



# Protocolos de Diagnóstico e Terapêutica em Infecçiology Perinatal

**SECÇÃO DE NEONATOLOGIA**  
da Sociedade Portuguesa de Pediatria

Porto 2007

## **FICHA TÉCNICA**

*Título:* Protocolos de Diagnóstico e Terapêutica em Infecçologia Perinatal

*Autoria:* Secção de Neonatologia da SPP

*Data da Edição:* Março de 2007

*Impressão:* Mabilgráfica

*ISBN:* 978-972-99417-1-9

*Depósito legal:*

*Tiragem:* 1000 exemplares

*Editor:* Angelini Farmacêutica



**ANGELINI**









### **Autores**

Ana Horta

Ana Leça

Ana Margarida Alexandrino

Helena Ângelo

João Carapau

Laura Marques

Luís Varandas

Maria Augusta Areias

Maria João Carinhas

Maria Teresa Neto

Olga Vasconcelos

Teresa Ventura

### **Revisores**

Beatriz Guedes

Maria João Brito

Maria Teresa Neto

Hercília Guimarães

Maria das Neves Tavares

**Coordenação:** Maria Teresa Neto

**Apoio:**

  
ANGELINI



  
  

## • ABREVIATURAS

  
  


- ACIU - Atraso de Crescimento Intra Uterino
- ART – Anti retrovirais
- CDC – Centre for Disease Control
- CMV – Vírus Citomegálico Humano
- DGS – Direcção Geral da Saúde
- DNA – Ácido DesoxiRibonucleico
- DPN – Diagnóstico Pré-Natal
- ECO TF – Ecografia Transfontanelar
- EV – Ebstein Barr
- FTA- ABS – Fluorescent Treponemal Antibody Absorbed
- GAMA GT – gama GlutamilTransferase
- HA - Hepatite A
- HB – Hepatite B
- HC – Hepatite C
- HSV – Vírus Herpes simplex
- IVG – Interrupção voluntária da gravidez
- LA – Líquido amniótico
- LCR – Líquido cefalorraquidiano
- LDH – Lactato Desidrogenase
- PCR – Polimerase Chain Reaction
- PEATC – Potenciais Evocados Auditivos do Tronco Cerebral
- RN – Recém-Nascido
- SNC – Sistema Nervoso Central
- TAC CE – Tomografia Axial Computorizada crânio-encefálica
- TAG – Antitoxina do tétano
- TB - Tuberculose
- TIG – Imunoglobulina antitetânica
- TORCHS – Toxoplasmose, Outros, Rubéola, Vírus Citomegálico Humano, Herpes, Sífilis
- TPHA – Treponema pallidum haemagglutination assay
- VDRL – Venereal Disease Research Laboratory
- VEB – Vírus Epstein Barr
- VHC – Vírus da Hepatite B
- VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana
- 
-

## ÍNDICE

|  | Página |
|--|--------|
| Introdução   | 9      |
| Enterovírus não polio – Coxsackie e ECHO                       | 13     |
| Epstein Barr   | 15     |
| Hepatites A, B e C   | 17     |
| Herpes simplex   | 21     |
| Neisseria gonorrhoeae  | 25     |
| Rubéola  | 27     |
| Sífilis  | 29     |
| Tétano   | 35     |
| Toxoplasmose   | 37     |
| Tuberculose congénita  | 51     |
| Varicela-zoster  | 57     |
| Vírus Citomegálico Humano (CMV)                                | 63     |
| Vírus de Imunodeficiência humana - VIH                         | 73     |
| A grávida e o RN viajantes                                     | 81     |
| Vacinas no RN pré-termo  | 85     |
| Situações que necessitam isolamento na URN e atitudes práticas | 87     |
| Precauções baseadas na transmissão e tipos de isolamento       | 89     |
| Doenças infecciosas do RN, risco de contágio e medidas a tomar | 93     |
| Protecção do pessoal de saúde                                  | 97     |
| Bibliografia   | 99     |





## INTRODUÇÃO

Mais de 14 anos passaram sobre as primeiras directivas da Secção de Neonatologia da SPP sobre este tema. Neste período houve alguma evolução no capítulo da infeccologia materna/fetal/neonatal. Não se identificaram novas infecções - ao contrário do que aconteceu noutros grupos etários a preocupação com as infecções antigas não foi substituída pela preocupação com as infecções emergentes que (ainda) não atingiram o RN - mas houve avanços no diagnóstico de muitas delas. As técnicas de engenharia genética, a replicação de partículas de DNA dos agentes infecciosos trouxeram um novo fôlego que esperamos ainda se aperfeiçoe. Houve também alguns avanços terapêuticos. Nota-se uma maior clareza nas atitudes a tomar, uma ausência de medo de avançar com diagnósticos, terapêuticas mais agressivas uma vez atingida uma certeza. Contudo, o saco do desconhecido continua enorme, admitindo-se muitas vezes que a patologia é infecciosa mas continuando a escapar-nos o agente etiológico.

As infecções mais afectadas pelas mudanças atrás referidas são o VIH e a toxoplasmose. A primeira porque, se no passado era necessário/obrigatório o consentimento informado para o pedido de serologia, actualmente pode ser considerado má prática médica não rastrear uma grávida. Quanto à segunda, os autores franceses defendem uma terapêutica muito mais agressiva e, supostamente, mais eficaz uma vez confirmado o diagnóstico de infecção fetal.

Clarificou-se também que os benefícios do aleitamento materno se sobrepõem ao risco infeccioso em muitas doenças que no passado o proibiam.

Algumas das infecções foram promovidas, também em Portugal, a um primeiro lugar, à semelhança do que aconteceu noutros países da Europa e do mundo. Refiro-me ao *Streptococcus* do grupo B, primeiro agente na infecção de origem materna. Também nesta situação, com o evoluir das directivas nacionais e internacionais pouco faltará para ser considerado má prática médica o não rastreio da grávida.

Pelo meio surgiu a obrigatoriedade de comunicar algumas das doenças de transmissão vertical, nomeadamente a sífilis congénita. Foi por isso possível conhecer o número de RN com sífilis, um conhecimento que poderá ter contribuído para que, em plena viragem de século, numa época em que nos consideramos muito à frente dos antepassados que descobriram a penicilina e no-la delegaram para utilização, tenhamos tido vergonha na cara e nos tenhamos empenhado um pouco mais em a diagnosticar e tratar. Na realidade, o número de RN com sífilis congénita tem vindo a diminuir todos os anos. A outra infecção





• cuja declaração se tornou recentemente obrigatória foi a do VIH que, finalmente, passou a ter o estatuto de infecção reconhecida em vez de escondida.

• Assistimos ainda à evolução do diagnóstico pré-natal e, hoje, há diagnósticos que não nos deixam indiferentes. Placenta espessa, oligoâmnios, peritonite, ansa intestinal espessada, calcificações hepáticas, miocardite e todas as anomalias do SNC nomeadamente ventriculomegália, hidrocefalia, agenésia do corpo caloso, ventriculite, calcificações, quistos subependimários e da área germinal, necrose dos gânglios da base, imagem em candelabro, hipercogenicidade, esquizencefalia ou outros defeitos da migração, necrose da matriz germinal, são para nós indicativo de eventual infecção intra uterina, qualquer que ela seja e impõe-nos a obrigatoriedade do esclarecimento etiológico.

Apesar do bom par de anos que passou sobre a introdução do volume anterior continuamos contudo a pensar do mesmo modo e a sentir as mesmas falhas. Algumas delas têm origem em nós próprios, médicos, que não conseguimos programar estudos epidemiológicos nacionais que respondam às nossas dúvidas. Pareceria mais fácil ao médico programar e dar continuidade a estudos dessa envergadura do que às instituições públicas cuja composição, na maioria das situações, varia com os governos. Contudo, recentemente, os resultados do 2º inquérito serológico nacional – uma obra preciosa da responsabilidade da DGS - acrescentou conhecimento sobre a prevalência de anticorpos em muitas das doenças que aqui nos interessam – rubéola, varicela, hepatites, vírus citomegálico humano (CMV). Continuamos contudo a desconhecer a prevalência da seropositividade e de seroconversão para a toxoplasmose durante a gravidez e continuamos a rastrear com base em dados de outros países. Continuamos pontualmente a rastrear para CMV durante a gravidez, criando uma panóplia de problemas sem resolução, quando o rastreio pré concepcional nos dá uma informação útil sem que esses problema se levantem - uma medida em boa hora preconizada pela DGS que incluiu recentemente o rastreio para o CMV nos cuidados pré concepcionais. Somos um país pequeno, supostamente seria fácil programar estudos multicêntricos mas, uma vez mais se prova que, mais do que a dimensão do país, o que conta é a uniformidade de objectivos e a consonância na sua realização.

• No presente volume foi nosso propósito incluir informação sistematizada sobre o diagnóstico e terapêutica de muitas das infecções que podem atingir o feto através da mãe mas também informação respeitante à protecção do pessoal de saúde, vacinas no pré-termo ou no RN admitido em cuidados intensivos e, ainda, informação que pode ser útil nos tempos modernos em que o RN ou a grávida tanta mobilidade têm – um pouco da medicina do viajante - que pode responder a muitas dúvidas se, por razões imperiosas, um ou outro tiverem que viajar.

O volume foi organizado por ordem alfabética do nome das doenças ou agentes e pretende ser um guia prático de utilização corrente. Sabemos que não vai responder a muitas das dúvidas que surgem no dia a dia uma vez que cada doente é um caso.

Contudo, esperamos que o trabalho dos que connosco colaboraram seja proveitoso para todos.

Maria Teresa Neto





## ENTEROVÍRUS NÃO POLIO COXSACKIE e ECHO

Admite-se que a infecção congénita pelos vírus Coxsackie e ECHO seja rara. Contudo, quando ocorre, pode causar lesões graves ou mesmo a morte *in útero*. A infecção pode ser adquirida periparto por transmissão materno fetal, mais a forma mais comum será a neonatal adquirida na comunidade. A transmissão é fecal-oral (o vírus é eliminado pelas fezes durante várias semanas após início da infecção) e por via respiratória (a eliminação dura apenas uma semana ou menos).

Na população em geral, em climas temperados, a infecção ocorre no Verão e no Outono. A apresentação clínica no RN pode ser variada com febre, sinais clínicos de sépsis, rash cutâneo/exantema, vômitos e diarreia, convulsões, meningite, meningoencefalite, hepatite, pneumonia, afecção das suprarrenais. A miocardite surge mais frequentemente relacionada com o vírus ECHO.

O diagnóstico faz-se por

- ◆ Cultura viral: nariz, orofaringe, fezes, sangue, urina, LCR (transporte em meio de cultura próprio) (Instituto Ricardo Jorge).
- ◆ Identificação de DNA por PCR: sangue, LCR, urina, fezes (transporte em tubo de ensaio irradiado). (Instituto Ricardo Jorge).
- ◆ NÃO É ADEQUADO PEDIR SEROLOGIA uma vez que há muito serotipos.

Não existe terapêutica específica. Deve ser feita terapêutica de suporte de acordo com as manifestações clínicas e pedidos exames para avaliar a repercussão sobre órgãos e sistemas.

Deve ser feito estudo evolutivo para avaliar e tentar minorar as consequências da infecção.





## VÍRUS EPSTEIN BARR

O ser humano é a única fonte de contágio para o vírus Epstein Barr (VEB) que se transmite por contacto íntimo. Na idade adulta a infecção assemelha-se a uma síndrome gripal com febre, amigdalite, faringite exsudativa, hepatoesplenomegália, linfadenopatia e *rash* cutâneo acompanhados de linfocitose. A infecção durante a gravidez é rara porque o contacto com o vírus é muito precoce na vida. Mais de 95% das mulheres em idade fértil já teve a infecção primária.

Em qualquer grupo etário a infecção primária é seguida de um estado de portador permanente. A infecção aguda é acompanhada precocemente pela produção de anticorpos contra o antigénio capsular (IgM e IgG anti VCA). Muitos indivíduos também produzem anticorpos contra os antigénios precoces (Ab EA). Ambos os anticorpos identificam infecção recente. O anticorpo contra o antigénio nuclear (EBNA) indica infecção no passado e exclui infecção primária e aguda. A comparação entre soro de doença aguda e de convalescente não tem valor diagnóstico porque a IgG anti VCA é positiva muito precocemente – 3 a 4 semanas após a infecção primária.

O Monospot detecta anticorpos heterófilos desenvolvidos por muitos doentes. São anticorpos da classe IgM que não se ligam às proteínas do VEB. Atingem o pico cerca de 2 a 5 semanas após o início da infecção e podem persistir por um período de 3 e 12 meses.

Ainda não está bem estabelecido se o vírus Epstein Barr causa doença no feto e RN. Eventualmente a infecção congénita tem manifestações clínicas semelhantes à infecção por CMV - hepatite, lesão do SNC.

O vírus não pode ser isolado directamente de culturas celulares.

Para o diagnóstico de infecção congénita deve pedir-se serologia no sangue da mãe e do filho. A identificação do DNA viral por PCR no sangue ou LCR é rápida e faz o diagnóstico de infecção no RN.

Deve ser realizado estudo da função hepática e avaliação da repercussão da infecção sobre o SNC ou outros órgãos ou sistemas de acordo com a forma de apresentação da infecção no RN.





## HEPATITES A, B e C

### Hepatite A

A via de transmissão do vírus da hepatite A é predominantemente fecal-oral. A transmissão perinatal é rara. Alguns autores advogam a administração de IgG inespecífica (0,02mL/kg) por via IM aos RN de mãe com o diagnóstico de hepatite A cujos sintomas tenham tido início entre 2 semanas antes e 1 semana depois do parto, mas não há estudos sobre a utilidade desta política.

A puérpera doente deve ser informada sobre a via de transmissão da infecção e ter em especial atenção a uma estrita higiene das mãos. O aleitamento materno é permitido.

### Hepatite B

Desde o rastreio universal da grávida e da vacinação universal do RN, os problemas que este vírus nos levantava ficaram extremamente reduzidos. Na realidade, todos os RN são vacinados ao nascer (0,5mL por via IM) e ficam de imediato protegidos. Os filhos de mãe AgHBs positiva devem, além da vacina, receber imunoglobulina específica na dose de 5µg – 0,5mL por via IM noutra local anatómico.

Os RN pré-termo com peso inferior a 2000g podem não responder bem à vacina pelo que devem ser vacinados apenas quando atingirem 1 mês de idade. Se um RN pré-termo for filho de uma mãe AgHBs positiva deve receber IgG específica e ser vacinado nas primeiras 12h de vida. Esta dose de vacina não é contabilizada e, ao mês de idade, a criança inicia o esquema vacinal das três doses (no total fará 4 doses).

A administração de diferentes vacinas da hepatite B, embora com estimulação antigénica diferente, não interfere com a imunidade e não levanta qualquer problema.

Se a mãe for AgHBe+ e ADN VHB+ existe grande probabilidade da vacina ser ineficaz pelo que devem ser pedidos marcadores da HB 1 mês após as 3 doses.

É permitido o aleitamento materno aos filhos de mãe AgHBs positiva, desde que recebam a vacina e a imunoglobulina.



## Imunoprofilaxia Hep. B

| Serologia materna  | RN < 2000g   | RN > 2000g   |
|--------------------|--|--|
| AgHBs negativo     | - 1ª dose aos 30 dias de vida ou à data de alta se esta ocorrer antes.<br><br>- 3 doses (1-2, 2-4 e 6-18 M)  | - 1ª dose ao nascimento.<br><br>- 3 doses (0-2, 1-4 e 6-18 M).   |
| AgHBs desconhecido | - Vacina HB até às 12h de vida.<br><br>- IgHB se as serol. maternas forem desconhecidas até às 12h de vida do RN.  | - Vacina HB até às 12 h de vida.<br><br>- Aguardar até 7 dias pelas serol. maternas, se mãe AgHBs + administrar IgHB.  |
| AgHBs positivo     | - Vac. HB e IgHB até às 12h.<br><br>- 4 doses (0, 1,2-3 e 6-7 M).<br><br>- Avaliar Ac. Anti-HBs e AgHBs aos 9-15 M, se neg. reimmunizar (mais 3 doses, com 2 M de intervalo) e reavaliar serologias. | - Vac. HB e IgHB até às 12h.<br><br>- 3 doses (0, 1 e 6 M).<br><br>- Avaliar Ac. Anti-HBs e AgHBs aos 9-15 M, se neg. reimmunizar (mais 3 doses, com 2 M de intervalo) e reavaliar serologias. |

## Hepatite C

A transmissão mãe-filho do vírus da hepatite C (VHC) é rara. A presença de anticorpos (Ac) anti-VHC na grávida ocorre em 0 a 4%, variando a sua prevalência com a região geográfica (Europa e EUA 1-2%, Japão 4%). Esses Ac, passivos, podem ser detectados na maioria dos recém-nascidos e persistir até aos 18 meses de vida sem que isso signifique infecção. A confirmação da presença de infecção faz-se pela pesquisa do ARN do VHC. A evolução da infecção faz-se, geralmente, no sentido da cronicidade (50-80%).

- O rastreio universal da grávida (Ac anti-VHC) não está preconizado, devendo, no entanto, ser realizado nas grávidas de risco: mulheres transfundidas com sangue ou derivados antes do rastreio universal dos dadores, toxicodependentes com drogas injectáveis em alguma altura da vida ou companheiras de toxicodependentes, mulheres com serologia positiva para o HIV e hemodialisadas.

A transmissão perinatal da infecção só ocorre em grávidas ARN positivas no momento do parto. O risco de transmissão é maior nas grávidas VIH positivas.

O RN de mãe com Ac anti-VHC + deve ser considerado infectado, pelo que se sugere não aplicar eléctrodos para a determinação do pH fetal. Imediatamente após o nascimento deve ser dado banho ao RN. Este deve ser manipulado com luvas durante os cuidados de higiene, nas colheitas de sangue e na administração da vacina da hepatite B. Se a mãe não tem serologias recentes e consoante o contexto clínico, deve ser pedida serologia da sífilis, os marcadores de hepatite B e VIH na admissão da sala de partos.

Os filhos de mãe VHC positivas devem ser dirigidos para uma consulta de referência de hepatologia ou gastroenterologia onde devem ser seguidos desde os 3 meses de modo a serem estudados em relação à HC; cerca de 5% destas crianças podem vir a adquirir a infecção. A pesquisa de anticorpos anti VHC só deve ser feita depois dos 18 meses de vida uma vez que até essa idade os anticorpos encontrados podem ter sido adquiridos passivamente da mãe.

O aleitamento materno é permitido.





## HERPES SIMPLEX

O vírus *Herpes simplex* (VHS) tem elevada prevalência na população em geral. No princípio da década de 90, na maternidade do Hospital de Dona Estefânia, foi encontrada seropositividade para o VHS em 90% nas mulheres grávidas a quem tinha sido pedido estudo do grupo TORCHS; todas as mulheres com idade superior a 25 anos eram seropositivas.

Classicamente, o herpes oral é atribuído ao vírus *Herpes simplex* tipo 1, resultando a infecção do contacto com lesões orais ou secreções infectadas; o herpes genital é atribuído ao vírus *Herpes simplex* tipo 2, resultando a infecção do contacto com lesões genitais ou secreções vaginais infectadas.

Para o recém-nascido a situação mais grave ocorre quando a mãe adquire a primeira infecção genital pouco tempo antes do parto. A infecção primária materna pode ser assintomática pelo que a criança poderá vir a nascer por via vaginal numa altura em que eventualmente a mãe ainda não dispõe de anticorpos IgG que passem a placenta e protejam o feto/RN. Contudo, muitas vezes, a mãe tem conhecimento das infecções recorrentes e avisa o obstetra - ou este observa as lesões no decorrer da gravidez - de modo que é possível programar o parto por via alta antes da rotura de membranas. Contudo, mais de 70% das crianças infectadas nascem de mulheres assintomáticas.

A infecção congénita é rara mas é acompanhada de um prognóstico muito grave – microcefalia, hidranencefalia e microftalmia com mortalidade muito elevada e sequelas graves nos sobreviventes.

A infecção perinatal é a mais comum – 90% dos casos de herpes neonatal são adquiridos no período perinatal. O prognóstico é também muito grave se a infecção não for tratada. A forma de apresentação com lesões cutâneas, orais e oculares é a que tem melhor prognóstico. Parte desse melhor prognóstico poderá eventualmente depender de uma menor gravidade da infecção mas é certamente condicionado pela precocidade do diagnóstico - uma vez que as lesões são visíveis - condicionando um início mais precoce da terapêutica.

As outras formas de apresentação da infecção são a infecção sistémica, multiorgânica com afecção sobretudo do pulmão e fígado e a encefalite herpética, ambas consideradas doenças muito graves. A encefalite herpética sem outros sinais que nos indiquem que se trata de uma infecção herpética é de diagnóstico extremamente difícil, uma vez que 40% dos RN infectados não apresentam o exantema vesicular característico e os sintomas





precoces da doença não são específicos. Os achados electroencefalográficos que eram classicamente tidos como patognomónicos de encefalite herpética parece não se encontrarem em muitas situações. Esta dificuldade é tanto mais importante quanto o início precoce da terapêutica pode influenciar significativamente o prognóstico.

O isolamento do vírus por cultura continua a ser o método de diagnóstico definitivo. Um esfregaço das vesículas cutâneas se existirem, da oro e nasofaringe, LCR, fezes ou urina devem ser enviados para o laboratório de referência em meio de transporte apropriado e sem ser sujeito a congelamento ou arrefecimento. Más condições de transporte podem condicionar resultados falso negativos.

A detecção do DNA viral por PCR no LCR ou no sangue é um meio de diagnóstico também rápido sem os problemas das culturas. Para meio de transporte basta um tubo de ensaio seco, irradiado.

A serologia é importante para conhecer o estado imunológico da mãe e do RN e tentar perceber se a infecção materna é primária ou uma recorrência.

O aciclovir é o antivírico de eleição para o tratamento da infecção no RN.

## PROTOCOLO

- Grávida com lesões genitais activas na altura do parto – programar o parto por cesariana. O risco do RN adquirir a infecção é minimizado se a cesariana ocorrer nas 4h a 6h que se sucedem à rotura de membranas.
- Todo o RN de mãe com lesões genitais activas na altura do parto supostamente por infecção primária, nascido por via vaginal, com rotura prolongada de membranas, deve fazer cultura de vírus às 24h de vida – urina, fezes, exsudado rectal, olho, orofaringe e nasofaringe (mas não do LCR) – e iniciar terapêutica com acyclovir até resultados da cultura de vírus negativos. Se a criança desenvolver doença deve fazer PL e se houver infecção do SNC deve fazer terapêutica durante 21 dias.
- Todo o RN com suspeita de infecção por vírus Herpes simplex deve ser internado mesmo que a infecção seja mucocutânea e que a criança não pareça gravemente doente.

- O exame de eleição para diagnóstico de infecção do SNC é a pesquisa de DNA por PCR no LCR. Embora a sensibilidade seja menor que no adulto, no período neonatal a sensibilidade pode ir de 71% a 100%. A sensibilidade diminui com a terapêutica com acyclovir. A pesquisa de DNA viral no LCR deve ser também pedido nos RN com infecção oculomucocutânea.
- Se a pesquisa de DNA viral por PCR no LCR é o exame de eleição para o diagnóstico de infecção do SNC, a cultura do vírus nas lesões cutâneas ou no sangue, é o exame de eleição para diagnóstico de infecção sistémica ou oculomucocutânea. Nem a cultura viral no LCR é o exame de eleição para diagnóstico de infecção do SNC nem a pesquisa de DNA por PCR nas células mononucleares do sangue periférico é o exame de eleição para o diagnóstico de infecção sistémica. Contudo, este último pode ser útil, mas os resultados devem ser interpretados com criticismo. Admite-se que a virémia seja mais frequente do que se pensava e pode dar um diagnóstico mais precoce.
- A cultura de vírus deve ser pedida em material colhido por zaragatoa da orofaringe, fossas nasais, recto e, ainda, na urina. Nos RN com lesões mucocutâneas deve ser enviado exsudado dessas lesões para cultura de vírus. O material colhido deve ser transportado em tubo seco irradiado.
- O acyclovir deve ser administrado a todos os RN com infecção suspeita ou comprovada por vírus Herpes simplex independentemente das manifestações e da gravidade da infecção.
- Dose do acyclovir – 60 mg /kg /dia de 8/8h por via EV durante 14 dias se a infecção é mucocutânea e durante 21 se há doença disseminada ou encefalite herpética.
- Os doentes com lesões oculares devem fazer terapêutica por via EV e terapêutica local com pomada oftálmica de vidarabina.
- Nos doentes com infecção do SNC no final da terapêutica com acyclovir, deve ser pedida nova PCR no LCR. Uma PCR positiva indica persistência da infecção e necessidade de manter terapêutica.
- Os doentes com forma mucocutânea podem ter recorrências nos primeiros meses de vida e podem vir também a desenvolver sequelas neurológicas.



- Nos doentes com terapêutica com acyclovir deve ser feito controlo de contagem de neutrófilos. Se a contagem for inferior a 500/mm<sup>3</sup> pode haver necessidade de diminuir a dose do fármaco ou, em alternativa, medicar a criança com factores de crescimento de granulócitos.

## **Medidas de Isolamento**

- Os doentes com infecção primária - gengivoestomatite ou herpes genital – eliminam vírus pelo menos durante uma semana, por vezes várias semanas. Nas recorrências a eliminação viral é mais curta – 3 a 4 dias. A eliminação viral atinge os maiores níveis na infecção primária sintomática e, os menores, nas recorrências sem sintomas.
- Os RN com forma mucocutânea devem ser submetidos a isolamento de contacto.
- Os RN nascidos de mãe com herpes genital nascidos por via vaginal devem ser submetidos a isolamento de contacto durante todo o período de internamento uma vez que o período de incubação pode ir até 4 semanas. O isolamento pode ser feito junto da mãe em quarto privado. Uma vez que seja dada alta a este RN, a mãe deve ser ensinada a detectar lesões cutâneas ou a recorrer ao hospital se o RN apresentar sinais de doença.
- Se a infecção materna na altura do parto é uma recorrência o risco de infecção do RN é muito baixa (5%).
- Os RN de mãe com herpes genital nascidos de cesariana têm um risco diminuto de ser infectados, sobretudo se a rotura de membranas foi intra operatória ou inferior a 4h.
- Uma mãe com herpes labial pode tratar do filho e dar de mamar se não tiver lesões no peito ou noutro local que tenha que estar em contacto com o filho. Deve ser ensinada a não mexer nas lesões, a colocar máscara quando trata do RN e a lavar as mãos cuidadosamente antes e depois de a colocar.

## NEISSERIA GONORRHOEAE

### PROTOCOLO

Define-se como oftalmia neonatorum a conjuntivite que ocorre nas primeiras 4 semanas de vida. Pode ser causada pela *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Herpes simplex* ou outros agentes infecciosos. Contudo a forma mais grave de conjuntivite é a gonocócica.

#### A - Profilaxia da oftalmia gonocócica em todos os RN

A profilaxia da oftalmia gonocócica continua a ser efectuada em todos os RN, com aplicação tópica de pomada de antibiótico – eritromicina ou tetraciclina – aplicadas imediatamente após o nascimento quando o parto ocorre por via vaginal.

#### B - Profilaxia da oftalmia gonocócica no RN de mãe com gonorreia não tratada

Os RN nascidos de mãe com infecção gonocócica não tratada devem fazer a profilaxia da oftalmia gonocócica com a administração de ceftriaxone – 50mg/kg por via EV em toma única.

#### C - Diagnóstico de infecção gonocócica

O diagnóstico clínico de oftalmia gonocócica pode ser suspeitado pela exuberância da conjuntivite – exsudado purulento abundantíssimo e edema periorbitário. O isolamento da *Neisseria* é feito por cultura de raspado conjuntival. Deve ser realizado um esfregaço em lâmina cuja observação directa pode detectar logo a presença de diplococcus gram negativo, um auxílio muito grande ao diagnóstico clínico.

Deve ser feita hemocultura e pesquisados sinais indirectos de infecção sistémica.

#### D - Cuidados e terapêutica

- Os RN com oftalmia gonocócica devem ser tratados em meio hospitalar em internamento.
- Deve ser feita lavagem frequente com soro fisiológico. A aplicação tópica de antibióticos que no passado era tida como tão importante parece não ser necessária.
- O antibiótico de eleição para a terapêutica é o ceftriaxone devido ao surgimento de resistência à penicilina. Os autores referem como tratamento a mesma dose da profilaxia – 50mg/kg em toma única. Os 10 dias de terapêutica pre-



conizados no passado para a oftalmia gonocócica são agora prescritos apenas para as situações em que existem sinais de doença sistêmica.

- Em vez do ceftriaxone pode ser usado cefotaxime – 100 mg/kg também em dose única.
- Nos locais onde é conhecida a sensibilidade da Neisseria à penicilina esta deve continuar a ser o antibiótico de primeira linha. Dose: 100 000UI/kg/dia.
- A infecção é altamente contagiosa até 24h após início da terapêutica. A limpeza e desinfecção dos olhos devem ser realizada com luvas e deve ser implementado isolamento de contacto.
- Sinais de doença sistêmica implicam a realização de punção lombar antes do início da terapêutica. Na septicémia, com ou sem artrite, a terapêutica deve ser feita com ceftriaxone (cefotaxime nos RN com hiperbilirrubinémia) – 50mg/kg /dia durante 7 dias. Se houver meningite deve prolongar-se por 10 a 14 dias.
- O RN deve ser seguido em consulta de oftalmologia.
- É doença de declaração obrigatória.
- Ambos os progenitores têm que ser tratados.

## RUBÉOLA

A introdução da vacina da rubéola no programa nacional de vacinação teve como consequência que as mulheres em idade fértil mais jovens já se encontram vacinadas e as mais velhas ainda têm imunidade natural dando a todo o grupo de mulheres em idade de procriar uma imunidade superior a 90% e, em alguns grupos etários, superior a 95%. (2º Inquérito Serológico Nacional 2001-2002). De 2003 a 2006, num grupo de 2221 grávidas da maternidade do Hospital de Dona Estefânia, a taxa de seropositivas foi de 93%, um valor muito superior aos 84% encontrados nos anos de 1988 e 1993-95. Taxas elevadas de imunidade de grupo condicionam grandemente a transmissão do vírus selvagem de pessoa a pessoa, um facto muito importante para uma doença em que a única fonte de infecção é o homem. Se fossemos um país fechado poderíamos dizer que a probabilidade de existirem casos de rubéola congénita era muito baixa. Contudo temos que tomar em consideração os imigrantes que nos chegam dos mais variados países com taxas de cobertura vacinal muito diferentes da nossa e que, temporariamente, até serem absorvidos pelos nossos costumes e regras, podem constituir uma fonte de infecção. Numa sociedade livre de imunidade induzida pela vacina, a passagem do vírus de pessoa a pessoa vai atenuando a virulência. O vírus que infecta as populações com elevado grau de imunidade, com poucas passagens, é muito agressivo. Nessa circunstância, se uma grávida for infectada, poderão ser esperados efeitos catastróficos no feto.

A doença no adulto é inespecífica pelo que, muitas vezes, a grávida nem sabe que esteve doente. É de todos sabido que a infecção materna no início da gravidez raramente atinge o feto mas, se este for infectado, os efeitos podem ser muito graves: cardiopatia congénita, lesões oculares, auditivas e neurológicas. Atraso de crescimento intra uterino, lesões ósseas, hepatoesplenomegália, trombocitopenia e rash cutâneo podem fazer suspeitar da doença num RN de mãe não imunizada, obrigando a investigação laboratorial. Todos os esforços devem ser feitos para esclarecer o diagnóstico se a hipótese de rubéola congénita foi colocada. A IgM específica pode estar positiva no RN infectado mas existem resultados falso positivos. Valores crescentes de IgG são também diagnósticos. O vírus pode ser isolado a partir de cultura de secreções nasais, zaragatoa da orofaringe, urina e LCR.

### Medidas de isolamento

O RN com infecção congénita deve ser submetido a isolamento de contacto enquanto está internado na enfermaria de puerperas. Esta criança pode ser contagiosa durante todo o primeiro ano de vida a não ser que a cultura de vírus na urina ou nasofaringe seja repetidamente negativa a partir dos 3 meses.



A infecção congénita é de declaração obrigatória.

## PROTOCOLO

- Se foi colocada a hipótese de rubéola congénita devem ser realizados todos os esforços para chegar a um diagnóstico definitivo.
- A infecção pode ser ligeira ou assintomática no adulto pelo que, frequentemente, a grávida desconhece que esteve doente.
- O estado imunológico da grávida é o principal ponto de partida para o diagnóstico de infecção congénita no filho. Se a mãe tinha IgG positiva antes do início da gravidez, provavelmente não se trata de uma rubéola congénita.
- A forma de apresentação da rubéola congénita pode ser: cardiopatia congénita – patência do canal arterial, estenose das artérias pulmonares; lesões oculares – cataratas, glaucoma e retinopatia; lesões auditivas – surdez neurosensorial; lesões neurológicas - meningoencefalite, alterações do comportamento e atraso mental. O RN pode ainda ter atraso de crescimento intra-uterino, lesões ósseas, hepatoesplenomegália, trombocitopénia e rash cutâneo.
- Deve ser pedida ao RN e à mãe IgM e IgG para o vírus da rubéola e cultura viral em zangotoa da orofaringe ou na urina ou LCR.
- Devem ser pedidos exames para avaliar a repercussão da doença sobre órgãos e sistemas: SNC, olhos, ouvidos, coração, sistema hematopoiético.
- Um RN com síndrome da rubéola congénita é altamente contagioso pelo que enquanto está no hospital deve ser utilizado isolamento de contacto. Os pais devem ser instruídos sobre o facto de, durante o primeiro ano de vida, o seu filho constituir um risco potencial para uma grávida não imune.
- A vacinação está contra-indicada na gravidez mas vacinação inadvertida ou gravidez ocorrendo menos de 28 dias após a vacinação não são indicação para interrupção médica da gravidez.
- A síndrome da rubéola congénita é de declaração obrigatória.

## SÍFILIS

A sífilis é uma infecção transmitida sexualmente que pode atingir a grávida e o feto em qualquer altura da gestação. No adulto, não tratada, evolui de sífilis primária para secundária e terciária. No feto a sífilis é sempre secundária – disseminação por via hematogénia, com manifestações sistémicas, semelhante à sífilis secundária do adulto. A infecção não produz imunidade pelo que uma grávida se pode infectar mais do que uma vez na mesma gravidez. Atendendo a que a sífilis foi das primeiras infecções congénitas conhecidas e a que tem terapêutica dirigida e específica, descoberta há mais de meio século, seria de esperar que estivesse erradicada nesta altura da evolução da medicina e da organização social. Tal não acontece e, supostamente, não acontecerá devido a múltiplos factores: surgimento de doenças satélites que condicionam uma maior frequência da sífilis; comportamentos não controlados pelas estruturas da saúde; incapacidade do sistema de saúde chegar a determinadas franjas de população que se auto exclui; surgimento de outras doenças mais “modernas” e “importantes” que fizeram esquecer esta outra. Contudo em Portugal tem-se vindo a assistir a uma diminuição do número de casos declarados à DGS de 1/2500 nados vivos em 1999 para 1/7000 NV em 2004 (de 2001 a 2005 respectivamente 38, 24, 19, 16 e 21 casos). Esta diminuição pode ser devida a uma diminuição verdadeira ou a diminuição das declarações.

O rastreio da sífilis na grávida continua a ser o método mais indicado para identificar os RN com risco de sífilis congénita. Nenhum RN deve ter alta sem um conhecimento recente do VDRL da mãe. Do mesmo modo toda a mulher com um feto morto após as 20 semanas deve ser rastreada para a sífilis.

O período de incubação médio da sífilis é de 3 semanas e a sequência da positividade da serologia após o aparecimento do cancro é a seguinte: FTA – 5º dia; TPHA – 8º dia; VDRL – 10º dia de cancro.

O rastreio deve ser feito com testes não treponémicos – os mais sensíveis. A confirmação de um teste não treponémico deve ser feita com testes treponémicos – os mais específicos.

O VDRL materno pode ser negativo se a infecção materna for muito recente (menos de 4 semanas). Nesta situação só as provas treponémicas poderiam ser positivas mas não é com elas que se faz um rastreio.

O VDRL é um dos métodos de rastreio com melhor relação custo/eficácia em medicina.





O resultado do VDRL é dado como “Reactivo” ou “Não Reactivo” e deve ser sempre titulado se for “Reactivo”.

O “fenómeno de zona” – falso negativo devido à elevada concentração de anticorpos – deve ser sempre ultrapassado fazendo uma primeira diluição. O clínico deve confirmar com o laboratório de imunologia se foi considerado o fenómeno de zona apesar de, hoje em dia, todos os laboratórios fazerem uma primeira diluição sistematicamente.

O tratamento da sífilis no último mês da gravidez trata apenas a grávida, havendo risco sério de o RN nascer infectado. Do mesmo modo, a eritromicina trata apenas a sífilis materna.

O tratamento da sífilis materna deve ser acompanhado de prova de cura – diminuição progressiva e constante do título de VDRL até negativar. O título de VDRL desce 4 vezes nos 3 meses que se seguem à terapêutica. Uma subida de título ou um título estacionário elevado são sinais de reinfeção ou de não tratamento. As provas treponémicas mantêm-se virtualmente positivas para toda a vida.

Como todas as doenças de transmissão sexual o tratamento da grávida deve ser acompanhado de tratamento do parceiro sexual.

A gravidade da infecção fetal depende de vários factores entre os quais:

- O estadio da doença materna – a infecção fetal é mais grave e mais frequente nos dois primeiros anos após o início da infecção materna. A ausência de tratamento implica a possibilidade de infecção de gravidade decrescente em filhos sucessivos
- A idade de gestação – até à 15ª semana o risco do *Treponema pallidum* atingir o feto, é mínima. Só a partir das 20 semanas é que a infecção materna tem consequências para o feto uma vez que, só a partir dessa altura, ele é imunologicamente competente para desencadear reacção inflamatória. Daí a grande eficácia da terapêutica antes dessa idade gestacional.
- A maior morbidade ocorre na infecção adquirida no 2º trimestre. No 3º trimestre o feto pode nascer infectado mas assintomático.

## PROTOCOLO

**NA GRÁVIDA****DIAGNÓSTICO**

- O rastreio é “Obrigatório” no 1º, 2º e 3º trimestres independentemente do resultado da análise anterior.
- Não esquecer colheita de sangue na sala de partos se: gravidez não vigiada, grávida de “risco”, não houve determinação no 3º T.
- VDRL e o RPR são exames não treponémicos e é com eles que se deve rastrear a infecção. O VDRL e o RPR negativam com a terapêutica.
- O FTA-abs e o TPHA são exames treponémicos. É com eles que se confirma a infecção. Mantêm-se positivos eventualmente para toda a vida.

**TERAPÊUTICA**

A penicilina é a única terapêutica eficaz contra a sífilis.

- Grávida com sífilis com evolução inferior a 1 ano: Penicilina benzatínica 2 400 000 UI – IM – 1 toma única
- Sífilis tardia ou latente: Penicilina benzatínica 2 400 000 UI – IM – 1 toma / semana / 3 semanas

A reacção de Jarisch-Herxheimer pode induzir sofrimento fetal ou o trabalho de parto. Por isso, a primeira toma deve ser dada em meio hospitalar ou Centro de Saúde, com a grávida monitorizada.

Muito Importante: não esquecer tratar o parceiro sexual.

**NO RECÉM-NASCIDO****RISCO DE INFECÇÃO**

Os RN em maior risco de sífilis congénita são os seguintes:

- filhos de mãe com sífilis não tratada
- grávida tratada com eritromicina
- com terapêutica no último mês da gestação
- sem comprovativo de cura (ausência de controlo; VDRL com título mantido)
- filhos de mãe VIH positivo

Se a sífilis materna ocorreu antes das 20 semanas, foi tratada correctamente e as aná-





## ESTUDO EVOLUTIVO

- Exame clínico aos 1, 2, 4, 6, 12 meses
- Repetir VDRL titulado aos 3, 6 e 12 meses até negativar

Se houve neurosífilis

- VDRL no LCR aos 6 meses
- ECO TF aos 3 e 6 meses
- Ex. oftalmológico aos 6 e 12 meses
- Rx dos ossos longos aos 12 meses





## TÉTANO

As condições de higiene de que se rodeiam os partos e o facto de praticamente todos ocorrerem em meio hospitalar, levam a que o tétano neonatal seja raro na nossa sociedade. Além disso, uma grávida com a vacina do tétano desactualizada deve ser vacinada aos 4 meses de gestação, tal como é preconizado pela DGS. Nos anos de 2000 a 2004 não houve casos de tétano neonatal declarados à DGS.

Contudo, no período neonatal, existem algumas situações que podem levantar problemas de protecção contra o tétano. Acidentes com grandes ferimentos ou RN abandonados sem que se saibam as condições de higiene do parto ou o estado imune da mãe, podem constituir casos em que a profilaxia do tétano é mandatória.

Casos de feridas graves sujas ou sujas/contaminadas com pó, terra, fezes, saliva, são de risco elevado para tétano. Os procedimentos devem ser os seguintes:

- Não está indicada a protecção passiva com TIG ou com TAT em doentes com feridas pequenas e limpas.

Doentes com feridas mais graves devem receber TIG assim como uma primeira dose de toxóide tetânico nos 3 dias seguintes. O TAT também pode ser usado caso não haja disponibilidade de TIG com as restrições e cuidados abaixo indicados.

- No RN o período de incubação é de 5 a 14 dias.

### Nomenclatura e doses

Toxóide tetânico – é a substância usada para vacinar

Imunoglobulina antitetânica (TIG) – 250U por via IM

Antitoxina do tétano (TAT) - só deve ser usada em casos em que não é possível adquirir a TIG o que, em princípio, não acontece em Portugal. Deve ser feito o estudo da sensibilidade à toxina. A dose é 3000 a 5000U administradas por via IM

Se for administrado o toxóide tetânico e a TIG no mesmo tempo devem ser dados em locais anatómicos diferentes e com seringas diferentes.





## TOXOPLASMOSE

*"A toxoplasmose congénita é uma infecção evitável"*

JACK REMINGTON

### Introdução

O seguimento de um recém-nascido filho de mãe com toxoplasmose, nas circunstâncias em que habitualmente o fazemos, é um trabalho difícil e exige persistência e paciência.

O diagnóstico de infecção fetal ou de infecção congénita no RN é complexo e exige sabedoria e arte por parte do obstetra e do pediatra e envolvimento dos familiares para uma adesão completa ao estudo evolutivo e à terapêutica. Implica também grande convicção de que o que se está a fazer é de importância fundamental para evitar ou minorar sequelas a médio ou longo prazo. O conhecimento e a certeza de que um diagnóstico e terapêutica correctos à luz dos conhecimentos actuais, podem na realidade impedir males maiores, são os pilares fundamentais para avançar com o diagnóstico pré-natal, terapêutica durante a gravidez e estudo evolutivo e terapêutica no RN. Os elevados custos psicológicos de uma gravidez marcada pelo receio de contrair a infecção ou da suspeita de dar à luz uma criança com problemas graves do desenvolvimento, constituem outro problema não menos importante.

### Importância e finalidade do rastreio na grávida

Como refere Remington, a toxoplasmose congénita é uma infecção evitável e a sua prevenção pode ser primária ou secundária. Está provado que a prevenção primária da toxoplasmose congénita é uma medida eficaz. Estudos belgas revelaram que a implementação de programas educacionais de ordem higiénica e dietética reduziram a taxa de seroconversão de 60% durante a gravidez.

Porque no adulto a infecção é habitualmente assintomática, o estudo serológico é a única forma de detectar a infecção. Por isso, a prevenção secundária baseia-se no rastreio da população de grávidas com a finalidade de detectar uma seroconversão durante a gravidez e iniciar terapêutica o mais precocemente possível.

O rastreio universal na população de grávidas tem sido alvo de grande polémica baseada em vários factores: relação custo/benefício, dificuldades de interpretação dos resultados analíticos, erro de diagnóstico na grávida e no RN e falência do estudo evolutivo. Como política nacional de saúde o rastreio sistemático na grávida existe apenas em França,





## Factores condicionantes da infecção durante a gravidez e da sua gravidade no feto

A imunossupressão associada à gravidez, é um dos factores que condiciona a reactivação da infecção crónica nas mulheres seropositivas ainda que a probabilidade das mulheres seronegativas contraírem a infecção durante este período seja igual ao da comunidade onde estão inseridas.

Admite-se que, quando o *Toxoplasma gondii* invade o organismo humano, desencadeia da parte deste três tipos de reacção defensiva. 1) Produção de imunoglobulinas que nos permitem diagnosticar a infecção pelo parasita mas que não combatem eficazmente a sua multiplicação, já que o microorganismo é intracelular e portanto está protegido da acção dos anticorpos; 2) Um tipo de imunidade imediata, inespecífica e não dependente das células T, que limita a multiplicação do parasita e o impede de matar o hospedeiro enquanto este não desenvolve a 3) Imunidade específica e eficaz, verdadeiramente protectora, que é a imunidade celular de desenvolvimento tardio.

Apesar de, hoje em dia, se considerar que a imunidade humoral não desempenha um papel muito eficaz na defesa do hospedeiro, é clássico considerar que um dos factores da gravidade da infecção fetal quando esta ocorre no início da gestação, está relacionada com o facto do feto não receber imunoglobulinas maternas em quantidade, nem as sintetizar até por volta das 30 semanas, ficando deste modo completamente desprotegido e permitindo ao parasita uma multiplicação incontrolada. No entanto, se a passagem transplacentar de IgG constitui uma protecção desejável, ela pode condicionar também inibição da produção de anticorpos por parte do feto, uma das possíveis razões porque a pesquisa de IgM pode ser negativa no momento do parto, sendo sintetizadas somente mais tarde quando desaparecem as IgG maternas.

Existe alguma similaridade entre o feto sem anticorpos e o olho e a retina do adulto infectado com *Toxoplasma gondii*. O globo ocular é deficiente em anticorpos e portanto gravemente afectado pela infecção parasitária.

Um outro aspecto relacionado, não com a gravidade mas com a latência, é o facto dos braizoitos serem formas encerradas num quisto, totalmente protegidas dos mecanismos de defesa do hospedeiro.



## Diagnóstico de infecção na grávida

Sendo a infecção assintomática em 90% dos casos e clinicamente incharacterística nos restantes, o diagnóstico de toxoplasmose na grávida baseia-se no doseamento e estudo evolutivo das imunoglobulinas: IgG e IgM.

Apesar de algumas publicações relatarem casos de infecção fetal em situações em que a seroconversão ocorreu antes da gravidez ou em mães seropositivas e imunocompetentes continua a considerar-se que, em princípio, só as seroconversões que ocorrem durante a gestação podem afectar o feto. Apesar disso, Remington aconselha que, quando uma seroconversão é detectada numa mulher em idade fértil, a concepção deva ser evitada pelo menos durante os 6 meses seguintes.

A serologia de rastreio é feita pelo doseamento das IgG e IgM. As IgG atingem o valor máximo cerca de 1 a 2 meses após a infecção e permanecem detectáveis por toda a vida. As IgM podem ser detectadas 2 semanas após a infecção, atingem um valor máximo por volta do mês e mantêm-se por 6 a 9 meses. Podem contudo persistir por períodos tão longos quanto 2 anos e serem mesmo detectadas em gestações consecutivas.

IgG ausentes indicam-nos que a mulher nunca teve contacto com o parasita e que está em risco de contrair uma primo-infecção durante a gravidez. Em condições ideais, dir-se-ia que esta grávida deveria fazer estudo serológico uma vez por mês.

Se as IgG estiverem presentes, mas não as IgM a situação corresponde a uma infecção antiga e, em princípio, se saudável, a mulher não corre risco de reactivação ou reinfeção, não sendo necessário repetir a serologia.

Se, em análises realizadas já na presente gravidez, a IgG e a IgM forem ambas positivas, pode tornar-se difícil saber se a infecção ocorreu durante a gestação actual ou na anterior. Podemos tentar clarificar a situação pedindo o estudo da avididade das IgG – uma técnica que mede a afinidade funcional das IgG para o antigénio que lhes deu origem. Se for forte ( $>0,3$ ) a data da infecção é remetida para pelo menos 4 meses antes; a repetição do exame serológico 3 semanas depois também ajuda a definir o estatuto imunitário. Se os títulos se mantiverem inalterados é sinal de que os anticorpos são antigos. Se o título de IgG aumentar, ultrapassando o coeficiente de variação do método significa infecção aguda. No entanto, se houver referência a adenopatias e enquanto se aguarda o resultado desta repetição, deve ser iniciada terapêutica com espiramicina.

O doseamento da IgA tem algum valor diagnóstico porque o título sobe também precocemente e tem uma descida rápida. IgA ausentes podem indicar que a infecção aguda ocorreu há mais de 3 meses, no entanto, a sua síntese é inconstante estando por vezes presentes nas reactivações e/ou reinfeccções. Já a interpretação do título das IgE está sujeito a polémica. É detectada precocemente mas, quanto à sua evolução, as opiniões divergem. Segundo uns, deixam de ser detectadas antes das IgM e das IgA, segundo outros em 4 a 8 meses. Actualmente a sua interpretação deve ter em conta os valores das outras imunoglobulinas. Na prática, muitos laboratórios de referência não usam nem a IgA nem a IgE.

### Diagnóstico de infecção fetal

É durante a parasitemia materna que o toxoplasma atinge a placenta provocando placentite, condição necessária para que o feto seja infectado. A passagem do parasita do sangue materno para a placenta e desta para o feto, pode ser concomitante com a invasão da placenta ou mediar algum tempo entre os dois acontecimentos. Este intervalo depende de vários factores inerentes ao parasita, à grávida e à maturação placentária e fetal. Assim depende da dimensão do inóculo, da agressividade do parasita, nomeadamente da estirpe em causa, da perfusão placentária e da existência ou não de anticorpos maternos e fetais. No que respeita à caracterização genética das estirpes em genotipos não foi ainda encontrada uma relação directa entre a classificação, determinada pelo método internacionalmente aceite, e a capacidade de infectar por via placentária o feto ou mesmo a sua responsabilidade na gravidade dessa infecção. Nos estudos efectuados em Portugal, quase exclusivamente em infecções congénitas, foram identificadas 23% de estirpes de *T. gondii* do genotipo I, 67% do genotipo II, 3% do genotipo III e finalmente 7% de estirpes recombinantes I-III. Estas últimas são consideradas, por muitos autores, como as mais agressivas para os humanos e são provavelmente estirpes importadas seja de África, seja da América do Sul onde o risco de infecções humanas por diferentes estirpes permitam a recombinação genética (dados não publicados).

A infecção materna muito precoce na gestação leva a morte do feto in utero e a aborto espontâneo; se mais tardia, mas no início da gravidez, leva a afecção fetal grave embora mais rara; se tardia na gravidez, o feto tem grandes probabilidades de ser infectado, mas nasce assintomático na grande maioria dos casos.

Classicamente o diagnóstico de infecção fetal baseia-se em três tipos de exames: inoculação de líquido amniótico no murganho e mais raramente em cultura de tecidos; estudo do sangue fetal – inoculação no murganho, doseamento de imunoglobulinas, pesquisa de sinais indirectos de doença fetal (eosinofilia, trombocitopénia, LDH, gama GT) e





2) O RN está assintomático e, a) as análises maternas revelam toxoplasmose correctamente diagnosticada e tratada durante a gravidez, ou b) os resultados são duvidosos, não foi feita terapêutica, não há estudo evolutivo – é a situação mais frequente e também a que levanta maiores problemas no que respeita à necessidade de início da terapêutica e estudo evolutivo.

Ao nascer a serologia é pouco informativa. As IgG do RN podem ser de origem materna – deve ser feito o estudo por “imunoblot” para diferenciar as imunoglobulinas (Ig) de origem materna das do RN. As IgM podem estar ausentes na criança infectada. A presença de IgM e IgA nos primeiros dias de vida deve ser sempre confirmada aos dez dias, pois pode resultar de contaminação com sangue materno, no momento do parto, ou mesmo da sua passagem através da placenta. Também nesta situação a PCR efectuada no sangue, LCR e urina do RN permite um diagnóstico rápido e precoce sendo que a técnica é sensível e específica. No entanto, mesmo com um diagnóstico pré-natal bem orientado e apesar do diagnóstico de infecção fetal ser negativo, do estudo da placenta ser também negativo, do RN não ter IgM detectáveis e dos títulos de IgG serem decrescentes, mesmo assim, a criança pode estar infectada. Por isso não se deve abandonar a vigilância de uma criança em risco de estar infectada por toxoplasma antes do desaparecimento completo e confirmado das IgG maternas, o que pode ocorrer apenas por volta dos 8 a 12 meses de idade, dependendo do título inicial e tendo em conta que as IgG de origem materna têm um período de semivida de 28 dias. IgG anti-toxoplásmicas presentes para lá do ano de idade evidenciam síntese de anticorpos específicos pelo sistema imunitário da criança e significam infecção congénita mas, nessa altura, já o tratamento deve estar quase terminado.

## Terapêutica Da grávida infectada

O primeiro objectivo do estudo da toxoplasmose na grávida é, como já foi dito, impedir e tratar a infecção fetal. Muitos estudos comprovam que o tratamento da grávida com toxoplasmose diminui significativamente o risco de infecção fetal e as suas sequelas.

Uma vez detectada a seroconversão numa grávida, deve ser imediatamente iniciada terapêutica com espiramicina (3g/dia de 8/8h), até que exames mais elaborados possam indicar se há ou não infecção fetal. A finalidade da terapêutica com espiramicina é limitar a multiplicação do parasita e portanto diminuir a transmissão do toxoplasma da mãe para o feto, baseada no intervalo de tempo que medeia entre a infecção materna e a infecção fetal. Quanto mais precocemente for iniciada, mais eficaz se torna a sua acção. Segundo alguns





Se houver necessidade de descontinuar a terapêutica com pirimetamina e sulfadiazina deve ser continuado tratamento com espiramicina (100mg/kg/dia de 12/12h). A espiramicina é um "parasitostático", só actua sobre o taquizoíto e leva o toxoplasma a enquistar-se não matando o parasita.

Na presunção do RN não estar infectado é lícito iniciar a terapêutica com espiramicina, menos tóxica, administrada durante 45 dias, o que dá oportunidade de ter novos resultados serológicos antes de utilizar a pirimetamina e sulfadiazina.

### **Estudo evolutivo**

Para além da evolução serológica que irá ditar o diagnóstico, deve ser feito exame objectivo, ecografia transfontanelar, exame oftalmológico e exames hematológicos periódicos até se concluir que não há infecção. Caso a criança esteja infectada, o exame oftalmológico deve ser realizado periodicamente até á idade adulta.

Dois meses após paragem da terapêutica deve se realizada uma nova serologia para nos certificarmos que não houve subida de título. Se houver recaída serológica ela não deve ser tratada mas deve alertar para a possibilidade de uma recaída clínica. Esta, segundo alguns autores, deve ser tratada com mais 3 a 4 meses de terapêutica.

### **A esperança na vacina**

Existe vacina viva eficaz para os animais mas não é adequada para o ser humano. As tentativas de descobrir uma vacina eficaz e segura para o homem, têm sido infrutíferas até à data. A experimentação em animais de laboratório tem conseguido apenas uma imunização parcial ou indução de uma infecção latente, com todos os riscos que daí podem advir.



## PROTOCOLO

### **A – Diagnóstico de infecção fetal**

#### **A desenvolver caso haja seroconversão materna comprovada ou provas evidentes de infecção recente durante a gravidez actual**

1. Detecção do DNA por PCR no LA
2. Inoculação do LA no murganho
3. Ecografia fetal detalhada

### **B – Diagnóstico de infecção no Recém-nascido**

1. Estudo serológico: determinação de IgM e IgG. “Imunoblot” para diferenciar as IgG maternas das do RN. As IgM raramente estão presentes nos RN de mães que foram tratadas com pirimetamina e sulfadiazina durante a gravidez, das 17 semanas às 34 semanas.
2. Inoculação da placenta no murganho.
3. Detecção do DNA por PCR no sangue do RN colhido em EDTA. Não usar sangue do cordão.

#### **Se RN infectado:**

- I - Determinação de IgM no soro e PCR no LCR (elevada sensibilidade e especificidade). Não deve ser pedida a IgG no LCR porque a sua presença não significa infecção do SNC.
- II - Estudo da repercussão da infecção sobre órgãos e sistemas: hemograma, função hepática, ecografia transfontanelar, exame oftalmológico.

### **C – Terapêutica da Infecção Materna e Fetal**

1. Na mulher grávida com toxoplasmose aguda, durante as primeiras 21 semanas de gestação, ou até ao final da gestação, se se comprovar que o feto não está infectado:  
Espiramicina – 1g de 8/8h fora das refeições até se provar ou excluir infecção fetal, às 21 semanas.
2. Se for comprovada infecção fetal, iniciar após as 18 semanas de gestação:  
Pirimetamina – 100mg / dia em 2 tomas durante 2 dias, seguido de 50 mg /dia  
Sulfadiazina – 100mg / kg / dia em 2 tomas (máximo 4g /dia)  
Ácido fólico – 10 a 20 mg/dia até uma semana após paragem da pirimetamina e sulfadiazina

A terapêutica deve ser interrompida às 34 semanas de gestação, de modo a que o RN não nasça com depressão medular (risco de hemorragia intracraniana). O tratamento da grávida deve continuar então com espiramicina na dose atrás referida.

3. Esta terapêutica com pirimetamina, sulfadiazina e ác. fólnico pode ser considerada nas grávidas que adquiriram a toxoplasmose após 24 semanas, mesmo sem diagnóstico concreto de infecção fetal, porque, com a idade gestacional, a probabilidade do feto ser infectado aumenta enquanto a sensibilidade da PCR no LA diminui.

## D – Terapêutica da infecção do recém-nascido

Todos os casos são tratados durante 12 meses.

### 1 – TOXOPLASMOSE CONGÉNITA DEFINIDA SINTOMÁTICA

#### Primeiros 6 meses:

**Pirimetamina** (2 mg/kg/dia durante 2 dias, seguido de 1mg/kg/dia – 1 toma diária).

**Sulfadiazina** (100 mg/kg/dia em 2 tomas diárias, de 12/12h).

**Ácido fólnico:** 10mg 3 vezes / semana, até uma semana após interrupção da terapêutica com pirimetamina e sulfadiazina.

#### Nos 6 meses seguintes:

**Pirimetamina** passa a 3 vezes / semana.

#### OU

#### ESQUEMA ALTERNATIVO

**Pirimetamina** diária, nas mesmas doses, durante 2 meses, seguida de uma toma 3 vezes/ semana.

**Sulfadiazina** diária.

O tratamento termina aos 12 meses excepto se há evidência de infecção evolutiva.

**Ácido fólnico:** 10mg 3 vezes / semana, até uma semana após interrupção da terapêutica com pirimetamina e sulfadiazina.



Se há evidência de processo inflamatório – (coriorretinite, proteinorráquia – proteínas no LCR > 1 g/dl - infecção generalizada ou icterícia), juntar corticóides:

**Prednisona** – 1mg /kg /dia, em 2 tomas, de 12/12h, enquanto houver proteínas no LCR > 1g/dl ou coriorretinite em evolução (é sempre uma terapêutica conjunta com pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico).

## 2 - INFEÇÃO SUB-CLÍNICA

**Primeiras 6 semanas:**

**Pirimetamina + sulfadiazina**

**Depois:**

**Espiramicina** – 100mg/kg/dia em duas tomas diárias durante 6 semanas, alternado com **Pirimetamina + Sulfadiazina** durante 4 semanas.

Em alternância até ao 1 ano.

## 3 – TOXOPLASMOSE COMPROVADA NA GRAVIDEZ MAS RN CLINICAMENTE BEM E SEM DIAGNÓSTICO DEFINITIVO DE INFEÇÃO

**Primeiro mês:**

**Pirimetamina + sulfadiazina**

Depois de acordo com o resultado da serologia e da PCR.

## 4 – SITUAÇÕES DUVIDOSAS - MÃE COM SEROLOGIA POSITIVA, IMPOSSIBILIDADE DE DATAR A INFEÇÃO MATERNA E RN CLINICAMENTE BEM

**Primeiro mês:**

**Espiramicina**

Depois, de acordo com o resultado da serologia e PCR.

Em crianças com infecção comprovada pode ocorrer subida dos níveis de anticorpos após paragem da terapêutica não acompanhada de sinais ou sintomas de doença.

## 5 – MEDICAMENTOS E FORMAS DE APRESENTAÇÃO

**Pirimetamina** - Não existe apresentação comercial. O doseamento deve ser realizado na farmácia do hospital.

**Sulfadiazina** - Apresentação comercial sob a denominação de Labdiazina. Prescrever com indicação de manipular apresentações de x mg, uma vez que tem que ser pesado na farmácia.

**Ácido folínico** - Apresentação comercial sob a denominação de Lederfoline.

**Espiramicina** - Apresentação comercial sob a denominação de Rovamicina. Comprimidos de 500mg.





## TUBERCULOSE CONGÉNITA

A Tuberculose (TB) continua a ser um grave problema de saúde pública a nível nacional e mundial. Em Portugal, a TB não recrudesciu mas a sua incidência mantém-se alta: 42 e 37 casos por 100.000 habitantes em 2000 e 2001, respectivamente, taxa que é tripla da média dos quinze países da União Europeia. Estas taxas de incidência situam-se dentro do perfil de uma redução média de 3,3% nos últimos 5 anos, pelo que deve continuar a existir uma preocupação constante com o fenómeno da TB em Portugal, já que factores condicionantes como a infecção a VIH, a toxicoddependência, os movimentos migratórios e o desenvolvimento de resistência do *Mycobacterium tuberculosis* aos antibacilares influenciam deveras a epidemiologia da doença.

A incidência de TB nas mulheres em Portugal foi de 25,4 em 2001, algo inferior à taxa geral, 42; no entanto, ela resulta sobretudo do contributo, a níveis superiores, do grupo etário entre os 15 e os 45 anos, quer dizer no período fértil. A TB congénita deve merecer alto índice de suspeição, atenção diagnóstica e tratamento atempado. A TB congénita é muito rara se comparada com a incidência de TB infantil em geral, mas a sua gravidade é extrema, devido à disseminação generalizada e morte em cerca de 30% dos casos, alguns dos quais só foram diagnosticados na autópsia.

A infecção do feto, no fundo a verdadeira TB congénita, pode resultar da disseminação hematogénea transplacentária directamente da circulação materna ou após lesão caseosa da placenta; da aspiração ou deglutição de líquido amniótico infectado; do contacto directo, durante o parto, com lesões genitais da mãe. Na via de infecção transplacentária, a infecção primária tem lugar no fígado do feto, mas também pode ocorrer no pulmão se houver desvio circulatório através do ductus venoso; se houve ingestão de líquido amniótico, o complexo primário tem sede no fígado e nos gânglios da zona da veia porta. Se houve aspiração, o complexo primário ocorre no pulmão. No momento do parto a criança pode ser contagiada por aspiração de material infectado a partir de uma endometrite materna, bem como por contacto com sangue da mãe numa fase de disseminação hematogénea.

O conceito de TB congénita deve distinguir-se do de TB pós-natal que ocorre quando: o recém-nascido (RN) inala bacilos de um contacto próximo que pode ser a mãe, outro familiar ou pessoal de saúde; é contaminado por um instrumento cirúrgico ou de enfermagem; é infectado devido à ingestão de leite contaminado.





• Para distinguir a TB congénita de TB pós-natal, aceitaram-se os critérios que Cantwell e outros, sob a égide do CDC de Atlanta, propuseram em 1994 e que resultaram de uma análise crítica actualizada dos originais que Beitzke já defendera em 1935. São eles:

• 1) demonstração bacteriológica ou anatomopatológica de lesões de natureza tuberculosa no RN ou pequeno lactente de 4 a 12 semanas;



• e, pelo menos, mais um dos restantes critérios:



• 2) lesões na primeira semana de vida;

• 3) complexo primário hepático ou granulomas hepáticos caseificados;

• 4) infecção tuberculosa documentada na placenta ou no tracto genital materno;

• 5) exclusão da possibilidade de transmissão pós-natal a partir da mãe ou de outras origens.

Em termos clínicos e terapêuticos, as diferenças entre TB congénita e TB pós-natal podem ser pouco significativas.



## PROTOCOLO

**A – RASTREIO**

- Durante a gravidez deve ser avaliado o grau de risco para a TB da grávida.  
Alto risco: diagnóstico recente de TB doença ou infecção nos familiares ou conviventes; grávidas que viajaram por ou imigrantes de países de alta prevalência; doenças intercorrentes com efeito imunossupressor; infecção a VIH.
- Conhecer as provas tuberculínicas e as terapêuticas específicas efectuadas anteriormente.
- Se necessário, proceder à realização de prova tuberculínica = reacção de Mantoux.

**B – GRÁVIDA COM TB INFECCÃO****1) TB infecção recente = viragem tuberculínica**

- Tratar com a) Hidrazida(H) + RifampicinaHÁ – 4 meses = 4HR  
ou só com H – 6 meses = 6H
- b) Se HIV+ - tratar 12 meses
- c) sempre com piridoxina - 25 a 50mg/dia
- d) juntar Vit. K se o tratamento ocorrer no 1º trimestre
- Todos os familiares e conviventes da grávida devem ser rastreados.
- Exame morfológico e histológico da placenta.
- O RN deve ser rastreado para o diagnóstico de TB congénita.

**2) TB infecção antiga**

Sempre discutível o tratamento. Há quem o defenda se:

- Grávida com <35 anos e:
  - R. Mantoux >15mm com ou sem BCG;
  - R. Mantoux >10mm sem BCG e migração recente de países de alta prevalência;
  - R. Mantoux >5mm sem BCG e com infecção a VIH.

**C – GRÁVIDA COM TB PULMONAR** diagnosticada durante a gravidez, em regime terapêutico e não contagiosa.

## 1) Consequências para o feto

- Não existem provas seguras de que os antibacilares dos esquemas recomendados sejam teratogênicos.
- Das drogas de primeira linha – H, R, Z (pirazinamida), S (estreptomicina) e E (etambutol) – só S está formalmente contra-indicada devido à sua ototoxicidade fetal.
- Se a terapêutica se iniciar no primeiro trimestre, à piridoxina deve juntar-se a vitamina K.
- Reforçar a vigilância clínica e ecográfica do feto e clínica e laboratorial da mãe.
- Todos os familiares devem ser rastreados.

## 2) Consequências para o RN

- Análise morfológica, bacteriológica e histológica da placenta.
- O RN deve ser avaliado para a hipótese de TB congênita: radiografia do tórax, prova tuberculínica, pesquisa de BK no suco gástrico, urina e liquor.
- A mãe pode amamentar porque as pequenas concentrações de antibacilares no leite materno não são perigosas para o lactente e também não servem de eventual efeito profilático.
- Não fazer BCG, que poderá equacionar-se se a TB da mãe for multir-resistente.
- Excluída a hipótese de TB congênita o RN deve iniciar quimioprofilaxia com H (5 a 10 mg/k/dia) e manter durante 3 meses. Juntar piridoxina. Então repete R. Mantoux e radiografia do tórax.
  - Tuberculínica (-) e radiografia do tórax normal – pára H. Repetir R. Mantoux após 6 a 12 meses.
  - Tuberculínica (+) e radiografia do tórax normal – TB infecção, faz 4HR. (3HR + 6H- total de 9 meses)
  - Tuberculínica (+) e radiografia do tórax com alterações – TB doença pós-natal (equacionar diagnóstico diferencial com TB perinatal), 2HRZ + 2HR; juntar piridoxina.

## D – GRÁVIDA COM TB PULMONAR diagnosticada antes do parto com ou sem terapêutica antibacilar mas com baciloscopia (+) na altura do mesmo

- O RN deve ser separado da mãe até à negatificação da expectoração e completa aderência da mãe à terapêutica.
- O RN deve ser submetido às mesmas avaliações diagnosticas, terapêuticas e profi-

láticas como em B) e C).

- Exame completo e rigoroso da placenta.
- Todos os familiares devem ser rastreados.
- Se a grávida ou outros familiares têm tuberculose multirresistente ou má aderência à terapêutica, considerar a vacinação com BCG.

## E – TB CONGÊNITA

- Clínica: hepato-esplenomegália, dificuldade respiratória, dificuldade na alimentação, febre, linfadenopatias, distensão abdominal, letargia ou irritabilidade, otorreia e lesões dérmicas papulares por ordem de frequência.
- Diagnóstico: Critérios de Cantwell.
- Terapêutica
  - a) Início imediato em face da assunção criteriosa da suspeita e após as colheitas, sem esperar pelo resultado dos exames pedidos, incluindo a prova tuberculínica; esta é quase sempre negativa mas pode ser positiva mais tarde.
  - b) Esquema terapêutico
    - 2HRZS + 7 ou 10 HR
    - H – 5 a 10 mg/k/dia,
    - R – 10 a 20 mg/k/dia
    - Z – 20 a 30 mg/k/dia
    - S – 30 mg/k/diapiridoxina – 25 a 50 mg/k/dia.  
Reforço dos suplementos vitamínicos habituais.
- Seguimento: Vigilância clínica quinzenal no 1º mês e depois mensal.





## VARICELA - ZOSTER

### VARICELA E GRAVIDEZ

A varicela é uma doença comum da infância considerada habitualmente benigna. Adquirida na idade adulta pode acompanhar-se de complicações que serão ainda mais graves se for uma mulher grávida. A pneumonia da varicela é a complicação mais frequente e pode ser letal.

A taxa de mulheres em idade fértil não imunes para a varicela é pequena. No 2º Inquérito Serológico Nacional a taxa de indivíduos com anticorpos para o vírus da varicela Zoster (VZV) variou entre 94% e 98% nos grupos etários dos 15 aos 44 anos.

### PREVENÇÃO

- Uma grávida que desconheça o seu estado imunitário e que tenha tido um contacto de risco significativo, deve ser submetida de imediato a um estudo serológico da imunidade (Instituto Ricardo Jorge – Laboratório de vírus Herpes) com pedido de resposta em 24 a 48 horas.
- Na ausência de imunidade, deve ser administrada imunoglobulina específica endovenosa até 96 horas após a exposição (Varitec® - 1ml/Kg de peso – 25UI/Kg) ou intramuscular até 72h após a exposição (Varicellon P® 0,2mL /kg).

### ORIENTAÇÃO EM CASO DE VARICELA

- Na ausência de complicações, uma grávida com varicela deve ficar no domicílio sob vigilância médica, fazer terapêutica sintomática e ser seguida posteriormente em consulta de medicina materno-fetal e centro de diagnóstico pré-natal.
- A decisão de hospitalizar uma grávida com varicela depende da presença de factores de risco para complicações (hábitos tabágicos, doença pulmonar crónica, imunossupressão, utilização habitual de corticóides) e de critérios clínicos (gravidade da doença).

### CRITÉRIOS DE INTERNAMENTO DE UMA GRÁVIDA COM VARICELA:

#### Indicações absolutas:

- Sinais de doença sistémica grave
- Presença de dor torácica ou abdominal
- Presença de sintomas neurológicos, além de cefaleias, sugerindo encefalite
- Lesões cutâneas hemorrágicas ou com hemorragia fácil (sugerindo imunidade muito reduzida para o vírus e grande carga vírica)



- Grande densidade de lesões cutâneas ou mesmo lesões nas mucosas
- Situação subjacente de imunossupressão

#### Indicações relativas:

- Gravidez susceptível de entrar em trabalho de parto
- História obstétrica carregada
- Hábitos tabágicos
- Doença Pulmonar Crónica
- Más condições sócio-económicas
- Impossibilidade de monitorizar adequadamente a doente em casa
- Ansiedade excessiva

#### Medidas de suporte:

- Oxigenação adequada
- Monitorização de trocas gasosas
- Eventual ventilação assistida
- Antibioterapia profilática (pelo elevado risco de pneumonia)
- Globulina hiperimune ou globulina imune normal (benefícios terapêuticos ainda por estabelecer)
- Corticoterapia (usada frequentemente, mas de uso controverso e benefícios não comprovados)

A grávida deve ser internada em estabelecimento hospitalar com quarto de pressão negativa e, embora o aciclovir não esteja aprovado para utilização na gravidez por questões de segurança para o feto, a sua utilização é mandatária na presença de complicações – aciclovir e.v. na dose de 10 a 15 mg/Kg, de 8/8 horas, durante 7 dias. Por se tratar de um fármaco do grupo C, este deverá ser evitado durante a primeira metade da gravidez, especialmente antes das 12 semanas de gestação.

## **REPERCUSSÕES SOBRE O FETO**

O vírus da varicela atravessa a barreira placentar, dissemina-se no feto por via hematogénica e, tal como no adulto, após a virémia inicial, permanece latente nos gânglios periféricos. Quando a infecção ocorre até às 20 semanas o risco de varicela congénita é baixo (<2,4%) mas, se o feto for infectado, as consequências são graves. Há que vigiar sinais de síndrome da varicela congénita: ACIU (quase uma constante), lesões cutâneas cicatríciais (sendo característica a distribuição por dermatomas), anomalias esqueléticas (hipoplasia dos membros, clavícula,

costelas, omoplata, dedos; diminuição da motilidade), do SNC (microcefalia, atrofia cortical, calcificações cerebrais, ventriculomegália), oftalmológicas (cataratas, microftalmia, coriorretinite, atrofia óptica, estrabismo), alterações gastrointestinais e genitourinárias.

A ocorrência de herpes zoster durante a gravidez não tem repercussões sobre o feto.

## O DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO FETAL E INTERVENÇÃO

Numa gravidez com menos de 20 semanas, duas condutas são possíveis:

1) Realizar ecografia mensal (dado o baixo risco da doença) em busca de sinais de varicela congénita, embora esta técnica consiga diagnosticar essencialmente anomalias major que são quase sempre encontradas apenas numa fase avançada da gravidez.

Se forem encontradas alterações fazer:

- Amniocentese às 18 semanas - pesquisa de DNA viral por PCR no LA - não há falsos positivos, mas há falsos negativos, embora raramente.
- Cordocentese - para determinação da IgM no sangue fetal - pode dar falsos negativos.

**Se o resultado for positivo** - deve ser oferecida a possibilidade de interrupção médica da gravidez.

**Se o resultado for negativo** - manter vigilância e excluir outras etiologias.

2) Fazer sempre amniocentese às 18 semanas para pesquisa de DNA viral por PCR, mesmo que não sejam encontradas alterações ecográficas.

### **Se PCR positiva**

- ⇒ Oferecer possibilidade de interrupção médica da gravidez ou
- ⇒ Ecografia mensal e Ressonância Magnética às 32 semanas – se sugestivo de síndrome da varicela congénita oferecer possibilidade de interrupção médica da gravidez

### **Se PCR negativa**

- ⇒ Ecografia mensal – se sugestiva de síndrome da varicela congénita ⇒ repetir amniocentese e excluir outras etiologias



Notas:

- A amniocentese deverá ser efectuada após as 18 semanas, 4-6 semanas após a infecção materna, e completa cicatrização das lesões cutâneas maternas.
- A pesquisa de DNA viral por PCR no líquido amniótico deverá ser pedida para o Instituto Ricardo Jorge.
- Os sinais ecográficos podem aparecer entre 5 a 19 semanas após a infecção materna.
- A constatação de uma infecção fetal na ausência de sinais ecográficos, levanta algumas dúvidas quanto ao prognóstico fetal (risco de infecção fetal cerca de 8%, risco de síndrome de varicela congénita inferior a 2,4%).
- Se, apesar da administração de IGZV em tempo útil, houver infecção materna (clínica associada a seroconversão), numa gravidez com mais de 20 semanas, haverá apenas risco de zona na infância.

## VARICELA E RECÉM-NASCIDO

Descrevemos atrás os riscos de síndrome da varicela congénita e as alterações mais comuns que podem ser encontradas no feto.

A varicela pode ainda ser contraída no período perinatal de dois modos: ou por via transplacentar – varicela congénita – assim denominada se ocorrer nos primeiros 10 dias de vida, com mortalidade muito elevada; ou no período pós natal – por gotículas infectadas ou por contacto – se ocorre entre os 10 e os 28 dias de vida.

### **VARICELA MATERNA NO FINAL DA GRAVIDEZ**

#### **Risco de varicela congénita no recém-nascido**

A probabilidade de um RN de mãe com varicela periparto adquirir a doença é menor do que o de um RN com contacto domiciliário. O tempo de incubação é também menor podendo variar entre 9 e 15 dias após o início do exantema materno. A mortalidade é contudo muito mais elevada do que a varicela adquirida após o nascimento e correlaciona-se directamente com o tempo que medeia entre o início do exantema materno e o nascimento. O envolvimento hepático e a pneumonia primária são as complicações mais temíveis tendo, esta última, mortalidade muito elevada.

Após o início da erupção cutânea da grávida, deve evitar-se que o parto ocorra nos 5 a 8 dias seguintes para dar ao feto tempo de adquirir algum grau de imunidade proveniente dos anticorpos maternos.

- Grávida com varicela 7-20 dias antes do parto - risco de varicela congénita benigna.
- Grávida com varicela 7 dias antes até 2 dias depois do parto – risco de varicela congénita grave.
- Mãe com lesões entre 5 dias antes e 2 dias depois do parto – risco de varicela congénita muito grave.

## Procedimentos e Terapêutica

- Risco de varicela congénita benigna – Não há indicação para qualquer terapêutica ao recém-nascido. A criança deve ser vigiada.
- Risco de varicela congénita grave - Administrar ao RN imediatamente após o nascimento ou nas 24-48 horas seguintes ao aparecimento da varicela materna – IgVZ endovenosa (Varitec® 1ml/Kg), ou intramuscular (Varicellon P® 0,2mL/kg). O RN pode vir a desencadear doença apesar da administração de imunoglobulina.
- Risco de varicela congénita muito grave – O RN deve ser cuidadosamente vigiado e deve ser administrada IgVZ. Se contrair varicela deve ser medicado com aciclovir.

## Doses

### Imunoglobulina humana

Intramuscular - Varicellon P® – 0,2mL/kg

### Aciclovir

Perfusão endovenosa de 1h – 30mg/kg/dia, 3 tomas diárias de 8/8h

## Medidas de isolamento

- Deve ser dada alta mãe e filho o mais precocemente possível.
- Se tanto o RN como a mãe tiverem lesões cutâneas podem ficar juntos mas isolados de outras mães e RN. O isolamento deve incluir quarto próprio com porta fechada onde só entra pessoal de saúde imunizado ou com história anterior de varicela, protegido com bata que deve ser retirada à saída. Deve haver cuidado especial na lavagem das mãos à saída do quarto.
- Se, como frequentemente se verifica, a mãe tem varicela e o RN ainda não, devem ser separados um do outro e ambos isolados.
- Um RN com embriopatia da varicela não necessita isolamento.
- O herpes zoster (zona) da mãe não constitui problema para o feto/RN (sendo uma reactivação os anticorpos maternos protegem-no). Contudo, se estiver na maternidade, a mãe deve ser isolada e a zona afectada deve ser tapada.



- O RN com varicela não deve ser colocado em incubadora como medida de isolamento. O sistema de ventilação dispersa o vírus no ambiente. No caso de colocar o RN em incubadora deve deixar as portas abertas e desligar o motor.
- O RN com varicela não deve estar internado em enfermaria de RN. Se não poder ter alta deve ser transferido para quarto com pressão negativa (Unidade de Infecçciologia).

### **CONTACTO DO RN COM VARICELA**

- Deve ser prescrita imunoglobulina a todos os RN que tenham tido contacto com varicela desde que preencham as seguintes condições:
  - IG < 30 semanas independentemente do estado imunológico da mãe
  - Politransfundidos independentemente da IG e do estado imunológico da mãe
  - IG > 30 semanas cujas mães não tenham tido varicela

### **SE O RN ADQUIRIU VARICELA NA COMUNIDADE**

A varicela adquirida após o nascimento por contacto intradomiciliário ou outro, é muito menos grave do que a adquirida *in utero*. Contudo o RN deve ser internado se houver doença com repercussão sistémica grave – febre, gemido, sensação de doença.

### **Procedimentos e Terapêutica**

Se a criança já apresenta vesículas aquando da observação no Serviço de Urgência não tem indicação para fazer imunoglobulina uma vez que a virémia já desapareceu. As indicações para administração de imunoglobulina limitam-se às descritas em “Contacto do RN com varicela”.

O início precoce de terapêutica com aciclovir pode diminuir a gravidade e encurtar o tempo de doença. A via de administração deve ser sempre e.v. nas doses acima referidas.

Adaptado de “Normas de Orientação Clínica” - Hospital de Dona Estefânia

## VÍRUS CITOMEGÁLICO HUMANO – CMV

Todos os autores são unânimes em considerar que a infecção citomegálica é, no recém-nascido, a infecção congénita mais comum. Das cerca de 110 000 crianças que nascem anualmente em Portugal cerca de 1% estarão infectadas o que leva a cerca de 1100 RN infectados dos quais 110 estarão doentes. Contudo a doença raramente é diagnosticada.

A prevalência de seropositividade varia de acordo com as condições sócio-económicas, idade e paridade da mulher. Em 1988 e 1993 num estudo realizado na maternidade do Hospital de Dona Estefânia concluiu-se que 85% da população de grávidas era seropositiva para o CMV. Uma percentagem semelhante era referida pelo Serviço de Imunohemoterapia do IPO de Lisboa. Passados 14 anos (2003-2006), na maternidade do Hospital de Dona Estefânia, a taxa de seropositivas encontrada é inferior – cerca de 58%. No 2º Inquérito Serológico Nacional em indivíduos com idade compreendida entre os 15 e os 44 anos, esta taxa variou entre 71% e 84%.

A taxa de seropositividade é um indicador importante sob o ponto de vista epidemiológico. A infecção congénita tem uma correlação positiva com a seropositividade na população em geral apesar da infecção em filhos de mães seropositivas ser sub diagnosticada por ser assintomática. Por outro lado, aumentando a população susceptível, a taxa de infecções primárias durante a gravidez pode aumentar, influenciando o número de infecções congénitas sintomáticas graves.

O vírus é endémico, não sazonal e específico da espécie humana. Como vírus herpes que é permanece latente no organismo após a primeira infecção o que condiciona a possibilidade de reactivação, podendo infectar fetos em gestações sucessivas. A diversidade antigénica condiciona ainda a possibilidade de re-infecção por estirpes diferentes.

A infecção pode ocorrer in utero dando origem a uma infecção congénita, ou na passagem pelo canal de parto infectado, dando então origem a uma infecção perinatal sendo esta última a mais frequente. Pode ocorrer ainda após o nascimento por ingestão de leite materno infectado. A aquisição da infecção por transfusão sanguínea é desprezível se as transfusões no período neonatal forem realizadas com sangue desleucocitado, uma medida que se admite seja universal nas unidades neonatais portuguesas.

A infecção fetal mais grave ocorre quando o primeiro contacto materno com o vírus





Com o rastreio pré concepcional desaparecem as considerações sobre os prós e os contras do rastreio durante a gravidez que durante anos fez parte dos programas das reuniões de perinatologia. Interessa-nos contudo manter as alegações dos defensores do “Não” pela clareza do raciocínio clínico. Alegam eles que a seropositividade não traduz imunidade; que, em populações de alta prevalência, as crianças infectadas são na sua maioria filhos de mães seropositivas; que a infecção fetal pode ocorrer em qualquer altura da gestação após a primo infecção materna; que o diagnóstico pré-natal (DPN) por PCR no LA é falível uma vez que se pode afirmar apenas que é negativo naquela amniocentese e a amniocentese não é uma técnica inócua que se possa repetir com frequência; que, para além de ser desconhecido o valor preditivo de um resultado negativo no LA há casos descritos de PCR no LA com resultado falso positivo. Terminam afirmando que muitas gestações de fetos saudáveis podem ser interrompidas com base num resultado de DPN falso positivo.

Esta posição tem como base a compreensão do que acontece na sequência da infecção materna. Durante a virémia a placenta é infectada; a seguir à infecção existe replicação viral e depois disseminação para o feto. Uma vez infectado o feto, vai haver replicação do vírus no epitélio tubular renal e o feto vai excretar o vírus pela urina. Pode por isso ser encontrado vírus no LA, a base para o diagnóstico de infecção fetal. É no entanto necessário dar tempo a que todo o processo ocorra: que haja virémia materna, que o vírus se instale na placenta e se replique, que haja disseminação para o feto e este adquira a infecção, que o vírus se replique no túbulo renal e que seja excretado na urina em quantidade para ser detectado no LA. Além disso é necessário que o feto produza urina suficiente, um processo que tem a ver com a idade de gestação. Por isso é que a amniocentese só deve ser realizada pelas 20 a 22 semanas, altura em que o feto começa a produzir urina em quantidade suficiente para excretar o vírus. Tudo isto pode levar pelo menos 7 semanas após a primo infecção materna, partindo do princípio que o processo é sequencial. À luz da actual legislação portuguesa a mãe teria que adquirir a infecção nas primeiras 15 semanas de gestação para ainda poder haver lugar a IMG. Pode contudo acontecer que a placenta não dissemine vírus na altura mas 3, 4 ou 8 semanas depois. Para o feto, o risco infeccioso começa nesse momento. Por todas estas razões pode acontecer que o resultado do DPN seja falso negativo.

## 2 - Diagnóstico Pré-natal

Por isso há autores que definem bem as condições em que se deve evoluir para um diagnóstico pré-natal:

- Detecção de anomalias na ecografia fetal
- Seroconversão materna documentada



- Baixa avidéz das IgG

Os meios de diagnóstico são então:

- a) Ecografia fetal detalhada – é o motivo do diagnóstico pré-natal e que leva ao desencadeamento do processo e também um meio de diagnóstico de afecção fetal
- b) Pesquisa de vírus por PCR, no líquido amniótico obtido por amniocentese
- c) Estudo da infecção fetal e da repercussão da infecção sobre o feto, estudado no sangue obtido por cordocentese – serologia, alterações hematológicas e da função hepática

### 3 - Terapêutica Fetal

Tem havido tentativas ditas como de sucesso em iniciar a terapêutica ainda in útero.

Apesar dos resultados serem admitidos como promissores consideramos que a terapêutica fetal só deve ter lugar em estudos controlados.

### 4 – Diagnóstico de infecção no recém-nascido

1. Se a infecção neonatal é sintomática – hepatite, sépsis vírica, pneumonite – ou há já sequelas da infecção intra uterina – ACIU, microcefalia, calcificações periventriculares – é fácil admitir como hipótese diagnóstica uma das infecções do grupo TORCH. Se a mãe tiver feito as análises adequadas, sobram poucas hipóteses acerca do agente etiológico.
2. A infecção congénita a CMV pode dar todos os defeitos de migração. RN com lisencefalia, polimicrogiria, etc devem realizar estudo para o CMV
3. Se a infecção é assintomática, habitualmente não se diagnostica.

No que respeita à confirmação de que se trata de uma infecção pelo CMV houve uma evolução positiva tornando o diagnóstico mais rápido e preciso.

1. A micro cultura em Shell Vial a partir de urina do RN com identificação do antigénio do CMV dá um diagnóstico relativamente rápido.
2. A identificação do DNA viral por técnica de PCR é também possível na urina, sangue ou secreções.
3. O estudo da serologia da mãe e do RN (não de sangue do cordão), comparado e evolutivo e a avidéz das IgG maternas podem ajudar no diagnóstico. Também no RN a IgM pode ter valor falso negativo ou falso positivo – reacção cruzada com outros vírus herpes.
4. Cartão de rastreio neonatal – O estudo no sangue do RN utilizado para o rastreio de doenças metabólicas torna possível fazer o diagnóstico de infecção congénita muito tempo depois da criança ter nascido.

## 5 – Terapêutica Neonatal

Após o diagnóstico de uma infecção congénita por CMV a primeira atitude a tomar é evoluir para a terapêutica. Com o aparecimento da gamaglobulina específica hiperimune e com os novos antivírus – ganciclovir e foscarnet - é possível actualmente discutir se deve ou não ser feita terapêutica.

A administração de gamaglobulina específica hiperimune só tem interesse nos RN que adquiriram a infecção no final da gestação. Os infectados no primeiro e segundo trimestres não terão benefício com a sua administração uma vez que já receberam IgG maternas que os ajuda a combater a infecção.

Quanto à administração de ganciclovir as indicações do fabricante para a sua utilização são as seguintes:

- Infecções a CMV ameaçadoras da vida ou da visão
- Doentes imunodeprimidos

O fabricante sublinha que o medicamento não está indicado na terapêutica das infecções congénitas ou neonatais por CMV.

O ganciclovir causa supressão medular de grau variável, é tóxico para as gónadas, é cancerígeno e teratogénio embora este último aspecto seja hoje em dia posto em causa.

Os americanos fizeram um estudo multicêntrico que englobou 42 RN com antigenúria positiva para o vírus na urina, envolvimento do SNC e idade inferior a 1 mês. Foi administrado ganciclovir em doses de 8mg/Kg/dia ou 12mg/Kg/dia de 12/12 horas durante 6 semanas. Constatou-se melhoria audiológica em 3/14 RN, oftalmológica em 8/13 RN, da hepatosplenomegalia em 3/30 RN e de alterações do SNC em 8/42 RN. Deste estudo conclui-se que a dose de 12 mg/Kg/dia era mais eficaz e que a terapêutica tinha sido bem tolerada. A mortalidade foi inferior à esperada e aos 2 anos de idade 24% das crianças tinham desenvolvimento normal.

Deste estudo resultou que a administração de ganciclovir pode ser prescrita a RN com doença grave sistémica ou hepatite evolutiva.

Durante o tempo em que se administra o ganciclovir a eliminação vírica na urina desaparece mas logo que a terapêutica é interrompida a criança recomeça a excretar vírus. Contudo, como o resultado do efeito citopático do vírus tem consequências mais



CMV





ção latente – o que é extremamente complicado quando se fala de qualquer vírus herpes. De qualquer forma existe já uma vacina que parece não induzir excreção viral e que induz a produção de anticorpos neutralizantes com duração de 12 meses.

Estudos economicistas apontam para que a vacinação para o CMV de grávidas seronegativas teria uma relação custo/eficácia semelhante à vacina da rubéola e por isso o CMV será um candidato a ser erradicado da população humana pela vacinação.

## 8 – Prevenção

A prevenção primária é muito importante não só na grávida seronegativa como também na seropositiva uma vez que esta se pode infectar com outras estirpes. A prevenção primária baseia-se na lavagem das mãos e na evicção do contacto com saliva de crianças pequenas que frequentam infantário.

Em relação ao RN é referido que o contacto com o vírus nos dois primeiros meses de vida se correlaciona de um modo significativo com o aparecimento de sequelas graves aos 10 anos de idade.

As mães seropositivas excretam vírus em grande quantidade pelo leite. RN grande pré-termo de mães seropositivas que, pela baixa idade de gestação não receberam IgG maternas, correm grande risco de serem infectadas pelo leite materno. Este leite devia pois ser esterilizado – fervido a 72° durante 10 segundos e depois congelado a -20 graus durante 3 dias.

Todos os RN devem ser transfundidos com concentrado eritrocitário desleucocitado. Alguns autores preconizam a administração de gamaglobulina hiperimmune específica, em RN grande pré-termo, embora a maioria pense que essa medida não é protectora.

Outra questão diz respeito ao período de tempo que deve mediar entre uma primo infecção pelo CMV e o início de uma gestação. Muitos autores referem que embora não haja um período bem definido o mais sensato será preconizar um período mínimo de 9 meses.



## PROTOCOLO

### Na grávida

- Infecção sintomática – rara
  - Quadro de pseudomononucleose infecciosa. Diagnóstico diferencial com VEB, HA, HB, HC, VIH, toxoplasmose
  - Assintomática – o diagnóstico apenas é possível pelo estudo serológico
  - IgM + IgG - : possível infecção primária
  - IgM + IgG + : possível infecção primária. Problema: Quando?
  - IgG de título crescente – eventual infecção primária, infecção recorrente ou variação laboratorial
  - Avidez das IgG - > 65% = infecção antiga; < 50% = infecção precoce
1. Não faça rastreio universal durante a gravidez. Se entende que deve rastrear faça-o antes do início de uma gestação.
  2. Se durante a gravidez forem detectadas ecograficamente, anomalias fetais – ACIU, microcefalia, hidrocefalia, calcificações hepáticas ou outros achados inespecíficos – deve incluir o pedido de serologia para CMV na série de análises para esclarecimento etiológico, com pedido concomitante do estudo da avidéz das IgG, se oportuno. Se for difícil o diagnóstico entre infecção antiga e recente, peça à grávida, cultura de vírus na urina.
  3. Caso a serologia materna seja sugestiva de infecção recente e os achados ecográficos possam ser atribuídos a infecção citomegálica intrauterina, deve ser pedida cultura de vírus e/ou identificação do DNA por PCR no líquido amniótico obtido por amniocentese.
  4. Para além de tentar saber se o feto está infectado é também fundamental determinar se está doente – estudo serológico do feto, estudo da função hepática e dos parâmetros hematológicos a partir de sangue colhido por cordocentese.
  5. Uma vez estabelecido que o feto está infectado e doente, é possível oferecer aos pais a possibilidade de IVG.

### No Recém-Nascido

- 1. Num RN com suspeita de infecção congénita, qualquer que ela seja, deve ser avaliada toda a serologia materna durante a gravidez para, por exclusão, ficarmos apenas com as hipóteses mais prováveis, excepto se a infecção materna durante a gravidez estiver bem documentada.
- 2. Clínica: A apresentação clínica de infecção congénita por CMV pode ser sugestiva: na gene-

ralidade, todas as anomalias do SNC e todos os defeitos de migração podem ser causados pelo CMV, hepatoesplenomegália, colestase, sépsis, petéquias, febre, ascite, meningoencefalite, ACIU, microcefalia, calcificações intracranianas.

### 3. Diagnóstico etiológico:

- Nas primeiras 3 semanas de vida a cultura de vírus na urina positiva é diagnóstica de infecção congénita. É o exame de maior sensibilidade e especificidade e a resposta é rápida. A colheita de urina deve ser asséptica, transportada em ambiente fresco e enviada para um laboratório de virologia de referência.
- Detecção do DNA por PCR no sangue ou LCR.
- Serologias - materna e do RN – comparadas e evolutivas (IgM e IgG).

### 4. Repercussão sobre órgãos e sistemas: Hemograma, função hepática, coagulação. Exame do LCR – citoquímico, cultura viral e PCR. ECO TF, TAC CE, exame oftalmológico, PEATC.

## Terapêutica da infecção no RN

- Gamaglobulina específica hiperimune – protege o RN grande pré-termo e o RN de termo cuja mãe teve infecção no final da gravidez. Ambos não receberam IgG maternas. (Mega-totect – 4 ml /kg/dose 3 x semana durante 2 semanas)
- Ganciclovir – antivírico específico para o CMV. Dose: 12mg/Kg/dia E.V. 6 semanas. Nigro (1994) continua com: 10mg/kg/dia, EV, 3x / semana – 3 meses  
Toxicidade: supressão medular, tóxico para as gónadas, cancerígeno, teratogénico

## Estudo evolutivo

Vigilância audiológica, oftalmológica, do desenvolvimento psicomotor e de alterações da aprendizagem.

## Prevenção

### Prevenção primária na grávida

Lavagem das mãos.

### Recém-nascido

O contacto com o CMV nos 2 primeiros meses de vida correlaciona-se com sequelas graves aos 3 anos de idade. O grau de excreção de CMV é elevado no leite maduro de mães de PT seropositivas (59% transmissão).

- Os RN devem ser transfundidos com sangue desleucocitado na ausência de sangue de dador CMV negativo.



- A esterilização do leite de mães de RNMBP seropositivas pode evitar a transmissão pós natal do vírus. Pasteurização: 72° C durante 10s seguido de congelamento a -20°C durante 3 dias.



## VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (VIH)

### PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO VERTICAL

#### Introdução

A infecção VIH na criança no nosso país faz-se quase exclusivamente por transmissão vertical pelo que é possível reduzir eficazmente o número de crianças infectadas nos próximos anos.

Até Junho de 2005, a Comissão de Vigilância Epidemiológica de Doenças Transmissíveis recebeu notificação de 27013 casos de infecção VIH, dos quais 12355 (45,7%) correspondiam a portadores assintomáticos; destes, 25,7% eram mulheres em idade fértil. Verificaram ainda que, a transmissão heterossexual se tem vindo a tornar predominante, sendo responsável por 57% das infecções em 2004.

Os dados do Grupo de Trabalho sobre a Infecção VIH na Criança (GTVIHC), envolvendo 43 maternidades num total de 85135 partos mostraram, no ano de 2004, uma prevalência de grávidas infectadas de 3,6 em cada 1000 e uma taxa de transmissão vertical de 3,6%.

Em 23% dos casos de infecção neonatal a transmissão é intrauterina, em 65% dos casos a infecção é adquirida no período periparto e em 12% é transmitida pelo leite materno. O factor que mais influencia a transmissão da infecção é a carga vírica materna. A taxa de transmissão global sem anti retrovirais (ART) é de 20-30%, mas atinge os 63% em grávidas com carga viral superior a 100.000 cópias/ml.

O estudo do Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTGO76) demonstrou a redução das taxas de transmissão de 24% para 8% com ART pré parto, incluindo sempre a zidovudina (ZDV), ZDV intraparto e no recém-nascido. Esta terapêutica quando associada à cesariana electiva e à exclusão total do aleitamento materno fez baixar as taxas de transmissão para valores inferiores a 2%.

É este o objectivo traçado pela Comissão Nacional de Luta contra a SIDA e pela GTVIHC para os próximos anos.

Na última reunião da GTVIHC, em Setembro de 2005, foi consensual a adopção de novos esquemas terapêuticos de profilaxia em determinadas circunstâncias, de acordo com as recomendações da British HIV Association, da Gesida (Grupo Espanhol para o Estudo da Sida) e da Public Health Service Task Force, USA. Enquanto os Ingleses propõem





- a associação da nevirapina (cuja eficácia é comprovada), nas situações descontroladas com riscos acrescidos, na grávida e no filho, a GESIDA associa apenas a lamivudina na mãe e no filho, reservando a nevirapina no RN apenas em situações com múltiplos factores de risco.
- Neste ponto não houve consenso na reunião de Setembro ficando a discussão em aberto conjuntamente com a Comissão Nacional de Luta contra a SIDA e representantes da Obstetrícia e da Infecçciologia.
- Na Maternidade Júlio Dinis a taxa de transmissão vertical nos filhos de mãe VIH positivo entre 2000 e 2004 foi de 8%, precisamente devido a casos em que o protocolo não foi cumprido. Numa reunião conjunta da Neonatologia e Obstetrícia da Maternidade Júlio Dinis, da Infecçciologia do Hospital Joaquim Urbano (Dr Rui Sarmento, Drª Olga Vasconcelos) e da Pediatria do Hospital Maria Pia (Drª Laura Marques), em que o assunto foi debatido, foi aprovado o protocolo que passamos a descrever.

## Medidas Preventivas Gerais

- 1 - A primeira medida de prevenção de transmissão vertical (e que consta da Circular Normativa nº 2/DSMIA de 1998) é proceder ao rastreio universal das mulheres em idade fértil, como parte integrante dos cuidados pré conceptionais. Esta medida orienta ainda para o rastreio de contactos e familiares assim como para a disponibilização de informação e medidas que devem ser aconselhadas.
- 2 - Segundo a circular normativa da DGS 01/DSMIA de 4 de Fevereiro de 2004, devem ser efectuadas duas serologias durante a gravidez:

|   |                      |
|---|----------------------|
| 1ª serologia realizada até às 14 semanas de gestação  | Repete às 32 semanas |
| 1ª serologia realizada após as 14 semanas de gestação | Repete às 32 semanas |

- Se durante a gravidez esta orientação não foi cumprida, a grávida em trabalho de parto deve fazer o teste rápido.
- Deve ser estimulada a participação do pai no aconselhamento e realização simultânea do teste.

- 3 - As grávidas seropositivas devem ser orientadas para consulta de Alto Risco Obstétrico de Hospital de Apoio Perinatal Diferenciado onde a intervenção será multidisciplinar: Obstetrícia, Pediatria, Infecçciologia, Assistência Social e Psicologia.

- 4 - É importante que a grávida inicie terapêutica antirretroviral (ART) incluindo ZDV o mais cedo possível (12 semanas) e que a serologia do 3º trimestre seja conhecida em tempo útil no caso de seroconversão durante a gravidez, ou seja, de forma que a grávida possa iniciar ART antes das 34 semanas.
- 5 - O parto, idealmente, deve ser por cesariana antes do início do trabalho de parto e da rotura de membranas (cesariana electiva). Nas situações de trabalho de parto iniciado e/ou rotura de membranas ou parto por outro motivo obstétrico a cesariana será a via de eleição. Excepcionalmente o parto vaginal pode ser opção sempre que seja previsível um parto não traumático e rápido.
- 6 - Deve ser dado banho ao recém-nascido, em água corrente, antes da administração da Vitamina K.
- 7 - O recém-nascido não deve fazer aleitamento materno.

## Medidas específicas

### **A – Situação normal controlada (protocolo ZDV)**

#### **Na gravidez (Mãe)**

Antirretrovirais incluindo ZDV oral desde as 12-34 semanas de gestação até final da gravidez (600mg/dia).

#### **Intra parto (Mãe)**

ZDV endovenoso. Dose inicial 2 mg/Kg em 1 hora, seguida por infusão contínua de 1 mg/Kg/hora até à laqueação do cordão umbilical (e que no caso de cesariana electiva deve per-fazer um total de 4 horas de ZDV).

#### **Pós parto (Filho)**

**RN  $\geq 35$  semanas “saudável”**- ZDV oral, 2 mg/Kg/dose 6/6 horas durante 6 semanas, com início às 8-12 horas de vida.

**No prétermo  $\geq 30$  semanas e  $< 35$  semanas** – ZDV oral, 2mg/Kg/dose 12/12 horas aumentando para 8/8h às 2 semanas de vida.

**No prétermo  $< 30$  semanas** - ZDV oral, 2mg/Kg/dose 12/12 horas aumentando para 8/8h às 4 semanas de vida.





**c) Se aos factores referidos em B1 estão associados vários factores de BII (incluindo parto traumático) ponderar:**

Manter Nevirapina 4 mg/Kg/dose toma única diária a partir do 5º - 7º dia de vida, até às quatro semanas de vida. Dar alta com os três fármacos.

**C - Mãe em trabalho de parto e/ou com rotura de membranas ou parto por outro motivo obstétrico mas em qualquer outra situação que não caiba nas situações de risco referidas em B.**

Actuação idêntica à de A, isto é, à da situação normal e controlada (protocolo ZDV).

**D – Diagnóstico pós parto de infecção VIH materna**

**Terapêutica tripla ao recém-nascido**

ZDV (Zidovudina) 2 mg/Kg 6/6 horas 6 semanas

3TC (Lamivudina) 2 mg/Kg 12/12 horas 6 semanas

NVP (Nevirapina) 2 mg/Kg oral, 1ª dose nas 1ª 12 horas e 2ª dose às 48-72 h de vida. E depois 4 mg/Kg/dose única diária a partir do 5º-7º dia de vida, até às quatro semanas de vida.

**\* Comentário**

O fundamento da terapêutica tripla é o facto de no período periparto ocorrer com frequência uma transfusão materno fetal de 3 a 5 ml de sangue, daí adoptar-se uma atitude semelhante à da pós exposição accidental em que se utilizam três antirretrovirais.

**OUTROS PROCEDIMENTOS E ESTUDO EVOLUTIVO**

**Nascimento** – Hemograma

(1ª 48 horas) E de acordo com a infecção da mãe, isto é, VIH 1 versus 2:

PCR DNA VIH 1 ou 2 (aproximadamente 2,5 ml de sangue em tubo de hemograma com EDTA) + sangue da mãe (10 ml em EDTA).

**6 semanas** – Suspende a Zidovudina e outros antirretrovirais desde que PCR DNA negativa. Inicia cotrimoxazol na dose de 750 mg Sulfametaxazol/m<sup>2</sup>/dia em duas tomas diárias, em 3 dias consecutivos da semana.

O cotrimoxazol só é suspenso quando há três PCR's negativas, duas depois do 1 mês e uma a partir dos 4 meses.





dois resultados negativos de PCR DNA.

Todas as crianças submetidas a ART's *in utero* e nas primeiras semanas de vida, e que não fiquem infectadas, devem ser seguidas atentamente até à idade escolar para monitorizar efeitos a longo prazo.





## A GRÁVIDA E O RECÉM-NASCIDO VIAJANTES

Mais de um bilião e meio de pessoas viaja, por ano, de avião em voos domésticos e internacionais, entre elas grávidas e recém-nascidos (RN). De facto, as viagens comerciais não constituem, no geral, perigo para a grávida e feto ou RN. No entanto, viajar está sempre associado a algum stress – a confusão do aeroporto, a turbulência e falta de espaço no avião, variações de temperatura e humidade, jet lag. Se tudo isto é, habitualmente, bem tolerado pela grávida e RN, pode por vezes originar situações desconfortáveis.

A altitude atingida nos actuais voos comerciais provoca despressurização no interior do avião com diminuição da PO<sub>2</sub> do ar ambiente para cerca de 15%, o que corresponde, aproximadamente, a uma altitude de 1800 a 2400 metros. Estas alterações provocam uma descida da saturação em oxigénio da hemoglobina para cerca de 90% e expansão de gases nas cavidades corporais. Esta descida na saturação da hemoglobina não afecta as trocas de oxigénio mãe-feto, nem no RN, uma vez que a hemoglobina fetal tem maior afinidade para o O<sub>2</sub>.

A expansão de gases poderá causar desconforto abdominal. A grávida deve evitar alimentos produtores de gases nos dias anteriores à viagem e não deve ingerir bebidas gaseificadas durante a viagem. O RN poderá ter mais cólicas pelo que se recomendam as habituais manobras de alívio das mesmas.

Na subida, a diminuição da pressão no interior da cabine promove saída de ar do ouvido médio que é, habitualmente, bem tolerado mesmo pelo RN. No entanto, na descida o mesmo ar necessita de efectuar o trajecto inverso para equalizar as pressões, o que pode ocorrer com maior dificuldade, sobretudo em situações de obstrução nasal. Assim, deve efectuar-se limpeza das fossas nasais com soro fisiológico antes da descolagem ou aterragem e, durante as mesmas, oferecer peito, um biberão de leite ou a chupeta, uma vez que a sucção e deglutição ajudam a equalizar a pressão do ouvido médio com o ar ambiente. A grávida, poderá mascar chicletes, beber líquidos e efectuar a tradicional manobra de Valsalva. O uso de vasoconstritores nasais poderá, também, ser útil.

A humidade da cabine varia entre 5-15% o que pode provocar irritação ocular e secura da mucosa oral com falsa sensação de sede e consequente tendência para ingestão de líquidos em excesso.

A imobilização prolongada pode originar a formação de trombos nas veias profundas





• dos membros inferiores, sobretudo se existirem factores predisponentes como é o caso da gravidez. Esse risco pode ser minimizado com algumas atitudes durante o voo. A bagagem de mão não deve ser colocada no chão ou assento da frente pois pode limitar os movimentos das pernas. A grávida deve efectuar movimentos de flexão e extensão dos membros inferiores enquanto está sentada e, sempre que possível, a cada uma a duas horas, deve levantar-se e andar. Não se recomenda o uso de indutores do sono mas sim procurar a melhor posição para dormir. Manter uma boa hidratação ajuda a diminuir o risco de formação de trombos. Bebidas com álcool, café ou chá aumentam a diurese e não são aconselhadas. Poderá usar meias de descanso e, se considerado necessário pelo obstetra, medicação antiagregante/anticoagulante (por ex. aspirina ou fraxiparina).

O cinto de segurança deve estar sempre colocado quando estiver sentada. A roupa deve ser larga e confortável assim como os sapatos.

A OMS recomenda que após as 28 semanas de gestação, a grávida seja portadora de uma carta com informação sobre a data provável do parto e de que a gravidez é normal. No entanto, não desaconselha viagens até às 36 semanas se a gravidez for de feto único, ou até às 32 semanas se a gravidez for gemelar. Apesar destas recomendações, todas as companhias aéreas têm a sua política de viagens em relação às grávidas pelo que é aconselhável que no momento da reserva mencionar que está grávida e o respectivo tempo de gestação. Algumas companhias poderão exigir informação médica ou preenchimento de questionários específicos e o tempo de gestação permitido poderá ser diferente para viagens domésticas ou internacionais. A TAP poderá permitir voos curtos em caso de gravidez gemelar depois da 32ª semana, mediante parecer obstétrico.

Anemia, história anterior de tromboembolismo, anomalias placentares, hemorragia, pré-eclâmpsia, atraso de crescimento intra-uterino e risco de trabalho de parto prematuro são contra-indicações relativas das grávidas às viagens de avião.

Quando se viajar para algumas regiões poderá estar indicada a administração de algumas vacinas antes da viagem. De uma forma geral as vacinas à base de toxoides ou polissacáridos, com microorganismos mortos ou inactivados, podem ser administradas durante a gravidez (Quadro). No entanto, para muitas delas não existem dados de segurança disponíveis. Vacinas com organismos vivos estão, habitualmente, contraindicadas. As excepções poderão ser a vacina anti-poliomielite oral e a febre amarela. Esta última, segundo a OMS, poderá ser administrada após o 6º mês em situações de risco muito elevado.



**Quadro - Vacinas durante a gravidez**

| Podem ser administradas  | Sem dados disponíveis / considerar risco individual            | Contraindicadas      |
|--|--|----------------------|
| Hepatite B, Td, IPV, Influenza, Meningite meningocócica polissacarídea, Pneumocócica polissacarídea, Febre tifoide | Hepatite A, Encefalite Japonesa, Raiva, Cólera, Febre amarela, | VASPR, Varicela, BCG |

Em regiões endémicas de malária a grávida deverá ter em atenção todas as medidas que diminuam o contacto com o mosquito vector, entre elas, procurar permanecer em casa entre o anoitecer e o amanhecer, usar roupa com manga comprida e calças, pernoitar em casas com ar condicionado, usar mosquiteiros impregnados com permetrina e repelentes à base de DEET. Além destas medidas poderá efectuar, durante toda a gravidez, quimioprofilaxia com cloroquina (áreas sem cloroquino-resistência) ou cloroquina-proguanil (em áreas com pouca cloroquino-resistência). Em áreas de cloroquino-resistência poderá usar mefloquina no 2º e 3º trimestre de gravidez.

Recém-nascidos saudáveis podem viajar após os sete dias de vida. Prematuros e RNs com história de dificuldade respiratória no período neonatal deverão ser avaliados antes da viagem. A TAP poderá permitir a viagem de RNs entre os três e os sete dias de vida mediante autorização médica. Nos casos em que tenha de ser feito o transporte em incubadora, por indicação médica, só pode ser usado o mod. Globe Trotter-100 sendo o acompanhamento por profissional de saúde obrigatório.

Os RN deverão efectuar as vacinas BCG e anti hepatite B. Em casos especiais poderão efectuar a vacina anti poliomielite oral. A quimio-profilaxia da malária no RN só poderá ser feita com cloroquina ou cloroquina-proguanil mas, apenas, em áreas sem ou com baixos índices de cloroquina-resistência. O uso de repelente está contra-indicado.

Outras fontes de informação

[www.asma.org](http://www.asma.org)

[www.oms.int](http://www.oms.int)

[www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)





## VACINAS NO RN PRÉ-TERMO

### PARTICULARIDADES

- Os RNPT podem ser vacinados com a mesma idade pós natal que os RN de termo.
- RN doentes podem responder menos bem às vacinas.
- Nunca devem ser administradas meias doses de vacina.
- Algumas vacinas não devem ser administradas ao nascer porque induzem tolerância - o organismo considera-as como antigénios próprios e portanto não se consegue mais tarde obter resposta imune. A DTP só deve ser dada aos 2 meses por essa razão.
- A VHB deve ser dada ao nascer, idade em que é obtida a melhor resposta imunológica. A administração inadvertida de uma 2ª toma no período neonatal deve ser processada do seguinte modo: se o RN é pré-termo a primeira toma funciona como se não tivesse sido administrada; a 2ª toma inadvertida passa a funcionar como 1ª toma; ao 1 mês recebe a 2ª toma como se nada de anómalo se tivesse passado e a 3ª toma é feita normalmente aos 6 meses. Se o RN for de termo a 2ª toma funciona mesmo como 2ª e a 3ª é dada na altura certa, aos 6 meses.
- O BCG pode ser dado ao nascer. A resposta imunológica é igual à obtida mais tarde.





## SITUAÇÕES QUE NECESSITAM ISOLAMENTO NA URN

- Sífilis congénita nas primeiras 24h de terapêutica
- Oftalmia gonocócica
- Infecção congénita a herpes vírus
- Varicela congénita – deve estar em quarto de pressão negativa
- Rubéola congénita
- Infecção congénita a enterovírus
- Diarreia
- Lesões cutâneas supuradas

## PROTECÇÃO DO PESSOAL DE SAÚDE

### PRECAUÇÕES UNIVERSAIS

Para diminuir o risco de infecção ocupacional com microorganismos transmitidos pelo sangue o sangue e os fluídos biológicos de todos os doentes devem ser considerados potencialmente infectados.

### NA SALA DE PARTOS

Dado o potencial desconhecimento de muitos agentes infecciosos, na assistência ao RN na sala de partos deve ser implementado o uso de luvas, bata/avental, óculos e máscara.

### USO DE LUVAS

Devem ser usadas nas seguintes situações:

- Extracção de sangue
- Punção venosa
- Preenchimento do cartão de diagnóstico precoce
- Administração de medicamentos EV ou IM
- Cuidados com o cordão umbilical
- Colocação de sonda nasogástrica
- Aspiração de secreções
- Limpeza de vómito, urina ou fezes



## ATITUDES PRÁTICAS

Se existe risco materno infeccioso conhecido tome as seguintes atitudes:

- Durante o trabalho de parto evite a monitorização interna.
- Dê banho ao RN com água corrente e sabão neutro imediatamente após o nascimento. Alguns autores consideram que esta deve ser uma medida universal.
- Tome em atenção se deve desaconselhar o aleitamento materno, prescrever vacinas ou imunoglobulinas em especial ou fazer rastreio laboratorial.
- Ponderar a relação risco/benefício do armazenamento de leite humano para administração a RN que não o da própria mãe.

| <b>Medidas de isolamento empíricas. Doente sem diagnóstico definitivo</b> |                                 |                           |
|---|---------------------------------|---------------------------|
| <b>Condição</b>   | <b>Agente / doença provável</b> | <b>Tipo de isolamento</b> |
| Diarreia  | Bacilos entéricos               | Contacto                  |
| Meningite   | N meningitidis                  | Gotículas                 |
| Exantema  |                                 |                           |
| Petequial   | N meningitidis                  | Gotículas                 |
| Vesicular   | Varicela                        | Via aérea e contacto      |
| Maculopapular com coriza e febre  | Sarampo                         | Via aérea                 |
| Infecção respiratória   |                                 |                           |
| Com cavitação pulmonar  | Tuberculose                     | Via aérea                 |
| Com tosse paroxística em epidemia de tosse convulsa                       | Tosse convulsa                  | Gotículas                 |
| Bronquiolite, laringite   | VSR, parainfluenza              | Contacto e gotículas      |

Adaptado de REDBOOK  
2003

## PRECAUÇÕES BASEADAS NA TRANSMISSÃO E TIPOS DE ISOLAMENTO

### 1- Transmissão por via aérea

Ocorre por disseminação de pequenas partículas residuais - com dimensão inferior a 5µm, resultantes de gotículas evaporadas que contêm microorganismos e que permanecem suspensas no ar por períodos prolongados - ou partículas de pó que contêm agentes infecciosos ou esporos. Os microorganismos disseminados deste modo podem ser transportados por correntes de ar e ser depositados ou inalados por outros doentes ou pessoal no mesmo quarto ou enfermaria ou bem longe do local de origem.

Exemplo de doenças com transmissão por via aérea

- ⊙ Tuberculose
- ⊙ Sarampo
- ⊙ Varicela

Precauções de transmissão por via aérea:

- ⊙ Quarto privado
- ⊙ Caso não seja possível dar um quarto a cada doente, junte doentes com a mesma doença na mesma divisão
- ⊙ Quarto de pressão negativa, com 6 a 12 renovações por hora
- ⊙ Use máscara se o doente tem tuberculose em fase contagiosa
- ⊙ Pessoal de saúde susceptível não deve entrar em quartos com doentes com varicela ou sarampo. Se é mesmo necessário que entre deve usar máscara. Se está imunizado não necessita usar máscara

### 2 - Transmissão por gotículas

Ocorre quando as gotículas que contêm microorganismos são espalhadas a curta distância (menos de 1m) e depositadas nas mucosas - conjuntiva, boca ou nariz de pessoal ou outro doente. Estas partículas são aspergidas pela tosse, espirro ou fala ou durante os cuidados prestados ao doente como aspiração de secreções ou broncoscopia. Como são muito pesadas estas partículas não ficam em suspensão no ar pelo que não são necessários cuidados especiais com a ventilação.

Exemplo de agentes e doenças com transmissão por gotículas:

- ⊙ Adenovírus





### Precauções de transmissão por contacto

- ⊙ Quarto privado. Se não for possível, agrupe os doentes por doença.
- ⊙ Use sempre luvas (não esterilizadas)
- ⊙ Lave as mãos depois de retirar as luvas
- ⊙ Use bata se vai estar em contacto próximo com o doente





## DOENÇAS INFECCIOSAS DO RN, RISCO DE CONTÁGIO E MEDIDAS A TOMAR

### Sífilis

Um RN com sífilis congénita é altamente contagioso. Dê banho com água e sabão e manipule com luvas pelo menos nas primeiras 24 h após início da terapêutica com penicilina. Durante este período todo o manuseamento do RN, como aspiração nasofaríngea, entubação nasogástrica, limpeza de lesões cutâneas e mucosas e colheita de produtos, deve ser realizada com luvas. O *Treponema pallidum* é rapidamente inativado pela secagem, pelo calor e pelo sabão.

### Oftalmia gonocócica

O exsudado ocular de um RN com oftalmia gonocócica é altamente contagioso. Devem ser usadas medidas de isolamento de contacto – uso de luvas para lavagem dos olhos e aplicação tópica de antibiótico.

### Toxoplasmose

Um RN com toxoplasmose congénita não constitui risco infeccioso acrescido. Não ocorre transmissão do *Toxoplasma gondii* de pessoa a pessoa, apesar do parasita estar presente nos pulmões, saliva, expectoração, rins e intestino do RN infectado.

### RN de mãe com Hepatite A

A transmissão vertical da hepatite A é muito rara mas, se a mãe iniciou icterícia uma semana antes do parto, o RN deve ser considerado potencialmente contaminado. Devem ser tomadas medidas de prevenção em relação às fezes. A mãe deve ter uma preocupação especial com a lavagem das mãos antes de tratar do filho. O aleitamento materno é permitido.

### RN de mãe com Hepatite B e Hepatite C e VIH positiva

Estes RN devem ser considerados potencialmente infectados. Devem usar-se luvas para dar banho após o nascimento. A extracção de sangue e cuidados de higiene como lavagem do períneo, aspiração de secreções e entubação nasogástrica devem ser realizados com luvas. O aleitamento materno é permitido nos casos de mãe com hepatite B e C.

### Varicela/Zoster

O vírus da varicela zoster é altamente contagioso. O contágio faz-se por contacto e por via aérea.

ISOLAMENTO





ou intensivos mas pode tratar do filho na enfermaria de puérperas. Deve usar máscara e lavar as mãos antes e depois de a colocar e antes de tratar do filho. Não deve dar beijos no filho (nem no pai do filho!).



## PROTECÇÃO DO PESSOAL DE SAÚDE (NOMEADAMENTE MULHERES GRÁVIDAS)

| Agente                 | Fonte de infecção no hospital                                 | Efeitos no feto  | Taxa de transmissão perinatal   |
|------------------------|---|--|---|
| <b>Citomegalovírus</b> | Urina, sangue, doentes transplantados, crianças em infantário | Surdez, síndrome congénito                                       | Total - 40%; Sintomática - 5%   |
| <b>Hepatite B</b>      | Sangue, fluídos corporais                                     | Hepatite, carcinoma hepatocelular em adulto                      | Mães Ag Hbe positivas - 90%; AgHBe negativas - 25%  |
| <b>Hepatite C</b>      | Sangue  | Hepatite   | 0% - 15%  |
| <b>Herpes simplex</b>  | Líquido das vesículas   | Anomalias congénitas, sépsis, encefalite, lesões mucocutâneas.   | Pouco provável por exposição hospitalar; Mais provável de vesículas maternas                          |
| <b>VIH</b>             | Sangue, fluídos corporais                                     | Não provoca anomalias congénitas. Sida pelos 2 a 3 anos de idade | 8% - 30%  |
| <b>Infuenza</b>        | Secreções respiratórias                                       | Inconsistentes   | Rara  |
| <b>Parvovírus B19</b>  | Secreções respiratórias, sangue, doentes imunodreprimidos     | Anasarca, feto morto. Não provoca síndrome congénito             | Rara; 3% a 9% de taxa máxima de má evolução   |
| <b>Rubéola</b>         | Secreções respiratórias                                       | Rubéola congénita  | 45% a 50% no global; 90% nas primeiras 12 semanas   |
| <b>Sarampo</b>         | Secreções respiratórias                                       | Prematuridade, aborto  | Rara  |
| <b>Sífilis</b>         | Sangue, fluído das vesículas, líquido amniótico               | Sífilis congénita  | 10% a 90% dependendo do estadio da doença materna   |
| <b>Toxoplasmose</b>    | Carne crua, fezes de gato. Não há transmissão entre humanos   | Toxoplasmose congénita   | 30% a 50%; a taxa aumenta com o avançar da gestação; os anticorpos de infecção prévia são protectores |
| <b>Tuberculose</b>     | Expectoração  | Hepatomegália, tuberculose pulmonar e do SNC                     | Rara  |
| <b>Varicela</b>        | Secreções respiratórias                                       | Anomalias congénitas, varicela congénita                         | 25%   |

| <b>Agente</b>          | <b>Rastreio materno</b>  | <b>Prevenção</b>   |
|------------------------|--|--|
| <b>Citomegalovírus</b> | Os anticorpos previnem contra a doença clínica; o rastreio de rotina não é recomendado | Lavagem cuidadosa das mãos   |
| <b>Hepatite B</b>      | Anti-AgHBs, AgHB, anti Ag HBc  | Precauções universais. Vacinação   |
| <b>Hepatite C</b>      | Anti-HCV, HCV RNA em Labs de referência  | Precauções universais. A Imunoglobulina sérica não tem anti-HVC e não é recomendada  |
| <b>Herpes simplex</b>  | Não tem indicação  | Precauções universais  |
| <b>VIH</b>             | Elisa, Western-Blot, PCR   | Evitar comportamento de alto risco. AZT intra parto e pós-natal para a mãe VIH positiva e filho. Precauções universais   |
| <b>Infuenza</b>        | Não  | Vacina (segura durante a gravidez)   |
| <b>Parvovírus B19</b>  | Anticorpos IgM e IgG. Os anticorpos pré-existentes são protectores                     | Pode optar por evitar contacto com drepanocíticos com crise aplástica e imunodeprimidos com anemia crónica. Precaução c/ gotículas   |
| <b>Rubéola</b>         | Doseamento de anticorpos   | Vacina. Precauções c/ gotículas na infecção aguda e de contacto na rubéola congénita   |
| <b>Sarampo</b>         | História clínica; pesquisa de anticorpo  | Vacina   |
| <b>Sífilis</b>         | VDRL   | Penicilina IM após a exposição. Precauções universais  |
| <b>Toxoplasmose</b>    | Anticorpos IgM e IgG. Os anticorpos pré-existentes são protectores                     | Congele ou coza a carne; evite contacto c/ fezes de gato; lave a fruta e os vegetais   |
| <b>Tuberculose</b>     | Teste cutâneo  | Isoniazida+etambutol; precauções c/ transmissão pelo ar  |
| <b>Varicela</b>        | Doseamento de anticorpos   | Vacina; imunoglobulina (Varitec) nas 96 h após a exposição, se é susceptível; Precauções universais e transmissão pelo arimunoglobulina (Varitec) nas 96 h após a exposição, se é susceptível; Precauções universais e transmissão pelo ar |

## **Referências Bibliográficas**

1. Abughali N, Van der Kuip F, Annable W, Kumar ML. Congenital tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*, 1994; 13: 738-41.
2. Adler SP. Congenital cytomegalovirus screening. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Dec;24(12):1105-6
3. American Academy of Pediatrics, Varicella-Zoster Infections, In: Pickering LK ed. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26 th ed, 672-680
4. Antenatal screening for toxoplasmosis in the UK. Editorial. *Lancet* 1990; 336:346-8
5. Ashburn D, Joss AWL, Pennington TH, Ho-Yen DO. Do IgA, IgE and IgG avidity tests have any value in the diagnosis of toxoplasma infection in pregnancy? *J Clin Pathol* 1998;51:312-15
6. Avaliação do programa nacional de vacinação e melhoria do seu custo de efectividade: 2º inquérito serológico nacional: Portugal Continental 2001-2002 – Lisboa: DGS, 2004 pp213
7. Barbi M, Binda S, Caroppo S, Calvario A, Germinario C, Bozzi A, Tanzi ML, Veronesi L, Mura I, Piana A, Solinas G, Pugni L, Bevilacqua G, Mosca F. Multicity Italian study of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Feb;25(2):156-9.
8. Barbi M, Binda S, Caroppo S, Primache V. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection and hearing loss. *J. Clin Virol*. 2006 Feb;35(2):206-9.
9. Beazley DM, Egerman RS. Toxoplasmosis *Semin Perinatol* 1998;22:332-338
10. Bennett JV, Brachman PS. *Hospital Infections* 4<sup>th</sup> Ed Philadelphia. Lippincott-Raven. 1998
11. Bourguin I, Moser M, Buzoni-Gatel D, Tielemans F, Bout D, Urbain J, Leo . Murine dendritic cells pulsed in vitro with *Toxoplasma gondii* antigens induce protective immunity in vivo. *Infect Immun* 1998;66:4867-74
12. Brand TS. Letters to the Editor *Lancet* 1990; 336:623
13. Cantwell MF, Shead MZ, Costello AM, Sands L, Green WF, Ewing Jr EP, Valmay SE, Onorato ID. Brief report: Congenital tuberculosis. *N Eng J Med*, 1994; 330:1051-4.
14. Carapau JA. Tuberculose infantil em “A Tuberculose na viragem do milénio”. Edição LIDEL, 2000; 95-120.
15. Carbillon L. Passive immunization against cytomegalovirus during pregnancy. *N Engl J Med* 2005 Dec 29;353(26):2818-20;
16. Chakraborty Rana, Sharland Mike. Paediatric HIV Management, PHILS-NET Perinatal Guidelines 2004.
17. Chapman S. Varicella in Pregnancy. *Seminars in Perinatology* 1998; 22 (4): 339-346
18. Circular normativa da Direcção Geral de Saúde nº01/DSMIA de 04/02/04
19. Cotty F, Carpentier MA, Descamps P, Perrotin F, Richard-Lenoble D. Toxoplasmose congénitale avec hydrocéphalie diagnostiquée in utero : évolution sous traitement. *Arch Pédiatr* 1997;4:247-50
20. Couvreur J. Toxoplasmose congénitale. *Rev Pédiatr* 1993 ;4 :112-8

21. Couvreur J. Toxoplasmose congénitale. Épidémiologie, physiopathologie, évolution, diagnostic, prognostic, principes du traitement, prévention. *Rev Prat* 1992; 42:243-6
22. Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M, Thulliez P, Aufrant C, Valenti D, Cox WL. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N Eng J Med* 1988; 318:271-5
23. Dar FK, Alkarmi T, Uduman S, Abdulrazzaq Y, Grundsell H, Hughes P. Gestational and neonatal toxoplasmosis: regional seroprevalence in the United Arab Emirates. *Eur J Epidemiol* 1997;13:567-71
24. Denkers EY, Gazzinelli RT. Regulation and function of T-cell-mediated immunity during *Toxoplasma gondii* infection. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:569-88
25. Desmots G. Preventing congenital toxoplasmosis. *Lancet* 1990;336:1017-8
26. Desmyter J, Goubau P, Donders G. Letters to the Editor *Lancet* 1990;336:624
27. DGS Orientações Técnicas. Saúde reprodutiva: Doenças infecciosas e Gravidez
28. Eduarda Reis, José Gonçalo Marques e Grupo de Trabalho sobre Infecção VIH na Criança (GTI-VIHC). Recomendações elaboradas pelo Grupo de Trabalho sobre Infecção VIH na Criança, 2005.
29. Embree JE. Gonococcal Infections. In Remington JS, Klein JO. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 6<sup>th</sup> Ed. Philadelphia. Elsevier. 2006
30. Enders G, Miller E, Cradock-Watson, Bolley I, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: Prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994; 343(8912): 1548-51
31. Fignon A, Descamps P, Body G. Maladies infectieuses au cours de la grossesse (1<sup>er</sup> partie). *Rev Prat* 1991 ; 41 :1313-23
32. Folheto informativo Varicellon P® Behring 2004
33. Forestier F, Hohlfeld P, Sole Y, Daffos F. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis by PCR: Extended experience. *Prenat Diagn* 1998 ;18 :407-8
34. Fortier B, Aissi E, Ajana F, Dieusart P, Denis P, Martin de Lassalle E, Lecomte-Houcke M, Vinatier D. Spontaneous abortion and reinfection by *Toxoplasma gondii*. *Lancet* 1991;338:444
35. Frenkel JK. Diagnosis, incidence, and prevention of congenital toxoplasmosis. *AJDC* 1990;144:956-7
36. Fricker-Hidalgo H, Pelloux H, Bost M, Goullier-Fleuret A, Ambroise-Thomas P. Toxoplasmose congénitale : apport du suivi biologique postnatal. *Presse Med* 1996 ;25 :1868-72
37. Fuentes I, Rodriguez M, Domingo CJ, Castillo F, Juncosa T, Alvar J. Urine sample used for congenital toxoplasmosis diagnosis by PCR. *J Clin Microbiol* 1996;34:2368-71
38. Garin JP, Mojon M, Piens MA, Chevalier-Nuttall I. Surveillance et traitement de la toxoplasmose chez la femme enceinte, le fœtus et le nouveau-né. *Pédiatrie* 1989 ;44 :705-12



- 39. Gershon AA . Chickenpox, Measles and Mumps. *In: Remington and Klein, eds. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 5<sup>th</sup> Edition. Philadelphia W.B. Saunders Company, 2001, 683-732*
- 40. Gershon, Anne A, Varicella–Zoster virus, *In: Textbook of Pediatric Infectious Diseases, Ralph D Feigin ed, 5 th ed, 2004, 167: 1962-1971*
- 41. Godard I, Darcy F, Deslee D, Dessaint JP, Capron A. Isotypic profiles of antibody responses to *Toxoplasma gondii* infection in rats and mice: kinetic study and characterization of target antigens of immunoglobulin A antibodies. *Infect Immun* 1990;58:2446-51
- 42. Gorgievski-Hrisoho M, German D, Matter L. Diagnostic implications of immunoglobulin M and A antibody responses to *Toxoplasma gondii*. *J Clin Microbiol* 1996; 34:1506-11
- 43. Griffiths PD, McLean A, Emery VC. Encouraging prospects for immunisation against primary CMV infection. *Vaccine* 2001 Jan 8; 8 (11.12) :1356-62
- 44. Hamprecht K, Goelz R, Maschmann J. Breast milk and cytomegalovirus infection in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2005 Dec; 81(12): 989-96
- 45. Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, Dietz K, Speer C, Jahn G. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet* 2001; 357: 513-18
- 46. Hartup,C, Johnson JD, Holliman RE. *Toxoplasma* and pregnancy. *Lancet* 1991;338:317-8
- 47. Hartup,C, Johnson JD, Holliman RE. The investigation of *Toxoplasma* infection associated with pregnancy. *J Infect* 1997;35:47-54
- 48. Hennequin C, Dureau P, N’Guyen L, Thulliez P, Gagelin B, Dufier JL. Congenital toxoplasmosis acquired from an immune woman. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:75-6
- 49. Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM, Thulliez P, Forestier F, Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. *N Engl J Med* 1994; 331:695-9
- 50. Hohlfeld P, Daffos F, Thulliez P, Aufrant C, Couvreur J, MacAleese J, Descombey D, Forestier F. Fetal toxoplasmosis: outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. *J Pediatr* 1989; 115:765-9
- 51. Howe DK, Sibley LD. *Toxoplasma gondii* comprises three clonal lineages: correlation of parasite genotype with human disease. *J Infect Dis* 1995;172:1561-6
- 52. Ho-Yen DO, Joss AWL, Chatterton JMW. Letters to the Editor *Lancet* 1990;336:624
- 53. <http://www.medhelp.org/NIHlib/GF-119.html>
- 54. <http://www.nb-knz.org.za/publi/produits/varicella.php>
- 55. Jeannel D, Costagiola D, Niel G, Hubert B, Danis M. What is known about the prevention of congenital toxoplasmosis? *Lancet* 1990;336:359-61
- 56. Jenun PA, Holberg-Petersen M, Melby KK, Stray-Pedersen B. Diagnosis of congenital *Toxoplas-*

- ma gondii* infection by polymerase chain reaction (PCR) on amniotic fluid samples. *APMIS* 1998;106:680-86
57. Jenun PA, Kapperud G, Stray-Pedersen B, Melby KK, Eskild A, Eng J. Prevalence of *Toxoplasma gondii* specific immunoglobulin G antibodies among pregnant women in Norway. *Epidemiol Infect* 1998;120:87-92
  58. Kimberlin D. Herpes simplex virus, meningitis and encephalitis in neonates. *Herpes* 2004; 11 Suppl 2; 65<sup>a</sup>-76<sup>a</sup>
  59. Laura Marques e Grupo de Trabalho sobre Infecção VIH na Criança (GTIVHC). Profilaxia de Infecções em Crianças Infectadas pelo VIH. Recomendações do Grupo de Trabalho sobre Infecção VIH na Criança, 2005.
  60. Letscher-Bru V, Villard O, Risse B, Zauke M, Klein JP, Kien TT. Protective effect of vaccination with combination of recombinant surface antigen 1 and interleukin-12 against *Toxoplasma* in mice. *Infect Immun* 1998;66:4503-06
  61. Litwin CM, Hill HR. Serologic and DNA-based testing for congenital and perinatal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:1166-75
  62. Marty P, Le Fichoux Y, Deville A, Forest H. Toxoplasmose congénitale et toxoplasmose ganglionnaire maternelle préconceptionnelle. *Presse Med* 1991; 20:387
  63. Maschmann J, Hamprecht K, Dietz K, Jahn G, Speer C. Cytomegalovirus infection of extremely low-birth weight infants via breast milk. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1998-2003
  64. Mazade MA, Evans EM, Starke JR, Correa AG. Congenital tuberculosis presenting as sepsis syndrome: case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*, 2001; 20: 439-42.
  65. Nemir RL, O'Hare D. Congenital Tuberculosis. Review and diagnostic guidelines. *Am J Dis Child*, 1985; 139:284-7.
  66. Ormerod P. Tuberculosis in pregnancy and puerperium. *Thorax* 2001; 56: 494-9.
  67. Patel DV, Holfels EM, Vogel NP, Boyer KM, Mets MB, Swisher CN, Roizen NJM, Stein LK, Stein MA, and col. Resolution of intracranial calcifications in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Radiology* 1996 ; 199 :433-40
  68. Peckham CS, Logan S. Screening for toxoplasmosis during pregnancy. *Arch Dis Child* 1993;68:3-5
  69. Peyron F, Wallon M, Bernardoux C. Long-term follow-up of patients with congenital ocular toxoplasmosis. *N Eng J Med* 1996; 334:993-4
  70. Pons JC, Sigrand C, Grangeot-Keros L, Frydman R, Thulliez Ph. Toxoplasmose congénitale : transmission au foetus d'une infection maternelle antéconceptionnelle. *Presse Med* 1995 ; 24 :179-82
  71. Pratlong F, Boulot P, Villena I, Issert E, Tamby I, Cazenave J, Dedet JP. Antenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation of the biological parameters in a cohort of 286



- patients. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 552-7
72. Public Health Service Task Force. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. June 23, 2004.
  73. *Red Book*. Larry K Pickering 26<sup>th</sup> Ed. Elk Grove Village. American Academy of Pediatrics. 2006
  74. Remington JS, Klein JO. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 6<sup>th</sup> Ed. Philadelphia. Elsevier. 2006
  75. Remington JS, Klein JO. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 6<sup>th</sup> Ed. Philadelphia. Elsevier. 2006
  76. Remington Js, McLeod R, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious diseases of the fetus and the newborn infant*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995
  77. Revello MG. Passive immunization against cytomegalovirus during pregnancy. *N Engl J Med* 2005 Dec 29;353(26):2818-20
  78. Roizen N, Swisher CN, Stein MA, Hopkins J, Boyer KM, Holfels E, Mets MB, Stein LK, Patel D, and col. Neurologic and developmental outcome in treated congenital toxoplasmosis. *Pediatrics* 1995; 95:11-19
  79. Schleiss M. Progress in cytomegalovirus vaccine development. *Herpes*. 2005 Dec;12(3):66-75.
  80. Schleiss MR. Role of breast milk in acquisition of cytomegalovirus infection: recent advances. *Curr Opin Pediatr* 2006 Feb;18(1):48-52.
  81. Silverman NS, Puliyaanda D, Lehman D. Passive immunization against cytomegalovirus during pregnancy. *N Engl J Med* 2005 Dec 29;353(26):2818-20;
  82. Smith KC. Congenital tuberculosis: a rare manifestation of a common infection. *Current Op Infect Dis*, 2002; 15: 269-74.
  83. Stark JR. Tuberculosis. In: Remington e Klein. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 6<sup>th</sup> Ed 2006, p581-601.
  84. Szénási Z, Ozsvár Z, Nagy E, Jeszenszky M, Szabo J, Gellen J, Végh M, Verhofstede C. Prevention of congenital toxoplasmosis in Szeged, Hungary. *Int J Epidemiol* 1997;26:428-35
  85. Tanaka-Kitajima N, Sugaya N, Futatani T, Kanegane H, Suzuki C, Oshiro M, Hayakawa M, Futamura M, Morishima T, Kimura H. Ganciclovir therapy for congenital cytomegalovirus infection in six infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005 Sep; 24(9):782-5.
  86. Valadares S, Reis D, Machado AI, Lacerda A, Correia J Varicela e Gravidez. *Rev Obstet Ginecol* 2004; XVII – 2: 71-8
  87. Varicella in Pregnancy and the Foetal Varicella Syndrome, National Institute for Virology, South Africa
  88. Varitect – Resumo das Características do Medicamento (RCM) aprovado pelo INFARMED a 1 de

Fevereiro de 2001

89. Verhofstede C, Van Renterghem L, Plum J, Vanderschueren S, Vanhaesebrouck P. Letters to the Editor Lancet 1990;336:622-3
90. Vochem M, Hamprecht K, Jahn G, Speer C. Transmission of cytomegalovirus to preterm infants through breast milk. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 53-8
91. Vogel N, Kirisits M, Michael E, Bach H, Hostetter B, Simpson R, Holfels E and al. Congenital toxoplasmosis transmitted from na immunologically competent mother infected before conception. *Clin Infect Dis* 1996 ; 23 :1055-60
92. Wong SY, Remington JS. Toxoplasmosis in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1994;18:853-61
93. Yap GS, Scharton-Kersten T, Ferguson DJP, Howe D, Suzuki Y, Sher A. Partially protective vaccination permits the development of latency in a normally virulent strain of *Toxoplasma gondii*. *Infect Immun* 1998;66:4382-88
94. Chakraborty Rana, Sharland Mike. Paediatric HIV Management, PHILS-NET Perinatal Guidelines 2004.
95. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and prevention of mother-to-child transmission of HIV Association, 31<sup>st</sup> March 2005 (<http://www.bhiva.org>).
96. Public Health Service Task Force. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. July 6, 2006 (<http://AIDSinfo.nih.gov>).
97. Circular normativa da Direcção Geral de Saúde nº01/DSMIA de 04/02/04.
98. Eduarda Reis, José Gonçalo Marques e Grupo de Trabalho sobre Infecção VIH na Criança (GTI-VIHC). Recomendações elaboradas pelo Grupo de Trabalho sobre Infecção VIH na Criança, 2005.
99. Laura Marques e Grupo de Trabalho sobre Infecção VIH na Criança (GTI-VIHC). Profilaxia de Infecções em Crianças Infectadas pelo VIH. Recomendações do Grupo de Trabalho sobre Infecção VIH na Criança, 2005.





## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1 - Denominação do Medicamento

CUROSURF<sup>®</sup>, Suspensão para Instilação Endotraqueobrônquica

### 2 - Composição Qualitativa e Quantitativa

#### • Um frasco ampola com 1,5 ml de suspensão contém:

##### Substância Activa:

- Fração fosfolipídica de pulmão de porco, 120 mg

Excipientes, ver 6.1

#### • Um frasco-ampola com 3 ml de suspensão contém:

##### Substância Activa:

- Fração fosfolipídica de pulmão de porco, 240 mg

Excipientes, ver 6.1

O CUROSURF<sup>®</sup>, é um surfactante natural preparado a partir de pulmão de porco, contendo quase exclusivamente fosfolípidos, em particular a fosfatidilcolina (cerca de 70% do conteúdo total em fosfolípidos), e cerca de 1% de proteínas hidrofóbicas específicas de baixo peso molecular: SP-B e SP-C.

### 3 - Forma Farmacéutica

Suspensão para Instilação Endotraqueobrônquica.

### 4 - Informações Clínicas

#### 4.1. Indicações Terapêuticas

- Tratamento da síndrome de insuficiência respiratória (SIR) em recém-nascidos prematuros, com peso à nascença superior a 700g.
- Uso profilático em bebés prematuros com idade gestacional estimada entre 24 e 31 semanas com risco de síndrome de insuficiência respiratória, ou com evidência de deficiência em surfactante.

#### 4.2. Posologia e Modo de Administração

**Tratamento de "Emergência":** A dose recomendada, é uma dose única de 100-200 mg/kg (1,25 - 2,5 ml/kg), do peso corporal.

É possível a administração de doses suplementares de 100 mg/kg, em intervalos de cerca de 12 horas, em recém-nascidos, que necessitem de ventilação assistida, suplementada com oxigénio (dose total máxima: 300 - 400 mg/kg).

É aconselhável iniciar o tratamento o mais cedo possível, após ter sido diagnosticada a SIR. A terapêutica com CUROSURF<sup>®</sup> iniciada mais de 48 horas após o diagnóstico de SIR não foi investigada.

**Profilaxia:** Deverá ser administrada uma dose única de 100-200 mg/kg o mais cedo possível (dentro de 15 minutos), após o nascimento.

Podem ser administradas doses suplementares de 100 mg/kg, 6-12 horas após a primeira dose e depois em intervalos de 12 horas, em caso de ocorrência de SIR, que necessitem de ventilação mecânica (dose total máxima: 300 - 400 mg/kg).

#### Modo de Administração:

Curosurf está disponível em frascos ampola prontos a usar, que deverão ser conservados em frigorífico entre +2°C e +8°C.

Antes da utilização, deve aquecer-se o frasco a 37°C conservando-o numa incubadora durante cerca de 1 hora, ou em banho-maria durante cerca de três minutos e, com suavidade, sem agitar, invertê-lo uma ou duas vezes, para obter uma suspensão uniforme.

A suspensão deve ser retirada do frasco, utilizando uma seringa munida de agulha estéril e administrada por via intratraqueal ou intrabrônquica. Desligar momentaneamente o bebé do ventilador, administrar 1,25 a 2,5 ml/kg de suspensão por bólus, numa dose única, directamente na traqueia inferior, através do tubo endotraqueal. Em seguida, ventilar manualmente durante cerca de um minuto e voltar a ligar o bebé ao ventilador. As doses suplementares (1,25 ml/kg) eventualmente necessárias, são administradas da mesma maneira. CUROSURF<sup>®</sup> pode igualmente ser distribuído nos pulmões utilizando o ventilador em vez da ventilação manual.

Após a administração de CUROSURF<sup>®</sup>, é necessário monitorizar de perto e frequentemente os gases arteriais, pois geralmente observa-se um aumento imediato da PaO<sub>2</sub> ou da saturação de oxigénio. É contudo aconselhável, monitorizar continuamente a PO<sub>2</sub> transcutânea ou a saturação de oxigénio, de modo a evitar a hiperoxia. Os recém-nascidos que não necessitem de ventilação assistida, devem ser extubados após a administração do CUROSURF<sup>®</sup>.

#### 4.3. Contra-Indicações

Não são ainda conhecidas contra-indicações específicas.

#### 4.4. Adversidades e Precauções Especiais de Utilização

O CUROSURF<sup>®</sup>, só deve ser utilizado em meio hospitalar, por médicos treinados e experientados em cuidados especiais e medidas de reanimação de prematuros, ventilação mecânica e monitorização de recém-nascidos com SIR.

Os bebés nascidos após ruptura muito prolongada das membranas, (superior a 3 semanas), podem não mostrar uma resposta óptima.

O estado geral do bebé deve estar estabilizado. É igualmente recomendada a correcção da acidose, hipotensão, anemia, hipoglicémia e hipotermia.

Espera-se que a administração do surfactante reduza a gravidade da SIR, ou o risco da sua ocorrência, mas não se pode esperar que elimine completamente a mortalidade e a morbilidade, associada com o nascimento antes do termo, uma vez que os bebés prematuros podem ser expostos a outras complicações, devidas à sua imaturidade.

Após a administração de CUROSURF<sup>®</sup>, tem-se registado uma depressão passageira da actividade cérebro-eléctrica, com a duração de cerca de 2 a 10 minutos, cujo impacto ainda se desconhece.

#### 4.5. Interações Medicamentosas e Outras Formas de Interação

Não são conhecidas.

#### 4.6. Gravidez e Aleitamento

Não aplicável.

#### 4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não aplicável.

#### 4.8. Efeitos Indesejáveis

A hemorragia pulmonar, é um acontecimento, cuja incidência aumenta quanto mais prematuro for o bebé, sendo uma complicação rara e por vezes fatal, do parto prematuro.

Não existe evidência quanto ao aumento de qualquer risco desta complicação, após a administração do CUROSURF<sup>®</sup>.

Não foram reportados outros efeitos secundários.

#### 4.9. Sobre-dosagem

Não foram reportados casos de sobre-dosagem, após administração de CUROSURF<sup>®</sup>. No entanto, no caso improvável de sobre-dosagem accidental, e apenas se houver efeitos clínicos nítidos na respiração, ventilação ou oxigenação do bebé, deverá ser aspirada o máximo possível da suspensão, sendo o bebé tratado com terapêutica de suporte, tendo particular atenção ao equilíbrio electrolítico dos fluidos.

## 5 - Propriedades Farmacológicas

### 5.1. Propriedades Farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: VI-5 Aparelho respiratório, Tensioactivos (Surfactantes) Pulmonares

O CUROSURF<sup>®</sup> é um surfactante pulmonar, constituído por uma mistura de substâncias, sobretudo, fosfolípidos e proteínas específicas, que revestem a superfície interna alveolar, e com a propriedade de reduzir a tensão superficial pulmonar.

Este efeito de redução da tensão superficial é essencial para a estabilização dos alvéolos, de modo a evitar o colapso dos mesmos no final da expiração, de forma a manterem-se as trocas gasosas adequadas durante o ciclo ventilatório.

Uma deficiência em surfactante pulmonar, seja qual for a sua causa, conduz a uma insuficiência respiratória grave, que em recém-nascidos prematuros é conhecida como síndrome de insuficiência respiratória (SIR) ou doença das membranas hialinas (DMH). Este síndrome, SIR, é a principal causa de mortalidade e morbilidade agudas nos recém-nascidos prematuros, podendo ser igualmente responsável por sequelas respiratórias e neurológicas permanentes.

O CUROSURF<sup>®</sup> foi desenvolvido para tratar esta deficiência em surfactante pulmonar endógeno administrando como terapêutica de substituição um surfactante exógeno nas vias respiratórias inferiores (via intratraqueal ou intrabrônquica).

As propriedades de superfície (tenso-activas) do CUROSURF<sup>®</sup>, favorecem a sua distribuição uniforme nos pulmões e a difusão nas interfaces ar/líquido nos alvéolos. Os efeitos fisiológicos e terapêuticos do CUROSURF<sup>®</sup> na deficiência em surfactante estão documentados extensivamente em vários modelos animais.

Em fetos imaturos de coelho, obtidos por histerectomia e sacrificados imediatamente, a administração de CUROSURF<sup>®</sup> provocou uma melhoria marcada na expansão pulmonar. Em coelhos recém-nascidos prematuros, ventilados com 100% de oxigénio, produziu-se uma extraordinária melhoria do volume de ar corrente ("tidal volume") e da compliance pulmões/torax, comparada com os animais de controlo, após a administração de CUROSURF<sup>®</sup> através de cânula traqueal. Também em coelhos prematuros, o tratamento com CUROSURF<sup>®</sup> (mantendo um volume de ar corrente de cerca de 10 ml/kg), aumentou a compliance do sistema pulmões/torax até um nível similar ao dos animais recém-nascidos maduros.

Os efeitos terapêuticos do CUROSURF<sup>®</sup> em recém-nascidos com SIR e em prematuros com risco para SIR, têm sido documentados por vastos ensaios clínicos internacionais controlados e abertos. Recém-nascidos prematuros tratados com uma dose única de CUROSURF<sup>®</sup> (1,25 - 2,5 ml/kg igual a 100-200 mg/kg de fosfolípidos), mostraram uma grande e rápida melhoria na oxigenação com redução da concentração de oxigénio inalado (FIO<sub>2</sub>), e aumento dos ratios de PaO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> e de a/APO. A taxa de mortalidade e a incidência de complicações pulmonares graves foram reduzidas. A administração de uma segunda ou terceira dose de 100 mg/kg, demonstrou uma redução suplementar na incidência de pneumotórax e na taxa de mortalidade.

#### 5.2. Propriedades Farmacocinéticas

CUROSURF<sup>®</sup> mantém-se principalmente nos pulmões, após a administração intratraqueal com uma semi-vida de 67 horas (para a dipalmitoil-fosfatidilcolina, marcada com C14 radioactivo), em coelhos recém-nascidos.

Ao nível do sangue e de outros órgãos (excepto nos pulmões), apenas se encontram vestígios de lípidos de surfactante 48 horas após a administração.

#### 5.3. Dados de Segurança Pré-Clínica

Estudos de toxicidade aguda, realizados em diferentes espécies animais, por via intraperitoneal e intratraqueal, não revelaram quaisquer sinais de toxicidade pulmonar ou sistémica, ou mortalidade.

Estudos de toxicidade sub-aguda intratraqueal (14 dias), realizados em cães, coelhos e ratos, revelaram não existir efeitos clínicos ou alterações hematológicas, nem variações macroscópicas, relacionadas com o tratamento.

Além disso, CUROSURF<sup>®</sup> não revelou qualquer evidência de toxicidade directa no rato, por via intraperitoneal (4 semanas).

CUROSURF<sup>®</sup> quando administrado por via parenteral em porquinhos da Índia, não revelou reacções anafiláticas activas, nem estimulou a produção de anticorpos, detectados por reacção anafiláctica cutânea passiva.

Até à data da intratraqueal, não foram observadas reacções anafiláticas. Além disso, não há evidência do potencial de sensibilização dérmica (Teste de Magnusson e Kligman).

CUROSURF<sup>®</sup> também não revelou qualquer sinal de actividade mutagénica ou clastogénica.

### 6 - Informações Farmacéuticas

#### 6.1. Lista de Excipientes

Cloreto de sódio.

Água para preparações injectáveis.

#### 6.2. Incompatibilidades

Não aplicável.

#### 6.3. Prazo de Validade

18 meses - frasco fechado.

#### 6.4. Precauções Especiais de Conservação

Conservar entre 2°C e 8°C. Proteger da luz.

#### 6.5. Natureza e Conteúdo do Recipiente

Frascos de dose unitária, em vidro incolor, com tampa de borracha de clorobutol e capa protectora em plástico e alumínio, contendo 1,5 ml e 3 ml de suspensão.

#### 6.6. Instruções de Utilização e Manipulação

Aquecer o frasco a 37°C, conservando-o numa incubadora durante cerca de 1 hora, ou em banho-maria, durante cerca de três minutos e com suavidade, sem agitar, invertê-lo uma ou duas vezes, para obter uma suspensão uniforme.

Retirar a suspensão do frasco, utilizando uma seringa munida de agulha estéril e administrar por via intratraqueal ou intrabrônquica.

Desprezar qualquer quantidade residual do frasco após a primeira aspiração.

Os frascos depois de aquecidos, não devem voltar para o frigorífico e devem ser rejeitados.

### 7 - Titular da Autorização de Introdução no Mercado

L. Lepori, Lda

R. João Chagas n.º 53 - 3.º Piso

1495-072 Algeçes

### 8 - Número de Autorização de Introdução no Mercado

2139689 - CUROSURF<sup>®</sup> 120 mg/1,5 ml

2139988 - CUROSURF<sup>®</sup> 240 mg/3 ml

### 9 - Data da Renovação da A. I. M.

06.10.2002

### 10 - Data da Revisão do Texto

Fevereiro de 2004

# CUROSURF®

Natural inspiration



## Small Babies, Small Volume\*

Bebés Pequenos, Pequeno Volume\*

**Poractant Alfa** numa **dose inicial de 200mg/kg** demonstrou estar associado a uma **resposta clínica mais rápida**<sup>(1)</sup>:

-  diminuição da necessidade de O<sub>2</sub> suplementar
-  menor necessidade de doses adicionais
-  significativa redução de mortalidade
-  diminuição de custos

(1) R. Ramanathan. Surfactant therapy in preterm infants with respiratory distress syndrome and in near-term or term newborns with acute RDS; Journal of Perinatology, 26, S51-S56, 2006



**INSURE + CPAP nasal\***

**IN – entubar**

**SUR – administrar Poractant Alfa**

**E – extubar**

**CPAP nasal**

\*A terapêutica precoce (<30 min) com surfactante, seguida de rápida extubação para CPAP nasal minimizam a agressão pulmonar e a DBP.<sup>(1)</sup>



Rua João Chagas, 53 • Piso 3  
1495-764 Cruz Quebrada - Dafundo