregnancy and the Incidence of Stillbirth: Population-Based Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2016b May 15;62(10):1221-7.
23. Saito S, Minakami H, Nakai A, Unno N, Kubo T, Yoshimura Y. Outcomes of infants exposed to oseltamivir or zanamivir in utero during pandemic (H1N1) 2009. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Aug;209(2):130.e1-9.
24. Memoli MJ, Harvey H, Morens DM, Taubenberger JK. Influenza in pregnancy. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013 Nov;7(6):1033-9.

# ZIKA VÍRUS - PANORAMA ATUAL

ARTUR TIMERMAN

- Mestre em Infectologia pela Faculdade Medicina da Universidade de São Paulo
- Chefe do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Complexo Hospitalar Prof Edmundo Vasconcelos - São Paulo - SP
- Presidente da Sociedade Brasileira de Dengue e Arboviroses

Em 1947, em um estudo sobre febre amarela evidenciou-se o primeiro isolamento de um novo vírus, obtido a partir do sangue de um macaco *rhesus* "sentinela" que havia sido colocado na Floresta de Zika, perto de lago Entebbe, em Uganda.<sup>(1)</sup>

O vírus Zika permaneceu em relativa obscuridade por aproximadamente 70 anos; a partir de então, dentro do espaço de tempo de apenas um ano, o vírus Zika foi introduzido no Brasil, provindo das ilhas do Pacífico e, a partir de nosso país, espalhou-se rapidamente por todo o continente americano.<sup>(2)</sup>

Atualmente, a transmissão autóctone do Zika vírus foi identificada em 39 países do continente americano, a saber:

## PAÍSES COM TRANSMISSÃO VETORIAL AUTÓCTONE

1. Argentina	14. Equador	27. Panamá
2. Aruba	15. Granada	28. Paraguai
3. Barbados	16. Guadalupe	29. Peru
4. Belize	17. Guatemala	30. Porto Rico
5. Bolívia	18. Guiana	31. República Dominicana
6. Banaire	19. Guiana Francesa	32. Saint Barthélemy
7. Brasil	20. Haiti	33. Saint Lucia
8. Colômbia	21. Honduras	34. Saint Martin
9. Costa Rica	22. Ilhas Virgens Americanas	35. Saint Maarten
10. Cuba	23. Jamaica	36. Saint Vincent and the Grenadines
11. Curaçao	24. Martinica	37. Suriname
12. Dominica	25. México	38. Trinidad e Tobago
13. El Salvador	26. Nicarágua	39. Venezuela

A infecção pelo vírus Zika apresenta também a expressiva peculiaridade de ser a primeira doença infecciosa importante à qual se atribuiu ligação ao desenvolvimento de malformações fetais a ser descritas nos últimos 50 anos, o que veio a gerar alerta global de tal magnitude que levou a Organização Mundial de Saúde (OMS) a declarar essa circulação epidêmica como Emergência em Saúde Pública de Repercussão Global *Public Health Emergency of International Concern*.<sup>(3)</sup>

Foi comprovada a circulação do vírus Zika no Brasil em maio de 2015, muito embora se supunha que desde 2014 este já fosse responsável por quadros de doenças que se assemelhavam à dengue.<sup>(4)</sup> Em agosto de 2015, um grupo de pesquisadores da região Nordeste do Brasil caracterizou aumento expressivo na ocorrência de recém-nascidos que nasciam com microcefalia, notando também que em muitas de suas mães havia relato de doença exantemática nos primeiros meses da gravidez. Essa pressuposição inicial desse vínculo entre infecção pelo vírus Zika e malformações fetais foi, a partir de então, caracterizada como real e de uma magnitude tal que acabou sendo caracterizada como problema de saúde pública de abrangência mundial.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgou em 17 de junho de 2016 uma atualização do plano estratégico de resposta à Zika a ser posto em prática de julho de 2016 até dezembro de 2017. O plano requer um investimento de US\$ 121,9 milhões de doadores. Para implementar a resposta à Zika de janeiro a junho de 2016, a OMS tinha pedido US\$ 25 milhões, mas recebeu apenas pouco mais de US\$ 4 milhões. “O financiamento necessário não tem sido atendido em grande parte, tanto pela OMS quanto por seus parceiros”, afirma o documento.

O novo plano foi elaborado à luz das evidências científicas de que o vírus da Zika tem relação com o nascimento de bebês com microcefalia e com o desenvolvimento da síndrome de Guillain-Barré. Segundo o documento, a resposta à Zika deve mudar de um cenário de emergência a uma abordagem de longo prazo, focando nas áreas de cuidados em relação às mães e seus bebês e à saúde reprodutiva e sexual.

O plano enfatiza algumas características do vírus que devem ser levadas em conta globalmente: o potencial de expansão do vírus devido à presença do mosquito *Aedes aegypti* em várias regiões, a falta de imunidade da população onde o vírus chegou pela primeira vez, a inexistência de vacinas e a desigualdade no acesso a saneamento básico, informações e acesso a serviços de saúde nas áreas afetadas.

A propagação do vírus da Zika terá consequências para a saúde em longo prazo para famílias, comunidades e países cujos sistemas de saúde serão desafiados a cuidar de crianças nascidas com essas complicações pelos próximos anos”, afirmou a diretora-geral da OMS, Margaret Chan, no documento.

A associação entre infecção pelo vírus Zika foi por muitos questionada, mas o acúmulo de observações não deixa margem à dúvida quanto a tal associação. Infecções pré-natais com o vírus Zika e sua associação a malformações fetais, mais notadamente microcefalia e outras graves anomalias cerebrais, foram analisadas de forma precisa por Rasmussen e colabs.<sup>(5)</sup>

Para determinar se a infecção pelo Zika vírus durante a gravidez acarreta tais consequências, esses autores avaliaram os dados até então disponíveis utilizando critérios já previamente estabelecidos para avaliação de potenciais agentes teratogênicos. Com base na revisão das evidências disponíveis, sugerimos que há evidência acumulada suficiente para inferir que há relação de causalidade entre infecção pelo vírus Zika e microcefalia e também com outras graves anomalias do SNC. Corroborar essa relação causal a ausência de uma explicação alternativa.

A chance de uma mulher infectada durante a gravidez pelo vírus Zika transmitir essa infecção a seu feto e, a partir desse fato, acarretar o advento de malformações fetais foi alvo de análise de Johansson e colaboradores.<sup>(6)</sup>

Pesquisadores avaliando o surto de infecção pelo vírus Zika entre 2013–2014 na Polinésia francesa estimaram que o risco de microcefalia acarretada por infecção por ZKVZ ocorrida no primeiro trimestre da gestação foi de 0.95% (intervalo de confiança de 0,34 to 1,91); para essa definição tiveram por base oito casos de crianças com microcefalia identificadas retrospectivamente dentro de uma população de aproximadamente 270.000 pessoas, tendo se estimado índice de infecção pelo ZIKV de 66%.<sup>(7)</sup>

Na atual epidemia vigente no Brasil, foram reportadas milhares de crianças com suspeita de microcefalia ou outras anomalias no desenvolvimento cerebral possivelmente associadas à infecção pelo ZKV. Com o intuito de proceder a uma estimativa quanto ao risco de microcefalia no Brasil, esses autores analisaram dado coletados no estado da Bahia, levando em consideração a dificuldade de definir com precisão a taxa de infecção tendo em vista que:

1. tão somente 20-25% dos casos de infecção pelo ZKV se correlacionam a manifestações sintomáticas;

2. a carência de testes diagnósticos que identifiquem com boa sensibilidade e especificidade os anticorpos induzidos pela infecção pelo ZKV (o valor preditivo positivo e negativo das pesquisas de anticorpos contra ZKV carecem ainda de validação). O teste genético (PCR), que detecta vírus no sangue e na urina apresenta o óbice de ser dispendioso e somente se manter positivo por 5 e 14 dias, respectivamente no sangue e na urina;

Destarte, os autores assumiram que essa taxa poderia ser variável entre 10 % e 80%, tendo por base as estimativas levadas a efeito em Yap e na Polinésia Francesa (66% a 73%), além de relatos de resultados de estudos soroepidemiológicos providos de regiões onde não se caracterizou transmissão epidêmica (6% a 40%).

Levando em consideração diferentes cenários de índices de infecção (entre 10% e 80%), possível ocorrência de *overreporting* (0% ou 100%), além de um índice basal incerto de microcefalia (variável entre 2 a 12 casos por 10.000 nascimentos), Johansson e colaboradores evidenciaram forte associação entre o risco de microcefalia e o risco de que a infecção por ZKV tenha se dado durante a vigência do primeiro trimestre de gestação, sendo negligenciável tal associação quando a infecção se deu no 2º e 3º trimestres de gravidez.

Dessa forma, o risco basal estimado de microcefalia foi baixo, de aproximadamente 2 por 10.000 nascimentos, ao passo que o risco estimado decorrente de infecção no primeiro trimestre de gravidez situou-se entre 0,88% (intervalo de credibilidade de 95%, 0,80 a 0,97), quando se assumiu um risco global de 80% no índice de infecção pelo vírus ZIKV, ao lado de 100% de relatos dos casos de microcefalia, até 13,2% (índice de credibilidade de 95%, 12,0 a 14,4), quando assumimos índice de infecção pelo ZKV de 10% e 0% de falha de notificação.

Quanto às orientações às mulheres referentes à prevenção de complicações na gravidez associadas à infecção pelo ZKV, estabelece-se que:

I. Orientações sobre o uso sistemático do preservativo em todas as relações sexuais para mulheres não gestantes. Para indivíduos com suspeita de infecção pelo ZIKV ou com doença comprovada recomenda-se o uso de preservativos durante a fase aguda e por 60 dias, até que novas evidências permitam estabelecer este período com mais exatidão.

II. Orientações para mulher decidida a engravidar “naturalmente” em período de risco de infecção pelo ZIKV:

- Se a paciente tem ou teve recentemente uma infecção sem sinais ou sintomas, se orienta apenas a observação de riscos epidemiológicos da infecção (indivíduos com suspeita de infecção pelo ZIKV ou com doença comprovada). Nestes casos, orienta-se que a mulher deve aguardar pelo menos 60 dias.
- De forma geral, quem tem condições deve programar a gravidez, tendo noção clara do risco da infecção pelo ZIKV e, na dependência de seu momento de vida, a exemplo do limite da vida reprodutiva, aceitar o risco da infecção, independentemente de orientações contrárias à gravidez neste momento.

III. Orientações para mulher em programa de reprodução assistida em período de risco de infecção pelo ZIKV:

- Como medida primária, considerar todas as possibilidades de adiamento da decisão de engravidar.
- No entanto, para alguns casais o adiamento não é a melhor opção, mas é necessário que algumas variáveis sejam contempladas, na expectativa de atender os interesses do casal, a segurança do procedimento e afastá-la o máximo possível do risco de infectar-se pelo ZIKV na vigência do processo.

## REFERÊNCIAS

1. Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952; 46:509-520.
2. Fauci AS, Morens DM. Zika virus in the Americas — yet another arbovirus threat. *N Engl J Med* 2016;374:601-4.
3. Gulland A. Zika virus is a global public health emergency, declares WHO. *BMJ*.2016;352:i657-i657.
4. Lyle R. Petersen, M.D., M.P.H., Denise J. Jamieson, M.D., M.P.H., Ann M. Powers, Ph.D., and Margaret A. Honein, Ph.D., M.P.H. Zika Virus. *N Engl J Med*.2016; 374:1552-63.
5. Sonja A. Rasmussen, M.D., Denise J. Jamieson, M.D., M.P.H., Margaret A. Honein, Ph.D., M.P.H., and Lyle R. Petersen, M.D., M.P.H. Zika virus and Birth Defects – Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med* 2016; 374:1981-1987.
6. Johansson MA, Mier-y-Teran-Romero L, Reefhuis J, Gilboa SM, Hills SL. Zika and the Risk of Microcephaly. *N Engl J Med*. 2016; 375(7):1-4.
7. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. *Lancet*. 2016; 387(5):2125–32.

## ABORDAGEM PRÉ-GESTACIONAL

NEWTON EDUARDO BUSSO

- Professor Assistente da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Santa Casa de São Paulo
- Coordenador do Curso de Pós Graduação Lato Sensu da FCM Santa Casa de São Paulo
- Presidente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia de Associação Paulista de Medicina
- Presidente da Comissão Nacional Especializada em Reprodução Humana da FEBRASGO

O vírus Zika do gênero *Flavivirus* foi identificado acidentalmente em 1947 em Uganda, na floresta Zika em macacos *Rhesus*, em uma rede de monitorização da febre amarela. O vírus Zika leva a doença de evolução benigna, muitas vezes assintomática, sendo este fato relevante pela dificuldade de diagnóstico e pela dificuldade quanto a estabelecer medidas preventivas às mulheres que buscam gestação.

### TRANSMISSÃO

A transmissão do vírus se faz pela picada do mosquito do gênero *Aedes*, contaminado pelo vírus, mais frequentemente o *Aedes Aegypti*; transmissão vertical que ainda não bem-estabelecida a frequência de sua ocorrência; transmissão sexual e em transfusões sanguíneas.

Em relação à transmissão sexual, o vírus Zika foi pela primeira vez, isolado no sêmen de um homem no Tahiti, que procurou tratamento de hematospermia durante um surto do vírus Zika na Polinésia Francesa, em dezembro de 2013.<sup>(1,2)</sup> Em 2016, dois estudos relataram a presença do vírus Zika no sêmen, que foi detectado por reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR). Um dos estudos<sup>(3)</sup> documentou que o vírus foi cultivado a partir da amostra de sêmen, 14 dias após o diagnóstico, portanto, mais de duas semanas após o início da doença. Em outro estudo, os investigadores reportaram o caso de um homem no qual o sêmen revelou-se positivo para o vírus Zika, 62 dias após o início dos sintomas. Este é o tempo máximo documentado de detecção do vírus Zika no sêmen. No entanto, não se conhece todo o período de tempo que o vírus pode persistir no sêmen, após o início dos sintomas, uma vez que não foram colhidas amostras sequenciais, mas reflete a persistência do vírus no sêmen mais longa do que no sangue, não sendo ainda estabelecido o período no qual ela perdura.<sup>(4)</sup>

Foi identificada a presença do vírus Zika noutros fluidos corporais que eventualmente podem estar envolvidos na transmissão por via sexual. Há estudos que reportam a presença do vírus Zika por RT-PCR na saliva<sup>(1,2,5)</sup> e na urina relataram<sup>(6,7)</sup> caso no qual aventou-se a possibilidade de transmissão do vírus por sexo oral. O contato sexual da mulher foi com um parceiro que apresentava sintomas de infecção pelo vírus Zika e a atividade sexual ocorreu somente com ejaculação por sexo oral.

Os casos publicados de transmissão para a parceira por via sexual foram de homens sintomáticos, cujas atividades sexuais podem ter ocorrido antes, durante ou depois do início dos sintomas do vírus Zika. Não há publicações que confirmem a transmissão sexual de homens assintomáticos, podendo essa ocorrer em função da persistência do vírus no sêmen por prazo ainda indeterminado.

## SINAIS E SINTOMAS

O período de incubação da doença do vírus Zika não está estabelecido, mas é provavelmente de alguns dias. Os sintomas não são muito distintos de outras infecções por arbovírus, incluindo a dengue, e as pessoas infectadas apresentam-se com febre, exantema maculopapular, conjuntivite, mialgia, artralgia, mal-estar e cefaleia. A doença é de evolução benigna geralmente sem comprometimento do estado geral e os sintomas duram em média uma semana. Devemos ressaltar que muitas vezes os sintomas são discretos e a doença passa despercebida, resultando em dificuldade de diagnóstico inclusive no que diz respeito a sua prevenção na transmissão por contato sexual.

## ORIENTAÇÕES PRÉ-GESTACIONAIS

Podemos dividir as orientações naquelas destinadas a quem vive em zona de circulação do vírus, às destinadas a quem vai viajar para locais em que há circulação do Zika vírus e a quem já teve a doença e pretende engravidar.

Quem vive em zona de transmissão de Zika deve fazer uso de medidas individuais de prevenção contra picada do mosquito:

- uso de mangas longas e calças compridas;
- uso de repelentes;
- redes protetoras, ar-condicionado e janelas fechadas;
- considerar o adiamento da maternidade quando possível.

Quem vai viajar para zona de transmissão de Zika, além das recomendações acima:

- no retorno homens e mulheres devem observar sintomas da virose por três semanas;
- evitar gestação no período de 28 dias;
- os homens devem evitar relações sexuais sem proteção se a parceira estiver grávida, durante toda a gestação;
- as mulheres devem estar cientes dos riscos mesmo sem sintomas da virose.

Quem teve a doença e quer engravidar:

- as mulheres devem aguardar oito semanas antes de tentar engravidar;
- os homens devem evitar a tentativa de gestação por um período de seis meses.

A Organização Mundial da Saúde não recomenda a realização de rotina de testes no sêmen, para detectar o vírus Zika. No entanto, recomenda que os testes, se forem solicitados, que sejam feitos após um período de 8 semanas dos sintomas.<sup>(8,9)</sup>

## REPRODUÇÃO ASSISTIDA

Os casais que necessitam de tratamentos de Reprodução Assistida devem seguir as normas estabelecidas pela RESOLUÇÃO DA ANVISA Nº 72 de 30/3/2016, que altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 23, de 27 de maio de 2011, que dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos Bancos de Células e Tecidos Germinativos e dá outras providências. Seguem os artigos e parágrafos alterados:

Art. 19. É candidato à doação de células e tecidos germinativos e embriões o indivíduo que satisfaça pelo menos as seguintes condições:

§ 2º Doadoras de oócito a fresco não são submetidas à quarentena nem à repetição dos testes em prazo de 6 (seis) meses, devendo os resultados dos testes laboratoriais ter prazo máximo de 5 (cinco) dias antes do procedimento da coleta oocitária.

Art. 20. Os doadores de sêmen, oócitos e embriões devem ser selecionados com base em sua idade e condição clínica.

§ 3º São critérios de exclusão definitiva de doadores a triagem laboratorial reagente, positiva ou inconclusiva para as seguintes infecções:

I - *Treponema pallidum* (sífilis);

II - HIV 1;

III - HIV 2;

IV - HBV;

V - HCV;

VI - HTLV I e II;

§ 4º São critérios de exclusão temporária de doadores a triagem laboratorial reagen-  
te, positiva ou inconclusiva para as seguintes infecções:

- I - vírus Zika;
- II - *Chlamydia trachomatis* (clamídia); e
- III - *Neisseria gonorrhoeae* (gonorreia)

Art. 21. Para a seleção de doadores e pacientes devem ser realizados testes labora-  
toriais para:

- I - Sífilis;
- II - Hepatite B (HBsAg e anti-HBc);
- III - Hepatite C (anti-HCV);
- IV - HIV 1 e HIV 2;
- V - HTLV I e II;
- VI - vírus Zika: detecção do anticorpo contra o vírus Zika (IgM).

§ 1º Para pacientes mulheres, com resultados reagentes ou inconclusivos na triagem  
sorológica para a detecção do vírus Zika, o BCTG deve:

- I - Repetir o teste sorológico (IgM) após 30 dias; ou
- II - Realizar teste de biologia molecular para marcadores de infecção do vírus Zika a  
qualquer momento, de acordo com os protocolos definidos pelo estabelecimento.

§ 2º Para pacientes homens, com resultados reagentes ou inconclusivos na triagem  
sorológica para a detecção do vírus Zika, o BCTG deve realizar teste de biologia mo-  
lecular para marcadores de infecção do vírus Zika em amostras de sêmen a qualquer  
momento, de acordo com os protocolos definidos pelo estabelecimento.

§ 3º O BCTG somente poderá coletar gametas ou tecidos germinativos para uso  
próprio em procedimentos de reprodução humana assistida, após a obtenção de  
resultados não reagentes ou negativos para o vírus Zika.

§ 4º Caso algum resultado de triagem laboratorial seja reagente, o BCTG deve  
comunicar imediatamente ao doador, e encaminhá-lo a um serviço de assistência  
especializado, para que sejam tomadas as medidas cabíveis.

Art. 22. Devem ser realizados exames para a detecção de *Chlamydia trachomatis*,  
*Neisseria gonorrhoeae* em doadores de sêmen, oócitos e tecidos ovariano e testi-  
cular. (NR)

Em nota técnica complementar (nº 008/2016) a ANVISA estabelece o prazo de va-  
lidade da triagem laboratorial para Zika vírus, no máximo, até 30 dias para a coleta  
dos gametas.

De acordo com a resolução acima, o casal só deverá ser considerado apto ao procedimento de fertilização assistida quando os exames séricos indicarem a ausência de infecção aguda ou recente pela triagem laboratorial. As sociedades de especialidades: Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida (SBRA), Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH) e FEBRASGO por meio da Comissão Nacional Especializada em Reprodução Humana entendem que, para a realidade laboratorial atual, a sorologia IgM para Zika tem forte reação cruzada com outros Flavivírus, e este exame não constitui em método confiável para diagnóstico da infecção aguda. Portanto, esta proposta não se mostra factível, razão pela qual sugerem, de forma ética, responsável e viável, com base no conhecimento vigente que a ANVISA reveja sua Resolução possibilitando atender os interesses dos casais que não podem ou não desejam adiar o projeto da gravidez e não podem ficar à mercê de exame laboratorial, no mínimo discutível.

As sociedades entendem também que os casais que buscam tratamentos de reprodução assistida durante o período de maior risco da infecção pelo ZIKV devem ter as mesmas precauções e utilizar-se das mesmas orientações que os casais que buscam gestação espontânea como descrito acima, cuidados estes referendados pela Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva em documento publicado em seu portal.<sup>(10)</sup>

Consideradas todas as possibilidades de adiamento da decisão de engravidar, a decisão do casal é soberana. Não se questiona o casal, com decisão tomada de tentar gestação, quando a mulher tem, por exemplo, 43 anos com risco de síndromes genéticas maiores que os riscos do Zika vírus, assim como outras infecções com lesões graves como a saber: toxoplasmose, citomegalovirus e sífilis.

Adicionalmente, deve haver informações objetivas e claras, por escrito, dos limites das técnicas laboratoriais no diagnóstico das infecções assintomáticas causadas por este vírus.

### **Ponderando o estado atual de conhecimentos e as várias limitações laboratoriais referentes à infecção pelo Zika vírus, entendemos que:**

- Considerando que as sorologias para o vírus Zika (IgM) são passíveis de reações cruzadas, resultados inconclusivos e disponibilidade restrita;
- Considerando que as sorologias prévias à concepção, natural ou por reprodução assistida, não impedem que a infecção ocorra posteriormente, durante uma eventual gravidez e, nos casos de reprodução assistida, a paciente pode ser infectada até mesmo durante a estimulação ovariana;

- Considerando que o casal que engravida espontaneamente pode decidir o momento de engravidar e se quer ou não se submeter a testes sorológicos para o Zika vírus;
- Considerando que não há como entender que recomendações sejam dirigida apenas às pessoas que fazem tratamento de fertilização assistida e inseminação intra-uterina e os casais que fazem somente a indução da ovulação para coito programado e não necessitam dos exames sorológicos recomendados;
- Considerando que a dosagem de IgM deveria ser repetida continuamente, à exaustão, face à possibilidade de casos de infecção assintomática pelo Zika vírus;
- Considerando que os casais inférteis que necessitam de reprodução assistida não devem ser discriminados e devem ter sua autonomia preservada, assim como aqueles aptos a conceberem naturalmente.

### **Frente a estas considerações, recomendamos que:**

- A mulher com doença suspeita ou comprovada deve aguardar pelo menos dois meses antes de programar gestação, seja natural ou por reprodução assistida;
- O homem com doença suspeita ou comprovada deve aguardar pelo menos seis meses antes de programar uma gestação, seja natural ou por reprodução assistida;
- Homens e mulheres com possível exposição, mas sem apresentar sintomas, devem aguardar pelo menos dois meses antes de tratamento de reprodução assistida;
- Nos procedimentos que requerem doação de oócitos, as doadoras só estarão aptas dois meses após terem sido diagnosticadas com a infecção Zika vírus ou após elevada probabilidade de exposição ao vírus, seja por exposição ao mosquito *Aedes* ou após relacionamento sexual com homem cuja suspeita da infecção seja elevada ou tenha tido a infecção comprovada;
- Nos procedimentos que requerem doação de sêmen, os doadores só estarão aptos seis meses após terem sido diagnosticados com a infecção Zika vírus ou após elevada probabilidade de exposição ao vírus (exposição ao mosquito *Aedes*);
- Ainda não existem informações na literatura que comprovem a segurança da criopreservação de oócitos, espermatozoides e embriões, assim como no preparo de sêmen. Por estes motivos os casais que necessitarem desses procedimentos devem ser conscientizados dos riscos existentes e devem concordar (por escrito) com o procedimento solicitado.

Apesar de recomendações no sentido de postergar a gestação, para alguns casais o adiamento não é a melhor opção, em função de expectativa, planejamento e a idade da mulher. Não há porque discriminar os casais inférteis e impingir a eles custo adicional aos tratamentos de reprodução assistida já, equivocadamente, não cobertos pela medicina suplementar, com a realização dos exames sorológicos, também não são cobertos pelos planos de saúde.

## REFERÊNCIAS

1. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao- Lormeau VM. Potential sexual transmission of Vírus Zika; *Emerg Infect Dis*. 2015,21(2):359-61.
2. Musso D, Roche C, Nhan TX, Robin E, Teissier A, Cao- Lormeau VM. Detection of Vírus Zika in saliva. *J Clin Virol*. 2015;68:53.
3. Mansuy JM, Dutertre M, Mengelle C, Fourcade C, Marchou B, Delobe P, et al. Vírus Zika: high infectious viral load in semen, a new sexually transmitted pathogen? *Lancet Infect Dis* 2016;16:405-405.
4. Atkinson B, Hearn P, Afrough B, Lumley S, Carter D, Aarons EJ, et al. Detection of Vírus Zika in semen [letter]. *Emerg Infect Dis*. 5 May 2016.
5. Barzon L, Pacenti M, Berto A, Sinigaglia A, Franchin E, Lavezzo, E, et al. Isolation of infectious Vírus Zika from saliva and prolonged viral RNA shedding in a traveller returning from the Dominican Republic to Italy, January 2016. *Euro Surveill* 2016;21.
6. de M Campos R, Cirne-Santos C, Meira GL, Santos LL, de Meneses MD, Friedrich J, et al. Prolonged detection of Vírus Zika RNA in urine samples during the ongoing Vírus Zika epidemic in Brazil. *J Clin Virol*. 2016 Apr;77:69-70.
7. D'Ortenzio E, Matheron S, de Lamballerie X, Hubert B, Piorkowski G, Maquart M, Descamps D, Damond F, Yazdanpanah Y, Leparç-Goffart I. Evidence of sexual transmission of Vírus Zika. *N Engl J Med*. 2016 Apr 1.
8. World Health Organization: Women in the context of microcephaly and Vírus Zika, 2016.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report. Update: Interim Guidance for Health Care Providers Caring for Women of Reproductive Age with Possible Vírus Zika Exposure — United States, 2016.
10. ASRM. Guidance for Providers Caring for Women and Men of Reproductive Age with Possible Zika Vírus Exposure. Disponível em <http://www.asrm.org>. 2016.

# GRAVIDEZ EM TEMPOS DE ZIKA VÍRUS E OUTRAS ARBOVIROSES

## CONDUTAS PARA GESTANTES

ROSIANE MATTAR

- Professora Associada Livre-docente do Departamento de Obstetrícia - EPM - Unifesp

Estamos vivendo, no Brasil, epidemia de algumas doenças identificadas como arboviroses. Um arbovírus é aquele que é essencialmente transmitido por artrópodes, como os mosquitos.

Três doenças têm se destacado: Dengue, Chikungunya e Zika. Elas são transmitidas pelo mesmo inseto, do gênero *Aedes*, particularmente o *Aedes aegypti*, mais comum no Brasil.

A causada pelo vírus Zika (ZIKV) tem apresentado graves intercorrências para as gestantes e seus conceptos, sendo necessário adaptar intervenções durante o ciclo gravídico-puerperal.

A transmissão do Zika se dá principalmente pela picada do mosquito, mas também já foi verificada transmissão vertical e por via sexual, inclusive por sexo oral. O vírus já foi identificado no sangue, sêmen, urina, saliva e leite materno.<sup>(1,2)</sup>

Deve-se, também, considerar que cerca de 80% dos casos são assintomáticos ou oligossintomáticos, dificultando o diagnóstico da doença, das complicações fetais e facilitando a transmissão do vírus.

### CONDUTA PARA A GESTANTE SEM MANIFESTAÇÃO DE ZIKA:

Nela, o mais importante seria evitar uma possível infecção pelo vírus, por isso devemos praticar o ensinamento rotineiro, no pré-natal, de hábitos para evitar a picada do mosquito transmissor para ela e seu parceiro.

Como o mosquito *Aedes* voa baixo de 20 cm a 1,5 m (importância de proteger pés e pernas com calças compridas, sapatos e meias, uso de telas nas janelas das casas térreas), tem alcance de voo de 50 m (importante para identificar focos próximos e usar telas em edifícios com focos de *Aedes* em áreas altas próximas), voa com maior agilidade e rapidez em temperaturas acima de 28°C e não voa em temperaturas abaixo de 18-20°C (preferir lugares frios, com ar-condicionado), tem como horário preferencial de voo: das 9h às 13h e precisa de luz ultravioleta ou muita iluminação LED, sendo que no escuro o mosquito fica parado e não pica (momentos de maior atenção).

Os locais que terão mais mosquitos *Aedes* são os que não têm saneamento básico e os em que a coleta de lixo é deficiente. Praias devem ser consideradas áreas com risco, pois, em geral, não têm saneamento adequado. (orientações quanto a viagens, passeios).

O mosquito não pica transfixando roupa, não é atraído por roupas claras ou com listas de cores claras/escuras (orientações quanto a roupas).

Deve-se orientar o uso de repelentes nas áreas expostas, sobre filtro solar ou hidratantes e sobre as roupas no intuito de afastar o mosquito e evitar a picada. Três repelentes contendo DEET, Icaridina e IR3535 são seguros para a gestante, segundo protocolos do CDC.<sup>(4)</sup> Devem ser aplicados diversas vezes ao dia, com intervalos orientados pelo fabricante. Ressalte que deverá ser aplicado mais vezes quanto maior for a temperatura e mais intensa a transpiração.

Deve-se discutir com o casal a transmissão por via sexual e orientar os mesmos cuidados para o parceiro, além de discutir abstinência, caso o parceiro apresente sintomas sugestivos de Zika ou tenha doença confirmada, e do uso de preservativo durante a gravidez.<sup>(1)</sup>

Não existe indicação de exame para triagem universal da infecção, durante a gestação. Deve-se manter a rotina pré-natal, quanto à frequência e local das consultas, com a realização de três exames ultrassonográficos: em torno de 12 semanas (morfológico de 1º trimestre, 22 semanas (morfológico de 2º trimestre) e 32 semanas. Levando em consideração que muitos casos são assintomáticos ou oligosintomáticos, nesses exames US deve-se ter cuidado quanto ao diagnóstico de alterações fetais. Parto, puerpério e amamentação devem seguir a rotina obstétrica.

## **CONDUTA PARA GESTANTES COM MANIFESTAÇÃO CLÍNICA DE INFECÇÃO PELO ZIKV:**

O diagnóstico clínico se faz, considerando que a doença cursa sem febre ou com febre baixa (até 38,5°C), exantema por um a dois dias, dor muscular e/ou articular leves, prurido moderado a intenso, dor retrorbitária e conjuntivite não purulenta em 50% a 90% dos casos. O desaparecimento dos sintomas se dá entre três e sete dias.<sup>(5)</sup>

Em relação a exames laboratoriais, deve-se solicitar hemograma e, obrigatoriamente, tentar fazer diagnóstico diferencial com outras infecções (colher sorologias para sífilis, toxoplasmose, rubéola, CMV, herpes, parvovírus, hepatites), testes para dengue (NS1(Ag): coletar entre 3º e 9º dias pós-sintomas e/ou teste rápido: sorologia: (IgG e IgM, após o 6º dia dos sintomas) e chikungunya (PCR: coletar até o 10º dia e sorologia: IgG e IgM: coletar após o 6º dia da doença).

Para identificação do ZIKV pode-se solicitar a reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR). A detecção do vírus pode ser feita somente por período curto após a infecção. Idealmente o material clínico deve ser plasma (até o 5º-7º dia), mas a pesquisa pode também ser feita na urina, em que a excreção viral é mais prolongada (até 15º dia).

Os exames sorológicos (técnica ELISA *in house*) apresentam baixa especificidade para detecção de anticorpos específicos para ZIKV, havendo que se ter cuidado na interpretação dos resultados. Os anticorpos da classe IgM começam a ser produzidos por volta do terceiro dia após o início dos sintomas, mas sua detecção, isoladamente, não confirma o diagnóstico, uma vez que a reatividade cruzada, principalmente com dengue é comum.

Os anticorpos da classe IgG são detectáveis a partir do sétimo dia (interpretação do resultado: Negativo: índice inferior a 0,80; Indeterminado: índice 0,80 a 1,09; Positivo: índice superior a 1,09). Este é o exame recomendado pelo Ministério da Saúde.<sup>(6)</sup>

Até o momento, o teste rápido para detecção de ZIKV não está disponível a nível assistencial.

Não havendo, até o momento, medicação específica contra o ZIKV ou contra as manifestações provocadas por ele, o tratamento de fase aguda se baseia no controle dos sintomas: repouso por uma semana, hidratação, uso de sintomáticos, se tiver febre ou dor: paracetamol.

A OMS e a OPAS recomendam exclusivamente o uso de paracetamol. O Ministério da Saúde tem o paracetamol como medicamento de escolha, mas também considera o uso de dipirona. Deve-se evitar o uso de aspirina e outros anti-inflamatórios não hormonais pela possibilidade de confusão com dengue. Caso haja prurido intenso, deve-se iniciar tratamento sintomático do prurido com hidroxizina.

Em geral, não há necessidade de internação hospitalar.

Estabelecendo, com certeza ou não, o diagnóstico de infecção por ZIKV, o mais importante da assistência pré-natal passa a ser o estudo da morfologia e vitalidade fetal, que pode ser alterada pelo vírus, que tem alta afinidade pelo tecido nervoso além de causar resposta inflamatória intensa determinando agravos ao concepto.

Desde a descrição da potencial associação de infecção pelo ZIKV e microcefalia em 2015, tem sido possível observar que os danos fetais dependem da idade gestacional em que ocorreu a doença, sendo importante a determinação correta da idade gestacional. Fala-se hoje na síndrome da infecção congênita pelo ZIKV, que compreenderia a possibilidade de aborto, RCIU, hidropsia, microcefalia, pé torto, artrogripose, microftalmia, órbita fetal.

A microcefalia parece acontecer quando a infecção se dá entre oito e 18 semanas de gravidez, sendo que 5% a 10 % das gestantes com infecção terão filhos com essa malformação.<sup>(7)</sup>

Conceitualmente, microcefalia representa uma disrupção do desenvolvimento neurológico, causando diminuição da medida da circunferência da cabeça do feto ou do recém-nascido abaixo do limite normal por sexo e idade gestacional. Em geral, o prognóstico neurológico de uma criança com microcefalia confirma o esperado, quanto mais grave e acentuada a microcefalia, mais comprometido o prognóstico. Na microcefalia severa, o comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor é grave. No entanto, é muito difícil prever o prognóstico em casos de microcefalia suave.

Quanto mais precoce a infecção, mais grave parece ser o comprometimento do sistema nervoso, em vista da diferenciação celular, mas as lesões podem ocorrer até o final da gravidez. Além disso, não há como saber se haverá ou não alterações funcionais por distúrbios na mielinização.

Já foi descrito, também, caso infecção pelo ZIKV em recém-nascido em que a mãe teve a doença no último trimestre, denotando transmissão vertical da doença. Assim, há que se ter cuidado durante toda a gestação.

Em razão de possíveis anomalias no conceito, o pré-natal deverá ser realizado em local com nível de complexidade secundário ou terciário, a frequência de consultas deverá ser mantida com uma consulta por mês, se não forem diagnosticadas outras alterações.

Os exames ultrassonográficos deverão ser obrigatoriamente seriados após a doença, um US a cada mês, procurando identificar/afastar comprometimento fetal. Caso seja verificada anormalidade fetal, a paciente deverá ser referenciada para serviços de maior complexidade que acompanharão o pré-natal e o recém-nascido.

Até o momento não há contraindicação para o parto vaginal, mesmo que a parturiente esteja em fase aguda da infecção. O parto deve ser realizado em maternidade em condições de dar atendimento neonatal especializado.

No puerpério, manter a rotina normal. Em relação à amamentação, já foi comprovada a presença de vírus no leite materno<sup>(8)</sup>, embora, até o momento, não tenha sido estabelecida contraindicação para o aleitamento.

Caso a paciente esteja em fase aguda, ou próxima a ela, medidas de prevenção devem ser tomadas para evitar que seja picada por mosquito e que este dissemine a doença, assim devemos ensinar medidas de proteção para evitar picada pelo mosquito Aedes.

### **CONDUTA PARA GESTANTES COM FETO PORTADOR DE MICROCEFALIA OU OUTRAS MALFORMAÇÕES:**

Esta paciente não estará em fase aguda, portanto, a assistência prestada a ela deverá se basear em acompanhamento pré-natal e parto em unidade de maior complexidade, garantindo suporte emocional e psicológico, bem como o atendimento da criança depois da alta hospitalar.

Na avaliação fetal, considerar, no ultrassom, para o diagnóstico da microcefalia os parâmetros da curva de Fenton,<sup>(9)</sup> sendo diagnosticado microcéfalo, todo feto ou neonato com idade gestacional abaixo de 37 semanas, cuja medida do PC estiver 2 DP abaixo da média, abaixo do percentil 3 da curva de Fenton, considerando idade gestacional e sexo.<sup>(6)</sup>

Recomenda-se a realização de exame sorológico para eventual detecção de IgG e IgM de infecção por ZIKV, embora se conheça sua pouca especificidade.

Outras causas de microcefalia deverão ser afastadas. Assim, em relação aos exames laboratoriais deve-se solicitar hemograma e obrigatoriamente tentar fazer diagnóstico diferencial com outras infecções (colher sorologias para sífilis, toxoplasmose, rubéola, CMV, herpes, parvovírus), testes para dengue e chikungunya.

Dependendo das anomalias fetais encontradas pode-se realizar ressonância magnética para estudo mais detalhado das anomalias.

Pode-se solicitar, ainda, avaliação com geneticista, caso hajam dúvidas se as anomalias se devem à infecção na gestação ou alguma outra etiologia. Neste caso, pode-se inclusive, praticar amniocentese ou cordocentese para estudos que possam definir a etiologia das malformações.

Deve-se manter a frequência de consultas dentro da rotina de pré-natal. Os exames ultrassonográficos deverão ser seriados, no mínimo, mensalmente para

avaliação da evolução das anomalias fetais. Também tem sido observado, com frequência maior que na população geral, que essas crianças apresentam restrição do crescimento intrauterino.

O local de acompanhamento da gestação e parto deverá ser de nível de complexidade secundário ou terciário.

Até o momento não há contraindicação para o parto vaginal, que deve ser realizado em maternidades em condições de dar atendimento neonatal especializado. A recepção ao neonato deve ser realizada por equipe treinada. A medida do perímetro cefálico para o diagnóstico de microcefalia considera pontos de corte  $\leq 31,9$  cm para o sexo masculino e perímetro  $\leq 31,5$  cm para o sexo feminino.

A criança deverá realizar testes oftalmológicos, auditivos e de avaliação das condições neurológicas.

Até o momento não há contraindicação para o aleitamento dessas crianças.

Quanto ao puerpério, deve-se manter a rotina normal. Importante, no caso de alterações fetais, garantir suporte psicoterápico para o casal e à família. Também importante solicitar serviço de reabilitação para a criança.

Deve-se fornecer a possibilidade de planejamento familiar e não está estabelecido o correto espaço de tempo que essa mulher deverá aguardar para uma próxima gestação. Assim, deve-se-á respeitar a rotina, observando cuidados para não apresentar outra vez infecção por ZIKV, pois não se tem certeza se ter tido uma vez impede nova infecção, ou por outras infecções.

## REFERÊNCIAS

1. Atkinson B, Hearn P, Afrough B, Lumley S, Carter D, Aarons EJ, Simpson AJ, Brooks TJ, Hewson R. Detection of Zika Virus in Semen. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22(5):940.
2. Dupont-Rouzeyrol M, Biron A, O'Connor O, Huguon E, Descloux E. Infectious Zika viral particles in breastmilk. *Lancet.* 2016; 12:387(10023):1051.
3. Petersen EE, Staples JE, Meaney-Delman D, Fischer M, Ellington SR, Callaghan WM, Jamieson DJ. Interim Guidelines for Pregnant Women During a Zika Virus Outbreak--United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 22:65(2):30-3.
4. CDC. West Nile virus: insect repellent use & safety. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2015. <http://www.cdc.gov/westnile/faq/repellent.html>.
5. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, Pretrick M, Marfel M, Holzbauer S, Dubray C, Guillaumot L, Griggs A, Bel M, Lambert AJ, Laven J, Kosoy O, Panella A, Biggers-taff BJ, Fischer M, Hayes EB. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009; 11:360(24):2536-43.
6. Duarte, G. Infecção pelo vírus Zika durante a gravidez. *Femina.* 2016; 44(1):36-47.
7. Johansson MA, Mier-y-Teran-Romero L, Reefhuis J, Gilboa SM, Hills SL. Zika and the Risk of Microcephaly. *N Engl J Med.* 2016; 375(1):1-4.
8. Dupont-Rouzeyrol M, Biron A, O'Connor O, Huguon E, Descloux E. Infectious Zika viral particles in breastmilk. *Lancet.* 2016; 12:387(10023):1051.
9. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013; 20:13:59.
10. Belfort Jr R, Freitas BP, Dias JR. *JAMA Ophthalmol.* 2016; 134(8):946-47.

## PROGRAMA VACINAL PARA GESTANTES

JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA

- Membro da Comissão Nacional de Vacinas da FEBRASGO (2012-2015) Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP

A imunização por meio de vacinação é muito difundida e aceita pela população brasileira, havendo uma tradição de se alcançar altas coberturas populacionais no país, principalmente em campanhas com ampla divulgação. O calendário oficial de vacinação da criança está bem-estabelecido, contendo vacinas eficazes e disponíveis no sistema público, com potencial de atuar sobre todas as doenças com imunoprevenção comprovada.

Assim, espera-se que as mulheres estejam com seu calendário vacinal completo no momento de uma gravidez. Esta situação faz com que os anticorpos maternos, que são da classe IgG, atravessem a placenta e o leite materno e resultem em proteção passiva para o recém-nascido (RN). Contra algumas infecções, esta proteção pode chegar até os 12-15 meses de vida.

Alguns pontos em relação à vacinação da mulher precisam ser ressaltados. Algumas vacinas, particularmente aquelas que contêm bactérias ou vírus, vivos ou atenuados, como BCG, tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola), varicela e febre amarela, são contraindicadas na gestação e, assim, devem ser lembradas e atualizadas na adolescência ou no aconselhamento pré-concepcional. Destas vacinas, apenas a da febre amarela é contraindicada no puerpério, se estiver em lactação. De uma forma geral, quando não houver comprovação de vacinação necessária, deverá ser orientada a realização do esquema básico vacinal, completo. E, no caso de esquemas vacinais incompletos, devem ser aplicadas apenas as doses suficientes para se completar o esquema básico proposto, sem repetição de doses, ou seja, as doses aplicadas previamente são válidas e devem ser contabilizadas.

Com relação à vacinação da mulher e o chamamento do ginecologista e obstetra para uma atuação efetiva nesta área, dois eventos foram muito importantes para a retomada da necessária conscientização: o licenciamento das vacinas contra HPV em 2007, voltadas para a população feminina, e a pandemia de H1N1 em 2009 que atingiu gestantes, tornando-as um importante grupo de risco para complicações graves e óbito.

Estes eventos chamaram a atenção da especialidade, resultando em uma primeira percepção sobre a importância de se checar e atualizar a situação vacinal das mulheres, de forma rotineira na atenção médica.

Nesta fase, a FEBRASGO prontamente se posiciona e com o apoio da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) cria, em 2012, a Comissão Nacional de Vacinas. Na sequência, ainda em 2012, outro evento importante aconteceu: o recrudescimento da coqueluche neonatal com morbimortalidade elevada, evidenciada com 91 mortes registradas naquele ano, a maioria em menores de seis meses de vida. Este evento reforçou a necessidade de que os ginecologistas e obstetras saiam de sua zona de conforto e assumam seu papel na manutenção da cobertura vacinal da população feminina, já obtida pelos programas de vacinação na infância. Na realidade, com base nos fatos relatados, há a necessidade dos ginecologistas e obstetras se atualizarem e, apesar de parecer um assunto complexo à primeira vista, ao se familiarizar com as vacinas indicadas para as mulheres, pode-se verificar que a checagem e orientação rotineira de vacinação neste grupo é relativamente fácil.

De início, uma orientação prática é começar com as gestantes. As vacinas indicadas nesta fase de vida estão todas disponíveis no SUS, o que, de certa forma, reforça a obrigatoriedade de sua utilização de forma regular pelo ginecologista e obstetra. São elas: vacina contra hepatite B, vacina contra difteria, tétano e coqueluche e vacina contra influenza (gripe). Outras vacinas licenciadas, como hepatite A e meningocócica, podem ser aplicadas em condições especiais.

## **ORIENTAÇÕES E RECOMENDAÇÕES DE VACINAÇÃO NA GESTAÇÃO (QUADRO 1):**

Vacina contra hepatite B: vacina inativada, indicada após o primeiro trimestre em mulheres não vacinadas, aplicada em três doses (0-1-6 meses). Assim, evita-se a aquisição da hepatite B durante a gestação e a transmissão para o conceito, que ocorre principalmente no terceiro trimestre e parto. A infecção no período perinatal está associada com maior risco de infecção crônica o que, no futuro, colocará uma de cada quatro crianças nesta situação com risco de morte por carcinoma hepatocelular. Atenção: em mulheres HBs-Ag positivas na gestação, o RN deve receber imunoglobulina humana anti-hepatite B, intramuscular, nas primeiras 12 a 48 horas de vida (podendo haver algum efeito protetivo até o sétimo dia de vida), além da vacinação padrão contra hepatite B.

Vacina contra difteria, tétano e coqueluche (dTpa, acelular, do tipo adulto): vacina inativada, disponível para gestantes desde 2014 no SUS, com obrigatoriedade de aplicação de uma dose em cada gestação, a ser aplicada após a 20ª semana, preferencialmente entre 27ª e 36ª semana. O objetivo é a produção de anticorpos maternos que possam ser transferidos para o concepto, protegendo-o contra a coqueluche após o nascimento, nos primeiros meses de vida, até que ele tenha completado o seu esquema vacinal, por volta dos seis meses de vida. A coqueluche nos primeiros meses de vida é grave e de alta letalidade. Outra estratégia adicional para prevenção da coqueluche nos primeiros meses de vida é a orientação de vacinação prévia com a vacina dTpa para todos possíveis contactantes futuros com o RN, principalmente familiares e cuidadores, incluindo-se aqui os próprios profissionais de saúde. A importância desta vacinação dos contactantes decorre da observação de queda a partir da adolescência, da imunidade adquirida com a vacinação tríplice utilizada na infância. Isto ocorre porque a vacinação de reforço realizada a cada dez anos é feita com a vacina dupla bacteriana do tipo adulto (dT), disponível no sistema público, sem o componente da *Bordetella pertussis*. Os adolescentes e adultos se tornam, então, gradativamente suscetíveis a quadros de coqueluche que, nesta fase, é mais branda e caracterizada por tosse de longa duração. Por meio da tosse há uma fácil disseminação da *B. pertussis* por via aérea, sendo os RNs um dos grupos de maior risco para doença grave nos primeiros meses de vida, pois ainda não estão completamente imunizados.

Outro ponto importante é a prevenção do gravíssimo tétano neonatal. Logicamente, com esta recente orientação de vacinar todas as gestantes com a vacina dTpa, estará ocorrendo um reforço antitetânico a cada nova gravidez e, assim, adicionalmente há prevenção do tétano neonatal. Na situação de gestantes sem registro de terem sido imunizadas previamente com as três doses de vacina antitetânica do esquema básico, a recomendação atual é que sejam planejadas as doses faltantes (uma ou duas) com vacinação adicional utilizando a vacina dupla bacteriana do tipo adulto (dT), durante a gestação ou puerpério, mantendo a dose da tríplice bacteriana acelular do tipo adulto (dTpa) no período preconizado, após a 20ª semana, para um efetivo efeito protetor contra a coqueluche para o futuro RN. Quando mais de uma dose for necessária, elas devem obedecer um intervalo entre doses de 30 a 60 dias.

Vacina contra influenza ('gripe', 'H1N1'): vacina inativada, sazonal, anual, aplicada no outono de cada ano, meses de março a maio, e oferecida em campanhas nacionais pelo Ministério da Saúde. Devido às constantes modificações antigênicas dos vírus da influenza na natureza, a cada ano é produzida uma vacina nova com base nas cepas virais circulantes, gerando a necessidade de vacinação anual. A gestante e o neonato são considerados grupos de risco para apresentar formas graves da doença com risco de morte e a gestante deve ser vacinada em qualquer idade gestacional ou puerpério. A vacinação até duas semanas antes do parto confere proteção ao RN. Importante ressaltar que a vacinação contra influenza durante a gestação pode interferir em alguns exames sorológicos rotineiros que utilizam a técnica ELISA, como para HIV e Hepatite C, com resultados falso-positivos.

Outras vacinas inativadas que podem ser utilizadas no período gravidez- -puerpério, em situações de risco:

- Vacina contra hepatite A: vacina inativada, podendo ser aplicada em gestantes soronegativas e que trabalham com manipulação de alimentos ou moram em locais sem saneamento básico;
- Vacina meningocócica conjugada: vacina inativada, indicada em surtos de meningite meningocócica na região de habitação da grávida.

Cabe ressaltar que a vacina contra febre amarela não é indicada na gravidez ou período de lactação, pois contém vírus atenuado. Para sua utilização na gestação deve-se ponderar o risco-benefício para casos especiais e com impossibilidade de se evitar exposição, como, por exemplo, moradia ou deslocamento para regiões com registros de casos de febre amarela.

Outra situação comum é o risco de varicela e de complicações para a gestante e o concepto. Para a gestante que teve um contato significativo de risco e sem história prévia de varicela, está indicada a utilização de imunoglobulina humana antivaricela-zóster em até dez dias após a exposição, disponíveis nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE).

O objetivo é evitar a varicela na gestante que apresenta maior risco de complicações. No caso de ocorrer a varicela na mulher nos cinco dias finais da gestação ou até 48 horas pós-parto ou, ainda, em casos de RN prematuro na dependência da idade gestacional e peso, independentemente da situação materna, há indicação de utilização de imunoglobulina humana antivaricela-zóster no RN.

## QUADRO 1. PROGRAMA VACINAL PARA GESTANTES

Vacina	Esquema básico <sup>€</sup>	Gestante		Obs*
		Doses prévias	Conduta	
Hepatite B	3 doses (0-1-6 m)	0,1 ou 2	Completar	(P) (\$) (C)
		3	Vacinada	
		Preferencialmente, após o 1º trimestre. Pode ser confirmada imunidade 30-60 dias após 3ª dose com Anti-HBs>10mUI/ml		
Tríplice bacteriana acelular (dTpa) ou Dupla (dT) do tipo adulto Difteria, tétano, coqueluche	3 doses (0-2-6 m) + Reforço de 10/10 a	Completo (3 doses)	<b>dTpa</b> : aplicar 1 dose após 20 sem em toda gestação <sup>†</sup>	(P) (\$)
		Incompleto 0,1,2	Completar <sup>†</sup> 30-60 d entre doses, sendo a última até 20 d anteparto. <b>Atenção</b> : pelo mesmo 1 dose deve ser <b>dTpa</b> , aplicada após 20 sem	
Influenza Gripe	Dose anual (Proteção em 14 d)	Aplicada em qualquer idade gestacional ou puerpério (março a maio)		(P) (\$)
Indicadas apenas em situações especiais ou risco epidêmico				
Hepatite A	2 doses (0-6 m)	Sem risco teórico Preferir vacinar fora da gestação		(\$) (C)
		0 ou 1	Completar	
Meningocócica (C)	1 dose	0	1 dose	(P) (\$) (C)
Meningocócica (ACWY)	1 dose e 1 reforço após 5 a	0	1 dose e 1 reforço	(\$)
		Considerar uma dose (reforço) em vacinadas contra tipo C há > 5 anos		
Contraindicada Possível vacinar em situação de alto risco, inadiável, em não vacinadas. Não aumentar x15d				
Febre amarela (para frequentador de área de risco)	1 dose e 1 reforço após 10 a (Proteção em 7-10 d)	0	1 dose e 1 reforço	(P) (\$)
		1	Reforço após 10 anos	

€ Esquema básico: os intervalos entre doses citados são o tempo ideal para ser garantida uma resposta imune adequada. De um modo geral, não existe “tempo máximo” entre doses e, assim, vacinas dadas sempre são computadas e não repetidas. Se não houver informação, considerar como não realizada. Em caso de necessidade de antecipação das doses, intervalos mínimos devem ser respeitados e variam para cada vacina.

† dTpa: indicada para pais, parentes e profissionais que entram em contato com lactentes.

\* Disponibilização: (P)=pública; (\$)=privada; (C)=Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais, CRIE.

Nenhuma vacina do quadro é contraindicada no puerpério, com exceção da vacina contra febre amarela durante o período de lactação. Reações anafiláticas graves em doses anteriores contraindicam novas doses.

## REFERÊNCIAS

ACOG Committee Opinion No. 566: Update on immunization and pregnancy: tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination. *Obstet Gynecol.* 2013; 121:1411-4.

Amato Neto, V (editor). *Imunizações: atualizações, orientações, sugestões.* Sociedade Brasileira de Imunizações. São Paulo: Segmento Farma, 2011. 564p.

Ballalai, I (editora). *Manual Prático de Imunizações.* 1.ed. São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2013. 480p.

FEBRASGO. *Manual de orientação: vacinação da mulher.* 1.ed. São Paulo: FEBRASGO, 2013. 103p.

Kfoury, RA & Neves, NA (editores). *Coleção FEBRASGO: Vacinação da Mulher.* Organizadores: Trindade, ES & Melo, NR. 1.ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora, 2014. 209p.

Ministério da Saúde. *Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais (CRIE).* Secretaria de Vigilância em Saúde. 4.ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 160p.

Ministério da Saúde. PNI. *Informe Técnico: implantação da vacina dTpa em gestantes e profissionais de saúde.* Setembro/2014. Disponível em: [www.portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/junho/26/informe-T—cnico-dTpa-2014.pdf](http://www.portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/junho/26/informe-T—cnico-dTpa-2014.pdf). Acessado em 1º/6/2016.

Ministério da Saúde. PNI. *Nota informativa 149/2015: mudanças no calendário nacional de vacinação para o ano de 2016.* Disponível em: [www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/legislacao/2015/58563/nota\\_informativa\\_149\\_pdf\\_23535.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/legislacao/2015/58563/nota_informativa_149_pdf_23535.pdf). Acessado em 1º/6/2016.

# VACINAÇÃO

## COQUELUCHE PERINATAL: QUAL A ABORDAGEM?

HELENA KEICO SATO

- Diretora Técnica da Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac/Coordenadoria de Controle de Doenças/SES-SP
- Membro do Comitê Técnico Assessor ao Programa Nacional de Imunizações

### 1. INTRODUÇÃO

A coqueluche é uma doença infectocontagiosa aguda do trato respiratório transmitida pela bactéria *Bordetella pertussis*. A doença é altamente contagiosa e pode acometer pessoas de qualquer faixa etária. Entretanto, os mais acometidos são os lactentes e as crianças que tendem a apresentar quadros com maior gravidade e complicações.<sup>(1)</sup>

A imunização em massa das crianças com a vacina DTP (contra a difteria, tétano e *pertussis*), reduziu a incidência e mortalidade entre crianças até quatro anos de idade. No entanto a imunidade adquirida com a vacinação não é duradoura e as altas taxas de cobertura vacinal determinaram uma mudança no padrão da infecção. A *B. pertussis* passou então a circular principalmente entre os adolescentes e adultos.<sup>(2)</sup>

Houve aumento importante na ocorrência de casos de coqueluche no Brasil e no mundo nos últimos cinco anos. Não se sabe ao certo o verdadeiro motivo da reemergência da doença, porém algumas hipóteses foram levantadas: aumento do diagnóstico da doença, melhora da vigilância e notificação de casos, perda da imunidade ao longo do tempo após a vacinação, menor efetividade das vacinas acelulares e alterações genéticas na *B. pertussis*.<sup>(2)</sup>

### 2. EPIDEMIOLOGIA DA COQUELUCHE

A morbidade da coqueluche no Brasil já foi mais elevada. No início da década de 80 eram notificados mais de 40 mil casos anuais e o coeficiente de incidência era superior a 30/100.000 habitantes. Desde a instituição do Programa Nacional de Imunização (PNI), em 1973, a vacina DTP passou a ser preconizada para crianças menores de sete anos. A incidência da doença caiu abruptamente a partir de 1983, mantendo tendência decrescente por mais de duas décadas.

A partir da década de 1990, a cobertura vacinal contra a coqueluche foi se elevando no país, principalmente a partir de 1998, resultando em importante modificação no perfil epidemiológico da doença. Embora a morbimortalidade por coqueluche tenha sido drasticamente reduzida após a inclusão da vacina no calendário, nos últimos cinco anos, o número de casos tem aumentado, principalmente em crianças no primeiro ano de vida.

No estado de São Paulo, em 2010, foram notificados 185 casos (158 em crianças menores de 12 meses de idade) e sete óbitos (todos de crianças com até seis meses de idade). Em 2011, foi observado aumento significativo do número de casos no estado, tendo sido notificados 912 casos (dos quais 440 em menores de dois meses, antes de iniciar a vacinação, e 242 em crianças de três a seis meses, e portanto, com esquema vacinal incompleto e 26 óbitos, todos de crianças com até seis meses). Em 2014 foram notificados 2.210 casos de coqueluche (1.395 em menores de 12 meses) e 46 óbitos (43 em crianças menores de dois meses e três entre três e seis meses de idade).

O aumento da incidência da coqueluche pode ser muito maior do que se pensa. Entre adolescentes e adultos, a doença manifesta-se de forma branda e inespecífica na maioria das vezes, com apenas tosse.<sup>(3,4)</sup> Muitos pacientes nessas faixas etária não procuram atendimento médico. Quando procuram, muitos já apresentavam sintomas há semanas, o que reduz as chances de isolar a *B. pertussis* da nasofaringe. Por isso, nessas faixas etárias, a coqueluche é pouco diagnosticada e subnotificada pela vigilância epidemiológica. Em muitas partes do mundo, médicos em geral consideram que a coqueluche é uma doença que ocorre apenas em lactentes e crianças e não suspeitam de coqueluche entre adolescentes e adultos, o que atrasa o diagnóstico, quando este é feito.<sup>(2)</sup> Esses grupos etários perpetuam a circulação da *B. pertussis* na comunidade e são fontes de infecção para crianças não vacinadas.

O grupo etário dos menores de um ano de idade é o principal acometido pela coqueluche. Nesse grupo, destacam-se os menores de seis meses.<sup>(5)</sup> Nessa idade, os lactentes ainda não receberam o esquema de vacinação completo e os níveis de anticorpos maternos que passaram pela via transplacentária não são suficientes para garantir a proteção contra a doença. Isso os torna susceptíveis à *B. pertussis*. Além disso, a ocorrência de complicações, a taxa de hospitalização e de letalidade por coqueluche entre crianças menores de seis meses são quatro vezes maiores que em adolescentes ou adultos. Por isso, a coqueluche ainda é um problema de saúde pública.<sup>(6)</sup>

A principal fonte de infecção para as crianças são os contatos domiciliares, principalmente os pais.<sup>(3,5,7)</sup> Um terço das crianças tem como fonte de infecção um contato casual na comunidade, fora do círculo de contatos domiciliares. O aumento da ocorrência de coqueluche entre adolescentes e adultos está diretamente associada ao aumento da doença entre os lactentes.

Em 2005, duas vacinas contendo toxoide tetânico, toxoide diftérico e componente *pertussis* acelular (dTpa) foram licenciadas nos Estados Unidos para uso em adolescentes e adultos. As vacinas disponíveis para proteção contra a coqueluche só eram aplicadas para os menores de sete anos de idade. A vacina Boostrix® (GSK) é recomendada para os maiores de dez anos, enquanto a Adacel® (Sanofi Pasteur) é recomendada dos 11 aos 64 anos. O lançamento dessas vacinas permitiu o desenvolvimento de estratégias de vacinação envolvendo adolescentes e adultos, profissionais de saúde, contatos domiciliares de recém-nascidos e gestantes.

A elevada taxa de incidência e a gravidade da coqueluche entre os lactentes, o reconhecimento de que os contatos domiciliares adultos são o principal reservatório de infecção para essas crianças e a disponibilidade de vacinas contra a coqueluche para pessoas maiores de sete anos, apontaram novas estratégias de saúde pública para o controle dessa doença.

Alguns países desenvolvidos como Austrália, Canadá, França, Alemanha e Estados Unidos já adotaram a estratégia de vacinação com uma dose de reforço contra coqueluche em adolescentes e adultos. Tal estratégia não resultou em melhor controle da doença, embora a cobertura vacinal nessa faixa etária (aproximadamente 65% nos Estados Unidos) ainda não seja a ideal.<sup>(8)</sup>

Uma estratégia proposta visando à redução da coqueluche especificamente entre lactentes é a vacinação dos familiares, profissionais de saúde e outros adultos em contato próximo com a criança.<sup>(2)</sup> Conhecida como *cocooning*, essa estratégia foi adotada por vários países, como Alemanha, França, Austrália, Costa Rica. Entretanto, ela tem efetividade limitada, uma vez que a criança não tem anticorpos contra coqueluche e exige a vacinação de vários adultos para a proteção de uma criança, o que torna a estratégia de difícil execução e alto custo.

Uma estratégia alternativa de vacinação contra a coqueluche é a vacinação das gestantes no terceiro trimestre, com o objetivo de induzir altos títulos de anticorpos contra na mãe e a transferência transplacentária dos anticorpos para o feto, resultando na proteção do recém-nascido nos primeiros meses de vida.<sup>(9)</sup>

### 3. ESTRATÉGIAS DE VACINAÇÃO

Atualmente, no Calendário de Vacinação do Programa Nacional de Imunizações (PNI), as vacinas combinadas que contêm o componente *pertussis* são a vacina Pentavalente (vacina difteria, tétano, *pertussis*, hepatite B e *Haemophilus influenzae b*), aplicada aos dois, quatro e seis meses de idade, e a vacina DTP aplicada aos 15 meses e aos quatro anos de idade (doses de reforço). Essas vacinas são contraindicadas para indivíduos a partir de sete anos de idade.

A vacina dTpa contendo toxoide tetânico, toxoide diftérico reduzido e componente *pertussis* acelular pode ser aplicada em pessoas acima dos dez anos de idade, possibilitando novas estratégias de vacinação de coqueluche.

Em 2014, considerando a situação epidemiológica da doença e a necessidade de proteger o binômio mãe-filho, a vacina dTpa foi incorporada ao Calendário de Vacinação pelo PNI, para a gestante e os profissionais de saúde (médico anestesista, ginecologista, neonatologista, obstetra, pediatra, enfermeiro e técnico de enfermagem) que atendam recém-nascidos nas maternidades e UTIs neonatais, reforçando as estratégias de controle já vigentes.

As concentrações de anticorpos anticoqueluche no soro de filhos de mães vacinadas no terceiro trimestre permanecem elevadas aos dois meses de idade, sendo de 3,8 a 42,5 vezes maiores do que as concentrações de filhos de mães não vacinadas, medidos no mesmo período.<sup>(8)</sup>

A vacinação de gestantes foi iniciada em setembro de 2012 no Reino Unido. A avaliação de dados do sistema de saúde britânico mostraram queda de 78% no número de casos confirmados de coqueluche em lactentes menores de três meses de idade. Também foi observada a diminuição de 68% nas hospitalizações por coqueluche nessa faixa etária. A efetividade estimada da vacina foi de 91% (IC 95%, 84 - 95%) quando analisados dados de menores de três meses de idade e 90% (IC 95%, 82 - 95%) quando analisados dados de menores de dois meses de idade.<sup>(10)</sup>

## 4. VACINAÇÃO DE GESTANTES

Antes de receberem a vacina de coqueluche, os lactentes dependem dos anticorpos maternos transferidos pela via transplacentária. Porém, as gestantes vacinadas apenas na infância geralmente têm baixas concentrações de anticorpos anti-*B. pertussis*, que são insuficientes para a proteção do lactente após o nascimento.

A aplicação de dTpa em gestantes estimulará a produção de anticorpos maternos contra coqueluche, que passarão pela placenta. A criança terá proteção direta dos anticorpos maternos durante os primeiros meses de vida e proteção indireta pela diminuição do risco de infecção da mãe com transmissão para a criança. É esperado que a vacinação de mulheres com dTpa durante a gestação ofereça proteção contra coqueluche aos recém-nascidos até que eles tenham idade suficiente para receber a vacinação rotineira.

A dTpa pode ser administrada em qualquer momento durante a gravidez, mas a vacinação mais próxima do parto, durante o terceiro trimestre, proporciona a maior concentração de anticorpos maternos para serem transferidos ao feto.

A vacina é indicada para as gestantes a partir da vigésima sétima semana a trigésima sexta semana de gestação, preferencialmente, podendo ser administrada até 20 dias antes da data provável do parto. Importante vacinar o mais precocemente possível dentro da indicação do período de gestação pelo risco de intercorrências, a exemplo, do parto prematuro.

A dTpa deve ser administrada a cada gestação considerando que os anticorpos têm curta duração, portanto, a vacinação durante uma gravidez não manterá alto nível de anticorpos protetores em gestações subsequentes. Esta vacina deverá ser registrada na caderneta de saúde da gestante e ou cartão do pré-natal ou cartão de vacinação do adulto.

A depender da situação vacinal encontrada, administrar uma dose da vacina dTpa para iniciar esquema vacinal, completar ou como dose de reforço. Este esquema deverá ser completado até 20 dias antes da data provável do parto com a dT.

## SITUAÇÕES, CONDUTAS E ORIENTAÇÕES PARA A VACINAÇÃO DA GESTANTE COM DTPa E DT 1

SITUAÇÕES	CONDUTAS	ORIENTAÇÕES TÉCNICAS
Gestantes NÃO vacinadas previamente.	Administrar as duas primeiras doses de dT e a última dose de dTpa, preferencialmente entre 27ª e 36ª semana de gestação.	Ao completar o esquema, a gestante terá recebido duas de dT e uma dose de dTpa.
Gestantes vacinadas com uma dose de dT.	Administrar uma dose de dT e uma dose de dTpa (entre 27ª e 36ª semana de gestação) com intervalo de 60 dias entre as doses, mínimo de 30 dias.	Ao completar o esquema, a gestante terá recebido duas de dT e uma dose de dTpa.
Gestantes na 27ª a 36ª semana de gestação, vacinada com duas doses de dT.	Administrar uma dose da dTpa.	Ao completar o esquema, a gestante terá recebido duas de dT e uma dose de dTpa.
Gestantes na 27ª a 36ª semana de gestação, vacinada com três doses de dT.	Administrar uma dose da dTpa.	Ao completar o esquema, a gestante terá recebido três de dT e uma dose de dTpa.
Gestantes na 27ª a 36ª semana de gestação, vacinada com três doses de dT e com dose de reforço há menos de cinco anos.	Administrar uma dose da dTpa.	Mesmo com esquema completo (três doses de dT) e ou reforço com dT, a gestante deverá receber uma dose de dTpa a cada gestação. Esta dose de dTpa deve ser considerada como reforço. Esta dose deverá ser administrada mesmo nos casos em que a gestante já tenha recebido anteriormente um reforço, em período inferior a cinco anos.
Gestantes na 27ª a 36ª semana de gestação, vacinada com três doses de dT e com dose de reforço há mais de cinco anos.	Administrar uma dose da dTpa.	
Gestantes na 27ª a 36ª semana de gestação, vacinada com pelo menos uma dose de dTpa na rede privada.	Se aplicou dTpa em gestação anterior, aplicar dTpa na gestação atual.	

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Informe Técnico Implantação da vacina adsorvida difteria, tétano e coqueluche (pertussis acelular) tipo adulto dTpa. Outubro 2014,24p.
2. Tan T, Trindade E, Skowronski D. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24(Suppl5):10-8.
3. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(Suppl5):S58-61.
4. Crowcroft NS, Pebody RG. Recent developments in pertussis. *Lancet*.2006;10:376(9526):1926-36.
5. Bisgard KM et. Infant pertussis: who was the source? *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(11):985-9.
6. Heininger U, Klich K, StehrK, Cherry JD. Clinical finding in *Bordetella pertussis* infections: results of a prospective multicenter surveillance study. *Pediatrics*.1997;100(6):E10.
7. Baptista PN, Magalhães VS, Rodrigues LC. The role of adults in household outbreaks of pertussis. *Int J Infect Dis* 2010;14(2):e1111-4.
8. Munoz FM et al. Safety and immunogenicity of tetanus, diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(17):1760-9.
9. Leuridan E et al. Effect of a pregnancy pertussis booster dose on maternal antibody titers in young infants. *Pediatr Infect Dis J*.2011;30(7):608-10.
10. Amirthalingam G et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet* 2014;384:1521-8.

# PROFILAXIA PARA O VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO (VSR)

RENATO DE ÁVILA KFOURI

- Vice-Presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm)
- Presidente do Departamento de Imunizações da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP)
- Membro do Comitê Técnico Assessor do Programa Nacional de Imunizações (PNI)

## INTRODUÇÃO

As infecções respiratórias agudas de vias aéreas são responsáveis, na pediatria, por um grande número de atendimentos, visitas a serviços de emergência e hospitalizações.<sup>(1)</sup> O vírus sincicial respiratório (VSR) é o principal agente causador dessas infecções nos primeiros dois anos de vida em diferentes partes do mundo, sendo responsável por elevada morbidade, especialmente em pacientes de risco para infecções graves.<sup>(1,2)</sup>

Cerca de 70% das crianças serão infectadas pelo VSR no primeiro ano de vida e virtualmente 100% delas apresentarão ao menos um episódio até completar dois anos. As reinfecções ocorrem durante toda a vida, porém os lactentes jovens constituem o grupo de maior risco para o desenvolvimento de formas graves da doença. A recorrência de sibilos e o diagnóstico de asma guardam estreita relação com as infecções pelo VSR na primeira infância.<sup>(2,3)</sup>

Enquanto não dispomos de vacinas contra o VSR, a utilização de um anticorpo monoclonal, palivizumabe, para a prevenção dessas infecções vem sendo recomendada por meio de diferentes esquemas em diversos países (imunização passiva).

Vários são os estudos para o desenvolvimento de uma vacina eficaz, e a abordagem por meio da vacinação da gestante parece sem promissora.

A prematuridade, a presença de doença pulmonar crônica e cardiopatia congênita constituem os principais grupos de risco para infecções graves por VSR e, certamente, são as crianças que mais se beneficiarão com a imunização passiva.

## EPIDEMIOLOGIA

O vírus sincicial respiratório (VSR) é um RNA vírus, não segmentado, que causa infecção aguda do trato respiratório em indivíduos de todas as idades. De altíssima prevalência, estima-se que praticamente todas as crianças serão infectadas ao menos uma vez pelo VSR, até o final do segundo ano de vida. Reinfecções ocorrerão durante toda a vida, entretanto o acometimento de vias aéreas inferiores predomina na primo-infecção.

É a principal causa de infecção respiratória aguda em lactentes, sendo responsável, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), por cerca de 60 milhões de infecções com 160.000 mortes anuais em todo o mundo.

No Brasil, embora não haja vigilância epidemiológica oficial para o VSR, estudos em diversas regiões do país e os dados de hospitalização por bronquiolite, a principal manifestação clínica da doença, nos indicam que a carga da doença entre nós assemelha-se aos relatos mundiais.<sup>(4)</sup>

A infecção precoce pelo VSR correlaciona-se com sibilância recorrente, muitas vezes persistente até a adolescência, levando a um impacto ainda maior, em longo prazo da infecção na infância.<sup>(3)</sup> Há um crescente aumento nas taxas de hospitalização por bronquiolite nas últimas décadas em todo o mundo, inclusive no Brasil.

## SAZONALIDADE

Apesar de ocorrer durante todo o ano, as infecções pelo VSR predominam em nosso país nos meses de março a setembro, em temporadas que costumam preceder a de influenza. Na região Norte do país, à semelhança do que ocorre com outros vírus respiratórios, a circulação normalmente se inicia mais precocemente entre janeiro e fevereiro, durante a estação chuvosa. A duração da estação costuma ser de 16 a 20 semanas e tende a ser mais bem definida nas regiões Sul e Sudeste.<sup>(4)</sup>

Um sistema de vigilância epidemiológica para VSR, com reconhecimento do período de início da estação do vírus nas diferentes regiões do país, colabora muito na implementação de programas de prevenção.

## TRANSMISSÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

A transmissão do VSR se dá de pessoa a pessoa principalmente por meio de contato e fômites. Surtos em instituições como creches, berçários e hospitais são frequentes. A lavagem de mãos é extremamente eficaz na redução da circulação do vírus.<sup>(5)</sup>

O diagnóstico pode ser feito por diferentes métodos laboratoriais, desde os mais simples como os testes rápidos até por biologia molecular (PCR).

Não há um tratamento específico dirigido contra o vírus, o que se busca é a manutenção da oxigenação, hidratação e nutrição, e o controle de distúrbios eletrolíticos. Os parâmetros normalmente utilizados para se indicar hospitalização são: idade, grau de insuficiência respiratória e hipóxia, patologias concomitantes e eventuais complicações.

## FATORES DE RISCO

Prematuridade: é o principal fator de risco para hospitalização pelo VSR. A imaturidade do sistema imunológico do prematuro com reduzida transferência de anticorpos maternos associadas ao reduzido calibre de vias aéreas são os principais fatores. Além dessas condições somam-se as frequentes infecções, anemia, uso de corticoides e ausência de aleitamento materno, o que incrementa ainda mais o risco. Vários estudos demonstram que o risco de hospitalização decresce com o aumento da idade gestacional.<sup>(6)</sup>

Cardiopatía congênita (CC): as cardiopatías congênitas, especialmente aquelas associadas à hipertensão pulmonar, se relacionam com quadros mais graves de infecções pelo VSR, com risco aumentado de hospitalização e admissão em terapia intensiva. A hiperreatividade vascular pulmonar e a hipertensão pulmonar são responsáveis pela maior gravidade do quadro, com taxas de hospitalização até três vezes maior que a da população sem doença de base, com internação em terapia intensiva duas a cinco vezes mais frequente, requerendo três vezes mais ventilação mecânica e maior tempo de hospitalização, além de uma maior taxa de letalidade (3,4%) quando comparada à população em geral (0,5%).<sup>(6)</sup>

Doença pulmonar crônica da prematuridade (DPC): a DPC da prematuridade é uma condição na qual uma injúria pulmonar se estabelece num pulmão imaturo e leva à necessidade de suplementação de oxigênio e outras terapias medicamentosas. Muitos estudos demonstram uma maior susceptibilidade desses bebês em desenvolver infecções graves pelo VSR.<sup>(6)</sup>

Adicionalmente a este maior risco de hospitalização, crianças portadoras de DPC necessitam mais de ventilação mecânica, permanecem mais tempo hospitalizadas (11 *versus* 4 dias) e são admitidos mais frequentemente em terapia intensiva (4 *versus* 0,2) quando acometidas por infecções pelo VSR, comparadas com crianças previamente saudáveis, respectivamente. A infecção pelo VSR é a principal causa de hospitalização em bebês com DPC.<sup>(7)</sup>

## PROFILAXIA COM PALIVIZUMABE

A prevenção de infecções respiratórias virais e/ou bacterianas no pré-termo de muito baixo peso ao nascimento (idade gestacional inferior a 32 semanas e peso de nascimento menor de 1.500 gramas) é de grande importância, pois neles há incompleta alveolarização pulmonar e vias aéreas de menor calibre. Outras populações também de risco são os portadores de doença pulmonar crônica da prematuridade e cardiopatias congênitas com repercussão hemodinâmica.

O risco de hospitalização secundária à infecção pelo VSR entre lactentes jovens de alto risco, sem a devida profilaxia, fica em torno de 15%. Essas internações costumam ser mais prolongadas e com maior tempo em terapia intensiva quando se compara com bebês sem fatores de risco.

O palivizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado direcionado contra a glicoproteína de fusão (proteína F) de superfície do VSR. Age por meio da neutralização e inibição da fusão do VSR ao epitélio respiratório, reduzindo a incorporação do material genético viral ao hospedeiro e, conseqüentemente, a gravidade da infecção. É considerada uma imunização passiva.<sup>(8)</sup>

Foi inicialmente licenciado nos Estados Unidos, e hoje é largamente utilizado em todo o mundo. No Brasil, encontra-se disponível no mercado privado desde 1999 e no sistema público seu uso está padronizado pelo Ministério da Saúde (MS) desde 2013.

O estudo de licenciamento do produto *Impact RSV study* demonstrou a segurança e a eficácia do palivizumabe na prevenção da hospitalização por VSR por meio de um elegante ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo que incluiu 1.502 prematuros, que receberam, na ocasião, palivizumabe na dose de 15 mg/kg ou placebo a cada 30 dias num total de cinco doses. Foi demonstrada redução significativa na taxa de admissão e de permanência hospitalar, menos dias com necessidade de oxigenioterapia e menor escore de gravidade clínica durante a internação no grupo tratado.

Estudos pós-licenciamento demonstram redução nas taxas de hospitalização em até 78% nos últimos anos. Taxas semelhantes de efetividade vêm sendo observadas no Canadá e em diferentes países europeus. No entanto, o uso de profilaxia com palivizumabe em grupos não selecionados resulta em aumento significativo nos custos, pouca redução de gastos com menor taxa de hospitalização e nenhuma redução nas taxas de mortalidade.

A Sociedade Brasileira de Pediatria, por intermédio dos Departamentos de Infectologia, Pneumologia e Neonatologia, em 2011 publicou uma diretriz para o manejo adequado das infecções pelo VSR<sup>9</sup>, e a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBlm)<sup>10</sup>, em seu calendário de imunização do prematuro, também reforça as mesmas indicações profiláticas. Essas recomendações tiveram como base níveis de evidências, com objetivo primário da imunoprofilaxia, a redução das hospitalizações por VSR em grupos selecionados de maior risco.

A diretriz ressalta também a importância de medidas gerais de controle para infecções virais, como lavagem de mãos, incentivo ao aleitamento materno, não exposição da criança à fumaça de tabaco e frequência tardia a creche e berçários. As condutas em surtos hospitalares são também discutidas na normatização.

No Brasil o MS disponibiliza gratuitamente o palivizumabe, para prematuros abaixo de 29 semanas de idade gestacional, cardiopatas e portadores de doença pulmonar crônica da prematuridade conforme a sazonalidade da região, inclusive para aqueles recém-nascidos hospitalizados.

## ORIENTAÇÕES E RECOMENDAÇÕES PARA A PROFILAXIA DO VSR

Palivizumabe: 15 mg/kg intramuscular, doses mensais consecutivas.

### PREMATURIDADE

- Pretermo com IG < 28 semanas e 6 dias, sem DPC, estando com menos de 12 meses de idade no início do período de sazonalidade do VRS (AI);
- Pretermo entre 29 semanas a 31 semanas e 6 dias, sem DPC, estando com menos de seis meses de idade no início da sazonalidade (AI).

### DOENÇA PULMONAR

< 2 anos com DPC, que necessitam tratamento\* nos seis meses anteriores ao início do período de sazonalidade (AI);

\*: oxigênio inalatório, diuréticos, broncodilatador, corticosteroide inalatório.

### DOENÇA CARDÍACA

- Em crianças < 2 anos com cardiopatia crônica (AI) que:\*
- necessite de tratamento da IC, ou
- tenha HP moderada-grave\* ou
- com doença cardíaca cianótica

## OUTRAS SITUAÇÕES

Atualmente vem se discutindo o uso da profilaxia com palivizumabe em outros grupos como os prematuros tardios (nascidos entre 32 e 35 semanas de gestação) portadores de fibrose cística, transplantados de órgãos sólidos, doenças neuromusculares, anomalias congênitas de vias aéreas e Síndrome de *Down*, porém mais estudos são necessários para a confirmação do benefício.

## ESPECIFICAÇÕES DO PRODUTO

Palivizumabe é medicamento registrado na ANVISA sob o número de registro 105530231. As apresentações disponíveis são frascos-ampola com 50 ou 100 mg em pó liofilizado mais solução diluente (1 ml). A dose recomendada é de 15 mg/kg, uso intramuscular em face lateral de coxa. A aplicação deve ser mensal durante a estação de risco para infecção por VSR. A primeira dose deve ser administrada antes do início da estação.

## IMPORTANTE

- Manter calendário vacinal da criança atualizado;
- O anticorpo monoclonal não interfere na rotina da imunização infantil;
- Crianças hospitalizadas durante a estação sazonal do VSR que preencham critérios para profilaxia devem receber a 1ª dose de 48 a 72 horas antes da alta;
- Mesmo que a criança contraia o VSR durante o curso da profilaxia, esta deve ser mantida;
- Crianças que tenham iniciado esquema com palivizumabe e que estejam hospitalizadas devido a qualquer causa, não necessariamente infecção viral, devem seguir recebendo doses conforme previamente agendado, durante a internação;
- Entre as crianças hospitalizadas, a melhor maneira de prevenir infecção por VSR é por meio das práticas de controle de infecção (higiene das mãos);
- Pacientes cujo nascimento ocorra no ano anterior à próxima estação do VRS devem receber profilaxia no próximo ano conforme indicações.

## REFERÊNCIAS

1. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011; 337:1264-75.
2. Langley GF, Anderson LJ. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections among infants and young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30:510-7.
3. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999; 354:541-45.
4. Zachariah P, Shah S, Gao D. Predictors of the duration of the respiratory syncytial virus season. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28:772-76.
5. Forbes M. Strategies for preventing respiratory syncytial virus. *Am J Health-Syst Pharm*. 2008 Dec 1;65 suppl 8:S13-19.
6. Liese JG, Grill E, Fischer B, et al. Incidence and risk factors of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr*. 2003; 162:230-36.
7. Kfoury RA, Wagner NH. Infecção pelo vírus sincicial respiratório. In Neto VA. *Imunizações: atualizações, orientações e sugestões*. 1 ed. Segmentofarma; 2011.p.393-403.
8. RSV Policy Statement - Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics* 2014; 134(2):415-20.
9. Diretrizes para o manejo das infecções causadas pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR). Sociedade Brasileira de Pediatria. Disponível no site <http://www.sbp.com.br>. Acessado em 30 de abril de 2016.
10. Calendário de Imunização do Prematuro 2015/2016 da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm). Disponível no site <http://www.sbim.org.br>. Acessado em 30 de junho de 2016.

# FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

**PRESIDÊNCIA** - Av. Brigadeiro Luiz Antonio, 3421- sala 903 - Jardim Paulista  
São Paulo-SP | 01401-001  
Tel: (11) 5573.4919 / Fax: (11) 5082.1473

**SECRETARIA EXECUTIVA** - Av. das Américas, 8445 - Sala 711 - Barra da Tijuca  
Rio de Janeiro - RJ | 22793-081  
Tel: (21) 2487.6336 / Fax: (21) 2429.5133

## **JORNALISTA RESPONSÁVEL:**

Lucia Fernandes  
DRT nº 1263/ DF  
Luan Comunicação | SCN Quadra 2 Bloco D Torre A Sala 626  
Brasília - DF | 70712-904  
Tel: (61) 3327.6827

## **DIREÇÃO DE ARTE E DIAGRAMAÇÃO:**

Connexomm Comunicação | Rua Arabé, 106 - Vila Mariana  
São Paulo - SP | 04042-070  
Tel: (11) 5071.7713

## **PERIODICIDADE**

Irregular

## **EDITORES**

César Eduardo Fernandes (SP)  
Marcos Felipe Silva de Sá (SP)

## **AUTORES CONVIDADOS**

Artur Timerman (SP)	Marcelo Burlá (RJ)
Eduardo Gomensoro (RJ)	Mário Guimarães Pessoa (SP)
Eliana Martorano Amaral (SP)	Newton Eduardo Busso (SP)
Geraldo Duarte (SP)	Patrícia Pereira dos Santos Melli (SP)
Helaine M. Besteti P. Mayer Milanez (SP)	Renato de Ávila Kfourri (SP)
Helena Keico Sato (SP)	Rosiane Mattar (SP)
Joelma Queiroz Andrade (SP)	Rossana Pulcineli V. Francisco (SP)
Júlio César Teixeira (SP)	Tábata R. Zumpano Dias (SP)

Trabalhar com a prevenção é hoje um dos principais objetivos da medicina e da saúde pública. A Ginecologia e a Obstetria sempre esteve presente em ações preventivas como nos programas de assistência pré-natal, consultas de acompanhamento e programas de rastreamento. Esta cultura sempre fez parte da rotina desta especialidade, fato que representa um grande alinhamento com a vacinação.

Desta forma, a parceria GSK – FEBRASGO se configurou de extrema importância no ano de 2016 no cenário da imunoprevenção da mulher e da educação médica continuada dos profissionais de Ginecologia e Obstetria. A FEBRASGO, fundada em 30 de outubro de 1959, com ampla atuação no território brasileiro com um número aproximado de 20.000 médicos associados, sendo a mesma, uma das maiores entidades de ginecologia e obstetria do Brasil, configura-se uma sociedade médica importante, assim como seus membros. A GSK, alinhada aos seus valores de foco no paciente, transparência, respeito às pessoas e integridade, entendeu a importância de apoiar o Guia Prático: Infecções no Ciclo Grávido-Puerperal.

Tornar a imunização contra doenças infecciosas acessível a todas as mulheres envolve significativa responsabilidade ética para todos os membros do sistema de saúde, especialmente, para o Ginecologista e Obstetra, que ocupa posição de destaque nessa importante cadeia assistencial.<sup>(1)</sup>

Segundo o código de ética médica, em seu artigo 14, o médico deve empenhar-se para melhorar as condições de saúde e os padrões dos serviços médicos e assumir sua parcela de responsabilidade em relação à saúde pública, à educação sanitária e à legislação referente à saúde. Portanto, é responsabilidade médica oferecer orientação clara sobre os riscos e benefícios da imunização disponível no mercado.<sup>(1)</sup>

A vacinação é a intervenção médica mais efetiva já introduzida. Apenas a água potável se equipara à vacinação na sua capacidade de salvar vidas. As vacinas previnem uma estimativa de 3 milhões de mortes a cada ano, e serão responsáveis por gerar 150 bilhões de dólares em benefícios aos países de baixa e média renda nos próximos 10 anos.<sup>(2-4)</sup>

Ainda precisamos evoluir no âmbito da vacinação da mulher no Brasil. Contudo, já observamos resultados dos esforços realizados com a eliminação da Rubéola e da Rubéola Congênita, anunciada pela Organização Panamericana de Saúde (OPAS). Para manter essa eliminação, a OPAS e a OMS recomendam que todos os países da América reforcem a vigilância e mantenham a população imunizada.<sup>(5)</sup>

A GSK é uma das líderes mundiais na criação de soluções terapêuticas que ajudam a melhorar a qualidade de vida das pessoas, atuando no desenvolvimento de produtos inovadores nas áreas de medicamentos com prescrição médica, vacinas e de cuidados com a saúde. Em 2013, distribuímos mais de 860 milhões de doses de vacinas para 170 países, fazendo do nosso negócio de vacinas um dos maiores do mundo.<sup>(6)</sup>

Temos uma missão inspiradora: a de criar soluções terapêuticas que permitam às pessoas fazer mais, sentir-se melhor e viver mais.<sup>(7)</sup>

Otávio Cintra, MD, PhD.

Clinical R&D and Medical Affairs Director.

GSK Brasil.

#### REFERÊNCIAS:

1. NEVES, NA. (Ed.). Vacinação da mulher: manual de orientação. São Paulo: FEBRASGO, 2013. 103 p. Disponível em: <<http://www.redesindical.com.br/abenfo/arqs/manuais/201.pdf>>. Acesso em: 8 set. 2016.
2. WHO, UNICEF, World Bank. State of the world's vaccines and immunization, 3. ed. Geneva, World Health Organization, 2009.
3. EHRETH, J. The value of vaccination: a global perspective. *Vaccine*, 21: 4105-4117, 2003.
4. OZAWA, S. Evidence That Matters: Sharing the Value of Vaccines at the GAVI Partners' Forum. *JHSPH*. Disponível em: <<http://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/IVACBlog/date/2012/12>>. Acesso em: 8 set. 2016.
5. Pan American Health Organization. Elimination of rubella and congenital rubella syndrome in the Americas. Disponível em: <[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=10801%3Aelimination-of-rubella-and-congenital-rubella-syndrome-in-the-americas&catid=6648%3Amedia-center-fact-sheets&Itemid=40721&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10801%3Aelimination-of-rubella-and-congenital-rubella-syndrome-in-the-americas&catid=6648%3Amedia-center-fact-sheets&Itemid=40721&lang=en)>. Acesso em: 8 set. 2016.
6. GLAXOSMITHKLINE. O que fazemos. Disponível em: <<http://br.gsk.com/pt-br/sobre-n%C3%B3s/o-que-fazemos/>>. Acesso em: 8 set. 2016.
7. GLAXOSMITHKLINE. Nossa missão e estratégia. Disponível em: <<http://br.gsk.com/pt-br/sobre-n%C3%B3s/nossa-miss%C3%A3o-e-estrat%C3%A9gia/>>. Acesso em: 8 set. 2016.

Informação destinada exclusivamente a profissionais de saúde prescritores e dispensadores. Mais informações à disposição sob solicitação ao Departamento de Informações Médicas (DDG 0800 701 22 33 ou [medinfo@gsk.com](mailto:medinfo@gsk.com)).

BR/VAC/0278/16 SETEMBRO/2016



[www.gsk.com.br](http://www.gsk.com.br)  
Estrada dos Bandeirantes, 8.464 • Jacarepaguá  
Rio de Janeiro • RJ • CEP 22783-110  
CNPJ 33247743/0001-10

# ESTEJA SEMPRE ATUALIZADO

## Portal Médico GSK

- Educação médica continuada
- Transmissão de eventos online
- Podcasts
- Portfólio de produtos

<https://www.gskmedicos.com.br>



fazer mais  
sentir-se melhor  
viver mais

[www.gsk.com.br](http://www.gsk.com.br)  
Estrada dos Bandeirantes, 8.464 • Jacarepaguá  
Rio de Janeiro • RJ • CEP 22783-110  
CNPJ 33247743/0001-10

Informação destinada exclusivamente a profissionais de saúde prescritores e dispensadores. Mais informações à disposição sob solicitação ao Departamento de Informações Médicas (DDG 0800 701 22 33 ou [medinfo@gsk.com](mailto:medinfo@gsk.com)).

BR/VAC/0278/16a    SETEMBRO/2016



FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES  
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

PATROCINADORES



fazer mais  
sentir-se melhor  
viver mais

**Libbs**  
Porque se trata da vida

**EXPOSIS**  
Repelentes de Alta Eficácia

 **connexomm**