

Rastreamento das infecções perinatais na gravidez: realizar ou não?

Perinatal infections screening during pregnancy: perform it or not?

Marina Moreira Scolari Miranda¹
 Larissa Marcenos Gonçalves de Souza¹
 Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar²
 Mário Dias Corrêa Jr.²
 Marcelle Marie Martins Maia³
 Robson dos Santos Borges¹
 Victor Hugo Melo²

Palavras-chave

Sorologia
 Transmissão Vertical de Doença Infecciosa
 Estudos Seroepidemiológicos
 Toxoplasmose
 Rubéola
 Sífilis congênita
 Citomegalovirus
 Hepatite B
 Hepatite C

Keywords

Serology
 Infectious Disease Transmission, Vertical
 Seroepidemiologic Studies
 Toxoplasmosis
 Rubella
 Syphilis, Congenital
 Cytomegalovirus
 Hepatitis B
 Hepatitis C

Resumo

Devido à conhecida importância das infecções adquiridas intraútero, vários serviços médicos em todo o mundo preconizam o rastreio das doenças passíveis de transmissão vertical. Entretanto, há muitos questionamentos na literatura a respeito da real relevância, custo-benefício e aplicabilidade do rastreamento. Corrobora essa assertiva a terapêutica ineficiente, a baixa prevalência para algumas dessas afecções e a reduzida confiabilidade e elevado custo de certos testes laboratoriais usados para o rastreamento. Por outro lado, o rastreio e posterior tratamento de algumas infecções resultam na diminuição da morbimortalidade, o que é de extrema relevância, uma vez que reduz sequelas fetais e auxilia na manutenção da saúde das gestantes. Mais estudos são necessários para o estabelecimento de um panorama completo a respeito do rastreamento das infecções perinatais, pois, além dos impasses expostos, é importante considerar as características epidemiológicas de cada população, o que requer pesquisas mais aprofundadas. Esta revisão da literatura teve como objetivo reunir evidências quanto à recomendação ou não do rastreamento destas doenças durante o pré-natal nas diversas entidades de relevância nacional e internacional.

Abstract

Due to the importance of intrauterine acquired infections, several guidelines suggest the screening of diseases that can be vertically transmitted. However, there are questions about the real relevance, cost-benefit and applicability of this practice. The absence of an efficient treatment and the small prevalence of some of these disorders combined with the reduced reliability and high costs of some laboratorial tests used for screening, confirm this statement. On the other hand, the possibility of treatment associated with the screening and the subsequent reduction of morbimortality are a very relevant point, once it attenuates fetal sequelae and helps keeping pregnant women health. More studies are needed to establish a complete picture of the screening of perinatal infections because beyond the impasses presented above, it is important to consider the epidemiological characteristics of each population, which requires more extensive research. This literature review attempted to gather information about the importance of the prenatal screening of perinatal infections in different and relevant national and international entities.

Estudo realizado no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

¹ Acadêmica(o) da Faculdade de Medicina da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

² Doutor(a) em Medicina; Professor(a) Associado(a) da Faculdade de Medicina da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

³ Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Endereço para correspondência: Victor Hugo Melo – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – Avenida Alfredo Balena, 190 – 2º andar – CEP: 30130-100 – Belo Horizonte (MG), Brasil – E-mail: victormelo2401@gmail.com

Introdução

As infecções maternas podem aumentar a morbimortalidade perinatal caso não sejam diagnosticadas e tratadas em tempo. Por isso, o rastreamento materno dessas doenças durante o pré-natal é importante, de forma a realizar diagnóstico mais precoce e o tratamento, quando possível. Inúmeras infecções maternas, provocadas por microrganismos (bactérias, vírus, protozoários e outros) passíveis de transmissão ao feto, podem ocorrer durante a gravidez, com graves sequelas para o recém-nascido¹ (D). Entretanto, não existe um consenso internacional a respeito de quais dessas infecções devem ser rastreadas, tendo em vista a diversidade de prevalências regionais e, o mais importante, muitas delas ainda não têm tratamento pré-natal estabelecido² (B).

O Ministério da Saúde do Brasil recomenda que sejam realizados os exames sorológicos de triagem para as seguintes doenças: sífilis, hepatite B, HIV e toxoplasmose, além da sorologia para rubéola quando houver sintomas sugestivos. O manual técnico de 2006 orienta a realização do *Veneral Disease Research Laboratory Test* – VDRL (primeira consulta e próximo da 30ª semana), anti-HIV (primeira consulta e, sempre que possível, repetir próximo da 30ª semana), HBsAg, se disponível (preferencialmente próximo da 30ª semana), e pesquisa de IgM para toxoplasmose, se disponível (na primeira consulta, sem recomendação de repetição). Refere que, na presença de sintomas sugestivos pode ser acrescida a sorologia para rubéola³ (D).

O manual da Federação Brasileira de Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) propõe a realização de sorologia para o HIV, sífilis (VDRL), rubéola e toxoplasmose para todas as gestantes, sendo que a sorologia para sífilis deve ser repetida trimestralmente. A sorologia para hepatite B também deve ser realizada⁴ (D).

A diretriz sobre assistência pré-natal da FEBRASGO/Associação Médica Brasileira (AMB) considerou as indicações para rastreamento materno de sífilis, hepatite B e C e rubéola como recomendação D, devido à falta de melhores evidências na literatura⁵ (D).

As sociedades internacionais também não demonstram consenso sobre quais doenças rastrear e publicam, geralmente, recomendações isoladas a respeito de cada uma das infecções, provavelmente em decorrência de diferentes prevalências das doenças transmissíveis durante a gestação. *The Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada* (SOGC), por exemplo, em publicação sobre possíveis efeitos teratogênicos devido à exposição fetal às infecções congênicas, destaca como rastreamento compulsório somente as

infecções por rubéola, sífilis, hepatite B, HIV e varicela (se houver história materna)⁶ (D).

Diante da total falta de consenso sobre quais doenças passíveis de transmissão perinatal devem ser rastreadas durante a gestação, a presente revisão se justifica. O objetivo deste artigo foi realizar revisão da literatura científica publicada sobre a importância do rastreamento das principais infecções perinatais (grupo TORCHS: toxoplasmose, outras infecções, rubéola, citomegalovirose, herpes e sífilis), além das hepatites B e C, durante a gravidez. O rastreamento da infecção pelo HIV não foi objeto desta revisão, tendo em vista a indiscutível importância do seu rastreamento universal.

Metodologia

No período de abril a julho de 2011, foi realizada pesquisa na literatura utilizando a base de dados MEDLINE/PubMed, LILACS, SciELO, o *site* Uptodate e os manuais técnicos brasileiros disponíveis. Realizou-se busca por artigos nacionais e internacionais (nos idiomas português, inglês e espanhol) das melhores evidências científicas disponíveis, classificadas de acordo com seu nível e grau de recomendação. As palavras-chave utilizadas em português foram: sorologia, transmissão vertical de doença infecciosa, estudos soroepidemiológicos, toxoplasmose, rubéola, hepatite B, hepatite C, citomegalovírus, sífilis congênita. As correspondentes palavras-chave em inglês foram: *serology; infectious disease transmission, vertical; seroepidemiologic studies, toxoplasmosis; rubella; hepatitis B; hepatitis C; cytomegalovirus; syphilis; congenital*. A seleção inicial dos artigos foi realizada com base em seus títulos e resumos e, quando relacionados ao assunto, buscou-se o texto completo. Foram encontrados 221 artigos, dos quais selecionamos 80 para análise, restando 39, incluídos na presente revisão. Dentro do possível, foi dada prioridade aos artigos mais recentes, pois expõem aplicabilidades mais coerentes com a prática atual, artigos com o maior nível de evidência, revisões narrativas e consensos de sociedades médicas.

Importância do rastreamento das infecções perinatais durante a gravidez

As infecções intrauterinas e as adquiridas durante o parto são importantes causas de mortalidade fetal e neonatal e contribuem de forma significativa para a morbidade na infância. O acrônimo TORCH foi criado em 1971 para agrupar cinco doenças infecciosas que podem afetar o feto e o recém-nascido e que possuem apresentação clínica semelhante: toxoplasmose, outras (malária, doença de Chagas, parvovirose), rubéola,

citomegalovírus (CMV) e herpes simples (HSV). Passou a ser conhecido como TORCHS quando a sífilis foi incluída neste grupo de doenças. Além dessas, também podem ser rastreadas na gravidez as hepatites B (VHB) e C (VHC) e o HIV⁷ (D).

Apesar de serem testes utilizados na prática médica em todo o mundo, alguns autores questionam a viabilidade desses rastreamentos, uma vez que o custo é alto diante da baixa prevalência destas doenças⁸ (C). Estudo realizado nos Estados Unidos determinou o custo e o número de diagnósticos de infecções TORCH em 75 crianças com crescimento intrauterino (CIUR) restrito rastreadas com títulos de anticorpos, urocultura para CMV e ultrassonografia transfontanela. Três crianças tiveram provável infecção diagnosticada, uma por urocultura para CMV positiva e duas pela ultrassonografia. Nenhuma delas teve títulos de IgM positivos para toxoplasmose, rubéola, CMV ou HSV. O custo dos testes para as 75 crianças foi de US\$ 17.816 para títulos de IgM, US\$ 5.734 para a urocultura e US\$ 28.165 para a ultrassonografia, totalizado US\$ 51.715. Os autores concluíram que a triagem para as infecções TORCH não foi custo-efetiva nessa população de crianças com restrição do CIUR⁹ (C).

Estudo realizado no Reino Unido, avaliando o rastreamento materno para as TORCH concluiu que uma triagem completa é desnecessária em grande parte das vezes, e que apenas o teste para CMV seria custo-efetivo. Nesse estudo, os principais achados à ultrassonografia, tendo como possível causa infecções fetais congênitas, foram analisados. Avaliaram-se 476 pacientes, com 11 casos de infecção materna (2,3%) e 10 casos de infecção fetal (2,1%) por CMV e nenhum caso de infecção por outros vírus. Além disso, são questionadas as dificuldades de se interpretar a potencial exposição do feto, já que muitos dos exames sorológicos apresentam baixa especificidade¹⁰ (C).

Machado Filho et al.¹¹ (C) realizaram rastreamento sorológico do HIV, HTLV, VHB, sífilis e clamídia, entre 674 gestantes da Amazônia. Apesar da baixa prevalência de algumas infecções maternas, os autores justificam a importância dessa triagem diante do fato de que, uma vez diagnosticada a doença, esta pode ser tratada precoce e adequadamente, minimizando as consequências para a mãe e evitando a infecção fetal. Outro estudo nacional, mais abrangente, envolvendo 35.512 gestantes que fizeram triagem sorológica para várias infecções congênitas (HIV-1, rubéola, sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes simples, hepatite B e C, doença de Chagas e HTLV I/II), utilizando papel filtro também encontrou baixa prevalência dessas doenças, mas destaca a importância do rastreamento universal das infecções devido

aos graves comprometimentos fetais e neonatais que podem provocar¹² (C).

Rastreamento da toxoplasmose na gravidez

Uma das triagens sorológicas mais questionadas na gravidez é, certamente, a de toxoplasmose. Testes como imunofluorescência, hemoaglutinação, *Immunosorbent Agglutination Assay* (ISAGA), *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) ou *Microparticle Enzyme Immunoassay* (MEIA) têm papel principal no cenário do diagnóstico do toxoplasma gondii. A pesquisa da avididade de anticorpos IgG faz-se necessária em gestantes com perfil sorológico IgG+/IgM+, uma vez que é frequente a presença de IgM residual (detecção de IgM em baixas concentrações, acompanhada de IgG em níveis estáveis). Nesses casos, um resultado de baixa avididade (avididade <30%) reforça a hipótese de infecção recente (últimos quatro meses), enquanto que alta avididade (avididade >60%) indica infecção há mais de seis meses¹ (D).

Por um lado, estudos vêm demonstrando que o tratamento específico é ineficaz e que a baixa incidência e morbidade, principalmente em países desenvolvidos, justificariam a suspensão desse rastreamento^{2,13} (D, C). Em estudo realizado na região de Basel, Suíça, mais de 64 mil amostras de sangue de cordão umbilical foram coletadas e analisadas entre 1982 e 1999. Foi observada diminuição na soroprevalência de toxoplasmose de 53 para 35% entre as gestantes neste período. A prevalência de toxoplasmose congênita também sofreu redução, caindo de 0,08 para 0,012%¹³ (C).

Por outro, estudo realizado em Belo Horizonte, que avaliou 420 puérperas submetidas ao protocolo de triagem para a toxoplasmose durante o pré-natal, reforça a importância da pesquisa de anticorpos para essa doença durante a gravidez, uma vez que, quando a primoinfecção ocorre durante a gestação, 40 a 50% dos fetos podem ser infectados, com possibilidade de desenvolver doença grave. Além disso, em 80 a 90% dos casos, a infecção é assintomática, de forma que o diagnóstico depende, frequentemente, de exames laboratoriais. Esse estudo observacional incluiu a orientação quanto aos comportamentos de risco para aquisição da infecção e a repetição do exame nas gestantes suscetíveis. Os autores concluíram que o início do pré-natal precoce, com realização também precoce da triagem para toxoplasmose, é essencial para o sucesso dessa avaliação sorológica, além de ser necessária a repetição do exame nas gestantes suscetíveis para identificar a soroconversão e prevenir a transmissão da infecção ao feto¹⁴ (C).

Estudo realizado em hospital público de Porto Alegre mostrou como otimizar a relação custo-benefício da triagem

sorológica para toxoplasmose em regiões de alta prevalência. No período de 1998 a 2003 foram realizadas sorologias para toxoplasmose em 10.468 gestantes, sendo os resultados divididos em quatro grupos de acordo com o perfil sorológico: grupo 1 (IgG positiva e IgM negativa) com 6.125 gestantes; grupo 2 (IgG positiva e IgM positiva ou inconclusiva) com 272 gestantes; grupo 3 (IgG e IgM negativas) com 4.052 gestantes; grupo 4 (IgG negativa e IgM positiva ou inconclusiva) com 19 gestantes. Quarenta e quatro gestantes de risco tiveram o parto realizado na instituição e, dentre elas, quatro recém-nascidos assintomáticos apresentaram IgM positiva. Das 272 gestantes do grupo 2, 87 retornaram ao serviço em duas semanas para nova testagem. Destas, 54 tinham traços de IgM (62,1%) e 33 (37,9%) apresentaram baixo índice de IgM. Entre as últimas, duas apresentaram elevação dos níveis de anticorpos específicos, posteriormente, sendo que os dois recém-nascidos apresentaram IgM positiva para toxoplasmose. Outra gestante com baixo índice de IgM mostrou queda de anticorpos específicos e baixa avidéz na segunda amostra, sendo a IgM do recém-nascido também positiva. Uma gestante com traços de IgM teve um recém-nascido IgM positivo e as outras gestantes tiveram recém-nascidos com IgM negativa. Com base nesses resultados, os autores concluíram que, em locais de elevada prevalência da infecção, a triagem sorológica pode ser otimizada. Para tanto, as amostras de IgM positivas devem ser estudadas quanto à presença de anticorpos específicos e aos resultados da avidéz em relação à idade gestacional. Dessa forma, define-se o risco de transmissão materno-fetal e, quando ele estiver presente, deve-se solicitar IgM do recém-nascido e acompanhá-lo em seu primeiro ano de vida¹⁵ (C).

Apesar de defenderem a abolição dos testes de rastreamento para toxoplasmose, o *Swiss Working Group on Congenital Toxoplasmosis* (SWGTC) aponta como consequências diretas dessa decisão: a falta de tratamento de mulheres infectadas devido ao não rastreamento, resultando em aumento da incidência de toxoplasmose congênita e o fato de que as gestantes que têm seu *status* imunológico desconhecido deveriam tomar certas medidas para evitar uma possível infecção primária sendo que, se fossem sabidamente imunes (caso da maioria das mulheres), seriam cuidados desnecessários¹⁶ (D).

Estudo retrospectivo realizado em Paris revelou a importância de se realizar o rastreamento da toxoplasmose na gestação. Os autores mostram resultados de métodos pré-natais e neonatais de diagnóstico precoce da toxoplasmose congênita em análise de 110 mulheres que soroconverteram durante a gravidez. O método diagnóstico pré-natal foi a identificação do parasita

por meio da *Polimerase Chain Reaction* (PCR) no líquido amniótico. O diagnóstico pós-natal precoce foi realizado buscando a identificação do toxoplasma na placenta por meio da PCR ou inoculação em ratos, sorologias em sangue do cordão umbilical e comparação dos anticorpos maternos e do recém-nascido por *Western Blotting* (WB). Foi realizado seguimento sorológico das crianças durante o primeiro ano ou até que o diagnóstico da doença pudesse ser descartado. A infecção congênita foi diagnosticada em 27 indivíduos no período pré-natal e/ou neonatal. A sensibilidade e especificidade do método diagnóstico pré-natal foram de 81 e 100%, respectivamente. A análise da placenta foi positiva para 66,7% dos indivíduos portadores de toxoplasmose congênita e negativa em todos os neonatos sem a doença. A sorologia do sangue do cordão umbilical detectou anticorpo IgM e/ou IgA em 80% dos neonatos infectados, sendo as especificidades de 91,2 e 87,7%, respectivamente. A partir do WB, foram detectadas imunoglobulinas IgG e IgM somente no soro do recém-nascido e não no soro materno. Dos recém-nascidos infectados, 88,2% apresentaram esses anticorpos até os dois meses de vida, com especificidade de 100%. O diagnóstico pós-natal foi negativo em 2 dos 20 neonatos infectados, sendo que ambos eram assintomáticos e as mães apresentavam teste pré-natal negativo, o que sugere baixa carga parasitária. Os autores concluíram que, apesar do uso de métodos avançados de diagnóstico, alguns casos de toxoplasmose congênita não puderam ser detectados precocemente, reforçando a importância do seguimento dos recém-nascidos que têm risco de contrair a doença¹⁷ (C).

O Ministério da Saúde recomenda realizar, sempre que possível, o rastreamento sorológico da toxoplasmose, por meio da detecção de anticorpos da classe IgM (ELISA ou imunofluorescência) durante a gestação³ (D). A SOGC, em publicação de 2007, não considera relevante o rastreamento universal da toxoplasmose na gravidez⁶ (D). O *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG) não recomenda o rastreamento de rotina da toxoplasmose¹⁸ (D). A FEBRASGO recomenda o rastreamento sorológico de rotina para a toxoplasmose em todas as gestações⁵ (D). Os principais motivos que levam algumas sociedades a indicar o rastreamento da toxoplasmose durante a gravidez são a alta prevalência da doença em algumas regiões e a possibilidade do tratamento materno reduzir a transmissão vertical do parasita.

Rastreamento da citomegalovirose na gravidez

Apesar de ser a infecção congênita viral a mais frequente, muitos questionamentos também são feitos em relação à

validade da triagem sorológica do CMV durante a gestação. Para o diagnóstico da infecção congênita, os testes mais usados recentemente são coleta de material por amniocentese para realização de PCR ou cultura, visualização de alterações específicas ao exame ultrassonográfico e dosagem das imunoglobulinas IgM e IgG, bem como a avididade do IgG⁶ (D).

Tendo em vista que muitas mulheres infectadas pelo CMV são assintomáticas, mas correm risco de transmitir o vírus para o feto (em um terço dos casos para as infecções primárias), o rastreamento sorológico pré-natal dessa infecção vem sendo sugerido por diversos autores. A prática é justificada pelas sequelas que podem acometer os recém-nascidos, principalmente os graves e permanentes danos neurológicos (retardo mental, atraso no desenvolvimento e déficit auditivo neurossensorial) e o óbito fetal e/ou neonatal¹ (D).

O rastreamento tem sido contraindicado por outros autores, e as razões para não rastrear o CMV durante a gravidez seriam: não existe uma vacina capaz de prevenir a infecção em mulheres soronegativas; nas soropositivas é difícil distinguir entre infecção primária e recorrência ou determinar o tempo de infecção, que pode ter ocorrido meses antes da concepção; não há evidências de que o tratamento da infecção primária materna previna ou reduza sequelas da infecção no neonato; e, por último, apesar de a infecção do neonato poder ser detectada, não há um método que possa prever se haverá ou não desenvolvimento de sequelas importantes¹⁹ (D).

Estudo realizado na universidade La Sapienza, em Roma, demonstrou que a imunização passiva em mulheres com diagnóstico de infecção primária por CMV foi segura e efetiva no tratamento e prevenção da infecção congênita pelo CMV. Das 31 que receberam imunoglobulina hiperimune na dose de 200 U/kg, após a análise do líquido amniótico obtido por amniocentese revelar-se positiva para CMV, apenas 1 (3%) teve recém-nascido com a doença congênita, em comparação com 7 das 14 mulheres que não receberam a imunoglobulina (50%). A terapia com a imunoglobulina foi, desse modo, associada a um risco significativamente mais baixo de citomegalovirose congênita - (OR ∞ 0,02 a 0,15 IC 95% $p < 0,001$). O estudo conclui que, apesar de ainda ser considerada controversa, a triagem para infecção por CMV parece ser um método sensível de prever a infecção congênita por esse vírus e que esse teste pode se tornar custo-efetivo se o benefício da terapia for confirmado²⁰ (C).

O Ministério da Saúde³ (D), a FEBRASGO⁵ (D), o RCOG¹⁸ (D) e a SOGC²¹ (D) não recomendam o rastreamento de rotina da citomegalovirose na gestação, pois não há consenso quanto à efetividade do tratamento da doença.

As medidas de prevenção da infecção pelo CMV – adequada higiene pessoal, não beijar crianças abaixo de seis anos na boca ou bochechas, não compartilhar alimentos ou utensílios com crianças, e, se necessário realizar transfusão sanguínea em gestante susceptível, utilizar produtos CMV-negativos – tornam-se extremamente relevantes para o controle da transmissão vertical dessa doença²² (D).

O tratamento materno com drogas antivirais não é recomendado em adultos assintomáticos e imunocompetentes. Contudo, em gestantes imunocomprometidas, o uso deles reduz a morbidade e mortalidade, mas sem benefícios comprovados para o feto²² (D).

Muitos medicamentos estão disponíveis para tratar citomegalovirose em órgãos terminais, mas nenhum se mostrou eficaz em reduzir o risco da transmissão vertical do vírus. Um estudo piloto demonstrou que a administração oral do valaciclovir atingiu concentrações terapêuticas da substância nos compartimentos materno e fetal e reduziu a carga viral no sangue fetal. Vinte gestantes receberam tratamento durante 7 dias, em um total de 21 fetos: 10 crianças tiveram desenvolvimento normal até os 5 anos de idade; 2 apresentaram surdez grave unilateral isolada; 1 neonato apresentou microcefalia e surdez grave; 1 feto evoluiu para óbito intraútero e 6 das 7 gestações encerradas tiveram evidências de progressão intraútero da doença, com piora das lesões cerebrais. Os autores sugerem que mais estudos sejam realizados para determinar se o tratamento intrauterino é seguro, e se tem impacto positivo nas crianças nascidas de mães infectadas²³ (C).

Rastreamento da sífilis na gravidez

Parece não haver dúvidas quanto ao rastreamento da sífilis durante a gravidez, que deve ser realizado tanto na primeira visita pré-natal quanto no terceiro trimestre, e no momento do parto em mulheres consideradas de alto risco. Devido à sua grande morbidade neonatal (natimortalidade, hidropisia fetal, prematuridade e morbidade em longo prazo) e ao sucesso do tratamento da gestante, tem-se dado ênfase ao rastreamento de rotina desta doença³ (D).

O *Treponema pallidum* não pode ser cultivado em laboratório. Portanto, deve ser identificado seja por visualização direta do organismo em espécimes clínicos ou, mais comumente, por meio da sorologia. Esta, tradicionalmente, envolve um teste com anticorpo não-treponêmico seguido por um teste treponêmico mais específico para confirmação diagnóstica. A reação sorológica, em associação com a apresentação clínica compatível com sífilis, representa diagnóstico clínico presuntivo. As técnicas de diagnóstico de sífilis, por meio

da análise dos espécimes clínicos, incluem: microscopia de campo escuro, teste de absorção de anticorpo de treponema fluorescente (FTA-Abs) e reação em cadeia de polimerase (PCR). A identificação do *T. pallidum*, seja por microscopia de campo escuro ou FTA-Abs, representa diagnóstico definitivo (e não presuntivo) de sífilis, porém esses métodos são mais trabalhosos e possuem custo mais elevado²⁴ (D).

Estudo prospectivo, realizado no Texas em 1999, utilizou as recomendações do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) para tratamento de sífilis com penicilina benzatina em 340 gestantes com sorologia positiva para sífilis. O sucesso do tratamento em prevenir sífilis congênita foi demonstrado a partir dos seguintes dados: em 27 dos casos de sífilis primária materna não houve nenhum caso de transmissão vertical; nos casos de sífilis secundária não houve transmissão em 71 dos 75 casos de infecção materna; nas gestantes com sífilis latente precoce (102 mulheres), apenas em 2 casos houve infecção fetal e nas com sífilis latente tardia (136 gestantes) não houve casos de infecção fetal. A taxa de sucesso em prevenir a infecção fetal para todos os estágios de sífilis foi de 334 das 340 gestações (98,2%). O sucesso da terapia na sífilis secundária foi significativamente diferente dos outros grupos ($p=0,03$). O estudo concluiu que as recomendações do CDC para a prevenção da sífilis congênita e para o tratamento da infecção materna são efetivas, mas o risco da falência de tratamento fetal é maior nos casos de sífilis materna secundária²⁵ (B).

Conforme pesquisa realizada na China, os problemas relacionados à sífilis gestacional podem ser completamente eliminados pelo rastreamento universal e tratados com os medicamentos corretos no pré-natal. Foram rastreadas 477.656 gestantes atendidas em 61 hospitais de uma região do país entre 2002 e 2005. Os três anos de implementação deste projeto foram extremamente bem-sucedidos na prevenção da transmissão vertical de sífilis. O rastreamento incluiu 94,0% das gestantes, e a taxa de sucesso da intervenção foi de 99,1%. Entre 2003 e 2005, a taxa média de incidência de sífilis congênita foi de 22 casos por 100 mil gestantes rastreadas (aproximadamente 31 casos/ano), o que representa menos da metade da taxa de incidência em 2002 (63 casos no total, ou 48,5 casos por 100 mil gestantes), quando o projeto teve início. Os autores concluíram que o rastreamento foi efetivo para diagnosticar a doença e permitir que as gestantes infectadas recebessem tratamento, prevenindo a sífilis congênita, o que teve grande impacto na prática de controle da doença, bem como na redução das consequências médicas, sociais e econômicas que resultam de sífilis não tratada em mulheres grávidas²⁶ (B).

O Ministério da Saúde recomenda o rastreamento sorológico compulsório da sífilis na gestação, por meio do VDRL, na primeira consulta de pré-natal. Caso o teste seja negativo, deve ser repetido em torno de 30 semanas de gestação e no momento do parto. Recomenda-se, também, realizar o teste nos casos de aborto. Caso o exame seja positivo, deve-se realizar o teste confirmatório, sempre que possível. O parceiro também deve ser testado³ (D). A FEBRASGO também recomenda o rastreamento sorológico de rotina para a sífilis, em todas as gestações⁵ (D).

O CDC recomenda o rastreamento universal das gestantes na primeira visita pré-natal, em torno de 28 semanas e no parto. Sugerem, também, que os neonatos não recebam alta hospitalar antes que a sorologia materna para a sífilis tenha sido determinada²⁷ (D). A SOGC⁶ (D) e o RCOG¹⁸ (D) também consideram que o rastreamento da sífilis é benéfico para a gestante e seu neonato, e recomendam o rastreamento universal da sífilis no início de toda gestação.

Rastreamento da rubéola na gravidez

Em relação à rubéola, parece haver consenso quanto à importância das medidas preventivas na gravidez para evitar a doença. Na pré-concepção, recomenda-se a testagem sorológica e a vacinação para aquelas suscetíveis à infecção. Apesar de ser uma doença autolimitada na maioria das pessoas, pode ter efeito potencialmente devastador no feto em desenvolvimento, chegando a provocar, em alguns casos, aborto espontâneo, infecção fetal, morte fetal ou CIUR restrito²⁸ (D). Por essa razão, o rastreamento de anticorpos contra o vírus da rubéola é rotineiramente realizado por número significativo de obstetras em populações com baixa cobertura vacinal.

O teste sorológico é amplamente disponível e pode ser usado para rastrear a infecção pelo vírus da rubéola na gravidez. O mais comumente utilizado é o ELISA, que é sensível, de fácil realização e capaz de detectar e mensurar IgG e IgM específicas. Ensaios com anticorpos imunofluorescentes são também sensíveis e produzem resultados em curto espaço de tempo. Outros testes sorológicos, menos comuns na prática, incluem: hemaglutinação passiva, aglutinação em látex, fixação de complemento e inibição de hemaglutinação. A maioria dos laboratórios utiliza ELISA devido à sua conveniência, sensibilidade e precisão²⁸ (D).

O teste sorológico durante a gravidez é muito importante, pois se a gestante é suscetível, deve ser aconselhada a evitar contato com pacientes com rubéola durante a gestação e receber imunização após o parto²⁹ (D).

A prevenção ainda é a intervenção mais importante no controle da infecção materna e na redução dos casos de infecção congênita. Sob este aspecto, existem três maneiras para prevenir a doença: vacinação ativa, vigilância epidemiológica e prevenção da transmissão. A vacina contra rubéola é uma vacina de vírus vivos atenuados, que podem atravessar a placenta e infectar o feto e, portanto, é contraindicada durante a gravidez. As crianças devem ser vacinadas antes de entrarem na idade fértil.

Reef et al.³⁰ (C) analisaram os dados referentes aos casos de rubéola notificados ao Sistema Nacional de Vigilância de Doenças Notificáveis e aos casos de síndrome de rubéola congênita reportados ao Registro Nacional de Síndrome de Rubéola Congênita (sistema de vigilância passiva) no período de 1998 a 2004. Observaram que, desde 1960, quando 40–60 mil casos de rubéola eram notificados anualmente, o número reduziu 99,8%, devido à implantação do programa de vacinação nacional. A média geral de casos notificados entre 1998 e 2004 foi 23 (intervalo de 7 a 367). Durante o período de 1998 a 2000, a média de casos foi 287, enquanto entre 2001 e 2004, foi 13, sendo o o número máximo de casos 23; o menor número ocorreu no ano de 2003 (6). A incidência de rubéola na população decresceu de 0,1/100 mil habitantes em 1998 para 0,005/100 mil em 2004. Além disso, de 1998 a 2004, 28 casos de síndrome de rubéola congênita foram notificados. Desse total, 23 (82%) eram em crianças nascidas entre 1998 e 2000.

A Organização Mundial da Saúde alerta, entretanto, que se a cobertura vacinal for abaixo do necessário, pode ocorrer redução da circulação do vírus e, conseqüentemente, aumentar a média de idade da infecção entre as mulheres, mudando da infância para a idade fértil, o que pode incrementar os casos de transmissão vertical do vírus³¹ (C).

O Ministério da Saúde não recomenda o rastreamento sorológico compulsório da rubéola na gravidez³ (D). Entretanto, a SOGC orienta que haja o rastreamento universal³² (D). O Canadá, inclusive, oferece imunização infantil universal desde 1983, e faz campanhas para vacinação de segunda dose em crianças vacinadas com suspeita de terem desenvolvido a doença, além das doses de reforço. É recomendado a todas as mulheres que desejam engravidar que façam a sorologia para a rubéola para que possam ser vacinadas antes da gravidez, caso ainda estejam suscetíveis à infecção. O RCOG¹⁸ (D) e a FEBRASGO⁵ (D) também recomendam o rastreamento sorológico de rotina para a rubéola, em todas as gestações.

Rastreamento da hepatite B na gravidez

A hepatite B (HBV) é uma doença de graves conseqüências quando adquirida no período neonatal. Por sua vez, a identificação das gestantes com risco de transmitir a infecção a seus filhos pode prevenir essas conseqüências por meio da imunização – passiva e ativa – dos neonatos imediatamente após o nascimento. As recomendações atuais são de realizar o teste HBsAg em todas as gestantes no terceiro trimestre da gravidez³³ (D).

Estudo caso-controle realizado em Taiwan, envolvendo 773 gestantes HBsAg positivas, demonstrou que o *Odds Ratio* (OR) para o nascimento de uma criança infectada foi de 1 para 147 ($p < 0,001$) quando o nível sérico de HBV-DNA materno se elevou de 5 pg/mL para mais de 1400 pg/mL ($IC95\% = 2,3-176,6$)³⁴ (B).

Em outro estudo, realizado na China, com 112 recém-nascidos de mães com infecção crônica por HBV, a taxa de infecção intrauterina aumentou com o crescimento do nível sérico materno de nenhum caso em mães com HBV-DNA menor que 10^5 cópias/mL para 50% naquelas com HBV-DNA menor que 10^{10} cópias/mL, com OR aumentando de 1,0 para 30,5 ($p < 0,05$)³⁵ (C).

Percebe-se que ainda são necessárias mais pesquisas com a finalidade de avaliar qual é o exame laboratorial mais eficiente na triagem pré-natal da hepatite B. Permanece, no entanto, o HBsAg como teste inicial de rastreamento. A possibilidade de imunização dos recém-nascidos torna o diagnóstico materno de infecção por HBV essencial para a prevenção da transmissão vertical da doença.

Segundo o CDC, toda gestante dever ser rotineiramente testada para a hepatite B, por meio do teste de detecção do antígeno de superfície do vírus (HBsAg), o mais cedo possível no pré-natal (visita do primeiro trimestre), mesmo que tenha sido vacinada ou testada previamente. Mulheres que não foram testadas durante a gestação, ou aquelas que possuam fator de risco para a infecção, devem ser testadas novamente na admissão à maternidade para o parto. Gestantes suscetíveis devem ser vacinadas durante a gravidez²⁷ (D).

O Ministério da Saúde também recomenda “sempre que possível” a triagem para a hepatite B, por meio do HBsAg³ (D). O RCOG recomenda o rastreamento da hepatite B para todas as gestantes¹⁸ (D), enquanto a FEBRASGO indica o rastreamento sorológico da hepatite B em gestantes de risco⁵ (D).

Rastreamento da hepatite C na gravidez

Questionamentos semelhantes aos anteriores têm sido apresentados em relação às dosagens séricas de anticorpos

anti-HCV e do RNA do vírus na gravidez. A maioria dos estudos, no entanto, não foi capaz de estabelecer relação clara entre a transmissão vertical do vírus e a sua genotipagem.

Em estudo realizado no sul do Brasil, 1.090 mulheres grávidas realizaram a determinação do anti-HCV. A confirmação do teste foi feita por reação em cadeia de polimerase (PCR). A carga viral foi determinada pelo b-DNA e o genótipo viral pela técnica de sequenciamento. Os mesmos testes foram realizados no primeiro e sexto meses de vida nas crianças nascidas de mães infectadas. Em 25 das 1.090 pacientes foi demonstrado o RNA do HCV. Vinte e duas delas permaneceram no estudo e deram à luz 23 crianças, das quais 18 tiveram seu sangue testado no primeiro mês (todas com resultado positivo para o anti-HCV) e 22 no sexto mês (anti-HCV positivo em 7 casos – 31,82%). Dezesete crianças tiveram o sangue testado em duas amostras (no primeiro e sexto meses de vida), sendo que o anti-HCV negativou em 58,82% (10/17) dos casos até o sexto mês de vida. Apenas em uma criança foi detectado RNA do HCV no primeiro mês de vida. Isso significou taxa de transmissão vertical de 5,56% (1/18)³⁶ (C).

Para muitos autores, a viremia de uma mãe HCV-positiva está relacionada à transmissão vertical. Moriya et al.³⁷ (B) diagnosticaram transmissão vertical do vírus apenas quando a carga viral materna era maior que 5,0 mEq/mL. Entretanto, outros autores não concordam com essa afirmação. Zanetti et al.³⁸ (B), ao compararem mães que transmitiram HCV

aos filhos com as que não transmitiram, não encontraram diferença da carga viral entre os dois grupos.

Percebe-se que os dados da literatura não são consistentes sobre a determinação ou não do risco de transmissão vertical pela carga viral. Esses resultados sugerem que a prevalência de infecção pelo HCV em gestantes não deve ser negligenciada, e que um diagnóstico precoce e seguimento das crianças infectadas deve ser estabelecido³⁶ (C).

O Ministério da Saúde não recomenda o rastreamento sorológico compulsório da hepatite C na gravidez³(D). A SOGC não recomenda o rastreamento universal da hepatite C durante a gestação. Permanece, entretanto, a recomendação de que mulheres com fatores de risco, como as que fazem uso de drogas injetáveis, e/ou que tenham parceiros usuários de drogas injetáveis, devem ser rastreadas na gestação³⁹ (C). O RCOG não recomenda o rastreamento de rotina da hepatite C na gravidez¹⁸ (D). A FEBRASGO recomenda o rastreamento sorológico da hepatite C em gestantes de risco⁵ (D).

Considerações finais

As discussões geradas em torno do rastreamento das infecções perinatais são devidas, principalmente, à variabilidade da prevalência destas doenças nas populações estudadas. Em regiões de baixa prevalência da afecção, o rastreamento apresenta elevado custo e pouca eficiência. As evidências a favor e contra o rastreamento das TORCHS variam muito

Quadro 1 - Principais recomendações sobre o rastreamento das infecções perinatais

Instituições/ Sociedades	Toxoplasmose	Citomegalovirose	Sífilis	Rubéola	Hepatite B	Hepatite C
RCOG	Rastreamento de rotina não é recomendado	Rastreamento de rotina não é recomendado	Rastreamento de rotina é recomendado	Rastreamento de rotina é recomendado	Rastreamento de rotina é recomendado	Rastreamento de rotina não é recomendado
SOGC	Rastreamento de rotina não é recomendado	Rastreamento de rotina não é recomendado	Rastreamento de rotina é recomendado	Recomendado realizar em gestantes expostas ou com sinais/sintomas da doença	Rastreamento de rotina é recomendado	Recomendado rastrear gestantes com fatores de risco
CDC	-	Rastreamento de rotina não é recomendado	Recomendado na primeira consulta e na 28ª semana de gestação	-	Rastreamento de rotina é recomendado	Recomendado rastrear gestantes com fatores de risco
Ministério da Saúde	Recomendado na primeira consulta, desde que disponível no serviço local	Rastreamento de rotina não é recomendado	Recomendado na primeira consulta e na 30ª semana de gestação	Recomendado quando houver sinais/sintomas sugestivos da doença	Rastreamento de rotina próximo à 30ª semana de gestação	Rastreamento de rotina não é recomendado
FEBRASGO	Rastreamento de rotina é recomendado	Rastreamento de rotina não é recomendado	Rastreamento de rotina é recomendado	Rastreamento de rotina é recomendado	Recomendado rastrear gestantes com fatores de risco	Recomendado rastrear gestantes com fatores de risco

RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; SOGC: Society of Obstetricians and Gynecologists; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; FEBRASGO: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia.

quando são consideradas as condições de saúde pública e os dados epidemiológicos da população.

Muitas são as controvérsias em relação ao rastreamento da toxoplasmose e da citomegalovirose. A eficiência do tratamento antenatal no caso de toxoplasmose ainda não foi comprovada e, no caso da citomegalovirose, as propostas de tratamento ainda estão em avaliação. Além disso, inexistente uma vacina capaz de imunizar as mulheres soronegativas para ambas as infecções. Por outro lado, parece haver consenso em relação ao rastreamento da sífilis, rubéola (em mulheres não vacinadas) e hepatite B. Para a primeira, existe terapêutica eficaz; mulheres susceptíveis à rubéola podem ser imunizadas no pós-parto e, finalmente, a possibilidade de imunização dos

recém-nascidos portadores de hepatite B torna o diagnóstico essencial para prevenção da transmissão vertical da doença. O Quadro 1 resume as principais recomendações a respeito do rastreamento das infecções perinatais.

A definição de uma política de rastreamento para o Brasil tem como limitação o fato de que muitos dos artigos publicados, sugerindo ou não essa prática, não são nacionais, dificultando a decisão acerca de quais doenças devem ser rastreadas. Dessa forma, mais estudos a respeito da incidência e prevalência das doenças, bem como do custo-benefício dos testes laboratoriais usados em nosso meio, são necessários para que se possa adotar, no Brasil, uma conduta para o rastreamento de todas as doenças infecciosas passíveis de serem transmitidas verticalmente.

Leituras suplementares

- Newton ER. Diagnosis of Perinatal TORCHTORCH Infections. *Clin Obstet Gynecol*. 1999;42(1):59-70.
- Gilbert RE, Gras L; European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG*. 2003;110(2):112-20.
- Manual Técnico: Pré-natal e puerpério – atenção qualificada e humanizada [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2006 [updated 2011; abril 10]. Available from: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_puerperio_2006.pdf>
- Assistência pré-natal. Manual de orientação [internet]. Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia; 2005 [updated 2011 Apr 11]. Available from: <http://www.4shared.com/document/oEoejR8T/Manual_de_Orientao_Em_Assistnc.html>
- Projeto Diretrizes. Assistência pré-natal [internet]. Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia; 2006 [updated 2011 Apr 11]. Available from: <http://www.projetoDiretrizes.org.br/5_volume/02-AssistPre.pdf>
- Wilson RD, Johnson JA, Summers A, Wyatt P, Allen V, Gagnon A, et al. Principles of human teratology: drug, chemical, and infectious exposure. *J Obstet Gynaecol Can*. 2007;29(11):911-26.
- Johnson KE, Weisman LE, Edwards MS, Torchia MM. Overview of TORCH infections [Internet]. [updated 2010 Dec 20; cited 2011 Apr 10]. Available from: <http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=pedi_id/25219&selectedTitle=2~150&source=search_result>
- Cullen A, Brown S, Cafferkey M, O'Brien N, Griffin E. Current use of the TORCH screen in the diagnosis of congenital infection. *J Infect*. 1998;36(2):185-8.
- Khan NA, Kazzi SN. Yield and costs of screening growth-retarded infants for TORCHTORCH infections. *Am J Perinatol*. 2000;17(3):131-5.
- Abdel-Fattah SA, Bhat A, Illanes S, Bartha JL, Carrington D. TORCHTORCHTORCH test for fetal medicine indications: only CMV is necessary in the United Kingdom. *Prenat Diagn*. 2005;25(11):1028-31.
- Machado Filho AC, Sardinha JFJ, Ponte RL, Costa EP, Silva SS, Martinez-Espinosa FE. Prevalência de infecção por HIV, HTLV, VHB e de sífilis e clamídia em gestantes numa unidade de saúde terciária na Amazônia ocidental brasileira. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32(4):176-83.
- Figueiró-Filho EA, Senefonte FRA, Lopes AHA, Morais OO, Souza Júnior VG, Maia TL, Duarte G. Frequência das infecções pelo HIV-1, rubéola, sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes simples, hepatite B, hepatite C, doença de Chagas e HTLV VII em gestantes, do Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007;40(2):181-7.
- Stricker R, Sitavanc R, Liassine N, de Marval F. Toxoplasmosis during pregnancy and infancy. *Swiss Med Wkly*. 2009;139(43-4):643-4.
- Carelllos EVM, Andrade GMQ, Aguiar RALP. Avaliação da aplicação do protocolo de triagem pré-natal para toxoplasmose em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil: estudo transversal em puérperas de duas maternidades. *Cad Saúde Pública*. 2008;24(2):391-401.
- Reis MM, Tessaro MM, d'Azevedo PA. Perfil sorológico para toxoplasmose em gestantes de um hospital público de Porto Alegre. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2006;28(3):158-64.
- Stricker R, Sitavanc R, Liassine N, de Marval F. Toxoplasmosis during pregnancy and infancy. *Swiss Med Wkly*. 2009;139(43-4):643-4.
- Robert-Gangneux F, Gavinet MF, Ancelle T, Raymond J, Tourte-Schaefer, Dupouy-Camet J. Value of prenatal diagnosis and early postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: retrospective study of 110 cases. *J Clin Microbiol*. 1999;37(9):2893-8.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. London: RCOG Press; 2008.
- Adler SP. Screening for cytomegalovirus during pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2011;2011:1-9.
- Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM; Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 2005;353(13):1350-62.
- Yinon Y, Farine D, Yudin MH, Gagnon R, Hudon L, Basso M, et al. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010;32(4):348-54.
- Sheffield JS, Boppana SB, Wilkins-Haug L, Hirsch MS, Barsz VA. Cytomegalovirus infection in pregnancy [Internet]. [updated 2011 Feb 14; cited 2011 Apr 11]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/cytomegalovirus-infection-in-pregnancy?source=search_result&selectedTitle=1~150>
- Jacquemard F, Yamamoto M, Costa JM, Romand S, Jaqz-Aigrain E, Dejean A, et al. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG*. 2007;114(9):1113-21.
- Hicks CB, Hynes NA, McGovern BH. Diagnostic testing for syphilis [Internet]. [updated 2011 Jan 18; cited 2011 Apr 10]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/diagnostic-testing-for-syphilis?source=search_result&selectedTitle=2~150>
- Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, Mayfield J, Wendel GD Jr. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1999;93(1):5-8.
- Cheng JQ, Zhou H, Hong FC, Zhang D, Zhang YJ, Pan P, et al. Syphilis screening and intervention in 500,000 pregnant women in Shenzhen, the People's Republic of China. *Sex Transm Infect*. 2007;83(5):347-50.
- Workowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-12):1-110.
- Riley LE, Hirsch MS, Lockwood CJ, Baron EL. Rubella in pregnancy [Internet]. [updated 2010 Jun 7; cited 2011 Apr 10]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/rubella-in-pregnancy?source=search_result&selectedTitle=1~150>
- Dobson SR, Edwards MS, Weisman LE, Torchia MM. Congenital rubella syndrome: management, outcome and prevention [Internet]. [updated 2010 Dec 17; cited 2011 Apr 11]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/congenital-rubella-syndrome-management-outcome-and-prevention?source=see_link>
- Reef SE, Redd SB, Abernathy E, Zimmerman L, Icenogle JP. The epidemiological profile of rubella and congenital rubella syndrome in the United States, 1998-2004: the evidence for absence of endemic transmission. *Clin Infect Dis*. 2006;43(Suppl 3):S126-32.

31. Controlling rubella and preventing congenital rubella syndrome – global progress, 2009. *Wkly Epidemiol Rec.* 2010;85(42):413-8.
32. Dontigny L, Arsenault MY, Martel MJ, Biringier A, Cormier J, Delaney M, et al. Rubella in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;30(2):152-68.
33. Teo EK, Lok ASF, Kaplan SL, Esteban R, Bonis PAL. Epidemiology, transmission and prevention of hepatitis B virus infection [Internet]. [updated 2011 Feb 11; cited 2011 Apr 10]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-transmission-and-prevention-of-hepatitis-b-virus-infection?source=search_result&search=epidemiology+transmission+and+prevention+of+hepatitis+b+virus+infection&selectedTitle=2~150>
34. Burk RD, Hwang LY, Ho GY, Shafritz DA, Beasley RP. Outcome of perinatal hepatitis B virus exposure is dependent on maternal virus load. *J Infect Dis.* 1994;170(6):1418-23.
35. Li XM, Shi MF, Yang YB, Shi ZJ, Hou HY, Shen HM, et al. Effect of hepatitis B immunoglobulin on interruption of HBV intrauterine infection. *World J Gastroenterol.* 2004;10(21):3215-7.
36. Peixoto MF, Mattos AA, Remião JO, Alexandre CO, Lemos SK, Azevedo AM. Vertical transmission of hepatitis C virus in a hospital in southern Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2004;41(2):84-7.
37. Moriya T, Sasaki F, Mizui M, Ohno N, Mohri H, Mishiro S, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants: its frequency and risk factors revisited. *Biomed Pharmacother.* 1995;49(2):59-64.
38. Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, Principi N, Pizziccolo G, Caccamo ML, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Lombardy Study Group on Vertical HCV Transmission. *Lancet.* 1995;345(8945):289-91.
39. McDermott CD, Moravac CC, Yudin MH. The effectiveness of screening for hepatitis C in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010;32(11):1035-41.