

VOLUME 25 - Nº 4 - 2023



PRONAP

Programa Nacional de Educação Continuada em Pediatria

25
CICLOS

Ciclo XXV



MÓDULOS DE RECICLAGEM

ISSN 2318-3969





SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA

Filiada à Associação Médica Brasileira
Associada à IPA - Internacional Pediatric Association

VOLUME 25 - Nº 4 - 2023



PRONAP

Programa Nacional de Educação Continuada em Pediatria

ISSN 2318-3969



PRONAP

Programa Nacional de Educação Continuada em Pediatria

PROJETO DE EDUCAÇÃO CONTINUADA MÓDULO DE RECICLAGEM

VOLUME 25 - Nº 4 - 2023

- Toxoplasmose Congênita
- Infecção congênita pelo citomegalovírus
- COVID-19 em crianças e adolescentes

Revisão Técnica:

Dr. Marco Aurélio Palazzi Sáfadi

Professor de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Membro do Departamento Científico de Infectologia

da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP)

ISSN 2318-3969



SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA

DIRETORIA 2022 - 2024

Presidente:

Clóvis Francisco Constantino (SP)

1º Vice-Presidente:

Edson Ferreira Liberal (RJ)

2º Vice-Presidente:

Anamaria Cavalcante e Silva (CE)

Secretário Geral:

Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)

1º Secretário:

Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

2º Secretário:

Rodrigo Aboudib Ferreira (ES)

3º Secretário:

Claudio Hoineff (RJ)

Diretoria Financeira:

Sidnei Ferreira (RJ)

2ª Diretoria Financeira:

Maria Angelica Barcellos Svaiter (RJ)

3ª Diretoria Financeira:

Donizetti Dimer Giambbernardino (PR)

DIRETORIA DE INTEGRAÇÃO REGIONAL

Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)

COORDENADORES REGIONAIS

Norte:

Adelma Alves de Figueiredo (RR)

Nordeste:

Marynea Silva do Vale (MA)

Sudeste:

Marisa Lages Ribeiro (MG)

Sul:

Cristina Targa Ferreira (RS)

Centro-Oeste:

Renata Belem Pessoa de Melo Seixas (DF)

COMISSÃO DE SINDICÂNCIA

Titulares:

Jose Hugo Lins Pessoa (SP)

Marisa Lages Ribeiro (MG)

Marynea Silva do Vale (MA)

Paulo de Jesus Hartmann Nader (RS)

Vilma Francisca Hutim Gondim de Souza (PA)

Suplentes:

Analiair Moraes Pimentel (PE)

Dolores Fernandez Fernandez (BA)

Rosana Alves (ES)

Silvio da Rocha Carvalho (RJ)

Sulim Abramovici (SP)

ASSESSORES DA PRESIDÊNCIA PARA POLÍTICAS PÚBLICAS:

Coordenação:

Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)

DIRETORIA E COORDENAÇÕES

DIRETORIA DE QUALIFICAÇÃO E CERTIFICAÇÃO PROFISSIONAL

Edson Ferreira Liberal (RJ)

José Hugo de Lins Pessoa (SP)

Maria Angelica Barcellos Svaiter (RJ)

COORDENAÇÃO DE ÁREA DE ATUAÇÃO

Sidnei Ferreira (RJ)

COORDENAÇÃO DO CEXTEP (COMISSÃO EXECUTIVA DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM PEDIATRIA)

Hélcio Villaça Simões (RJ)

Ricardo do Rego Barros (RJ)

Coordenação:

Hélcio Villaça Simões (RJ)

Coordenação Adjunta:

Ricardo do Rego Barros (RJ)

Membros:

Clóvis Francisco Constantino (SP) -
Licenciado

Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

Carla Príncipe Pires C. Vianna Braga (RJ)

Cristina Ortiz Sobrinho Valette (RJ)

Grant Wall Barbosa de Carvalho Filho (RJ)

Sidnei Ferreira (RJ)

Silvio Rocha Carvalho (RJ)

COMISSÃO EXECUTIVA DO EXAME PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM PEDIATRIA AVALIAÇÃO SERIADA

Coordenação:

Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)

Luciana Cordeiro Souza (PE)

Membros:

João Carlos Batista Santana (RS)

Victor Horácio de Souza Costa Junior (PR)

Ricardo Mendes Pereira (SP)

Mara Morelo Rocha Felix (RJ)

Vera Hermina Kalika Koch (SP)

DIRETORIA DE RELAÇÕES INTERNACIONAIS

Nelson Augusto Rosário Filho (PR)

Sergio Augusto Cabral (RJ)

REPRESENTANTE NA AMÉRICA LATINA

Ricardo do Rego Barros (RJ)

INTERCÂMBIO COM OS PAÍSES DA LÍNGUA PORTUGUESA

Marcela Damasio Ribeiro de Castro (MG)

DIRETORIA DE DEFESA PROFISSIONAL

Diretor:

Fabio Augusto de Castro
Guerra (MG)

Diretoria Adjunta:

Sidnei Ferreira (RJ)

Edson Ferreira Liberal (RJ)

Membros:

Gilberto Pascolat (PR)

Paulo Tadeu Falanghe (SP)

Cláudio Orestes Britto Filho (PB)

Ricardo Maria Nobre Othon Sidou (CE)

Anenisia Coelho de Andrade (PI)

Isabel Rey Madeira (RJ)

Donizetti Dimer Giambbernardino

Filho (PR)

Jocileide Sales Campos (CE)

Carlindo de Souza Machado e

Silva Filho (RJ)

Corina Maria Nina Viana Batista (AM)

DIRETORIA CIENTÍFICA

Diretor:

Dirceu Solé (SP)

DIRETORIA CIENTÍFICA - ADJUNTA

Luciana Rodrigues Silva (BA)

DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS:

Dirceu Solé (SP)

Luciana Rodrigues Silva (BA)

GRUPOS DE TRABALHO

Dirceu Solé (SP)

Luciana Rodrigues Silva (BA)

MÍDIAS EDUCACIONAIS

Luciana Rodrigues Silva (BA)

Edson Ferreira Liberal (RJ)

Rosana Alves (ES)

Ana Alice Ibiapina Amaral Parente (ES)

PROGRAMAS NACIONAIS DE ATUALIZAÇÃO

PEDIATRIA - PRONAP

Fernanda Luisa Ceragioli Oliveira (SP)

Tulio Konstantyner (SP)

Claudia Bezerra Almeida (SP)

NEONATOLOGIA - PRORN

Renato Soibermann Procianny (RS)

Clea Rodrigues Leone (SP)

TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA - PROTIPED

Werther Bronow de Carvalho (SP)



SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA

(continuação)

DIRETORIA 2022 - 2024

TERAPÊUTICA PEDIÁTRICA - PROPED

Claudio Leone (SP)
Sérgio Augusto Cabral (RJ)

EMERGÊNCIA PEDIÁTRICA - PROEMPED

Hany Simon Júnior (SP)
Gilberto Pascolat (PR)

DOCUMENTOS CIENTÍFICOS

Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho (PE)
Dirceu Solé (SP)
Luciana Rodrigues Silva (BA)

PUBLICAÇÕES

TRATADO DE PEDIATRIA

Fábio Ancona Lopes (SP)
Luciana Rodrigues Silva (BA)
Dirceu Solé (SP)
Clovis Artur Almeida da Silva (SP)
Clóvis Francisco Constantino (SP)
Edson Ferreira Liberal (RJ)
Anamaria Cavalcante e Silva (CE)

OUTROS LIVROS

Fábio Ancona Lopes (SP)
Dirceu Solé (SP)
Clóvis Francisco Constantino (SP)

DIRETORIA DE CURSOS, EVENTOS E PROMOÇÕES

Diretora:

Lilian dos Santos Rodrigues Sadeck (SP)

Membros:

Ricardo Queiroz Gurgel (SE)
Paulo César Guimarães (RJ)
Cléa Rodrigues Leone (SP)
Paulo Tadeu de Mattos Prereira Poggiali (MG)

COORDENAÇÃO DO

PROGRAMA DE REANIMAÇÃO NEONATAL

Maria Fernanda Branco de Almeida (SP)
Ruth Guinsburg (SP)

COORDENAÇÃO DO

CURSO DE APRIMORAMENTO EM NUTROLOGIA PEDIÁTRICA (CANP)

Virginia Resende Silva Weffort (MG)

PEDIATRIA PARA FAMÍLIAS

Coordenação Geral:

Edson Ferreira Liberal (RJ)

Coordenação Operacional:

Nilza Maria Medeiros Perin (SC)
Renata Dejtjar Waksman (SP)

Membros:

Adelma Alves de Figueiredo (RR)
Marcia de Freitas (SP)
Nelson Grisard (SC)
Normeide Pedreira dos Santos Franca (BA)

PORTAL SBP

Clovis Francisco Constantino (SP)
Edson Ferreira Liberal (RJ)
Anamaria Cavalcante e Silva (CE)
Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)
Rodrigo Aboudib Ferreira Pinto (ES)
Claudio Hoineff (RJ)
Sidnei Ferreira (RJ)
Maria Angelica Barcellos Svaiter (RJ)
Donizetti Dimer Giambernardino (PR)

PROGRAMA DE ATUALIZAÇÃO CONTINUADA À DISTÂNCIA

Luciana Rodrigues Silva (BA)
Edson Ferreira Liberal (RJ)

DIRETORIA DE PUBLICAÇÕES

Fábio Ancona Lopez (SP)

EDITORES DO JORNAL DE PEDIATRIA (JPED)

Coordenação:

Renato Soibelman Procianny (RS)

Membros:

Crésio de Aragão Dantas Alves (BA)
Paulo Augusto Moreira Camargos (MG)
João Guilherme Bezerra Alves (PE)
Marco Aurelio Palazzi Safadi (SP)
Magda Lahorgue Nunes (RS)
Gisélia Alves Pontes da Silva (PE)
Dirceu Solé (SP)
Antonio Jose Ledo Alves da Cunha (RJ)

EDITORES REVISTA

RESIDÊNCIA PEDIÁTRICA

Editores Científicos:

Clémex Couto Sant'Anna (RJ)
Marilene Augusta Rocha Crispino Santos (RJ)

Editora Adjunta:

Márcia Garcia Alves Galvão (RJ)

Conselho Editorial Executivo:

Sidnei Ferreira (RJ)

Editores Associados:

Daniilo Blank (RS)
Paulo Roberto Antonacci Carvalho (RJ)
Renata Dejtjar Waksman (SP)

DIRETORIA DE ENSINO E PESQUISA

Angelica Maria Bicudo (SP)

COORDENAÇÃO DE PESQUISA

Cláudio Leone (SP)

COORDENAÇÃO DE GRADUAÇÃO

Coordenação:

Rosana Fiorini Puccini (SP)

Membros:

Rosana Alves (ES)
Suzy Santana Cavalcante (BA)
Ana Lucia Ferreira (RJ)
Silvia Wanick Sarinho (PE)
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

COORDENAÇÃO DE

RESIDÊNCIA E ESTÁGIOS EM PEDIATRIA

Coordenação:

Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

Membros:

Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)
Paulo de Jesus Hartmann Nader (RS)
Victor Horácio da Costa Junior (PR)
Silvio da Rocha Carvalho (RJ)
Tânia Denise Resener (RS)
Delia Maria de Moura Lima Herrmann (AL)
Helita Regina F. Cardoso de Azevedo (BA)
Jefferson Pedro Piva (RS)
Sérgio Luis Amantêa (RS)
Susana Maciel Wuillaume (RJ)
Aurimery Gomes Chermont (PA)
Silvia Regina Marques (SP)
Claudio Barsanti (SP)
Marynea Silva do Vale (MA)
Liana de Paula Medeiros de A. Cavalcante (PE)

COORDENAÇÃO DAS LIGAS DOS ESTUDANTES

Coordenador:

Lelia Cardamone Gouveia (SP)

MUSEU DA PEDIATRIA

(MEMORIAL DA PEDIATRIA BRASILEIRA)

Coordenação:

Edson Ferreira Liberal (RJ)

Membros:

Mario Santoro Junior (SP)
José Hugo de Lins Pessoa (SP)
Sidnei Ferreira (RJ)
Jefferson Pedro Piva (RS)

DIRETORIA DE PATRIMÔNIO

Coordenação:

Claudio Barsanti (SP)
Edson Ferreira Liberal (RJ)
Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)
Paulo Tadeu Falanghe (SP)



SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA

(continuação)

DIRETORIA 2022 - 2024

SOCIEDADE ACREANA DE PEDIATRIA

Ana Isabel Coelho Montero

AL - SOCIEDADE ALAGOANA DE PEDIATRIA

Marcos Reis Gonçalves

AM - SOCIEDADE AMAZONENSE DE PEDIATRIA

Adriana Távora de Albuquerque Taveira

AP - SOCIEDADE AMAPAENSE DE PEDIATRIA

Camila dos Santos Salomão

BA - SOCIEDADE BAIANA DE PEDIATRIA

Ana Luiza Velloso da Paz Matos

CE - SOCIEDADE CEARENSE DE PEDIATRIA

Anamaria Cavalcante e Silva

DF - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO DISTRITO FEDERAL

Renata Belém Pessoa de Melo Seixas

ES - SOCIEDADE ESPIRITOSANTENSE DE PEDIATRIA

Carolina Strauss Estevez Gadelha

GO - SOCIEDADE GOIANA DE PEDIATRIA

Valéria Granieri de Oliveira Araújo

MA - SOCIEDADE DE PUERICULTURA E PEDIATRIA DO MARANHÃO

Sílvia Helena Cavalcante de S. Godoy

MG - SOCIEDADE MINEIRA DE PEDIATRIA

Márcia Gomes Penido Machado

MS - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO MATO GROSSO DO SUL

Carmen Lúcia de Almeida Santos

MT - SOCIEDADE MATOGROSSENSE DE PEDIATRIA

Paula Helena de Almeida Gattass Bumlai

PA - SOCIEDADE PARAENSE DE PEDIATRIA

Vilma Francisca Hutim Gondim de Souza

PB - SOCIEDADE PARAIBANA DE PEDIATRIA

Maria do Socorro Ferreira Martins

PE - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE PERNAMBUCO

Alexsandra Ferreira da Costa Coelho

PI - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO PIAUÍ

Ramon Nunes Santos

PR - SOCIEDADE PARANAENSE DE PEDIATRIA

Victor Horácio de Souza Costa Junior

RJ - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Cláudio Hoineff

RN - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO RIO GRANDE DO NORTE

Manoel Reginaldo Rocha de Holanda

RO - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE RONDÔNIA

Wilmerson Vieira da Silva

RR - SOCIEDADE RORAIMENSE DE PEDIATRIA

Erica Patrícia Cavalcante Barbalho

RS - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO RIO GRANDE DO SUL

Sérgio Luis Amantêa

SC - SOCIEDADE CATARINENSE DE PEDIATRIA

Nilza Maria Medeiros Perin

SE - SOCIEDADE SERGIPANA DE PEDIATRIA

Ana Jovina Barreto Bispo

SP - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

Renata Dejtiar Waksman

TO - SOCIEDADE TOCANTINENSE DE PEDIATRIA

Ana Mackartney de Souza Marinho

DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS

- Aleitamento Materno
- Alergia
- Bioética
- Cardiologia
- Dermatologia
- Emergência
- Endocrinologia
- Gastroenterologia
- Genética Clínica
- Hematologia
- Hepatologia
- Imunizações
- Imunologia Clínica
- Infectologia
- Medicina da Dor e Cuidados Paliativos
- Medicina do Adolescente
- Medicina Intensiva Pediátrica
- Nefrologia
- Neonatologia
- Neurologia
- Nutrologia
- Oncologia
- Otorrinolaringologia
- Pediatria Ambulatorial
- Ped. Desenvolvimento e Comportamento
- Pneumologia
- Prevenção e Enfrentamento das Causas Externas na Infância e Adolescência
- Reumatologia
- Saúde Escolar
- Sono
- Suporte Nutricional
- Toxicologia e Saúde Ambiental

GRUPOS DE TRABALHO

- Atividade física
- Cirurgia pediátrica
- Criança, adolescente e natureza
- Doença inflamatória intestinal
- Doenças raras
- Drogas e violência na adolescência
- Educação é Saúde
- Imunobiológicos em pediatria
- Metodologia científica
- Oftalmologia pediátrica
- Ortopedia pediátrica
- Pediatria e humanidades
- Políticas públicas para neonatologia
- Saúde mental
- Saúde digital



FUNDAÇÃO SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA

Diretoria e Conselhos 2022 - 2024

DIRETORIA EXECUTIVA

Diretor Presidente

Clóvis Francisco Constantino

Diretor Vice-Presidente

Edson Ferreira Liberal

Diretor Secretário

Ana Cristina Ribeiro Zollner

Diretor Tesoureiro

Paulo Tadeu Falanghe

Conselho Curador

Presidente

João Coriolano Rego Barros

José Hugo de Lins Pessoa

Reinaldo Ayer de Oliveira

José Luiz Setubal

Nelson Grisard

Katia Correia Lima

Mário Santoro Júnior

Sérgio Augusto Cabral

Gunnar Alexei Riediger

Gilnei Rodrigues

Tamara Lazarini

Conselho Fiscal

Sérgio Antônio Bastos Sarrubo

Cláudio Leone

Joel Alves Lamounier

Gilda Porta (suplente)

Maria Fernanda Branco de

Almeida (suplente)



PRONAP

Programa Nacional de Educação Continuada em Pediatria

Coordenadores

Fernanda Luisa Ceragioli Oliveira

Tulio Konstantyner

Claudia Bezerra de Almeida

Conselho Editorial

Abelardo Bastos Pinto Junior

Alda Elizabeth B Iglesias Azevedo

Ana Cristina Ribeiro Zollner

Antonio Condino Neto

Carlos Augusto Mello da Silva

Clóvis Artur Almeida da Silva

Crésio de Aragão Dantas Alves

Cristina Helena Targa Ferreira

Denise Bousfield da Silva

Fabiola Isabel Suano de Souza

Gilda Porta

Gustavo Antonio Moreira

Herberto José Chong Neto

Jandreí Rogério Markus

Jorge Youssef Afiune

José Roberto Fioretto

Josefina Aparecida Pellegrini Braga

Licia Maria Oliveira Moreira

Liubiana Arantes de Souza

Luci Yara Pfeiffer

Magda Lahorgue Nunes

Marco Aurélio Palazzi Sáfadi

Maria de Fátima Bazhuni Pombo

Sant'anna

Nilzete Liberato Bresolin

Renata Cantisani di Francesco

Renato de Ávila Kfour

Rossiclei de Souza Pinheiro

Rubens Feferbaum

Salmo Raskin

Sérgio Luís Amantéa

Simone Brasil de Oliveira Iglesias

Tadeu Fernando Fernandes

Revisão Ortográfica e Gramatical

Jorge Alves de Lima

A Revista PRONAP é uma publicação da Fundação Sociedade Brasileira de Pediatria, Alameda Jaú, 1742 - cj. 51 - 5º andar - Jardim Paulista - São Paulo - SP - CEP 01420-002. A Revista PRONAP é distribuída aos participantes do Programa Nacional de Educação Continuada em Pediatria. As matérias publicadas terão seus direitos autorais resguardados pela Sociedade Brasileira de Pediatria, que em qualquer circunstância agirá como detentora dos mesmos.

Tiragem desta edição: 4.500 exemplares.

Produção e projeto gráfico de

Jotacê Desenhos Gráficos S/C Ltda.

Rua Dr. Cesário Mota Jr., 369 - 7º and.

CEP 01221-020 - São Paulo - SP.

PRONAP/SBP - SP

Fone: (0xx11) 3068-8595 - Fax: (0xx11) 3081-6892

e-mail: pronap@sbp.com.br ou fsbp@sbp.com.br

GERENCIAMENTO: SBP



Saudações

Prezados e prezadas colegas pediatras.

Revisaremos neste ciclo do PRONAP, pelo nosso Departamento Científico de Infectologia, fundamentais atualizações sobre Toxoplasmose congênita, infecção congênita pelo citomegalovírus e sobre a COVID-19 em crianças e adolescentes.

Sempre é tempo de nos atualizarmos pela segurança de nossos recém-nascidos, crianças e adolescente.

Aproveitemos a oportunidade.

Com meus melhores cumprimentos.

Clóvis Francisco Constantino

Presidente da Sociedade Brasileira de Pediatria



Apresentação

Caros Colegas Pediatras!

O último fascículo deste ano será a respeito de Infectologia Pediátrica sob a supervisão técnica do Presidente do Departamento Científico **Dr. Marco Aurélio Palazzi Sáfadi**. Foram escolhidos três temas muito importantes: Toxoplasmose Congênita, Infecção Congênita pelo Citomegalovírus e COVID-19 em crianças e adolescentes.

Aproveitem a leitura!

Fernanda Luisa Ceragioli Oliveira
Tulio Konstantyner
Cláudia Bezerra de Almeida
Coordenadores do PRONAP

Índice

Instruções	15
Toxoplasmose Congênita	17
Pré-teste	18
Introdução	20
Manifestações clínicas	22
Diagnóstico	24
Diagnóstico na gestação	24
Diagnóstico pré e pós-natal da toxoplasmose congênita	24
Diagnóstico pré-natal da toxoplasmose congênita	24
Diagnóstico no neonato e no lactente	27
Testes sorológicos	27
Avaliação complementar	28
Tratamento	30
Efeitos adversos do esquema antiparasitário	32
• Pirimetamina	32
• Sulfadiazina	32
Seguimento	33

1. Clínico	33
1.1. Neurológico	33
1.2. Oftalmológico	34
1.3. Audiológico	34
2. Laboratorial	34
2.1. Bioquímico	34
2.2. Sorológico	35
Prevenção	36
Referências	36
Pós-teste	41

Infecção congênita pelo citomegalovírus	43
Pré-teste	44
1. Introdução	46
2. Epidemiologia	47
3. Infecção materna e transmissão vertical	48
4. Infecção fetal	49
5. Manifestações clínicas e achados laboratoriais inespecíficos	50
6. Critérios de gravidade	51
7. Diagnóstico	52
Diagnóstico específico da infecção congênita pelo CMV	52
Avaliação do RN ou do lactente sintomático com diagnóstico de CMVC	53

Diagnóstico diferencial	54
8. Tratamento antiviral	54
9. Prevenção primária	56
Referências	56
Pós-teste	58
COVID-19 em crianças e adolescentes	61
Pré-teste	62
Introdução	64
Epidemiologia	64
Etiopatogenia	65
Diagnóstico	67
Aspectos clínicos na infância	67
Exames laboratoriais	68
Exames de imagem	69
Síndrome Inflamatória Multissistêmica associada à COVID-19 na infância (SIMP)	70
COVID-19 Longa	74
COVID-19 – Aspectos no neonato	75
Vacinação contra COVID-19 na faixa etária pediátrica	76
Eventos adversos das vacinas contra COVID-19	77
Considerações finais	78
Referências	79
Pós-teste	90

**Em caso de mudança de endereço comunique-se
imediatamente com a Secretaria do PRONAP.**

Secretaria do PRONAP

Alameda Jaú, 1742 - cj. 51 - 5º andar - Bairro: Jardim Paulista

CEP 01420-002 – São Paulo – SP

Fone: (0xx11) 3068-8595 – Fax: (0xx11) 3081-6892

E-mail: pronap@sbp.com.br ou fsbp@sbp.com.br

Home-Page: www.sbp.com.br – (Educação Médica Continuada)

Projeto Residente: Fone/Fax: (0xx31) 3241-1128

E-mail: projeto.residente@sbp.com.br

Instruções

Este é um módulo de auto-instrução, abordando temas vinculados à sua prática pediátrica do dia-a-dia. Cada tema é apresentado da seguinte forma:

- uma parte inicial, com testes e perguntas sobre o tema, para que você realize um pré-teste de seus conhecimentos;
- um texto sobre o tema, cujos pontos mais importantes estão grifados de modo a chamar sua atenção para eles;
- uma parte final, com testes e perguntas de conteúdo correspondente ao inicial, para que você faça nova auto-avaliação.

Para que o rendimento de seu estudo seja o melhor possível (afinal você está investindo seu precioso tempo nessa tarefa), siga rigorosamente estas instruções:

1. Responda o pré-teste antes de estudar o tema, pois assim você perceberá melhor seus pontos fracos sobre eles. Assinale a resposta no próprio pré-teste de maneira bem legível (ao terminar o estudo do tema você deverá voltar e rever o pré-teste).
2. Terminado o pré-teste, leia atentamente o texto base duas vezes: a primeira, de maneira corrida, sem interrupções, e a segunda, detendo-se com mais atenção nas partes destacadas e/ou que lhe parecem ser correspondentes ao que foi perguntado no pré-teste. Atenção, não volte a folhear o pré-teste antes de ter completado as duas leituras do texto.
3. Antes de rever o pré-teste responda ao pós-teste. É melhor que você o faça logo após terminar a leitura; seu aprendizado terá maior rendimento do que se você deixar para fazê-lo em uma ocasião posterior.
4. A seguir, compare as respostas dos dois testes (pré e pós), buscando, se necessário, a resposta certa no texto. Procure com calma, ela estará sempre presente no texto.
5. Estude de maneira completa apenas um tema de cada vez. Complete sempre todo o ciclo, do item 1 ao 4, antes de iniciar o estudo do tema seguinte. Não importa se você irá estudá-lo no mesmo dia ou não.
6. Lembrete importante: sempre que possível complete o ciclo de estudos, dos itens 1 a 4 de cada tema, de uma só vez, na mesma ocasião, procurando não interromper o tema e deixar parte de seu estudo para outro momento; deste modo o seu rendimento será maior.
7. Completando o tema, deixe passar alguns dias e retome seu estudo, relendo-o de maneira completa, pré e pós-testes inclusive, de forma a sedimentar seus conhecimentos e rever seus erros e acertos.
8. No número seguinte você receberá as respostas corretas para os testes dos temas do número anterior. Compare-as com as suas, do pré e pós-teste, pois esta é uma forma de reestudar o assunto e realizar a revisão de seus conhecimentos.

9. Caso, após esta correção final, persista alguma dúvida, tal como resposta dúbia ou, na sua opinião, incorreta, ou ainda se você encontrar partes dos textos confusas, etc., escreva-nos, explicando de maneira completa e detalhada qual a sua dúvida, fazendo com que possamos tentar esclarecê-la. Nosso endereço você já tem.

Observação Importante: o material é preparado para ser estudado individualmente. Recomendamos que não o utilize de modo coletivo antes de completar o ciclo de estudos de cada módulo. Se quiser fazê-lo, faça cópias e, depois de seu estudo individual, repita-o com outros colegas. Lembre-se de que, embora eles também estejam aprendendo, se não forem assinantes não farão a prova final e, portanto, não farão jus ao diploma de educação continuada.

Concentre-se, siga atentamente estas informações; temos certeza de que você terá um bom aproveitamento.

Bom estudo.

Correção dos testes do número anterior

- Abaixo estão as respostas dos testes do terceiro número do ciclo XXV.
- Faça a correção antes de iniciar o estudo dos temas deste número.

Tema 1: Calendários vacinais: do prematuro ao adolescente		
01 = F	06 = F	11 = F
02 = V	07 = V	12 = V
03 = V	08 = F	13 = V
04 = F	09 = V	14 = F
05 = V	10 = F	15 = V

Tema 2: Vacinas covid-19 e hesitação vacinal: o que o pediatra precisa saber		
01 = F	06 = F	11 = V
02 = V	07 = V	12 = V
03 = F	08 = F	13 = F
04 = F	09 = F	14 = F
05 = V	10 = V	15 = V

Tema 3: Vacinação de pacientes especiais: racional, cuidados e recomendações		
01 = F	06 = V	11 = V
02 = V	07 = V	12 = V
03 = V	08 = F	13 = F
04 = F	09 = F	14 = F
05 = F	10 = V	15 = V



PRONAP-SBP
CICLO XXV - NÚMERO 4

TEMA 1

Toxoplasmose Congênita

Texto Base:

Anne Layze Galastrí¹

Denise Cardoso das Neves Sztajnbock²

Gabriela Araujo Costa³

- ¹ Pediatra, infectologista pediátrica e especialista em Medicina de Viagem e Vacinas. Infectologista pediátrica no Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Martagão Gesteira, em Salvador (BA). Membro da Diretoria da Sociedade Baiana de Pediatria. Membro do Departamento Científico de Infectologia da Sociedade Brasileira de Pediatria.
- ² Médica Pediatra. Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Professora Assistente de Pediatria na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Coordenadora do Serviço de Infectologia Pediátrica do Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ. Membro do Comitê Técnico de IST e Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais do DCCI/SVS/MS. Membro e Secretária do Departamento de Infectologia Pediátrica da SOPERJ. Membro do Departamento de Infectologia Pediátrica da SBP.
- ³ Infectologista pediátrica, especialista em Controle de Infecções (HC-UFMG) e em Gestão de Políticas de Saúde Pública Baseada em Evidências (Instituto Sírio-Libanês). Pediatra na Atenção Primária da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte (MG). Professora Assistente das Faculdades de Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH) e da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MG). Doutora em Saúde da Criança e Adolescente (Faculdade de Medicina – UFMG). Diretora de Comunicação da Sociedade Mineira de Pediatria e Membro do Departamento Científico de Infectologia da Sociedade Brasileira de Pediatria.

Questionário Pré-teste

Responda com o que sabe.

Não se preocupe em acertar tudo antes de estudar o texto.

Também não se preocupe com o tempo que levará para respondê-lo. Não é uma prova com duração definida.

O mais importante é identificar onde você tem maior dificuldade. Isto o ajudará no estudo do tema.

Assinale se as questões abaixo são verdadeiras (V) ou falsas (F):

01. Há dados disponíveis no mundo todo a respeito do impacto da toxoplasmose congênita; deste modo sabemos a incidência correta da doença em cada país.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []

02. A alteração líqüórica característica da toxoplasmose congênita é a proteinorraquia.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []

03. A notificação de casos de toxoplasmose congênita e gestacional é obrigatória na suspeita clínica.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []

04. Perda auditiva e hepatoesplenomegalia são as alterações clínicas mais prevalentes.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []

05. Dos infectados intraútero, aproximadamente 50% são assintomáticos ou oligossintomáticos ao nascimento e por isso a investigação e o seguimento posterior ao nascimento são fundamentais.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []

06. Na presença de IgM e IgG negativas para toxoplasmose realizadas durante a gestação, os testes sorológicos devem ser repetidos mensalmente para detecção precoce e prevenção/tratamento da toxoplasmose congênita.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []

07. Mãe com teste sorológico para toxoplasmose no último trimestre da gestação com IgM e IgG positivas, com teste de avidade de IgG baixa. O risco da infecção congênita nesta criança apresenta-se alto devido à infecção materna aguda.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []

-
08. Lactente de dois meses com febre prolongada, aumento do perímetro cefálico, hepatomegalia e coriorretinite. O teste sorológico para toxoplasmose na criança mostrou IgM não reagente e IgG reagente, excluindo o diagnóstico de toxoplasmose congênita.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
09. O diagnóstico de toxoplasmose congênita, na ausência de IgM e/ou IgA positivas, pode ser feito pelo acompanhamento periódico (mensal) dos títulos de IgG durante o primeiro ano de vida, com a persistência de títulos detectáveis após o desaparecimento da IgG materna.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
10. IgM (ou IgA) específica positiva após o 5º dia de vida e IgG específica com persistência da positividade após o 12º mês de vida são critérios sorológicos diagnósticos para toxoplasmose congênita no neonato e no lactente.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
11. O tratamento para toxoplasmose congênita está indicado apenas para recém-nascidos sintomáticos.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
12. O evento adverso mais frequente associado à pirimetamina são as reações cutâneas.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
13. Avaliações oftalmológicas devem ser feitas em intervalos regulares em lactentes tratados para toxoplasmose congênita, ainda que assintomáticos.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
14. O ácido fólico, constante do esquema tríplice para tratamento da toxoplasmose congênita, tem efeito sobre a forma bradizoíta do parasita.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
15. Elevação dos títulos de IgG após o término do tratamento para toxoplasmose congênita não está associada à recidiva da doença.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []

Toxoplasmose Congênita

INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma zoonose com distribuição mundial causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*. Este parasita pode causar infecções em humanos e animais.¹ A prevalência em cada local é variável, porém, em sua imensa maioria, é elevada.¹ Em humanos, causa desde infecções assintomáticas a casos graves, particularmente em imunossuprimidos e fetos/neonatos.¹

A infecção ocorre após a ingestão de alimentos ou água contaminados com *T. gondii*. Quando gestante, ocorre a parasitemia e pode ocorrer a invasão de taquizoítos na placenta e, conseqüentemente, no embrião/feto.¹ As sequelas da sua aquisição podem ser devastadoras, podendo levar ao óbito.¹ Quanto mais tardia a infecção na gestação, maior risco de infecção do feto, porém com menor porcentagem de perdas fetais. Dados mostram que a taxa global de transmissão é de aproximadamente 30% durante a gravidez.² O risco se aproxima de 100% quando a infecção ocorre no último mês da gestação, dependendo do fluxo sanguíneo placentário, da virulência da cepa do parasita, da susceptibilidade genética e da carga parasitária que atinge a placenta.³ Raramente, há acometimento do concepto em mulheres infectadas pouco antes da gravidez ou durante a infecção crônica.⁴

A barreira placentária, no início da gestação, tem espessura de 50 a 100 μM , a qual, ao final do terceiro trimestre, reduz progressivamente até 2,5 a 5 μM . Deste modo, há facilidade de invasão dos taquizoítos aos trofoblastos.⁵ Ocorre também redução do número de células do citotrofoblasto (camada interna placentária), o que causa descontinuidade e auxílio para invasão fetal.⁵ Ocorrendo, assim, uma placentite e o feto pode ser infectado por via transplacentária durante a vida intrauterina ou, mais raramente, no intraparto.^{6,7}

O toxoplasma causa necrose tecidual, podendo acometer sistemicamente todos os órgãos, com predileção pelos olhos e pelo sistema nervoso central.^{6,7} A meningoencefalite evolui com necrose, calcificações e formação de cistos no parênquima cerebral. A hidrocefalia é causada pelo processo inflamatório com fenômenos obstrutivos e destruição tecidual. Nos órgãos acometidos, pode-se encontrar os

parasitos, nas formas de taquizoítos, na fase aguda, ou os cistos, na forma aguda ou crônica.^{1,6,7}

A cepa do parasita também tem fator importante no grau de infectividade do conceito. Há 4 tipos clonais: I, II, III e atípicas. Os tipos II e III predominam na Europa e na América do Norte. Na França, país com inúmeros trabalhos sobre infecção congênita por este patógeno, as cepas do tipo II são as mais prevalentes e a gravidade da toxoplasmose congênita está relacionada ao trimestre da gravidez quando a mãe é infectada.^{8,9} No Brasil, a maioria das cepas isoladas é atípica. Mulheres infectadas durante o terceiro trimestre de gravidez, com altas taxas de oocistos na corrente sanguínea, tiveram filhos infectados com manifestações graves.¹⁰ Acredita-se que a maior morbidade da toxoplasmose congênita, no Brasil, em comparação com a França, esteja associada a genótipos atípicos de *T. gondii*.¹ No entanto, há ainda poucas amostras brasileiras sequenciadas quando comparado ao país europeu. Dados estadunidenses mostraram acometimento ocular e diferentes padrões anatômicos de hidrocefalia associados à cepa clonar II.¹¹

No início do primeiro trimestre gestacional, o risco de acometimento fetal é menor, porém quando ocorre há impacto clínico mais grave, tanto pelos estágios do desenvolvimento do conceito, quanto pela resposta imune associada.⁵ O risco de infecção congênita é menor quando a mãe é infectada no primeiro trimestre (10-15%) e maior quando a mãe adquire a infecção durante o terceiro trimestre. O maior risco para o feto ocorre quando a infecção é adquirida entre a 10ª e a 24ª semana de gestação.¹ A maior parte dos bebês nascidos de mães infectadas (60 a 70%) escapa da infecção. A gravidade da toxoplasmose no feto ou na criança não está relacionada com o grau de sintomas da infecção por *T. gondii* na mãe.^{1,4}

Vale lembrar que há dados científicos que demonstram que apenas 5% das mulheres que se soroconvertem durante a gestação apresentaram sintomas clínicos.² Além disto, a despeito do tratamento adequado, 26% dos bebês nasceram infectados e, destes, 27% desenvolveram sinais clínicos (correspondente a 6,7% do total de pacientes acompanhados).²

Uma estimativa da incidência de toxoplasmose pré-natal é difícil de se obter devido a não notificação compulsória no mundo. A maioria das estimativas de infecções congênitas é de estudos de 10 a 40 anos, sendo Áustria e França os países com mais dados disponíveis em literatura.¹ É estimado 1 a 10 crianças infectadas para cada 10.000 nascidas vivas no mundo.^{6,7} No Brasil, em 2011, ocorreram entre 5 e 23 infecções congênitas pelo parasita a cada 10.000 nascimentos¹². Os melhores dados brasileiros são do estado de Minas Gerais, onde foram coletadas amostras de 146.307 recém-nascidos, em 853 cidades, sendo confirmadas em 190 (1:770 nascidos-vivos, não incluindo mortalidade intraútero).¹²

Atualmente, no Brasil, é obrigatória a notificação da toxoplasmose gestacional (CID 10 O98.6) e da congênita (CID 10 P37.1), já na suspeita. Enquanto não há ficha de notificação específica para a doença no SINAN, recomenda-se que o caso provável seja notificado como caso suspeito.¹³

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A infecção transplacentária pode levar à ampla variedade de manifestações, no feto e na criança, incluindo aborto espontâneo, natimorto. Também pode causar doença grave em bebês nascidos vivos, mas a maioria das crianças é assintomática ao nascer.¹ O primeiro caso confirmado por anatomia patológica de infecção congênita ocorreu em Nova York, em 1938, e teve como manifestação clínica a encefalomielite associada a crises convulsivas e lesões retinianas.¹⁴

A tríade clássica da toxoplasmose congênita – hidrocefalia ou microcefalia, calcificações intracranianas e retinocoroidite – foi proposta pelo Dr. Albert Sabin, na década de 1950. No entanto, a manifestação mais comum da toxoplasmose pré-natal é ocular, com microftalmia, catarata, estrabismo, nistagmo e até cegueira completa.¹

A maioria das infecções congênitas é subclínica no nascimento. No período neonatal, quando ocorre o aparecimento clínico da doença, tende a ser grave e com sequelas neurológicas irreversíveis.⁴ Já quando inicia seus sintomas nos primeiros meses de vida, tem menor impacto, com epilepsia, alteração de crescimento de perímetro cefálico e alterações oculares, podendo até mesmo ter desenvolvimento normal.^{1,6,7} O impacto desta evolução depende de um manejo adequado desde a gestação.⁴

Sintomas inespecíficos também são comuns de ocorrerem, como hiperbilirrubinemia e restrição de crescimento intrauterino. Devemos lembrar que aproximadamente 50% dos infectados intraútero nascem assintomáticos e que, aproximadamente, 10% do total de crianças acometidas têm manifestações graves nos primeiros dias de vida.^{6,7,15} Sabe-se que muitos casos de toxoplasmose pré-natal são perdidos devido à dificuldade de diagnóstico, porém, com um acompanhamento adequado da gestante, isto pode ser reduzido de modo impactante.^{4,6,7}

A doença disseminada, apesar de rara, possui apresentação catastrófica. Os achados mais frequentes são: esplenomegalia (90%), meningoencefalite (84%), icterícia (80%), anemia (77%), febre (77%), hepatomegalia (77%), linfadenomegalia (68%), coriorretinite (66%), vômitos, pneumonia (41%), diarreia, rash, hipotermia, eosinofilia, discrasia sanguínea (18%) e calcificações intracranianas (4%). Eventualmente, pode estar associada à hidropisia fetal e miocardite.^{4,6,7}

O risco de infecção subclínica nos recém-nascidos expostos deve ser um ponto de análise cuidadoso. Eles podem evoluir com retinocoroidite, que inicia sua manifes-

tação somente na infância ou na vida adulta.¹ Estudos mostram que 82% deste perfil de paciente apresentam lesões até 20 anos de idade, se não for realizado o manejo adequado, e que 36% desenvolvem alterações visuais.¹⁶ Em um acompanhamento de 14 anos, de 327 crianças infectadas intraútero, na França, 29% apresentaram lesões, apesar do tratamento para toxoplasmose.¹⁷ Dados brasileiros de triagem visual em bebês infectados mostraram que cerca de 80% tinham lesões oculares, 46,3% lesões maculares e 63% lesões bilaterais com 2 meses de vida.¹⁸

Aproximadamente, 4% das crianças sintomáticas ao nascimento possuem hidrocefalia¹⁹, com quatro padrões anatômicos:¹⁹

- obstrução do aqueduto de Sylvius (43% dos casos);
- obstrução dos forames de Monroe (25% dos casos);
- obstrução do aqueduto misto e foraminal (11% dos casos);
- sem patogênese obstrutiva (21% dos casos).

A alteração liquórica mais comum é a proteinorraquia.⁴

Um estudo multicêntrico, com 691 pacientes pediátricos acompanhados por 4 ou mais anos na Europa, no Brasil, na Colômbia e nos EUA, evidenciou que 24% pacientes tiveram pelo menos uma manifestação clínica, 27% tinham lesões oculares e 13% com calcificação intracerebral.²⁰ Dados mineiros do programa de triagem auditiva mostram que, das crianças infectadas, 43,4% apresentavam perda auditiva.¹⁸

Um estudo recente, de um hospital em Porto Alegre, acompanhou 77 crianças infectadas – de 1996 a 2017. Encontrou que 71,4% das crianças⁵⁵ possuíam lesões oculares e 57,1%⁴⁴ apresentavam calcificações intracranianas disseminadas (características da infecção cerebral pelo *Toxoplasma gondii*).²¹ Foram detectadas menos lesões oculares nas crianças tratadas antes dos 4 meses (35,2%) quando comparadas às tratadas após os 12 meses (77,8%) – revelando claramente o benefício do tratamento precoce.²¹ Foram visualizados dois picos de retinocoroidite: na infância, entre 4 e 5 anos, e após no início da adolescência, entre 9 e 14 anos.²¹

A morbidade da toxoplasmose congênita em crianças é muito alta, sendo que o verdadeiro sofrimento pode ser subestimado.¹ Além disto, existe a dificuldade diagnóstica, pois os exames sorológicos, disponíveis para o diagnóstico da infecção no período neonatal imediato, isoladamente, não definem o quadro.²²

Na última década, houve redução importante da frequência e da gravidade da doença clínica em crianças infectadas de forma congênita na França e na Áustria, provavelmente atrelada à melhoria da detecção e ao tratamento precoce. A ultrassonografia pode auxiliar na determinação da gravidade das lesões no feto.²³

Dados demonstram que, no primeiro trimestre gestacional, de 6% a 14% dos conceptos têm formas clínicas graves, com risco de óbito – e os que sobrevivem no período neonatal permanecem com sequelas importantes. Já no segundo trimestre, de 29% a 40% terão manifestações subclínicas ao nascimento, enquanto, no terceiro, sobe para 59% a 72%. Estes raramente podem cursar com um quadro de parasitemia grave.²²

O quadro clínico clássico da toxoplasmose congênita é caracterizado por hidrocefalia, coriorretinite, calcificações intracranianas e elevada proteinorraquia.^{4,6,7,22}

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO NA GESTAÇÃO

A infecção aguda materna na gestação é geralmente assintomática. Apenas cerca de 10% a 20% das gestantes podem apresentar manifestações clínicas, sendo as mais comuns a linfadenopatia cervical e a astenia, geralmente após uma semana da infecção, sem febre ou com febre baixa. Mais raramente, pode haver quadro semelhante à mononucleose, com linfadenopatia múltipla, cefaleia, febre, faringite, mialgia, exantema e hepatoesplenomegalia.²⁴

Os exames complementares, utilizados para o diagnóstico da toxoplasmose adquirida durante a gestação e a infecção fetal, são: testes sorológicos, reação em cadeia de polimerase (PCR), ultrassonografia obstétrica, detecção direta do parasita em amostras biológicas (com técnicas histológicas e de isolamento) e exame da placenta.

A investigação do estado sorológico materno com detecção de IgG e IgM no pré-natal é imprescindível para o diagnóstico e o manejo da toxoplasmose congênita. Os testes sorológicos contribuem para avaliar a suscetibilidade à infecção nas gestantes soronegativas, assim como determinar o momento da infecção materna, estimando os riscos de transmissão para o feto.²⁵

Os exames sorológicos devem ser realizados utilizando-se um mesmo teste laboratorial, sendo realizados no mesmo local, para não prejudicar a interpretação dos resultados – a qual é complexa. Na maioria das vezes, é necessária a realização de múltiplos testes para o diagnóstico ou a exclusão da infecção e sempre deve-se solicitar a titulação de IgG ao laboratório para comparação destes. Os métodos para detecção de IgA, IgG e IgM são ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), IFAT (*Indirect Fluorescent Antibody Test*) e ISAGA (*Immunosorbent Agglutination Assay*).²⁶

As mulheres suscetíveis (que apresentam IgM e IgG negativos para toxoplasmose) deverão ter acompanhamento sorológico mensal, repetidos durante toda a gravi-

dez, para que não ocorra o diagnóstico tardio da infecção aguda ou da primoinfecção. O diagnóstico da infecção aguda é feito quando ocorre a soroconversão (exame previamente negativo passa a ser positivo) ou há aumento de 4 títulos na IgG específica antitoxoplasma em soros pareados.^{3,24-26}

A IgM torna-se positiva após 5 a 14 dias e pode ser detectada por 18 meses ou mais, enquanto a IgG passa a ser detectada após 7 a 14 dias da infecção, havendo aumento progressivo dos títulos com máximo atingido em 3 a 6 meses, com redução lenta por meses ou anos, persistindo em títulos baixos.

Devido à possibilidade da detecção de positividade prolongada dos anticorpos IgM após a infecção aguda, a interpretação é difícil diante de resultados com IgM e IgG reagentes. O teste de avididade de IgG (índice de avididade de IgG) se torna necessário para estimar o momento em que ocorreu a infecção, detectando se esta foi adquirida há menos ou mais de 3 a 4 meses da realização do exame.²⁶ A avididade do anticorpo IgG aumenta conforme o amadurecimento do anticorpo, permitindo identificar a época em que ocorreu a infecção. O alto índice de avididade de IgG, colhido no primeiro trimestre (12ª semana) da gestação, exclui infecção adquirida na gestação,^{3,25,26} com baixo risco de infecção fetal independentemente do resultado da IgM. No entanto, quando a primeira testagem sorológica é realizada após o 1º trimestre ou a 12ª semana de gestação, o teste com alta avididade não permite discriminar se a infecção se deu no período pré-concepcional ou no gestacional. Dessa forma, a presença de IgM e IgG positivas requer a realização do teste de avididade de IgG. São considerados valores altos aqueles, em geral, superiores a 60% (dependendo do teste utilizado) e baixos quando menores de 30%. Deve-se repetir os testes de resultados intermediários entre 31% e 59%.³ A presença de IgG positiva pode representar infecção passada na gestação, sem risco para o feto, mas pode haver transmissão em casos de imunocomprometimento e reativação ou reinfeção por outras cepas⁷. O Quadro 1 demonstra os perfis sorológicos e os seus significados.

Quadro 1. Perfis sorológicos das gestantes e seus significados

IgM	IgG	Interpretação
Negativo	Negativo	Ausência de infecção – Gestante suscetível # Repetir mensalmente
Positivo	Negativo	Infecção aguda #IgM isolada pode ser falso-positivo. Parear com IgG

continua...

... continuação

IgM	IgG	Interpretação
Positivo	Positivo	Infecção recente ou subaguda # Realizar teste de avidéz
Negativo	Positivo	Infecção crônica # Títulos elevados de IgG podem permanecer Uma titulação elevada isolada não distingue infecção aguda ou crônica

Fonte: Adaptado de Brasil, Ministério da Saúde (2014).

DIAGNÓSTICO PRÉ- E PÓS-NATAL DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA

O diagnóstico no feto ou no neonato pode ser feito por:^{3,24}

- Isolamento do *T. gondii* de sangue ou fluidos corporais.
- Presença de cistos na placenta ou no tecido fetal/neonato.
- Presença de antígenos no soro ou nos fluidos corporais (por ELISA).
- Pela presença de sequência genética específica.
- Por testes sorológicos.

DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA

Reação de cadeia de polimerase (PCR) no líquido amniótico a partir da 18ª semana de gestação. Teste realizado por meio da amplificação do DNA do *Toxoplasma gondii*. A sensibilidade é de até 70%, variando com a idade gestacional (MS). O valor preditivo positivo (VPP) é de 100% e o valor preditivo negativo (VPN) de 99,7% na 18ª semana, sendo indicado quando testes sorológicos da gestante são sugestivos de infecção aguda ou há alteração do US fetal – se positivo confirma a infecção fetal.^{3,24}

Ultrassonografia (USG) seriada: indica-se realizar de preferência mensal, principalmente quando a pesquisa da PCR é positiva.^{3,23} Detecta anormalidades fetais e/ou placentárias. As alterações mais frequentes são: ventriculomegalia, calcificações intracranianas, microcefalia, catarata, hepatoesplenomegalia, calcificações parenquimatosas, intestino hiperecoico, placentomegalia, hidropisia fetal, retardo de crescimento intrauterino e ascite. A sensibilidade é de 49%, com especificidade de 99%, VPP de 98% e VPN de 89%.³

DIAGNÓSTICO NO NEONATO E NO LACTENTE

TESTES SOROLÓGICOS

Os testes sorológicos são os mais frequentemente utilizados para diagnóstico. A infecção aguda é diagnosticada pela presença de IgM ou IgA ou pelos títulos ascendentes de IgG. Há formação de cistos teciduais imediatamente após a infecção, limitando a possibilidade de detecção direta do parasita ou seu ácido nucleico, reforçando a utilidade da sorologia.²⁴

Os anticorpos IgM e IgA não atravessam a barreira placentária e, quando positivos, indicam toxoplasmose congênita com o aparecimento da IgM em torno do 5º dia e da IgA após o 10º dia. A amostra para IgM deverá ser coletada após o quinto dia de vida, para evitar o escape placentário de IgM materna.^{3,24} A ausência de IgM não exclui o diagnóstico, pois as técnicas utilizadas para a sua detecção têm sensibilidade máxima de 86%²⁶, sendo menor quando a mãe recebeu tratamento, durante a gestação, com sulfadiazina e pirimetamina e se a infecção materna ocorreu na primeira metade da gestação. O teste de imunofluorescência indireta tem baixa sensibilidade.²⁶

Na ausência de IgM e/ou IgA ao nascimento, o diagnóstico de toxoplasmose congênita pode ser feito através do acompanhamento periódico dos títulos de IgG antitoxoplasma ao longo do primeiro ano de vida.^{24,26} A presença de IgG isolada é consequência da transferência de anticorpos maternos por via transplacentária ou da produção do anticorpo pela criança. Em geral, os anticorpos da mãe persistem na criança por 6 a 12 meses de vida, com queda progressiva dos títulos.²⁴ Nas crianças não infectadas, o título dos anticorpos IgG diminui gradativamente, até sua negatificação em torno de um ano de vida.³ A persistência de títulos de IgG detectáveis após o desaparecimento da IgG materna confirma o diagnóstico.^{3,24}

A produção de anticorpos IgG pela criança pode ser inibida por IgG materna ou por tratamento específico iniciado precocemente, sendo que a demonstração da produção pode se dar tardiamente.²⁴ Recomenda-se solicitar sorologia materna e do neonato, com a titulação de IgG, ao avaliar crianças principalmente dentro do primeiro mês de vida.²⁶ Crianças nascidas de mães que adquiriram a infecção muito perto do parto podem apresentar títulos baixos de IgG, especialmente durante as primeiras semanas de vida. Nestes casos, o diagnóstico poderá não ser suspeitado.³

A meia-vida da IgG é de 30 dias, com declínio dos títulos pela metade a cada 30 dias, atingindo valores mínimos por volta do 4º mês de vida.^{3,24} Na criança assintomática com história materna de toxoplasmose aguda na gestação e que apresente somente IgG positiva para toxoplasmose detectável, a realização de sorologias periódicas (a cada 1 a 3 meses) é necessária para acompanhar os níveis

de IgG e determinar a presença de infecção. Níveis persistentemente aumentados, ou ausência de declínio de IgG na criança após o 4º mês de vida, podem ser indicativos de infecção congênita.²⁶

O diagnóstico da toxoplasmose congênita está excluído definitivamente quando a negatificação dos títulos da IgG ocorrer antes de 12 meses de idade, confirmada com novo exame após 2 meses de intervalo. Nas crianças que receberam tratamento, a soronegativação definitiva é considerada após 6 meses da suspensão da medicação específica⁵. Os critérios diagnósticos sorológicos encontram-se no Quadro 2.

Quadro 2. Critérios sorológicos diagnósticos para toxoplasmose congênita no neonato e no lactente.

- IgM (ou IgA) específica positiva após o 5º dia de vida
- IgG específica com persistência da positividade após o 12º mês de vida
- Alterações sugestivas de infecção congênita associadas à presença de IgM e/ou IgG específica em títulos ascendentes

Fonte: Adaptado de American Academy of Pediatrics (2021) e Pomares & Montoya (2016)^{24,26}

AVALIAÇÃO COMPLEMENTAR

Na avaliação das crianças com suspeita de toxoplasmose congênita, além do exame clínico cuidadoso, deverão ser realizadas as seguintes avaliações, independentemente de sinais e sintomas:^{3,24,25}

- Avaliação oftalmológica: (completa com fundoscopia) retinocoroidite, cicatrizes na retina, uveíte, vitreíte, perda visual, catarata, microftalmia, anisometria, leucocoria, córnea pequena, nistagmo, estrabismo.
- Avaliação neurológica.
- Avaliação da acuidade auditiva: pesquisa de otoemissões acústicas e potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE/BERA).
- Exames de imagem: ultrassonografia transfontanela – visualizar calcificações intracranianas, dilatações ventriculares e atrofia. Tomografia computadorizada de crânio: indicada para crianças sintomáticas, com exame líquórico alterado ou exame de imagem anormal. Radiografia de crânio: rastrear calcificações intracranianas.
- Hemograma completo: anemia, plaquetopenia, eosinofilia, neutropenia.
- Função hepática e afastar outras infecções congênitas.

- Avaliação líquórica: pleocitose e/ou aumento de proteínas e/ou detecção do parasita (ver indicações para punção lombar no Quadro 3).

Quadro 3. Indicações de punção lombar na toxoplasmose congênita

- Crianças com sintomas de infecção congênita.
- Filhos de mães com toxoplasmose aguda comprovada ou provável durante a gestação, independentemente do tratamento materno.
- Reativação de toxoplasmose durante a gestação em mulher imunocomprometida.
- Presença de IgM (mesmo quando assintomáticos).
- No 4º mês de vida, com títulos de IgG ainda altos, sem queda (mesmo assintomáticos).

Fonte: Adaptado de MaldonadoYA (2017), American Academy of Pediatrics (2021) e Brasil. Ministério da Saúde (2014)^{3,24,25}

- Reação de cadeia de polimerase (PCR): pode ser realizado no sangue, líquido, urina, lavado broncoalveolar.
- *Interferon-γ Release Assay* (IGRA): *T. gondii* possui antígenos com capacidade de estimular linfócitos com liberação de interferon gama, com estudos demonstrando sensibilidade de 94% e especificidade de 98% no diagnóstico da toxoplasmose congênita.^{27,28}

No Quadro 4, encontram-se os critérios para definições de casos de toxoplasmose congênita. No Quadro 5, os critérios para o diagnóstico na gestação.

Quadro 4. Critérios para definição de casos de toxoplasmose congênita em crianças.

- Presença de IgM antitoxoplasma positiva em crianças entre cinco dias e seis meses de idade.
- Persistência de positividade de IgG após 12 meses de vida, independentemente da presença de sinais ou sintomas da doença.
- Presença de sinais e/ou sintomas sugestivos de toxoplasmose congênita, e crianças nascidas de mães com IgG positiva para toxoplasmose, após exclusão de outras possíveis etiologias.
- Presença de PCR positiva para toxoplasmose no exame do líquido amniótico.

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde (2014)²⁵

Quadro 5. Diagnóstico de toxoplasmose na gestação

Comprovada:
<ul style="list-style-type: none"> • Soroconversão gestacional • Detecção do DNA do <i>Toxoplasma</i> em líquido amniótico por PCR
Provável:
<ul style="list-style-type: none"> • IgG+, IgM+, baixo índice de avides (colhido em qualquer idade gestacional) • Aumento progressivo nos títulos de IgG, IgM • IgM+ e história clínica sugestiva de toxoplasmose aguda gestacional
Possível:
<ul style="list-style-type: none"> • IgG+, IgM+, índice de avides alto (colhido após 12 semanas de gestação) ou indeterminado • IgG+, IgM+, em amostra única colhida em qualquer idade gestacional, sem realização de índice de avides
Improvável:
<ul style="list-style-type: none"> • IgG+, IgM+ ou –, índice de avides alto (colhido antes de 12 semanas de gestação)
Ausente:
<ul style="list-style-type: none"> • IgG– e IgM– durante toda a gestação • IgG+ antes da concepção • IgM+, sem aparecimento de IgG

+: positiva -: negativa

Fonte: Adaptado de American Academy of Pediatrics (2021)²⁴

TRATAMENTO

O prognóstico do paciente com toxoplasmose congênita está intimamente associado ao início precoce do tratamento. Crianças assintomáticas ao nascer, quando não tratadas ou tratadas incorretamente, têm alta chance de desenvolver sequelas, geralmente neurológicas, que podem se manifestar na infância ou na vida adulta.²⁹

O tratamento é recomendado para lactentes menores de 12 meses de idade nos quais o diagnóstico de toxoplasmose congênita é confirmado ou altamente provável, incluindo:

1. Crianças nascidas de mães com toxoplasmose durante a gestação (soroconversão durante a gestação ou IgM e IgG positivas associadas à clínica compatível com infecção aguda durante a gestação), ainda que as mães tenham sido adequadamente tratadas;^{24,30}
2. Crianças com sintomas sugestivos de toxoplasmose congênita (por exemplo, coriorretinite, calcificações intracranianas, hidrocefalia), excluídos os diagnósticos diferenciais mais prováveis – especialmente as demais infecções congênitas;³¹
3. Crianças com resultados iniciais da sorologia para toxoplasmose duvidosos;⁷
4. Crianças com infecção confirmada por *T. gondii* (com sorologia ou PCR realizada por um laboratório de referência), ainda que assintomáticas.⁷

A justificativa para o tratamento precoce do grupo de lactentes com sorologia duvidosa é reduzir o risco de sequelas tardias, como atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e déficits visuais e auditivos.²⁹⁻³¹

O esquema antiparasitário preferencial consiste na combinação de pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico (Quadro 6). O tratamento deve ser iniciado ainda na primeira semana de vida e habitualmente é mantido por um ano^{3,7,31}, exceto se houver presença de coinfeção pelo HIV. Nesses casos, há continuidade do tratamento de forma profilática por tempo indeterminado após o término do primeiro ano.³² Durante o tratamento, a criança deve ser pesada semanalmente e as doses ajustadas pelo ganho de peso.²⁴ Recém-nascidos prematuros seguem o mesmo esquema e doses.

Quadro 6. Esquema de tratamento antiparasitário para toxoplasmose congênita

Condição	Esquema de tratamento	Observações
Toxoplasmose congênita sem evidência de inflamação ocular ou líquórica	Sulfadiazina 100mg/kg/dia, dividida em 2 doses, por um ano	
	Pirimetamina 1mg/Kg/dia, 1x/dia, por 6 meses, seguido de mesma dosagem 3x/semana até completar um ano de tratamento	Máximo 25 mg/dose
	Ácido folínico, 15 mg, 3x/semana, por um ano	Manter por uma semana após a suspensão da pirimetamina

continua...

... continuação

Condição	Esquema de tratamento	Observações
Toxoplasmose congênita com evidência de inflamação ocular (coriorretinite ativa) ou liquórica (proteínorraquia > 1 mg/dL)	Mesmo esquema acima + Prednisolona ou prednisona, 1mg/kg/dia, dividida em 2 doses	O corticoide deve ser mantido até a normalização da proteína do líquido ou cicatrização das lesões de coriorretinite. Quando usado por tempo prolongado, a redução da medicação deve ser progressiva (20% da dose a cada semana)

Fonte: Adaptado de MaldonadoYA (2017), Peyron F et al (2016) e Guerina & Marquez (2023)^{3,7,31}

EFEITOS ADVERSOS DO ESQUEMA ANTIPARASITÁRIO

• PIRIMETAMINA

O principal efeito colateral é a neutropenia, que frequentemente ocorre em conjunto com uma doença viral.³⁴ A dose de ácido folínico, utilizado para prevenir a supressão medular causada pela pirimetamina, pode ser aumentada para 25mg/dia, três vezes por semana, se a contagem de neutrófilos estiver abaixo de 1.000 células/microl. A neutropenia geralmente desaparece quando a dose de ácido folínico é aumentada. Se houver neutropenia severa (abaixo de 500 células/microl), a pirimetamina deve ser suspensa temporariamente e o ácido folínico, mantido. Após normalização da contagem de neutrófilos, o medicamento deve ser reintroduzido. Havendo nova neutropenia, a pirimetamina deve ser suspensa definitivamente.^{7,31}

Outros efeitos adversos mais raros a esta medicação podem incluir anemia aplástica, hepatotoxicidade e hipersensibilidade.³⁴

• SULFADIAZINA

Exantemas cutâneos (urticária, dermatite alérgica) são as reações alérgicas mais comuns e ocorrem na fase inicial do tratamento. Reação alérgica grave, sistêmica, como a reação medicamentosa com eosinofilia e síndrome de sintomas sistêmicos (DRESS), foram descritas após a reintrodução do tratamento para lesões oftalmológicas tardias. Alguns relatos da síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, relacionados ao uso de sulfadiazina para pacientes infectados pelo HIV, já foram publicados.³⁵

Dor abdominal e náuseas são frequentes no início do tratamento e desaparecem gradualmente ao longo de algumas semanas.⁷ Neutropenia grave pode ocorrer raramente e deve ser considerada secundária à sulfadiazina se a alteração na contagem de neutrófilos persistir, apesar do aumento das doses de ácido fólico e/ou da descontinuação da pirimetamina.^{7,31}

A sulfadiazina é excretada no rim e a cristalúria ocorre com frequência. Pode ser necessário ajustar a dose para lactentes com insuficiência renal.^{7,31} Pode causar hemólise em lactentes com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD).⁷ Nos casos de alergia à sulfadiazina e em lactentes com deficiência de G6PD, a sulfadiazina pode ser substituída pela clindamicina (20 a 30 mg/kg por dia dividida em quatro doses).³¹

SEGUIMENTO

Devido aos possíveis eventos adversos associados ao tratamento e às complicações tardias da toxoplasmose congênita, recomenda-se o acompanhamento regular do paciente, com avaliação clínica e exames laboratoriais.

1. CLÍNICO

O acompanhamento clínico é recomendado durante a infância e a adolescência, pelo risco de sequelas tardias. Durante o tratamento, o acompanhamento deve ser semanal no primeiro mês e, depois, com controle mensal.^{3,7,29} Após o tratamento, as consultas seguem a rotina de puericultura, sendo que o médico assistente deve ficar atento à avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) e ao surgimento de sintomas sugestivos de toxoplasmose.

1.1. NEUROLÓGICO

O exame neurológico pediátrico deve ser feito a cada três a seis meses até dois anos de idade. A frequência e a duração do seguimento de neurologia pediátrica, bem como a realização de exames de imagem, são determinadas pela presença de anormalidades neurológicas. Especial atenção deve ser dada a déficit cognitivo, atraso na aquisição de marcos do DNPM, sintomas compatíveis com crises convulsivas, crescimento acelerado de perímetro cefálico e alteração em tônus muscular. Os fatores de risco associados a pior prognóstico são: início tardio da medicação, tratamento por tempo reduzido, doença grave do SNC aparente no nascimento, hidrocefalia prolongada não corrigida, proteinorraquia >1 g/dL, atrofia cerebral em exame de imagem; deficiência visual grave.^{31,36}

1.2. OFTALMOLÓGICO

As avaliações oftalmológicas de rotina são especialmente importantes para lactentes e pré-escolares porque eles são incapazes de relatar corretamente mudanças na visão. O desenvolvimento de lesões oculares pode não estar associado a uma alteração na titulação de anticorpos. Portanto, a sorologia não é uma maneira útil de monitorar estado ocular, para o qual a fundoscopia regular é essencial.²¹ O acompanhamento oftalmológico deve ser realizado a cada três meses, até a idade de 18 meses, depois, a cada 6 meses até idade escolar.³⁷ Se não forem relatados sintomas, é indicado que, após os sete anos, ocorra acompanhamento anual, com reavaliação antes deste intervalo caso a criança ou o adolescente relatem sintomas sugestivos de lesão ocular (como escotomas, visão borrada, moscas volantes e campo visual alterado)^{21,38}. Coriorretinite de início recente ou recorrente se desenvolve em aproximadamente um terço dos pacientes tratados e pode ocorrer anos após o término do tratamento, porque as drogas antiparasitárias são ativas contra a forma taquizoíta de *T. gondii*, mas não erradicam efetivamente a forma bradizoíta do olho e do sistema nervoso central (SNC).³ Menos de 2% desses pacientes evoluem com deterioração da visão.³¹

Lesões oftalmológicas ativas, especialmente próximas à fóvea ou à cabeça do nervo óptico, devem ser tratadas para minimizar o risco de perda permanente da visão. Utiliza-se a terapia com pirimetamina e sulfadiazina administradas durante 4 a 8 semanas; o risco de supressão da medula óssea com esta combinação requer a realização periódica de hemograma. O uso tópico ou sistêmico de corticoide não associado a terapia antiparasitária é contraindicado.^{33, 38}

1.3. AUDIOLÓGICO

A associação de toxoplasmose congênita com perda auditiva neurossensorial é controversa.⁷ A avaliação audiológica deve ser feita pelo menos uma vez até a criança completar dois anos de idade. O médico assistente deve estar atento a esta questão nas consultas de puericultura e repetir a avaliação se os responsáveis pela criança relatarem sinais e sintomas sugestivos de baixa acuidade auditiva.

2. LABORATORIAL

2.1. BIOQUÍMICO

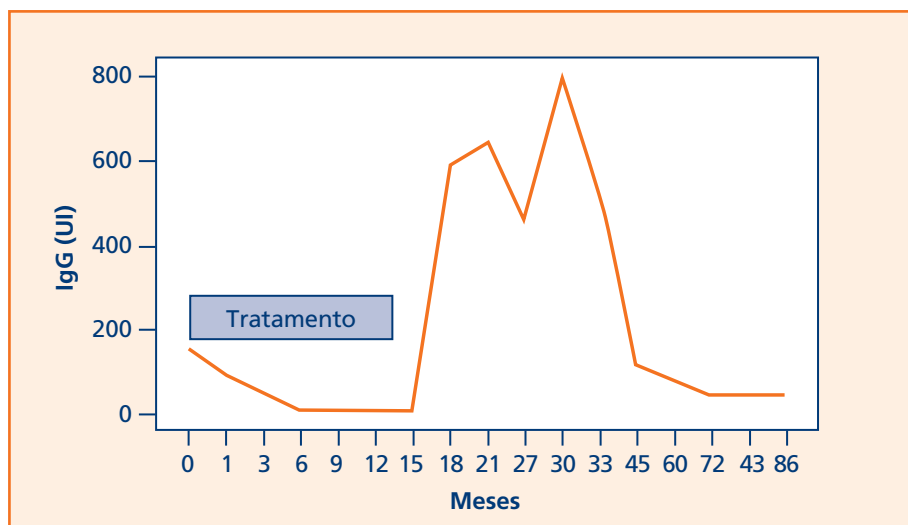
O hemograma completo deve ser feito uma vez por semana, após iniciar a terapia com pirimetamina diária, e espaçado a cada duas semanas – se a contagem de neutrófilos e hemoglobina permanecer estável. Quando a pirimetamina for tomada três vezes por semana, a frequência do hemograma pode ser mensal. Intervalos mais frequentes devem ser usados se houver doença intercorrente ou neutropenia.^{7, 31}

Testes de função hepática e renal (aspartato transaminase e alanina transaminase ou gama-glutamil transferase, bilirrubina, fosfatase alcalina, ureia sanguínea e creatinina) devem ser monitorados a cada três a seis meses e conforme necessário para acompanhamento de resultados anormais.

2.2. SOROLÓGICO

O acompanhamento sorológico é recomendado até os 18 meses de idade. Sorologias IgG e IgM, específicas para toxoplasma, devem ser coletadas a cada três meses até a criança terminar o tratamento.^{31,39} Padrões típicos de evolução sorológica refletem os efeitos combinados de eliminação de IgG materna passivamente adquirida e produção ativa de IgG pelo lactente. Reduções em títulos de IgG, em alguns casos diminuindo transitoriamente para indetectáveis, são observadas durante o tratamento, seguidas de rebote quando o tratamento é interrompido – o que normalmente não está relacionado ao retorno da doença.⁷ (Figura 1).

Figura 1. Evolução da imunoglobulina G (IgG) em lactente tratado para toxoplasmose congênita.



Fonte: adaptado de Peyron et al (2016).

Por isso, o diagnóstico inicial de toxoplasmose congênita não deve ser questionado com base em alterações transitórias nos títulos de IgG. O monitoramento sorológico regular deve ser mantido para determinar se mudanças na titulação são transitórias ou sustentadas, com apenas queda sustentada da titulação indicando a ausência de infecção.³⁹

PREVENÇÃO

A prevenção primária baseia-se na identificação das gestantes em alto risco de infecção com seguimento adequado no pré-natal e orientações frequentes sobre formas de evitar a contaminação pelo parasita durante a gestação: evitar contato com gatos e material contaminado por urina ou fezes do felino (principalmente filhotes), controlar a presença de roedores no domicílio e peridomicílio, lavar as mãos com frequência, especialmente após manipular alimentos crus, evitar tocar boca e olhos durante manuseio de carne crua ou frutas e vegetais não higienizados, lavar frutas e vegetais antes do consumo, não ingerir ou ter contato com fontes de água não tratada, não consumir ovos e carnes cruas ou embutidos, não consumir leite não pasteurizado.⁴⁰

Na prevenção secundária, deve ser realizado screening sorológico universal e periódico durante o pré-natal. A gestante, ao receber o diagnóstico de toxoplasmose durante o acompanhamento pré-natal, inicia o tratamento adequado durante a gestação, reduzindo as chances de transmissão placentária do parasita ao feto. A prevenção terciária consiste no tratamento precoce dos neonatos filhos de mães com toxoplasmose aguda durante a gestação.⁴¹

REFERÊNCIAS

01. Dubey JP, Murata FHA, Cerqueira-Cézar CK, Kwok OCH, Villena I. Congenital toxoplasmosis in humans: an update of worldwide rate of congenital infections. *Parasitology*. 2021;148(12):1406-1416. Epub 2021 Jun 18. Erratum in: *Parasitology*. 2021;148(13):1716.
02. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C and Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet (London, England)* 1999; 353:1829–1833.
03. Maldonado YA, Read JS. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics Committee on Infectious Diseases*. *Pediatrics*. 2017;139(2):1-46.
04. Contopoulos, D.; Montoya, JG, *Toxoplasma gondii* (Toxoplasmosis). In: Long SS, Prober CG, Fischer M. (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*; 5th Ed. Philadelphia, Elsevier, 2018. p. 1308-1307.
05. Błaszczowska J, Górska K. Parasites and fungi as a threat for prenatal and postnatal human development. *Ann Parasitol*. 2014;60(4):225-34.

-
06. Holzmann-Pazgal G. Congenital Toxoplasmosis. In: Eichenwald EC, Hansen AR, Martin CR, Stark AR (eds). *Cloherty and Starks. Manual of Neonatal Care*. 8th ed. Philadelphia, Wolters Kluwer, 2021. p.777-786. Disponível em: <https://seciss.facmed.unam.mx/wp-content/uploads/2021/02/Cloherty-and-Starks-Manual-of-Neonatal-Care-2021-.pdf>. Acesso em 27/07/2023,
 07. Peyron F, Wallon M, Kieffen F, Garweg J. Toxoplasmosis. In: Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, Remington JS, Klein JO (eds). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 8th.ed. Philadelphia: 2016. p.949-1042.
 08. Dardé ML, Mercier A, Su C, Khan A and Grigg ME. Molecular epidemiology and population structure of *Toxoplasma gondii*. In: Weiss LM & Kim K (eds), *Toxoplasma gondii: The Model Apicomplexan – Perspectives and Methods*, 3rd Ed. London: Academic Press, 2020. p.63–116.
 09. McLeod R, Cohen W, Dovgin S, Finkelstein L and Boyer KM. Human *Toxoplasma* infection. In: Weiss LM & Kim K (eds), *Toxoplasma gondii: The Model Apicomplexan – Perspectives and Methods*, 3rd Edn. London: Academic Press. p.117–227.
 10. Conceição AR, Belucik DN, Missio L, Gustavo Brenner L, Henrique Monteiro M, Ribeiro KS, Costa DF, Valadão MCDS, Commodaro AG, de Oliveira Dias JR, Belfort R Jr. Ocular Findings in Infants with Congenital Toxoplasmosis after a Toxoplasmosis Outbreak. *Ophthalmology*. 2021;128(9):1346-1355.
 11. McLeod R, Boyer KM, Lee D, Mui E, Wroblewski K, Karrison T, Noble AG, Withers S, Swisher CN, Heydemann PT, Sautter M, Babiarz J, Rabiah P, Meier P, Grigg ME; Toxoplasmosis Study Group. Prematurity and severity are associated with *Toxoplasma gondii* alleles (NCCCTS, 1981-2009). *Clin Infect Dis*. 2012 Jun;54(11):1595-605. Dubey JP, Lago EG, Gennari SM, Su C and Jones JL (2012) Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology. *Parasitology* 139, 1375–1424.
 12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de Notificação e Investigação: Toxoplasmose gestacional e congênita [recurso eletrônico]/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 31p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_notificacao_investigacao_toxoplasmose_gestacional_congenita.pdf. Acesso 27/07/2023.
 13. Wolf A, Cowen D, Paige B. Human toxoplasmosis: occurrence in infants as an encephalomyelitis verification by transmission to animals. *Science*. 1939; 89(2306):226-7.

14. Couvreur J, Desmots G, Tournier G, Szusterkac M. Etude d'une série homogène de 210 cas de toxoplasmose congénitale chez des nourrissons âgés de 0 à 11 mois et dépistés de façon prospective [A homogeneous series of 210 cases of congenital toxoplasmosis in 0 to 11-month-old infants detected prospectively]. *Ann Pediatr (Paris)*. 1984;31(10):815-9. French.
15. Koppe JG, Loewer-Sieger DH, de Roeber-Bonnet H. Results of 20-year follow-up of congenital toxoplasmosis. *Lancet*. 1986;1(8475):254-6.
16. Wallon M, Kodjikian L, Binquet C, Garweg J, Fleury J, Quantin C, Peyron F. Long-term ocular prognosis in 327 children with congenital toxoplasmosis. *Pediatrics*. 2004;113(6):1567-72.
17. de Resende LM, de Andrade GMQ, de Azevedo MF, Perissinoto J, Vieira ABC and CTBG-UFMG. Congenital toxoplasmosis: auditory and language outcomes in early diagnosed and treated children. *Scientia Medica* 2010; 20:13–19.
18. Hutson SL, Wheeler KM, McLone D, Frim D, Penn R, Swisher CN, Heydemann PT, Boyer KM, Noble AG, Rabiah P, Withers S, Montoya JG, Wroblewski K, Karrison T, Grigg ME, McLeod R. Patterns of Hydrocephalus Caused by Congenital *Toxoplasma gondii* Infection Associate With Parasite Genetics. *Clin Infect Dis*. 2015;61(12):1831-4.
19. The SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) Study Group; Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 2007;369(9556):115-22.
20. Lago EG, Endres MM, Scheeren MFC and Fiori HH. Ocular outcome of Brazilian patients with congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Jan;40(1):e21-e27.
21. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Neonatologia. Toxoplasmose congênita. Documento Científico nº 6, Julho, 2020. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22620d-DC - Toxoplasmose congenita.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22620d-DC_-_Toxoplasmose_congenita.pdf). Acesso 27/07/2023.
23. Codaccioni C, Picone O, Lambert V, Maurice P, Pomar L, Winer N, Guibaud L, Lavergne RA, Saliou AH, Quinio D, Benachi A, Noel C, Ville Y, Cuillier F, Pomares C, Ferret N, Filisetti D, Weingertner AS, Vequeau-Goua V, Cateau E, Benoist G, Wallon M, Dommergues M, Villena I, Mandelbrot L. Ultrasound features of fetal toxoplasmosis: A contemporary multicenter survey in 88 fetuses. *Prenat Diagn*. 2020;40(13):1741-1752.

-
24. *Toxoplasma gondii* infections (toxoplasmosis). In: Lynfield R, Sawyer MH (Eds). Red Book: 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases, 32th ed. Kimberlin DW& Barnett ED. American Academy of Pediatrics, 2021. p.767-775. Disponível em: http://www.reddepadressolidarios.com/img/lrps_1634118322_a.pdf. Acesso 27/07/2023.
 25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Toxoplasmose Congênita. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. 2. ed. atual. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.p. 109-123. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/t/toxoplasmose/arquivos/fluxo_de_conduta_e_tratamento_do_recem_nascido.pdf. Acesso 28/07/2023.
 26. Pomares C, Montoya JG. Laboratory Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis. J Clin Microbiol. 2016;54(10):2448-54.
 27. Chapey E, Wallon M, Debize G, Rabilloud M, Peyron F. Diagnosis of congenital toxoplasmosis by using a whole-blood gamma interferon release assay. J Clin Microbiol. 2010;48(1):41-5.
 28. Chapey E, Wallon M, L'Ollivier C, Piarroux R, Peyron F. Place of Interferon-γ Assay for Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis. Pediatr Infect Dis J. 2015;34(12):1407-9.
 29. McAuley J, Boyer KM, Patel D, Mets M, Swisher C, Roizen N, Wolters C, Stein L, Stein M, Schey W, et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial. Clin Infect Dis. 1994 Jan;18(1):38-72.
 30. Peyron F, L'ollivier C, Mandelbrot L, Wallon M, Piarroux R, Kieffer F, Hadjadj E, Paris L, Garcia-Meric P. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. Pathogens. 2019;8(1):24.
 31. Guerina NG, Marquez L. Congenital toxoplasmosis: treatment, outcome, and prevention UpToDate, 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/congenital-toxoplasmosis-treatment-outcome-and-prevention/print>. Acesso 28/07/2023.
 32. Panel on Opportunistic Infections in Children with and Exposed to HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Children with and Exposed to HIV. Department of Health and Human Services. Toxoplasmosis. Disponível em: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-pediatric-opportunistic-infections/toxoplasmosis?view=full>. Acesso 28/07/2023.
-

33. Jasper S, Vedula SS, John SS, Horo S, Sepah YJ, Nguyen QD. Corticosteroids as adjuvant therapy for ocular toxoplasmosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 26;1(1):CD007417.
34. Ben-Harari RR, Goodwin E, Casoy J. Adverse Event Profile of Pyrimethamine-Based Therapy in Toxoplasmosis: A Systematic Review. *Drugs R D*. 2017 Dec;17(4):523-544.
35. Yamamoto K, Kutsuna S, Kato Y, Goishi K, Shichino H, Ohmagari N; Research Group on Chemotherapy of Tropical Diseases, Japan. Sulfadiazine Hypersensitivity and Desensitization in Children With Congenital Toxoplasmosis: A Report on Two Cases. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(4):324-326.
36. Roizen N, Swisher CN, Stein MA, Hopkins J, Boyer KM, Holfels E, Mets MB, Stein L, Patel D, Meier P, et al. Neurologic and developmental outcome in treated congenital toxoplasmosis. *Pediatrics*. 1995 Jan;95(1):11-20.
37. Ozgonul C, Besirli CG. Recent Developments in the Diagnosis and Treatment of Ocular Toxoplasmosis. *Ophthalmic Res*. 2017;57(1):1-12.
38. Kim SJ, Scott IU, Brown GC, Brown MM, Ho AC, Ip MS, Recchia FM. Interventions for toxoplasma retinochoroiditis: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2013 Feb;120(2):371-8.
39. Villard O, Cimon B, L'Ollivier C, Fricker-Hidalgo H, Godineau N, Houze S, Paris L, Pelloux H, Villena I, Candolfi E. Serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection: Recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;84(1):22-33.
40. Bichara CC, Andrade GMQ, Lago EG. Toxoplasmose Congênita. In: Souza W& Belfort JR R. *Toxoplasmose & Toxoplasma gondii* [online]. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014, pp. 137-155. Disponível em: [Ctrl+https://books.scielo.org/id/p2r7v/pdf/souza-9788575415719-12.pdf](https://books.scielo.org/id/p2r7v/pdf/souza-9788575415719-12.pdf). Acesso 28/7/2023.
41. Ambroise-Thomas P. Toxoplasmose congénitale: les différentes stratégies préventives [Congenital toxoplasmosis: different preventative strategies]. *Arch Pediatr*. 2003;10 Suppl 1:12-4. French.

Questionário Pós-teste

Agora que você já estudou, responda com o que sabe.

Não volte ao pré-teste e nem utilize o texto antes de terminar a realização do pós-teste.

Após terminar o pós-teste compare-o com o pré-teste e, se necessário, solucione as dúvidas utilizando o texto.

Assinale se as questões abaixo são verdadeiras (V) ou falsas (F):

01. Há dados disponíveis no mundo todo a respeito do impacto da toxoplasmose congênita; deste modo sabemos a incidência correta da doença em cada país.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []

02. A alteração líquórica característica da toxoplasmose congênita é a proteinorraquia.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []

03. A notificação de casos de toxoplasmose congênita e gestacional é obrigatória na suspeita clínica.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []

04. Perda auditiva e hepatoesplenomegalia são as alterações clínicas mais prevalentes.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []

05. Dos infectados intraútero, aproximadamente 50% são assintomáticos ou oligossintomáticos ao nascimento e por isso a investigação e o seguimento posterior ao nascimento são fundamentais.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []

06. Na presença de IgM e IgG negativas para toxoplasmose realizadas durante a gestação, os testes sorológicos devem ser repetidos mensalmente para detecção precoce e prevenção/tratamento da toxoplasmose congênita.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []

07. Mãe com teste sorológico para toxoplasmose no último trimestre da gestação com IgM e IgG positivas, com teste de avides de IgG baixa. O risco da infecção congênita nesta criança apresenta-se alto devido à infecção materna aguda.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []

08. Lactente de dois meses com febre prolongada, aumento do perímetro cefálico, hepatomegalia e coriorretinite. O teste sorológico para toxoplasmose na criança mostrou IgM não reagente e IgG reagente, excluindo o diagnóstico de toxoplasmose congênita.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
09. O diagnóstico de toxoplasmose congênita, na ausência de IgM e/ou IgA positivas, pode ser feito pelo acompanhamento periódico (mensal) dos títulos de IgG durante o primeiro ano de vida, com a persistência de títulos detectáveis após o desaparecimento da IgG materna.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
10. IgM (ou IgA) específica positiva após o 5º dia de vida e IgG específica com persistência da positividade após o 12º mês de vida são critérios sorológicos diagnósticos para toxoplasmose congênita no neonato e no lactente.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
11. O tratamento para toxoplasmose congênita está indicado apenas para recém-nascidos sintomáticos.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
12. O evento adverso mais frequente associado à pirimetamina são as reações cutâneas.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
13. Avaliações oftalmológicas devem ser feitas em intervalos regulares em lactentes tratados para toxoplasmose congênita, ainda que assintomáticos.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
14. O ácido fólico, constante do esquema tríplice para tratamento da toxoplasmose congênita, tem efeito sobre a forma bradizoíta do parasita.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
15. Elevação dos títulos de IgG após o término do tratamento para toxoplasmose congênita não está associada à recidiva da doença.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []



PRONAP-SBP
CICLO XXV - NÚMERO 4

TEMA 2

Infecção congênita pelo citomegalovírus

Texto Base:

Carolina Frizzera Dias¹

Jailson de Barros Correia²

¹ Infectologista Pediátrica

Especialista em Educação em Saúde

Especialista em Prevenção e Controle em IRAS e em Gestão da Qualidade em Serviços de Saúde

Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias

Doutora em Pediatria e Saúde da Criança

Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Espírito Santo

Médica do SCIH do Hospital Infantil e Maternidade Dr. Alzir Bernardino Alves (HIMABA)

Supervisora do PRM em Pediatria da Universidade Vila Velha

Membro do Departamento Científico de Infectologia da SBP

² Médico Pediatra. Mestre e Doutor (PhD) pela Universidade de Liverpool (Inglaterra)

Professor da Disciplina de Doenças Infecto-parasitárias da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco

Tutor de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde

Médico do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) e do Hospital Universitário Oswaldo Cruz

Membro do Departamento Científico de Infectologia da SBP

Questionário Pré-teste

Responda com o que sabe.

Não se preocupe em acertar tudo antes de estudar o texto.

Também não se preocupe com o tempo que levará para respondê-lo. Não é uma prova com duração definida.

O mais importante é identificar onde você tem maior dificuldade. Isto o ajudará no estudo do tema.

Assinale se as questões abaixo são verdadeiras (V) ou falsas (F):

01. A maioria das crianças com CMV congênito apresenta sintomas moderados ao nascimento.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
02. A sorologia IgG e IgM anti-CMV é útil para o diagnóstico de infecção congênita no lactente.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
03. A presença de icterícia prolongada por aumento de bilirrubina direta é um achado sugestivo de CMV congênito.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
04. A presença de petéquias e plaquetopenia transitória não justifica iniciar tratamento antiviral no recém-nascido.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
05. Neutropenia é um evento adverso potencialmente grave associado ao uso de ganciclovir.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
06. A droga de escolha para tratamento de CMV grave com convulsões é o aciclovir.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []

-
07. As medidas de higiene no contato com secreções (saliva, urina) não são necessárias para mulheres sabidamente soropositivas para CMV.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
08. A reação em cadeia de polimerase (PCR) para detecção do CMV congênito deve ser realizada preferencialmente até 14 dias de vida.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
09. O citomegalovírus pertence à família dos herpesvírus.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
10. A infecção pelo CMV ocorre somente uma única vez no ser humano.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
11. No Brasil, mulheres em idade fértil possuem baixa soroprevalência (IgG positivo) para CMV.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
12. Na infecção materna primária, ocorre viremia importante, com alto risco de transmissão do CMV ao feto.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
13. Assim como ocorre na toxoplasmose congênita, a taxa de transmissão do CMV para o feto é maior no 1º trimestre.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
14. O CMV congênito causa doença localizada no feto e no recém-nascido, principalmente no sistema nervoso central.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
15. A surdez causada pelo CMV congênito desenvolve-se ou progride após o período neonatal.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
-

Infecção congênita pelo citomegalovírus

1. INTRODUÇÃO

O citomegalovírus humano (CMV) é um agente pertencente à família dos herpesvírus, com ampla distribuição em humanos. Recebe este nome, pois, em sua citopatologia, possui como característica células muito aumentadas (citomegálicas), que contêm inclusões intranucleares citoplasmáticas.¹ Este vírus infecta quase todos os seres humanos em alguma fase da vida, mas a idade de aquisição difere em várias populações, de acordo com grupos geográficos e condições socioeconômicas.¹

A história natural da infecção pelo CMV é bem complexa. Após a infecção primária, a excreção viral persiste por várias semanas, por meses ou até anos. Podem ocorrer episódios de infecção recorrente anos após a infecção primária, também com disseminação viral renovada, causada provavelmente pela reativação do vírus latente, pelo aumento da produção viral, por uma infecção persistente ou por reinfeções por cepas diferentes de CMV.¹

Em hospedeiros imunocompetentes, as infecções pelo CMV geralmente são subclínicas ou assintomáticas, consequente a ação do sistema imunológico – que mantém a replicação do vírus sob controle.^{1,2}

No entanto, quando ocorre durante a gravidez, normalmente não causa problemas para a mãe, mas pode causar graves consequências para o feto, pois a infecção ativa leva a viremia, que compromete a placenta e, posteriormente, o feto. Essa infecção intrauterina pode ocorrer após infecção primária, reativação ou reinfeção em uma gestante.^{1,2}

A infecção pelo CMV pode ocorrer antes, durante ou após o nascimento, podendo ser classificada em congênita, quando a transmissão é transplacentária, ou perinatal, quando ocorre pela exposição à secreção cervical, no canal de parto, ou por meio do leite materno ou, ainda, pela transfusão de sangue de doadores soropositivos para o CMV.

A diferenciação entre infecção congênita e perinatal tem importância do ponto de vista de prognóstico e de delineamento do seguimento das crianças em longo

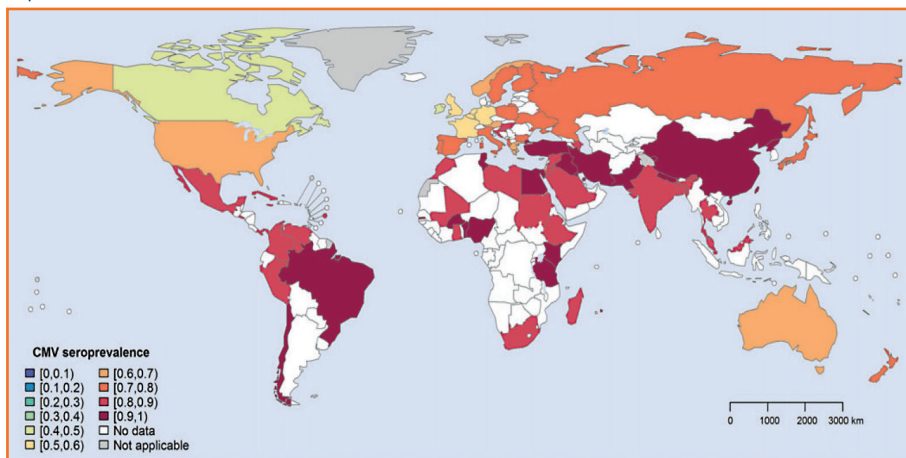
prazo. Assim, neste capítulo, enfatizaremos a infecção pelo CMV adquirida congênitamente (CMVc).³

2. EPIDEMIOLOGIA

A infecção pelo CMV é endêmica e sem variação sazonal. Acredita-se que o ser humano é o seu único reservatório.¹

Uma revisão sistemática – que incluiu 262 estudos de vários países, com dosagem de imunoglobulina G (IgG) específica para CMV na população em geral, em mulheres em idade reprodutiva e em doadores de sangue e órgãos – mostrou soroprevalência média estimada de 83% para a população geral, sendo mais alta na região do Mediterrâneo Oriental, com 90% de soroprevalência.² Já, em mulheres em idade reprodutiva, a soroprevalência média estimada foi de 86%, sendo maior em países do Mediterrâneo Oriental, especialmente na Turquia. A figura abaixo, contudo, mostra alta prevalência nas Américas, especialmente no Brasil.²

Figura 1. Estimativa global de soroprevalência do CMV em mulheres em idade reprodutiva.²



Fonte: Zuhair M et al (2019).

Em um estudo realizado no Brasil, com 1.063 mulheres grávidas (média de idade de 24 anos), que realizaram pré-natal, 97% apresentavam IgG positivo para CMV.⁴ Em outro estudo brasileiro, no qual foram coletadas amostras de saliva, urina

secreção vaginal e sangue de mulheres grávidas com IgG reagente para CMV, para pesquisa do DNA viral, o vírus foi encontrado em 35% das amostras – o que demonstra disseminação do vírus –, sendo que ele foi mais prevalente em mulheres que viviam em ambientes mais aglomerados e naquelas com maior contato com crianças.⁵

3. INFECÇÃO MATERNA E TRANSMISSÃO VERTICAL

A infecção congênita pelo CMV, presente ao nascimento, seria decorrente de transmissão transplacentária. Sabemos que essa transmissão pode ocorrer após infecção primária, reativação do vírus latente endógeno ou reinfecção por uma nova cepa de CMV em uma mulher grávida.^{5,2} Porém, atualmente, é difícil definir, por marcadores sorológicos ou virológicos, quando um paciente apresenta reativação ou nova infecção pelo CMV e, durante a gestação, definir com precisão o momento da transmissão intrauterina, além de também serem desconhecidos os locais a partir dos quais o CMV se reativa durante a gestação.^{1,2} Embora o isolamento e a excreção do vírus sejam comuns durante e após a gravidez, não foi demonstrado o aumento da infecção intrauterina.^{5,1,2}

A infecção primária ocorre pelo contato com secreções de indivíduos contaminados pelo CMV. O vírus possui período de incubação que varia de 28 a 60 dias, com média de 40 dias. A disseminação do CMV ocorre por via hematogênica, infectando principalmente células endoteliais, polimorfonucleares, linfócitos T e B, com o controle da infecção ocorrendo principalmente pela imunidade celular, pelas células *natural killer* e linfócitos T CD8+.⁶ As infecções maternas primárias raramente causam sintomas – menos de 5% dos casos – e quando ocorrem são inespecíficos.^{6,1}

Já a infecção não primária, tem sido atribuída à reativação de vírus endógenos - visto que a infecção pelo CMV torna-se latente - ou à reinfecção por cepas diferentes de CMV. Acredita-se que isso ocorra pelo motivo de o CMV possuir um efeito imunossupressor sobre a imunidade celular em mulheres soropositivas para CMV, com diminuição da proliferação de linfócitos CMV-específicos nos 2º e 3º trimestres.⁶

O CMV pode ser transmitido ao feto durante toda a gestação, com a idade gestacional influenciando pouco neste risco; todavia, acredita-se que, assim como na toxoplasmose congênita, a taxa de transmissão seja maior no 3º trimestre, porém, quando a transmissão ocorre antes da 20ª semana de gestação, as consequências para o feto são maiores.⁶ Na infecção materna primária ocorre viremia importante, com risco alto de transmissão ao feto, sendo que cerca de 15% das gestantes – que contraem o CMV logo após a implantação do embrião no endométrio – sofrem

abortamento devido a placentite por comprometimento do trofoblasto causada pelo vírus. Quando a infecção ocorre em estágios mais tardios, observa-se comprometimento na estrutura placentária, com diminuição da superfície materno-fetal, o que contribui para restrição de crescimento intrauterino e para o trabalho de parto prematuro.^{6,1}

Ao atingir o feto, o CMV se aloja predominantemente no epitélio tubular renal, onde ocorre sua replicação, com excreção do vírus pela urina, contaminando todo o líquido amniótico – que passa a funcionar como um reservatório do CMV, com o feto ingerindo esse líquido, o que faz com que o vírus se aloje e se replique na orofaringe, atingindo a circulação fetal e lesando outros órgãos.⁶

O CMV também pode ser transmitido durante o parto, pela exposição à secreção vaginal infectada pelo vírus, com taxas de infecção que variam de 20% a 60%. Neste caso, é considerada uma transmissão perinatal, mas as crianças infectadas por esta via raramente desenvolvem quadros graves de infecção e sequelas. Porém, o risco de transmissão perinatal mais importante está relacionado à amamentação, visto que o CMV está presente no leite materno, e que o recém-nascido pode ser infectado mesmo na presença de anticorpos neutralizantes, com taxas de infecção que podem chegar a 58% – contudo, felizmente, o risco de sequelas é muito baixo.^{5,6}

4. INFECÇÃO FETAL

Quando a gestante apresenta infecção primária, o risco de infecção fetal varia de 30% a 50%, devido à maior viremia. Já nos quadros de recorrência ou infecção por nova cepa de CMV, o risco de infecção no feto cai para 0,15% a 1%.⁶ A maior parte dos recém-nascidos infectados nasce completamente assintomática, mas uma quantidade considerável desenvolverá surdez, coriorretinite ou comprometimento do sistema nervoso central. Estas sequelas são mais graves e de aparecimento mais precoce nas crianças cujas mães tiveram a infecção primária do que naquelas que tiveram recorrência ou infecção não primária.⁶

O CMV congênito (CMVc) pode causar doença multissistêmica em quase todos os órgãos e sistemas. Os mais comuns estão descritos abaixo.^{6,1}

Sistema Nervoso Central (SNC): o envolvimento do SNC provoca as consequências mais importantes. O CMV causa encefalite focal e periependimite, com envolvimento de células das substâncias cinzenta e branca e do plexo coroide. A resolução desta encefalite leva à calcificação e à gliose – podendo estar localizadas em qualquer parte do encéfalo.

Aparelho auditivo: o CMV infecta as estruturas da orelha interna, podendo causar perda auditiva leve a profunda, unilateral ou bilateral, e que se desenvolvem ou progridem após o período neonatal. Este desfecho é muito comum nas crianças infectada pelo CMV intraútero.

Olhos: a infecção congênita causa coriorretinite, neurite óptica, formação de catarata, colobomas e microftalmia, devido a vasculite aguda que se dissemina para coróide causada pelo CMV.

Fígado: o envolvimento do fígado é bastante comum nas infecções pelo CMV causando um quadro de hepatite, que se manifesta por hepatomegalia, aumento de aminotransferases séricas e hiperbilirrubinemia direta. Observam-se colangite e colestase, além de formação de calcificações intra-hepáticas.

Sistema hematopoiético: observa-se plaquetopenia, anemia e hematopoiese, além de esplenomegalia congestiva, que podem persistir por vários meses e até anos.

5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ACHADOS LABORATORIAIS INESPECÍFICOS

A maioria das crianças infectadas congenitamente pelo CMV será assintomática ao nascimento. Entretanto, aproximadamente 10% das crianças com CMVc terão sintomas clínicos ou anormalidades detectadas ao nascimento.

No período neonatal pode haver uma ampla gama de manifestações da doença, desde achados clínicos leves e alterações laboratoriais transitórias até quadros graves, semelhantes à sepse viral, com maiores taxas de mortalidade. Os sinais de acometimento do SNC são particularmente importantes no prognóstico de longo prazo. A infecção gravemente sintomática pode se manifestar como trombocitopenia, petéquias, hepatomegalia, esplenomegalia, restrição de crescimento intrauterino e hepatite. Envolvimento do SNC se manifesta como microcefalia, anormalidades de neuroimagem, (ventriculomegalia, calcificações intracerebrais e/ou ecogenicidade periventricular) e convulsões. Ao exame oftalmológico, pode haver coriorretinite ou atrofia óptica.⁷

Os achados laboratoriais inespecíficos, em recém-nascidos e lactentes com infecção por CMVc, espelham os sistemas e órgãos envolvidos. Os achados mais comuns são hiperbilirrubinemia conjugada prolongada, elevação das transaminases hepáticas e trombocitopenia. Os níveis de bilirrubina e transaminases atingirão o pico nas primeiras duas semanas de vida, mas podem permanecer elevados por várias semanas. A trombocitopenia tende a atingir seu ponto mais baixo na segunda semana de vida, tendendo à normalização dentro de 3 a 5 semanas de vida.⁷

No Quadro 1, é apresentada uma lista de situações clínicas e achados de exames complementares que, se presentes, indicam a necessidade de investigação com testes específicos para CMV.⁸

Quadro 1. Quando solicitar exames para diagnóstico na suspeita de infecção congênita pelo citomegalovírus?

No recém-nascido	
Achados do exame físico	<ul style="list-style-type: none"> – Hepatoesplenomegalia – Petéquias, púrpura ou erupção cutânea violácea (<i>mulberry muffin</i> ou “bolinho de mirtilo”) – Icterícia (hiperbilirrubinemia prolongada ou conjugada) – Microcefalia (circunferência craniana < -2 desvios-padrão para a idade gestacional)
Manifestações neurológicas	– Presença de convulsões sem outra explicação
Laboratório	<ul style="list-style-type: none"> – Trombocitopenia inexplicada – Elevação prolongada de transaminases – Hiperbilirrubinemia conjugada
Imagens (ultrassonografia, por exemplo)	<ul style="list-style-type: none"> – Calcificações intracranianas (especialmente se periventriculares) – Ventriculomegalia intracraniana sem outra explicação
Exame oftalmológico	– Achados anormais (por exemplo, coriorretinite)
Triagem auditiva neonatal	– Resultados anormais
Em crianças mais velhas	
Clínica e exames	– Perda auditiva neurosensorial

Fonte: Modificado de Luck SE et al (2017).

6. CRITÉRIOS DE GRAVIDADE

A letalidade por CMV é de cerca de 4% em recém-nascidos e lactentes sintomáticos, sendo que nos RN sintomáticos, com acometimento sistêmico grave no período neonatal, pode variar de 5% a 10%. Além disso, aproximadamente, 40% a

60% dos lactentes com sintomas de CMVc terão sequelas permanentes devido à doença, mais comumente perda auditiva neurosensorial, seguida por comprometimento cognitivo, coriorretinite e paralisia cerebral.^{3,7}

Assim, há um esforço internacional para propor categorias de gravidade (especialmente para fins de nortear estudos e indicação de tratamentos), como vemos na Quadro 2.

Quadro 2. Categorias de gravidade da CMVc em crianças sintomáticas

Doença moderada a grave	– Manifestações múltiplas atribuíveis ao CMVc e/ou envolvimento do SNC
Doença leve	– Presença de 1 ou 2 manifestações isoladas de infecção por CMVc que são leves e transitórias, como petéquias ou hepatomegalia leve
Sintomático (perda neurosensorial isolada)	– Ausência de sinais clínicos, mas teste auditivo de triagem neonatal alterado

Fonte: Modificado de Rawlison WD et al (2017) e Luck SE et al (2017).

7. DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO DA INFECÇÃO CONGÊNITA PELO CMV

A detecção do DNA viral pela técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR), na urina ou na saliva, vem se tornando o método preferencial para o diagnóstico de RN com suspeita de CMVc. Além de apresentar sensibilidade e especificidade semelhantes às do isolamento viral, a PCR é um método rápido, atualmente mais amplamente disponível e que permite a possibilidade de congelamento e armazenamento das amostras a serem testadas. Urina e saliva são as amostras clínicas ideais para o diagnóstico de infecção congênita pelo CMV, por conterem grandes quantidades do vírus, ao nascimento, em praticamente 100% das crianças infectadas.³

Importante destacar que a coleta da saliva ou da urina deve ser realizada até 21 dias do nascimento (preferencialmente, nas duas primeiras semanas de vida), para que se tenha o diagnóstico da infecção congênita, já que resultados positivos fora deste período podem representar apenas infecções adquiridas após o nascimento e, desta forma, bem menos associadas a situações graves e/ou sequelas de longo prazo. A ausência do vírus na saliva e/ou na urina do nascimento até 2 a 3 semanas de vida exclui o diagnóstico de infecção congênita. A detecção do vírus a partir da 4ª até 12ª a semana de vida indica infecção adquirida no período perinatal ou pós-natal precoce.^{7,3}

Os testes sorológicos disponíveis comercialmente têm papel limitado no diagnóstico da infecção congênita por CMV, pelas baixas sensibilidade e especificidade quando comparados à detecção viral por PCR. A detecção de IgM anti-CMV sérica no RN pode sugerir infecção congênita por esse vírus, mas deve ser sempre confirmada por meio de sua detecção por PCR na urina e/ou na saliva. Por outro lado, a ausência de IgM anti-CMV não exclui o diagnóstico de infecção congênita. Com relação aos anticorpos IgG anti-CMV, a interpretação é difícil, porque a maioria das crianças recebe esses anticorpos passivamente da mãe.³

AVALIAÇÃO DO RN OU DO LACTENTE SINTOMÁTICO COM DIAGNÓSTICO DE CMVC

O Ministério da Saúde do Brasil preconiza que todo RN identificado como portador de infecção congênita pelo CMV deve ser avaliado clinicamente e com exames complementares, para determinar o grau do comprometimento em vários órgãos, especialmente do sistema nervoso central e auditivo. A perda auditiva pode aparecer após o período neonatal ou se tornar progressivamente mais grave, enquanto as lesões de coriorretinite tendem a ser menos progressivas. No Quadro 3, resumimos as recomendações de avaliação e seguimento do Ministério da Saúde.

Quadro 3. Avaliação clínica e exames complementares para crianças com infecção congênita pelo CMV

Avaliação clínica	<ul style="list-style-type: none"> – Peso, comprimento e perímetro cefálico – Hepatimetria e tamanho do baço – Fundoscopia ocular ao nascimento e com 12 e 60 meses
Avaliação auditiva	<ul style="list-style-type: none"> – Otoemissões acústicas – Potencial evocado da audição (BERA) ao nascimento, com 3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36 meses. A partir dessa idade, audiometria infantil condicionada a cada 6 meses até 6 anos de idade
Exames de imagem do SNC	<ul style="list-style-type: none"> – Tomografia computadorizada de crânio ao nascimento e, se alterada, repetir de acordo com a necessidade clínica
Exames complementares	<ul style="list-style-type: none"> – Hemograma completo com contagem de plaquetas – Bilirrubina total e frações – Transaminases séricas – Líquor: celularidade, proteinorraquia, glicorraquia e pesquisa do DNA do CMV

Fonte: Modificado de Brasil. Ministério da Saúde (2014).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Na presença de sinais e sintomas sugestivos de infecção congênita, convém enfatizar que, em geral, esses sinais são inespecíficos e podem estar presentes numa gama de condições clínicas que fazem parte do seu diagnóstico diferencial, especialmente as doenças e infecções congênitas do grupo das TORCHS (incluindo toxoplasmose, rubéola, herpesvírus, sífilis e vírus da zika).

8. TRATAMENTO ANTIVIRAL

O principal objetivo da terapia antiviral é a estabilização ou a melhora do prognóstico auditivo e de neurodesenvolvimento de longo prazo dos RN com doença moderada a grave por CMVc, especialmente quando há quadros de doença multiorgânica grave – como síndrome séptica viral, pneumonite e trombocitopenia grave refratária – e/ou envolvimento do SNC.

Em casos dos RN assintomáticos ou oligossintomáticos com CMVc sem envolvimento do SNC, o tratamento antiviral não está indicado até o momento, considerando-se os efeitos adversos das drogas antivirais disponíveis e a ausência de comprovação de benefícios.

O ganciclovir e sua pró-droga, o valganciclovir, são os dois antivirais licenciados para o tratamento da infecção pelo CMV. Sua toxicidade, entretanto, é um importante fator limitante para uso mais amplo. A indução da neutropenia, por exemplo, pode oferecer riscos aumentados a RN hospitalizados em terapia intensiva. Assim, a indicação de antivirais é restrita e deve ser sempre discutida com especialistas ou centros com experiência na condução de casos graves de CMVc.^{3,9,8}

A necessidade de internação prolongada para uso intravenoso de ganciclovir, aliada aos custos e potenciais riscos desta permanência hospitalar, assim como a equivalência do valganciclovir administrado por via oral por seis semanas, tem levado vários autores a propor o valganciclovir como primeira escolha. Um ensaio clínico randomizado apontou que a extensão do tratamento por até seis meses demonstrou um efeito positivo modesto, mas significativo, nos resultados auditivos encontrados em longo prazo.¹⁰ Assim, os consensos internacionais têm apontado o valganciclovir como primeira opção, seja para estender até 6 meses o tratamento inicial com ganciclovir (dado por 2-3 semanas), seja para uso desde o início do tratamento. Entretanto, até o momento em que revisamos este capítulo, não havia revisões sistemáticas, meta-análises ou estudos de custo efetividade que embasassem estas decisões. Até o momento, apenas o ganciclovir está incluído na rede de medicamentos do Sistema Único de Saúde Brasileiro com a finalidade de tratar CMVc.^{3,9,8}

No Quadro 4, sintetizamos as semelhanças e diferenças das principais diretrizes vigentes para o tratamento da infecção moderada a grave por CMVc.

Quadro 4. Tratamento recomendado e monitoramento do recém-nascido infectado por citomegalovírus

Princípios da terapia antiviral	
Quem deve ser tratado?	Recém-nascidos com infecção congênita por citomegalovírus que apresentem doença moderada a grave*
Quando iniciar o tratamento?	– Primeiro mês de vida
Protocolo do Ministério da Saúde do Brasil	
Droga/regime	– Ganciclovir: 8 a 12 mg/Kg/dia, 12/12h, por via endovenosa, por 6 semanas
Controle laboratorial	– Hemograma, ureia e creatinina, transaminases, bilirrubinas – Estudo do líquido antes do início do tratamento e, se alterado, repetir no 42º dia
Observações	– Se neutropenia (< 500 células/mm ³) ou plaquetopenia (< 50.000/mm ³) reduzir dose para 4 a 6 mg/kg/dia até normalização laboratorial
Consensos europeu/internacional	
Drogas/regime	– Valganciclovir: 16 mg/kg/dose; 2x/dia por via oral, por 6 meses Alternativa para uso inicial endovenoso: ganciclovir 10 mg/kg/dia, 2 x/dia, por 14-21 dias, seguido por valganciclovir até completar 6 meses
Controle laboratorial	Contagem de neutrófilos: 1x/semana por 6 semanas; com 8 semanas e mensalmente após. Transaminases mensalmente
Seguimento	
	– Avaliação oftalmológica inicial e seguimento, se houver lesões – Avaliação auditiva a cada 6 meses por 3 anos e anual até 10-19 anos – Avaliação do desenvolvimento neuromotor e cognitivo a partir do primeiro ano de vida

**Manifestações múltiplas atribuíveis ao CMV, como síndrome séptica viral, pneumonite intersticial e/ou envolvimento do SNC (incluindo calcificações intracranianas, microcefalia, atrofia cortical, surdez neurosensorial, líquido anormal e coriorretinite).*

Importante excluir outras TORCHS, especial sífilis e toxoplasmose.

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde (2014); Rawlison WD et al (2017) e Luck SE et al (2017).

9. PREVENÇÃO PRIMÁRIA

Os cuidados de higiene e medidas comportamentais são a base da prevenção primária da infecção pelo CMV na mulher gestante e, por consequência, da transmissão congênita deste agente. Independentemente do *status* sorológico das mulheres, as gestantes devem ser orientadas a tomar medidas simples, mas eficazes, na diminuição do risco para o conceito, já que as gestantes soronegativas para CMV têm risco de infecção primária, enquanto as soropositivas podem ser reinfectadas com novas cepas virais.

As medidas comportamentais incluem maior atenção à higiene no contato com todas as pessoas (por exemplo, com doença febril aguda ou mesmo não doentes), quanto ao contato com secreções humanas (saliva, urina, sêmen, fezes) e contaminação por meio de inoculação em mucosas. Um bom exemplo seria o uso de preservativo durante as relações sexuais.

Considerando que as crianças (incluindo outros filhos da gestante) são fontes frequentes de excreção assintomática do CMV, algumas medidas são sugeridas especificamente para minimizar a exposição quando em contato com crianças, como: não compartilhar alimentos, bebidas ou utensílios (incluindo escovas de dente), especialmente se usados por crianças pequenas; não colocar a chupeta/bico de mamadeira de uma criança na boca; evitar o contato com a saliva da criança ao beijá-la; lavar bem as mãos com água e sabão (15-20 segundos) após alimentar uma criança pequena, limpar nariz ou boca ou ainda limpar/trocar fraldas e limpar bancadas, brinquedos e outras superfícies que entram em contato com urina ou saliva de crianças.^{3,9}

REFERÊNCIAS

01. Britt, William. Citomegalovírus In: Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, Remington J(eds). Remington e Klein Doenças infecciosas do feto e do recém-nascido. 8th. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. p.608-51.
02. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleeschauwer B, Griffiths P. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol. 2019;29(3):e203402.
03. BRASIL. Ministério da Saúde. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde (V2). Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 2. ed. atual. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/saude-da-crianca/publicacoes/atencao-a-saude-do-recem-nascido-guia-para-os-profissionais-de-saude-vol-ii/view>. Acesso 28/07/2023.

-
04. Yamamoto AY, Castellucci RA, Aragon DC, Mussi-Pinhata MM. Early high CMV seroprevalence in pregnant women from a population with a high rate of congenital infection. *Epidemiol Infect.* 2013;141(10):2187-91.
 05. Barbosa NG, Yamamoto AY, Duarte G, Aragon DC, Fowler KB, Boppana S, Britt WJ, Mussi-Pinhata MM. Cytomegalovirus Shedding in Seropositive Pregnant Women From a High-Seroprevalence Population: The Brazilian Cytomegalovirus Hearing and Maternal Secondary Infection Study. *Clin Infect Dis.* 2018;67(5):743-750.
 06. Couto, Júlio Cesar de Faria. Citomegalovírus. In: Couto JCF, Andrade GMQ, Tonelli E. (eds). *Infecções perinatais*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.169-205.
 07. Kabani N, Ross SA. Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Infect Dis.* 2020;221(Suppl 1):S9-S14.
 08. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K, Butler K, Capretti MG, Cilleruelo MJ, Curtis N, Garofoli F, Heath P, Iosifidis E, Klein N, Lombardi G, Lyall H, Nieminen T, Pajkrt D, Papaevangelou V, Posfay-Barbe K, Puhakka L, Roilides E, Rojo P, Saavedra-Lozano J, Shah T, Sharland M, Saxen H, Vossen ACTM; ESPID Congenital CMV Group Meeting, Leipzig 2015. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(12):1205-1213.
 09. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, Daly K, Doutré S, Gibson L, Giles ML, Greenlee J, Hamilton ST, Harrison GJ, Hui L, Jones CA, Palasanthiran P, Schleiss MR, Shand AW, van Zuylen WJ. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(6):e177-e188.

Questionário Pós-teste

Agora que você já estudou, responda com o que sabe.

Não volte ao pré-teste e nem utilize o texto antes de terminar a realização do pós-teste.

Após terminar o pós-teste compare-o com o pré-teste e, se necessário, solucione as dúvidas utilizando o texto.

Assinale, nas afirmativas abaixo, se as mesmas são verdadeiras (V) ou falsas (F):

01. A maioria das crianças com CMV congênito apresenta sintomas moderados ao nascimento.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
02. A sorologia IgG e IgM anti-CMV é útil para o diagnóstico de infecção congênita no lactente.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
03. A presença de icterícia prolongada por aumento de bilirrubina direta é um achado sugestivo de CMV congênito.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
04. A presença de petéquias e plaquetopenia transitória não justifica iniciar tratamento antiviral no recém-nascido.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
05. Neutropenia é um evento adverso potencialmente grave associado ao uso de ganciclovir.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
06. A droga de escolha para tratamento de CMV grave com convulsões é o aciclovir.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []

-
07. As medidas de higiene no contato com secreções (saliva, urina) não são necessárias para mulheres sabidamente soropositivas para CMV.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
08. A reação em cadeia de polimerase (PCR) para detecção do CMV congênito deve ser realizada preferencialmente até 14 dias de vida.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
09. O citomegalovírus pertence à família dos herpesvírus.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
10. A infecção pelo CMV ocorre somente uma única vez no ser humano.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
11. No Brasil, mulheres em idade fértil possuem baixa soroprevalência (IgG positivo) para CMV.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
12. Na infecção materna primária, ocorre viremia importante, com alto risco de transmissão do CMV ao feto.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
13. Assim como ocorre na toxoplasmose congênita, a taxa de transmissão do CMV para o feto é maior no 1º trimestre.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
14. O CMV congênito causa doença localizada no feto e no recém-nascido, principalmente no sistema nervoso central.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
15. A surdez causada pelo CMV congênito desenvolve-se ou progride após o período neonatal.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
-



PRONAP-SBP
CICLO XXV - NÚMERO 4

TEMA 3

COVID-19 em crianças e adolescentes

Texto Base:

Maria Cleonice Aguiar Justino¹

Marco Aurélio Palazzi Sáfadi²

¹ Médica Pediatra, Pesquisadora em Saúde Pública.
Coordenadora do Núcleo de Pesquisa Clínica, Seção de Virologia.
Instituto Evandro Chagas/SVS/MS.

² Professor de pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.
Membro do Departamento Científico de Infectologia da Sociedade Brasileira de Pediatria.

Questionário Pré-teste

Responda com o que sabe.

Não se preocupe em acertar tudo antes de estudar o texto.

Também não se preocupe com o tempo que levará para respondê-lo. Não é uma prova com duração definida.

O mais importante é identificar onde você tem maior dificuldade. Isto o ajudará no estudo do tema.

Assinale, nas afirmativas abaixo, se as mesmas são verdadeiras (V) ou falsas (F):

01. As taxas de mortalidade por COVID-19 em crianças e adolescentes no Brasil são similares àquelas nos EUA e nos países da Europa, sendo mais elevadas na faixa etária de 12-17 anos.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
02. A Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) é uma proteína amplamente utilizada pelo SARS-CoV-2 como receptor de entrada nas células, presente em elevadas concentrações no sistema respiratório, onde o SARS-CoV-2 tem grande capacidade de replicação, produzindo elevada carga viral até mesmo em indivíduos assintomáticos.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
03. Quando as células de um hospedeiro são expostas à infecção, ocorre a produção de interferon, interleucina (IL) IL-1, IL-6 e IL-18 e também ativação de células *natural killer* (NK).
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
04. No Brasil, critério estabelecido pelo MS, para diagnóstico de Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica relacionada à COVID-19 (SIMP), preconiza a ocorrência de febre alta com duração mínima de 24 horas, marcadores inflamatórios persistentemente elevados, podendo ainda apresentar sintomas gastrointestinais, conjuntivite bilateral não purulenta, sinais de inflamação mucocutânea, alterações cardiovasculares e choque com disfunções orgânicas múltiplas.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
05. A Síndrome Inflamatória Multissistêmica Respiratória Pediátrica (SIMP) pode apresentar características similares à doença de Kawasaki, inclusive quanto à faixa etária, sendo mais frequente em crianças menores de 5 anos.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
06. A SIMP representa distúrbio hiperinflamatório pós-infeccioso, associado ao SARS-CoV-2, que pode ocorrer cerca de 2 a 3 dias após a infecção.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []

-
07. Métodos de investigação sorológica, para detecção de anticorpos, além de não desempenharem papel na triagem ou no diagnóstico de pacientes na fase aguda da doença, possuem baixo valor preditivo positivo para diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
08. Em crianças hospitalizadas, além de hemograma e exames de análise bioquímica, devem ser solicitados, à admissão, os exames de culturas e sorologias voltadas ao contexto epidemiológico local.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
09. Ecocardiograma deve ser reservado aos casos hospitalizados com elevação de creatina-quinase (CK), fração MB da creatina-quinase (CK-MB) e troponina cardíaca.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
10. Biomarcadores de infecção no sangue, como proteína C reativa (PCR) e procalcitonina (PCT), são elevados em pacientes com COVID-19 grave e, portanto, não podem ser usados com segurança para indicar coinfeção bacteriana.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
11. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), denomina-se COVID longa a presença de um ou mais sintomas físicos novos e/ou persistentes, que podem flutuar e recidivar, pelo menos 12 semanas após a infecção inicial, com prejuízo de atividades habituais.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
12. Há evidências de maior risco de COVID-19 no primeiro trimestre em mulheres grávidas, com risco elevado de anomalia congênita, pré-eclâmpsia e aborto espontâneo.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
13. Remdesivir também deve ser usado em crianças com mais de 40 Kg, com risco aumentado para o desenvolvimento de COVID-19 grave, mesmo que ainda não esteja em uso de oxigenioterapia.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
14. Miocardite e pericardite, associadas às vacinas que utilizam plataforma de RNA mensageiro, estão associados a eventos adversos raros, com sintomas de dor precordial, febre, elevação de troponina cardíaca e alterações eletrocardiográficas. Na maioria dos casos, há remissão espontânea dos sintomas e normalização dos exames laboratoriais em poucos dias, sem sequelas associadas.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
15. Recomenda-se que crianças e adolescentes com quadro de infecção suspeita ou confirmada por SARS-Cov-2 realizem consulta médica ambulatorial após 4 semanas do quadro, além de reavaliação após 3 meses – para verificação de doenças emergentes.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
-

COVID-19 em crianças e adolescentes

INTRODUÇÃO

Com o surto da COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, o mundo inteiro foi impactado por uma pandemia. A dinâmica, a propagação viral desta doença e suas repercussões na população – em curto, médio e longo prazos – ainda estão sendo investigadas em sua completude, especialmente na faixa etária pediátrica, à luz do conhecimento vigente.

EPIDEMIOLOGIA

Globalmente, até fevereiro de 2023, mais de 757 milhões de casos de COVID-19 foram confirmados e mais de 6,8 milhões de mortes foram registradas em todas as faixas etárias¹. No Brasil, foram 36.989.373 casos e 698.056 óbitos. Apesar dos recordes de casos confirmados da doença e de óbitos no país, em março e abril de 2021, em dezembro do mesmo ano, observou-se declínio importante de casos e óbitos, certamente devido à vacinação contra COVID-19 – sobretudo em grupos de maior risco.²

Desde o início da pandemia, cinco variantes de preocupação do SARS-CoV-2 foram identificadas: Alpha (B.1.1.7), primeira variante de preocupação, descrita no Reino Unido, no final de dezembro de 2020; Beta (B.1.351), relatada pela primeira vez na África do Sul, em dezembro de 2020; Gama (P.1), relatada pela primeira vez no Brasil, no início de janeiro de 2021; Delta (B.1.617.2), relatada pela primeira vez na Índia, em dezembro de 2020; Ômicron (B.1.1.529), relatada pela primeira vez na África do Sul, em novembro de 2021.³

As variantes de preocupação estão associadas à maior transmissibilidade ou virulência; à redução na neutralização por anticorpos obtidos, por meio de infecção natural ou vacinação; e à capacidade de evitar a detecção ou a diminuição na terapêutica ou na eficácia da vacinação, podendo ocasionar grande impacto em termos de saúde pública.^{3,4}

Embora a prevalência da COVID-19 em crianças e adolescentes seja notadamente menor do que em adultos e idosos, mesmo considerando que as crianças sejam testadas com menos frequência, a população pediátrica corresponde a aproximadamente 8,5% dos casos mundiais.¹ A faixa etária pediátrica mais acometida sofre variação entre os países. Nos EUA, no período de março a dezembro de 2020, 1,2 milhão crianças testaram positivo para SARS-CoV-2 e a maior distribuição dos casos se deu na faixa etária escolar de 14 a 17 anos⁵. No Brasil, até 2022, os menores de quatro anos de idade representaram a faixa etária mais acometida – inclusive pelas formas graves da doença.²

Em 2022, padrões opostos na mortalidade por COVID-19 foram observados, no Brasil, entre as crianças quando comparadas aos adultos incluídos na campanha nacional de vacinação. As taxas de mortalidade entre crianças revelaram-se iguais ou piores do que em fases iniciais da epidemia, contrapondo-se ao registro de queda consistente e forte entre adultos, reforçando, assim, a efetividade da vacina contra COVID-19. Até dezembro de 2022, foram confirmados, no Brasil, 1.687 óbitos, em crianças menores de 5 anos de idade, e cerca de 32.308 mil internações nessa faixa etária.^{2,6,7}

Crianças de 5 a 11 anos começaram a ser vacinadas contra a COVID-19 em janeiro de 2022, durante a explosiva disseminação da variante Ômicron e no mesmo período em que os maiores de 11 anos já deveriam ter recebido duas doses. Por conseguinte, as taxas de mortalidade pela doença entre crianças e adolescentes variaram de acordo com o avanço da campanha de vacinação.^{2,6} As taxas de mortalidade por COVID-19 em crianças e adolescentes no Brasil (da ordem de 3.430/58 milhões) são aproximadamente 5 a 15 vezes maiores do que aquelas observadas em países como os Estados Unidos (1.562/79 milhões) e o Reino Unido (119/14 milhões).⁸

A avaliação da mortalidade por COVID-19 em crianças e adolescentes hospitalizados no Brasil sugere que, assim como em adultos, comorbidades como diabetes e obesidade representam importante fator de risco para o óbito em crianças e adolescentes – sobretudo em contexto de precária condição socioeconômica e de inadequado suporte médico-hospitalar.^{8,9} Os principais aglomerados de risco para mortalidade de crianças e adolescentes foram identificados em municípios das regiões Norte e Nordeste – regiões com municípios com maior desigualdade e vulnerabilidade social e com piores indicadores socioeconômicos.⁹

O meio mais rápido e efetivo para reduzir o impacto de tais condições de desigualdade em populações mais vulneráveis do país é o alcance da imunização em massa contra COVID-19 na população pediátrica.

ETIOPATOGENIA

O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado, com um genoma de RNA de fita simples, não segmentado, de sentido positivo e que ainda não havia sido relacionado às

infecções em humanos até o ano de 2019. Sua transmissão pode ocorrer por aerossóis, por contato direto ou indireto com pessoas infectadas e, também, pelo manuseio de amostras de laboratório contaminadas.¹⁰

Este vírus possui quatro proteínas estruturais em sua superfície: a proteína do envelope (E), a proteína da membrana (M), a proteína *spike* (S) e a proteína do nucleocapsídeo (N). Estas proteínas são importantes para regular a sua estrutura e a sua função, bem como desempenham um papel de destaque na patogênese e no desenvolvimento das complicações da doença.^{10,11} A invasão das células do hospedeiro pelo vírus acontece com a interação dos receptores epiteliais com as proteínas presentes na superfície do envelope viral. A Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) é uma proteína presente em vários órgãos do corpo humano, sendo amplamente utilizada pelo SARS-CoV-2 como receptor de entrada nas células.^{11,12}

A proteína S (*spike*) do vírus, além de ser crucial para a entrada na célula, apresenta afinidade 10 a 20 vezes maior pela molécula de ECA2 quando comparada a outras proteínas S de outros coronavírus – fato que pode explicar sua maior capacidade de transmissão^{11,12}. A ECA2 está presente em elevadas concentrações no sistema respiratório, sendo que o SARS-CoV-2 tem capacidade de replicação cerca de mil vezes maior no trato respiratório superior do que os demais coronavírus, produzindo elevada carga viral até mesmo em indivíduos assintomáticos.^{11,12}

O SARS-CoV-2 infecta principalmente pneumócitos, enterócitos, macrófagos e outras células que expressam os receptores ECA2 – como os cardiomiócitos, as células renais e as células do endotélio cardiovascular¹⁴. Quando as células de um hospedeiro são expostas à infecção, ocorrem a ativação intracelular dos receptores e o reconhecimento destas moléculas pelo organismo, desencadeando respostas citolíticas pela produção de interferon (IFN) I e III, de citocinas inflamatórias, como TNF-alpha e interleucina (IL) IL-1, IL-6 e IL-18, e também ativação de células *natural killer* (NK).¹³

A resposta adaptativa é muito importante, pela atividade citotóxica exercida pelas células T CD8⁺ e T CD4⁺, as quais destroem as células infectadas e apresentam atividade auxiliadora para os linfócitos B, induzindo a produção de anticorpos específicos para o vírus, bloqueando sua entrada nas células do hospedeiro e promovendo a resolução da infecção^{13,15}.

Entretanto, em pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2, foi descrita diminuição da produção de IFN-I, o que poderia contribuir para maior carga viral, hiperativação e exaustão das células T, uma vez que a resposta adaptativa ao vírus está prejudicada. Estes pacientes também apresentam elevação das concentrações plasmáticas de IL-1, IL-6, Fator de Necrose Tumoral (TNF)-alpha e outras citocinas. Por outro lado, apresentam diminuição do número de linfócitos T CD4⁺, T CD8⁺ e células NK.^{13,15}

É indiscutível que a resposta imunológica antiviral é importante para eliminar o patógeno, porém, quando exacerbada e persistente, pode causar uma resposta

imunológica descontrolada – denominada “tempestade de citocinas” –, também descrita em pacientes com COVID-19 crítica.^{15,17}

Em relação à resposta humoral, a produção de anticorpos específicos para o SARS-CoV-2 geralmente começa a ser detectada após três a cinco dias do início dos sintomas da doença, com pico entre o 10º e 15º dias. Apesar de esta resposta ser independente da idade, do sexo ou da existência de comorbidades, os níveis séricos de imunoglobulina G (IgG) mais elevados podem estar relacionados à maior gravidade da doença.^{18,19}

DIAGNÓSTICO

ASPECTOS CLÍNICOS NA INFÂNCIA

O quadro clínico da infecção pelo SARS-CoV-2 possui apresentação variada e período de incubação de dois a sete dias, em média. Os indivíduos infectados podem ser assintomáticos, levemente sintomáticos ou apresentar doença respiratória aguda em diferentes níveis de gravidade^{1,20}.

Desde o início da pandemia, na China, pesquisas mostraram que a população pediátrica apresentava manifestações clínicas semelhantes às dos adultos, porém com menor intensidade e menor risco de óbito²⁰. Os fatores que determinam esta diferença não estão bem definidos, porém englobam, em parte, as diferenças no sistema imunológico, a imunidade de reação cruzada aos coronavírus do resfriado comum, as diferenças na expressão do receptor ECA2 e o melhor estado geral de saúde entre as crianças em comparação aos idosos.²² No entanto, quadros graves da doença têm sido relacionados a fatores de risco, como idade menor de 1 ano e presença de comorbidades.^{21,23}

As manifestações clínicas mais frequentes para as crianças são os sintomas respiratórios (tosse e febre, em 50%), seguidos pelos sintomas digestivos (diarreia, vômito e náusea, em 10%). Outras manifestações que também ficaram evidentes ao longo da pandemia foram: sintomas neurológicos, cutâneos, cardiológicos e alterações vasculares.^{21,23}

Os valores normais da frequência respiratória também variam com a idade, em crianças, portanto, a hipóxia deve ser o critério primário para definir doença crítica – especialmente em crianças mais novas. As características clínicas dos casos pediátricos graves são semelhantes a outras síndromes inflamatórias bem descritas em crianças, incluindo a doença de Kawasaki, a síndrome do choque tóxico, a linfo-histiocitose hemato-fagocítica (LHH) e/ou a síndrome de ativação macrófaga (SAM).²⁴

Associada aos acometimentos respiratórios, a COVID-19 pode desencadear uma cascata de liberação de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas produzidas pelo

sistema imune, ocasionando danos em diversos órgãos, incluindo o sistema cardiovascular, destacando-se a disfunção cardiovascular acentuada – representada por taquicardia, hipotensão, hipoperfusão.^{23,26} Adicionalmente, a invasão viral em cardiomiócitos resulta em dano celular e lesão isquêmica na presença de hipóxia grave resultante de lesão pulmonar aguda.²⁵

Manifestações oculares também foram relatadas em todas as faixas etárias pediátricas. Episclerite, conjuntivite, neurite óptica, paralisia do nervo craniano, oclusão da veia retiniana, vasculite retiniana, alterações retinianas, miosite e celulite orbital já foram descritas em pacientes com COVID-19 pediátrica, especialmente nos casos de Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIMP).²⁷ A evolução clínica dos achados oftalmológicos demonstrou-se favorável e as crianças recuperaram a capacidade visual com déficits mínimos ou inexistentes na maioria dos casos.

Embora pouco frequentes, uma variedade de manifestações neurológicas foi associada à infecção infantil por SARS-CoV-2, podendo estar presentes durante a fase aguda da COVID-19 ou semanas após sua recuperação. Casos de Síndrome de Guillain Barré, Acidente Vascular Cerebral (AVC) e encefalite têm sido relatados.²⁸ Os sintomas neurológicos mais comuns na população pediátrica são cefaleia, convulsões, encefalopatia e fraqueza muscular – os quais podem estar presentes tanto durante a doença quanto manifestar-se semanas após a recuperação²⁹. O surgimento de sequelas neurológicas ou alterações do neurodesenvolvimento depende da extensão e da gravidade da doença.

EXAMES LABORATORIAIS

Todos os pacientes com suspeita de infecção por SARS-CoV-2 devem ser submetidos a investigação microbiológica de acordo com tempo decorrido entre o início dos sintomas e o momento da coleta. Deve ser conduzida análise por biologia molecular, com detecção de ácido nucleico viral pelo método RT-PCR, realizado preferencialmente nas secreções respiratórias (*swabs* nasais ou orofaríngeos, escarro, secreção traqueal e lavado broncoalveolar), obtido de 3-7 dias após início dos sintomas, sendo o padrão-ouro para a identificação viral em pacientes com doença em fase aguda ou em indivíduos suspeitos da doença.

Outro método para diagnóstico é a pesquisa de antígeno viral em *swab* nasal, a qual pode ser realizada entre 2 e 7 dias após o início de sintomas, tendo, como vantagens: o baixo custo, o fácil acesso e os resultados mais rápidos. Além do SARS-CoV-2, deve-se sempre considerar também a pesquisa de painel viral para detecção de outros agentes infecciosos (Vírus Sincicial Respiratório (VSR), Influenza A e B).

Métodos de investigação sorológica, para detecção de anticorpos, além de não desempenharem papel na triagem ou no diagnóstico de pacientes na fase aguda

da doença, possuem baixo valor preditivo positivos, ocorrendo somente 10-20 dias após o início dos sintomas. Ao optar por testes imunológicos, os métodos de ensaio imunoenzimático (ELISA) ou imunocromatografia devem ser requeridos.

Em crianças e adolescentes hospitalizados, exames laboratoriais para avaliação do envolvimento de outros órgãos e sistemas, além do respiratório, devem ser considerados³¹.

De forma geral, à admissão hospitalar, de todos os casos, devem ser solicitados: culturas de sangue, urina e fezes; sorologias (Epstein-Baavírus, Citomegalovírus, Toxoplasmose, Hepatites virais, Parvovírus B19, Herpesvírus humano 6, Cocksackievírus, HIV 1 e 2, HTLV 1 e 2); troponina, creatinoquinase fosfato (CPK), creatinoquinase fração MB (CPK-MB), peptídeo atrial fração B (BNP), coagulograma, dímero-D, fibrinogênio, ferritina, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), ureia, creatinina, hemograma, ionograma, desidrogenase láctica (DHL), ácido úrico, albumina, gasometria venosa e/ou arterial, amilase, lipase, triglicerídeos, colesterol total e frações, gama glutamil transferase (GGT), fosfatase alcalina (FA), bilirrubinas totais e frações e dosagem de proteína C reativa³¹.

As alterações laboratoriais mais frequentes em pacientes com COVID-19 incluem alteração da contagem leucocitária (leucocitose ou leucopenia), com linfopenia; elevação dos níveis de proteína C reativa, ALT, AST e DHL.

Para pacientes gravemente doentes, à medida que o quadro clínico avança, os valores dos biomarcadores inflamatórios aumentam gradativamente, bem como os valores de dímero-D, creatina-quinase (CK), fração MB da creatina-quinase (CK-MB) e troponina cardíaca.³⁰⁻³²

A investigação de outras doenças deve sempre ser considerada, para diagnóstico diferencial, como, por exemplo: tuberculose, doença de Chagas e malária – a depender do contexto epidemiológico em que o paciente se encontra inserido. A cada 48-72 horas, deve-se repetir a avaliação de múltiplos órgãos e sistemas – a fim de monitorar os desfechos. À medida que ocorrer maior estabilidade clínica, avaliações laboratoriais semanais podem ser consideradas.

EXAMES DE IMAGEM

O ecocardiograma deve ser realizado no diagnóstico e durante o acompanhamento, devendo ser repetido a cada 5-10 dias – a depender da ocorrência de choque associado.

Devem ser realizados controle de radiografias, tomografias computadorizadas, ressonância magnética e outros exames invasivos, quando necessário. Em pacientes pediátricos, as anormalidades radiográficas são comuns e, na maioria das vezes, não devem ser usadas como o único critério para definir a categoria da COVID-19.³¹

SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA ASSOCIADA À COVID-19 NA INFÂNCIA (SIMP)

A Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica relacionada à COVID-19 (SIMP) é uma síndrome rara, potencialmente grave, com possibilidade de internação em unidade de terapia intensiva, o que contraria a afirmação de que a infecção pelo SARS-CoV-2 em crianças é sempre benigna e com desfecho favorável.^{26, 31-33}

Há definição de critérios para o diagnóstico de SIMP estabelecidos tanto pela OMS (Organização Mundial de Saúde)³², quanto pelos CDC (Centers for Disease Control and Prevention)²⁶ e pelo Royal College of Paediatric and Child Health (RCPCH)³³, com sutis diferenças principalmente quanto à duração e ao nível de temperatura.

No Brasil, o critério estabelecido pelo MS (à semelhança daquele estabelecido pela OMS) preconiza a ocorrência de febre alta (temperatura axilar maior ou igual a 38,5°C), com duração mínima de 3 dias; marcadores inflamatórios persistentemente elevados; podendo ainda apresentar sintomas gastrointestinais, conjuntivite bilateral não purulenta, sinais de inflamação mucocutânea, alterações cardiovasculares e choque com disfunções orgânicas múltiplas (Quadro 1).

Quadro 1. Definição de caso para Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica temporalmente associada à COVID-19.

Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica associada à COVID-19

Caso que foi hospitalizado ou óbito com:

Presença de febre elevada (considerar o mínimo de 38°C) e persistente (≥ 3 dias) em crianças e adolescentes de 0 a 19 anos.

Obrigatório pelo menos dois dos seguintes sinais e sintomas:

Conjuntivite não purulenta ou erupção cutânea bilateral ou sinais de inflamação mucocutânea (oral, mãos e pés).

Hipotensão arterial ou choque.

Manifestação de disfunção miocárdica, valvulite ou anormalidades coronárias (incluindo achados do ecocardiograma ou elevação de Troponina/NT-proBNP).

Evidência de coagulopatia (por TP, TTPa, D-dímero elevados).

Manifestações gastrointestinais agudas (diarreia, vômito ou dor abdominal).

continua...

... continuação

Obrigatório	Marcadores de inflamações elevados:
Obrigatório	Afastadas quaisquer outras causas de origem infecciosa óbvia de inflamação, incluindo sepse bacteriana, síndrome de choque estafilocócica ou estreptocócica.
Obrigatório	Evidência de COVID-19 (biologia molecular, teste antigênico ou sorológico positivos) ou história de contato com caso de COVID-19.
Comentários adicionais: podem ser incluídos crianças e adolescentes que preencherem critérios totais ou parciais para a síndrome de Kawasaki ou choque tóxico, com histórico de COVID-19.	

Fonte: Adaptado pelo Ministério da Saúde, com base na definição de caso da OPAS/OMS (WHO/2019-nCoVIMIS_Children_CRF/2020.2), validada pela Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Cardiologia e Instituto Evandro Chagas.

NT-proBNP - N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; TP – Tempo de protrombina; TTPa – Tempo de tromboplastina parcial ativada; VHS – Velocidade de hemossedimentação; PCR – Proteína C reativa.

Dados da literatura internacional mostram maior prevalência da SIMP em crianças na faixa etária de 5 a 13 anos, com mediana de idade de 9 anos (CDC, 2022), enquanto, no Brasil, as maiores prevalência e mortalidade por esta entidade clínica ocorrem na faixa de 0 a 4 anos de idade.^{7,23}

A SIMP representa distúrbio hiperinflamatório pós-infeccioso, associado ao SARS-CoV-2, que pode ocorrer cerca de 2 a 3 semanas após a infecção. Esse distúrbio também pode apresentar características que se sobrepõem à doença de Kawasaki (DK), síndrome de ativação de macrófagos (SAM) e síndrome do choque tóxico (TSS). Os pacientes com SIMP apresentam características que se enquadram em um amplo espectro clínico.^{30,32,33}

As crianças mais novas podem apresentar características da doença de Kawasaki, ao passo que as crianças mais velhas são frequentemente admitidas na unidade de terapia intensiva com choque cardiogênico.^{30,32,33} As crianças com SIMP apresentam perfil laboratorial mais inflamatório e fenótipo clínico mais grave. A identificação precoce de crianças com probabilidade de evoluir para doença grave pode ser alcançada usando elementos de dados prontamente disponíveis desde o dia da admissão.^{30, 32-35}

Um estudo comparou pacientes SIMP com pacientes de controle apresentando doenças febris de outras condições ambulatoriais comuns. Os pacientes com SIMP relataram temperaturas mais elevadas (40°C vs 38,9°C), maior frequência de dor

abdominal (OR: 12,5), conjuntivite (OR: 31,3), irritação da mucosa oral (OR: 11,8), alterações cutâneas (OR: 99,9) e erupção cutânea generalizada (OR: 7,4).³⁶

Nos EUA, as variáveis associadas ao maior risco de SIMP versus COVID-19 aguda incluíram: sexo masculino (OR=1,59; IC95%: 1,33-1,90); raça negra/afro-americana (OR=1,44; IC95%: 1,17-1,77); idade abaixo de 12 anos (OR=1,81; IC95%: 1,51-2,18); obesidade (OR=1,76; IC95%: 1,40-2,22); ausência de comorbidades preexistentes associadas (OR=0,72; IC95%: 0,65-0,80). Em comparação naqueles que tiveram COVID-19 agudo, observaram-se taxas mais altas de ventilação invasiva (117 de 707 [16,5%] vs 514 de 8.241 [6,2%]; $P < 0,001$), necessidade de terapia vasoativa e suporte inotrópico (191 de 707 [27,0%] vs 426 de 8.241 [5,2%]; $P < 0,001$).³⁷⁻³⁹

Ainda nos EUA, estudo retrospectivo nacional documentou declínio substancial na incidência de SIMP em crianças em 3 ondas pandêmicas sucessivas – caracterizadas por diferentes variantes do SARS-CoV-2 –, sendo observada incidência de 3,4/1.000 para 1,1/1.000 e, finalmente, para 0,25/1.000 ($P < 0,0001$), respectivamente, enquanto os achados clínicos e a gravidade não variaram significativamente.⁴⁰

Em abril de 2020, o Ministério da Saúde do Brasil implementou o monitoramento nacional do SIMP, pela notificação de preenchimento de formulário *on-line* (disponível em <https://is.gd/simpcovid>). Até a 51ª Semana Epidemiológica (S.E.) de 2022 (18 a 24 de dezembro de 2022), foram notificados/confirmados 1.970 casos de SIM-P, com 135 óbitos por esta causa em crianças e adolescentes do país.^{2,30}

A análise das características demográficas dos casos de SIMP, em crianças e adolescentes no Brasil, revelou letalidade mais elevada no sexo feminino (8,17%), na faixa etária de 15 a 19 anos (37,5%) e na região Norte (15,84%).^{7-9,41,42}

Pesquisas recentes sugerem que o SARS-CoV-2 contém pelo menos um superantígeno (ou semelhante a superantígeno) e que a resposta superantigênica do hospedeiro foi observada em pacientes com SIMP. Mutações nos principais epítomos do SARS-CoV-2 também podem desempenhar papel central no desencadeamento da hiperinflamação e da tempestade de citocinas que caracterizam a SIMP.^{37-39,43}

Felizmente, apesar da gravidade manifestada por esta síndrome, a maioria dos pacientes se recupera, com resolução da inflamação sistêmica e das anormalidades cardíacas.³⁷⁻³⁹

De maneira geral, o tratamento da fase aguda da COVID-19 baseia-se em uso de medicações sintomáticas e medidas de suporte (adequada nutrição e hidratação). A maioria dos casos de COVID-19 na faixa etária pediátrica se apresenta com sintomas leves e resolução ambulatorial; entretanto, a exemplo dos adultos, pacientes pediátricos que apresentem comorbidades pré-existentes associadas (portadores

de asma grave, obesidade e/ou diabetes), devem ser mantidos sob vigilância multidisciplinar, com reavaliações periódicas, controle laboratorial e radiológico, se aplicável.⁴³

Pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19 moderada (pneumonia) devem ser isolados para conter a transmissão do vírus. A decisão sobre o local deve ser tomada caso a caso e dependerá da apresentação clínica, da necessidade de cuidados de suporte, dos fatores de risco potenciais para doença grave e das condições domésticas, incluindo a presença de pessoas vulneráveis no domicílio. Naqueles pacientes com alto risco de deterioração, é preferível o isolamento no hospital.⁴³

Considera-se COVID-19 de intensidade moderada quando a criança ou o adolescente apresenta sinais clínicos de pneumonia (febre, tosse, dispneia, respiração rápida), $SpO_2 \geq 90\%$ em ar ambiente, mas sem sinais de pneumonia grave.⁴³

Recomenda-se monitoramento rigoroso de pacientes com COVID-19 moderado quanto a sinais ou sintomas de progressão da doença. Devem estar disponíveis mecanismos para acompanhamento próximo em caso de necessidade de escalonamento de cuidados médicos.⁴³ Crianças com sinais de gravidade e instabilidade hemodinâmica (dificuldade respiratória grave, cianose central, choque, coma ou convulsões) devem receber tratamento para melhor ventilação das vias aéreas e oxigenoterapia para atingir $SpO_2 \geq 94\%$. Assim que o paciente estiver estável, o alvo deverá ser $> 90\%$ SpO_2 . O uso de prongas nasais ou cânulas nasais tem sido preferido em crianças pequenas, pois podem ser melhor tolerados.⁴³

Em novembro de 2021, a ANVISA aprovou o uso do medicamento antiviral Remdesevir, cujo mecanismo de ação atua inibindo a replicação do SARS-CoV-2 no organismo, reduzindo, portanto, o processo infeccioso. A administração se dá de forma injetável – em crianças hospitalizadas com pneumonia, idade acima de 28 dias, pesando mais de 3 kg e em uso de oxigênio. Adicionalmente, o Remdesevir também deve ser usado em crianças com mais de 40 Kg, com risco aumentado para o desenvolvimento de COVID-19 grave, mesmo que ainda não estejam em uso de oxigenioterapia.⁴²

Em casos de SIMP, preconiza-se suporte intensivo, uso de imunoglobulina humana endovenosa (IGIV) na dose de 1-2 mg/kg, associado a corticosteroide endovenoso (metilprednisolona 2mg/kg/dia), com redução gradual em 2 a 6 semanas a depender da gravidade.

O uso de medicamentos antiplaquetários deve ser discutido com a equipe de hematologia para decisão criteriosa, minimizando riscos de sangramentos. O ácido acetilsalicílico (AAS) em dose anti-inflamatória (50mg/kg/dia por 8 dias, posteriormente, 3-5mg/kg/dia durante 6-8 semanas) pode ser considerado em casos mais graves.⁴³

O uso de imunomoduladores fica reservado a casos refratários ao tratamento com IGIV e corticosteroide endovenoso. Outros tratamentos – como oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) – dependerão do tipo e da gravidade dos achados clínicos.^{30,43}

A antibioticoterapia somente está indicada na presença de forte suspeita de coinfeção bacteriana nos casos moderados e graves de COVID-19, devendo ser baseada em diagnóstico clínico, epidemiologia local, dados de suscetibilidade e diretrizes nacionais de tratamento antibiótico.^{43,46}

Biomarcadores de infecção no sangue, como proteína C reativa (PCR) e procalcitonina (PCT), são elevados em pacientes com COVID-19 grave e, portanto, não podem ser usados com segurança para indicar coinfeção bacteriana.^{43,46,47}

COVID-19 LONGA

Além da SIMP, outra seqüela da COVID-19 pediátrica fora observada em crianças: a COVID longa, também denominada de sequelas pós-agudas de COVID-19, síndrome crônica de COVID ou síndrome pós-COVID.⁴⁸

A COVID longa tem sido amplamente estudada em adultos, principalmente naqueles hospitalizados, sendo muito comum nessa população e ocasionando problemas significativos a longo prazo, com grande impacto social, de saúde e econômico.⁴⁹⁻⁵⁵ Ao contrário dos adultos, a COVID longa segue pouco estudada em crianças, possivelmente devido a menor incidência e a menor gravidade da COVID-19 em comparação aos adultos.⁴⁹⁻⁵⁵

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido incluiu, na sua definição de COVID-19 longa, duas condições: a COVID-19 sintomática contínua e a síndrome pós COVID-19. A primeira quando os sintomas foram documentados entre 4 e 12 semanas após o início da COVID-19 e a segunda, quando os sintomas ainda estavam presentes mais de 12 semanas após a infecção.⁵⁶

Os CDC dos EUA⁵⁷ consideram COVID longa a presença de manifestações clínicas ocorrendo 4 ou mais semanas após a infecção. Recentemente, a OMS⁵⁸ estabeleceu que a condição pós-COVID-19 ocorre em crianças e adolescente com história de infecção provável ou confirmada por SARS-CoV-2 que evoluem com um ou mais sintomas físicos novos e/ou persistentes, que podem flutuar e recidivar, pelo menos 12 semanas após a infecção inicial, com prejuízo de suas atividades diárias.

Deve-se suspeitar de COVID longa em crianças e adolescentes na presença de sintomas como cefaleia e fadiga persistentes, distúrbios do sono, dificuldade de concentração, dor abdominal, mialgia ou artralgia, diarreia, palpitações cardíacas e lesões na pele.⁵⁹⁻⁶¹

O Consenso Italiano do Manejo de COVID longa em crianças recomenda que uma consulta com pediatra seja realizada após 4 semanas em todas as crianças e adolescentes com suspeita ou diagnóstico comprovado de infecção por SARS-CoV-2, para verificar a presença de sintomas de doença previamente desconhecida. Além disso, recomenda *check-up* adicional com pediatra 3 meses após o diagnóstico de infecção, para confirmar a normalidade ou para resolver problemas emergentes. Aquelas crianças e adolescentes que apresentarem sintomas de algum problema orgânico devem passar por avaliação clínica criteriosa, avaliação laboratorial e/ou radiológica, se necessário.⁶²⁻⁶⁵

Durante esse período inicial de avaliação, os pediatras devem ter por objetivo determinar o nível de interferência dos sintomas nas atividades diárias das crianças e dos adolescentes, reforçando e auxiliando no retorno a hábitos de vida saudáveis (sono, dieta, atividade leve, conforme tolerado, sem exacerbação dos sintomas) e descartando outras causas de sintomas contínuos.⁶²⁻⁶⁵

Os exames iniciais – a serem considerados durante esse período – incluem hemograma completo, proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS), ferritina, hormônio estimulante da tireoide (TSH) com ou sem tiroxina livre (T4), nível de vitamina D e painel de anticorpos EBV.⁶²⁻⁶⁵

O prognóstico destes casos é geralmente bom, pois os sintomas desaparecem espontaneamente na maioria dos indivíduos. As poucas crianças com problemas médicos significativos devem ser identificadas precocemente, após a fase aguda da infecção, e tratadas adequadamente para garantir a resolução completa.

Apoio psicológico relevante, para todas as crianças durante a pandemia de COVID-19, deve ser organizado pelas autoridades de saúde e pelo governo, que devem tratar o assunto como questão de saúde pública.⁶²⁻⁶⁶

COVID-19 – ASPECTOS NO NEONATO

As evidências sobre associações entre a vacinação contra COVID-19 ou infecção por SARS-CoV-2 e o risco de anomalias congênitas são limitadas.⁶⁷⁻⁷¹

Estudos registraram elevada suscetibilidade à infecção por COVID-19 em mulheres grávidas, especialmente no terceiro trimestre de gravidez. Os sintomas mais comuns, em gestantes infectadas com COVID-19, foram febre, tosse, dispneia, fadiga, dor de garganta e diarreia. A infecção viral pode levar a trabalho de parto prematuro e cesariana – sem qualquer infecção intrauterina ou asfixia neonatal grave.⁶⁷⁻⁷¹ Poucos casos de infecção em recém-nascidos têm sido relatados na literatura científica, a despeito do elevado risco de transmissão vertical.

As melhores estratégias médicas propostas para o controle da infecção por COVID-19 em gestantes foram: triagem bimestral; acompanhamento da saúde da mãe e do feto; evitar uso de antibióticos potentes de amplo espectro ou de corticosteroides, fornecendo a sala de parto para cesariana de emergência, se possível; e redução do contato direto entre a mãe infectada e o recém-nascido após o parto, sem amamentação direta, sendo preferível a ordenha do leite materno ou o uso de leite humano pasteurizado enquanto a mãe apresenta infecção aguda.⁶⁷⁻⁷¹

Não há evidências quanto à presença do SARS-CoV-2 na placenta, no leite materno, no cordão umbilical e no líquido amniótico de pacientes grávidas.⁶⁷⁻⁷¹

De acordo com estudos de metanálise, mulheres grávidas com COVID-19, com ou sem pneumonia, correm maior risco de pré-eclâmpsia, parto prematuro, aborto espontâneo e cesariana. Além disso, o risco de baixo peso ao nascer e sofrimento fetal intrauterino parece ser maior em recém-nascidos de mães infectadas.⁶⁷⁻⁷¹

Há evidências de maior risco de COVID-19 no terceiro trimestre, em mulheres grávidas, quando comparado ao primeiro e ao segundo trimestres. A presença de índice de massa corpórea mais elevado, no terceiro trimestre, pode contribuir para maior gravidade da doença – o que pode desencadear uma cascata de efeitos colaterais, como coagulação intravascular, pneumonia e hipoxemia, afetando a placenta e levando à internação em UTI, ao sofrimento fetal, ao parto prematuro e a maiores taxas de cesariana.⁶⁷⁻⁷²

A vacinação contra o vírus SARS-CoV-2 deve ser recomendada para gestantes e mulheres que amamentam, considerando-se inclusive que a transferência de anticorpos (IgG) maternos para o feto representa benefício adicional da vacinação.⁶⁷⁻⁷²

VACINAÇÃO CONTRA COVID-19 NA FAIXA ETÁRIA PEDIÁTRICA

A vacinação contra COVID-19 em crianças e adolescentes no Brasil iniciou pela faixa etária acima de 12 anos, no segundo semestre de 2021. No Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19 (PNO), foram aprovadas, para esta população, a vacina da Pfizer/Wyeth (Cominarty) e a vacina Sinovac/Butantan (CoronaVac).⁷³⁻⁷⁵

Vacina Cominarty Pediátrica (Pfizer/Wyeth): Vacina baseada em antígenos de glicoproteína SARS-CoV-2 *spike* (S) codificados em RNA mensageiro formulado em nanopartículas lipídicas (LNPs). Aprovada em duas doses para a população de 5 a 11 anos de idade, com no mínimo 21 dias de intervalo e dose de reforço pelo menos 6 meses após a segunda dose. Na faixa etária de 6 meses a 4 anos, devem ser aplicadas três doses da vacina Pfizer Baby, em duas doses iniciais, administra-

das com três semanas de intervalo, seguidas por uma terceira dose pelo menos oito semanas após a segunda dose.⁷³⁻⁷⁵

Vacina Coronavac Butantan: Vacina adsorvida de vírus inativado. Aprovada em duas doses para crianças a partir de 3 anos de idade, com intervalo mínimo de 4 semanas entre as doses, sendo recomendado reforço, preferencialmente com vacina Pfizer, após 4 meses do esquema primário.⁷³⁻⁷⁵

NOTA: O esquema primário deve ser completado utilizando o mesmo imunizante. As doses de reforço devem ser realizadas preferencialmente com a vacina Pfizer; na indisponibilidade da vacina Pfizer, o reforço poderá ser realizado com a vacina Coronavac.⁷³⁻⁷⁵

A meta de vacinação preconizada no Brasil é de 90% para o esquema primário completo e para os reforços. Devido à redução da resposta imune às vacinas e à circulação de novas variantes, em um cenário onde ainda não atingimos coberturas vacinais ótimas para o público infantil, o reforço ao esquema primário de vacinação se tornou necessário.⁷³⁻⁷⁵

EVENTOS ADVERSOS DAS VACINAS CONTRA COVID-19

Os eventos adversos relacionados à vacinação contra COVID-19, em sua maioria, foram classificados como sendo de gravidade leve e transitória, sendo os mais comuns: dor no local da aplicação, irritabilidade, perda do sono, perda de apetite, cansaço, cefaleia, mialgia, artralgia, calafrios e linfonodomegalia.⁷⁶⁻⁷⁹

Eventos adversos de maior gravidade, embora raros, também foram registrados, sendo investigados especialmente aqueles relacionados à inflamação no sistema cardiovascular, evoluindo com miocardite e pericardite, associados às vacinas que utilizam plataforma de RNA mensageiro, nas quais o segmento do RNA viral pode induzir a produção da proteína antigênica e estimular resposta imune específica no tecido do músculo cardíaco.⁷⁶⁻⁷⁹

Os primeiros casos foram registrados nos EUA e em Israel, desencadeando alertas por parte do CDC e da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), em 2021. Desde então, diversos países instituíram extensa rede de vigilância de casos suspeitos em indivíduos vacinados.⁷⁶⁻⁷⁹

A maioria dos casos de miocardite e pericardite registrados ocorreu em adolescentes e adultos jovens do sexo masculino, geralmente 2 a 3 dias após a segunda dose de vacina de RNAm. Na maioria dos casos, foram relatados sintomas de dor precordial, febre, dores musculares, elevação de troponina cardíaca e alterações eletrocardiográficas. Apesar dos sintomas descritos, a grande maioria dos casos evoluiu com remissão espontânea dos sintomas e normalização dos exames laboratoriais em poucos dias, sem sequelas associadas.⁸⁰⁻⁸⁸

Importante ressaltar que o risco de desenvolvimento de miocardite ou pericardite em indivíduos não vacinados e infectados pelo SARS-CoV-2 apresenta-se 11 vezes mais elevado no primeiro mês pós-doença comparado com aqueles que receberam imunização contra COVID-19.⁷⁶⁻⁷⁹

Os dados de baixa incidência de miocardite/pericardite, como evento adverso após vacinação contra Covid-19, descritos ao redor do mundo – e sua boa evolução –, reforçam a segurança e a eficácia das vacinas em comparação com o risco da Covid-19 e de suas formas graves. Assim sendo, a exemplo de vários outros países, o Programa Nacional de Imunizações e a Sociedade Brasileira de Pediatria enfatizam a recomendação da vacinação para adultos, crianças e adolescentes como estratégia fundamental de prevenção da doença.⁷⁶⁻⁷⁹

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Importante salientar que ainda há condições críticas referentes ao cenário de pandemia mundial. O surgimento das variantes, com suas potencialidades, vem nos desafiar e nos direcionar a estudos cada vez mais minuciosos, para identificar o perfil de virulência do SARS-CoV-2. Há preocupação global quanto à previsibilidade do potencial de transmissão e de resistência às defesas do organismo na presença das novas variantes. Mesmo que a infecção pela variante Ômicron tenha demonstrado ser menos perigosa quando comparada às cepas anteriores, o grande número de infecções pode resultar em muitos danos à saúde.

A causa exata da SIMP ainda não é conhecida, mas parece ser uma resposta imune excessiva relacionada à COVID-19. Nos EUA, mais crianças negras e latinas foram diagnosticadas com SIMP em comparação com crianças de outras raças e grupos étnicos. Mais estudos são necessários para ajudar a determinar por que a síndrome afeta essas crianças com mais frequência do que outras. Os fatores podem incluir, por exemplo, diferenças no acesso a informações e serviços de saúde, bem como a possibilidade de riscos relacionados à genética.

A COVID longa pediátrica é um problema relevante, que envolve uma proporção considerável de crianças e adolescentes, causando impacto direto em suas atividades habituais e dificuldades no retorno ao convívio social – este imprescindível para o seu adequado desenvolvimento.

A capacidade de uma vacina em proteger – contra doenças graves e mortalidade – é o parâmetro de relevância para a avaliação de eficácia, uma vez que as internações hospitalares e de cuidados intensivos representam uma grande carga para os sistemas de saúde.

Ressalte-se que a vacinação completa, com qualquer uma das vacinas aprovadas pela ANVISA, busca oferecer proteção contra doenças graves e mortes causadas por

SARS-CoV-2. A vacinação também é importante para aumentar a proteção daqueles com maior risco de desenvolver a doença na forma grave, reduzindo a necessidade de hospitalização e a disseminação do vírus e, com isso, prevenindo o surgimento de novas cepas de variantes de preocupação.

REFERÊNCIAS

01. World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. Disponível em: <https://covid19.who.int/> Acesso em 31/07/2023.
02. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Boletim Epidemiológico Especial – Nº 146. Doença pelo Novo Coronavírus – Covid-19. Semana Epidemiológica 52: 25/12/2022 a 31/12/2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2022/boletim-epidemiologico-no-146-boletim-coe-coronavirus>. Acesso em: 31/07/2023.
03. Ong SWX, Chiew CJ, Ang LW, Mak TM, Cui L, Toh MPHS, Lim YD, Lee PH, Lee TH, Chia PY, Maurer-Stroh S, Lin RTP, Leo YS, Lee VJ, Lye DC, Young BE. Clinical and Virological Features of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Variants of Concern: A Retrospective Cohort Study Comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), and B.1.617.2 (Delta). Clin Infect Dis. 2022 24;75(1):e1128-e1136.
04. Aleem A, Akbar Samad AB, Vaqar S. Emerging Variants of SARS-CoV-2 and Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). 2023 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570580/> Acesso 31/07/2023.
05. Leidman E, Duca LM, Omura JD, Proia K, Stephens JW, Sauber-Schatz EK. COVID-19 Trends Among Persons Aged 0-24 Years - United States, March 1-December 12, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Jan 22;70(3):88-94.
06. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19 – 2a edição. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/pno-2a-edicao-isbn-equivalente-14.pdf>. Acesso em 31/07/2023.
07. Orellana JDY, Marrero L, Horta BL. Mortalidade por COVID-19 no Brasil em distintos grupos etários: diferenciais entre taxas extremas de 2021 e 2022 [COVID-19 mortality in Brazil in different age groups: differentials between extreme rates in 2021 and 2022]. Cad Saude Publica. 2022;38(7):e00041922.

08. Santos VS, Siqueira TS, Atienzar AIC, Santos MARDR, Vieira SCF, Lopes ASA, Silva JRS, Martins-Filho PR, Cuevas LE, Gurgel RQ. Spatial clusters, social determinants of health and risk of COVID-19 mortality in Brazilian children and adolescents: A nationwide population-based ecological study. *Lancet Reg Health Am.* 2022;13:100311.
09. Rocha R, Atun R, Massuda A, Rache B, Spinola P, Nunes L, Lago M, Castro MC. Effect of socioeconomic inequalities and vulnerabilities on health-system preparedness and response to COVID-19 in Brazil: a comprehensive analysis. *Lancet Glob Health.* 2021;9(6):e782-e792.
10. Khalil OAK, & Khalil S da S. SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição. *Rev Med (São Paulo)* 2020;99(5):473-479. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/169595>. Acesso 31/07/2023.
11. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020 Mar 13;7(1):11. Disponível em: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-020-00240-0>. Acesso em: 16nov2022.
12. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, Niemeyer D, Jones TC, Vollmar P, Rothe C, Hoelscher M, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Ehmann R, Zwirgmaier K, Drosten C, Wendtner C. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020; 581(7809): 465-469. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x>. Acesso em: 31/07/2023.
13. Wan, S. et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv*, 2020. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.10.20021832v1>. Acesso em: 31/07/2023.
14. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation.* 2020;142(1):68-78 Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org. Acesso em: 31/07/2023.
15. Zhong J, Tang J, Ye C, Dong L. The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment? *Lancet Rheumatol.* 2020;2(7):e428-e436. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32835246/>. Acesso em: 32/07/2023.

16. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, Péré H, Charbit B, Bondet V, Chenevier-Gobeaux C, Breillat P, Carlier N, Gauzit R, Morbieu C, Pène F, Marin N, Roche N, Szwebel TA, Merklings SH, Treluyer JM, Veyer D, Mouthon L, Blanc C, Tharaux PL, Rozenberg F, Fischer A, Duffy D, Rieux-Laucat F, Kernéis S, Terrier B. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020;369(6504):718-724.
17. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, Xu Y, Tian Z. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):533-535.
18. Cervia C, Nilsson J, Zurbuchen Y, Valaperti A, Schreiner J, Wolfensberger A, Raeber ME, Adamo S, Weigang S, Emmenegger M, Hasler S, Bosshard PP, De Cecco E, Bächli E, Rudiger A, Stüssi-Helbling M, Huber LC, Zinkernagel AS, Schaer DJ, Aguzzi A, Kochs G, Held U, Probst-Müller E, Rampini SK, Boyman O. Systemic and mucosal antibody responses specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):545-557.e9.
19. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, Yip CC, Cai JP, Chan JM, Chik TS, Lau DP, Choi CY, Chen LL, Chan WM, Chan KH, Ip JD, Ng AC, Poon RW, Luo CT, Cheng VC, Chan JF, Hung IF, Chen Z, Chen H, Yuen KY. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):565-574.
20. Xavier AR, Silva JS, Almeida JPCL, ConceiçãoJFF, Lacerda GS, Gilmar S, Kannan S. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. *J Bras Patol Med Lab*. 2020;56:1-9. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/la/PrqSm9T8CVkPdk4m5Gg4wKb/?lang=pt>. Acesso em: 31/07/2023.
21. Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):687-690. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2020.1741327>. Acesso em: 31/07/2023.
22. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr*. 2020 Jun;109(6):1082-1083.
23. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Health Department-Reported cases of multisystem inflammatory syndrome in children (Mis-C) in the United States, 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mis/index.html>. Acesso em: 31/07/2023.

24. Salmerón-Godoy L, López-Alba A, Arranz-Canales E. Síndrome de activación macrofágica por COVID-19 en el adulto. *Rev Esp Casos Clin Med Intern(RECCMI)*2021;6(1):3-6. Disponível em: <https://www.reccmi.com/RECCMI/article/view/585>. Acesso em 31/07/2023.
25. Alsaied T, Aboulhosn JA, Cotts TB, Daniels CJ, Etheridge SP, Feltes TF, Gurvitz MZ, Lewin MB, Oster ME, Saidi A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic Implications in Pediatric and Adult Congenital Heart Disease. *J Am Heart Assoc.* 2020 Jun 16;9(12):e017224.
26. Health Department-Reported Cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. Up-dated May 3. Disponível em: https://stacks.cdc.gov/view/cdc/106439/cdc_106439_DS1.pdf; 2021. Acesso 18mai2021.
27. Alnahdi MA, Alkharashi M. Ocular manifestations of COVID-19 in the pediatric age group. *Eur J Ophthalmol.* 2023;33(1):21-28.
28. Valderas C, Méndez G, Echeverría A, Suarez N, Julio K, Sandoval F. COVID-19 and neurologic manifestations: a synthesis from the child neurologist's corner. *World J Pediatr.* 2022;18(6):373-382.
29. Pimentel V, Luchsinger VW, Carvalho GL, Alcará AM, Esper NB, Marinowicz D, Zanirati G, da Costa JC. Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19: A systematic review. *Brain Behav Immun Health.* 2023;28:100578.
30. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Infectologia. Departamento Científico Reumatologia. Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes provavelmente associada à COVID-19: uma apresentação aguda, grave e potencialmente fatal. Nota de Alerta, 20 de maio de 2020. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22532d-NA_Sindr_Inflamat_Multissistemica_associada_COVID19.pdf. Acesso 31/07/2023
31. Siebach MK, Piedimonte G, Ley SH. COVID-19 in childhood: Transmission, clinical presentation, complications and risk factors. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(6):1342-1356.
32. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 Published May 15; 2020 Disponível em <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>. Acesso em: 31/07/2023.

-
33. Royal College of Paediatric and Child Health. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS) - guidance for clinicians. Up-dated. September, 2020. Disponível em: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims-guidance>. Acesso em 31/07/2023j.
 34. Patel JM. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Curr Allergy Asthma Rep.* 2022 May;22(5):53-60.
 35. Carlin RF, Fischer AM, Pitkowsky Z, Abel D, Sewell TB, Landau EG, Caddle S, Robbins-Milne L, Boneparth A, Milner JD, Cheung EW, Zachariah P, Stockwell MS, Anderson BR, Gorelik M. Discriminating Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Requiring Treatment from Common Febrile Conditions in Outpatient Settings. *J Pediatr.* 2021;229:26-32.e2.
 36. Gottlieb M, Bridwell R, Ravera J, Long B. Multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2021;49:148-152.
 37. Miller AD, Zambrano LD, Yousaf AR, Abrams JY, Meng L, Wu MJ, Melgar M, Oster ME, Godfred Cato SE, Belay ED, Campbell AP; MIS-C Surveillance Authorship Group. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children-United States, February 2020-July 2021. *Clin Infect Dis.* 2022;75(1):e1165-e1175. Erratum in: *Clin Infect Dis.* 2022 Apr 27.
 38. Abrams JY, Belay ED, Godfred-Cato S, Campbell AP, Zambrano LD, Kunkel A, Miller AD, Wu MJ, Meng L, Shah AB, Oster ME. Trends in Treatments for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), United States, February 2020 - July 2021. *Clin Infect Dis.* 2022;75(7):1201-1209.
 39. Martin B, DeWitt PE, Russell S, Anand A, Bradwell KR, Bremer C, Gabriel D, Girvin AT, Hajagos JG, McMurry JA, Neumann AJ, Pfaff ER, Walden A, Wooldridge JT, Yoo YJ, Saltz J, Gersing KR, Chute CG, Haendel MA, Moffitt R, Bennett TD. Characteristics, Outcomes, and Severity Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Infection Among Children in the US National COVID Cohort Collaborative. *JAMA New Open.* 2022;5(2):e2143151.
 40. Eleftheriou I, Maritsi D, Lampidi S, Charisi K, Vantsi P, Skourti K, Filippatos F, Amlianitis I, Dimou D, Papadopoulou-Legbelou K, Papadopoulou-Alataki E, Kampouridou P, Koletsi P, Fotis L, Vergadi E, Gkentzi D, Farmaki E, Papaevangelou V, Galanakis E, Grivea IN, Syrogiannopoulos GA, Spoulou V, Spyridis N, Michos A, Roilides E, Tsolia MN. Decreasing Incidence of the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Over 3 Pandemic Waves. *Pediatr Infect Dis J.* 2023;42(2):122-124.

41. de Farias ECF, Pedro Piva J, de Mello MLFMF, do Nascimento LMPP, Costa CC, Machado MMM, Rodrigues TDS, Carvalho RDFP, Alves MCB, Aires LFQ, Cotta MLM, Pedreira ARG, Saraty SB, Lima MC, Justino MCA. Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with Coronavirus Disease in Children: A Multi-centered Study in Belém, Pará, Brazil. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(11): e374-e376.
42. Farias ECF, Justino MCA, Mello MLFMF. Multisystem Inflammatory Syndrome in a child associated with coronavirus disease 19 in the Brazilian Amazon: fatal outcome in an infant. *Rev Paul Pediatr.* 2020;38:e2020165.
43. World Health Organization. Interim guidance: Clinical management of COVID-19: Living guidance for clinical management of COVID-19. Disponível em <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2>. Acesso em 31/07/2023.
44. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. 2ª Diretoria Gerência-Geral de Medicamentos. Resolução-RE Nº 3.856, de 21 de novembro de 2022. Disponível em: <https://www.editoraroncarati.com.br/v2/Diario-Oficial/Diario-Oficial/AGENCIA-NACIONAL-DE-VIGILANCIA-SANITARIA-ANVISA-DOU-DE-21-11-2022-%E2%80%93-EDICAO-EXTRA-A.html>. Acesso 31/07/2023.
45. Langford BJ, So M, Simeonova M, Leung V, Lo J, Kan T, Raybardhan S, Sapin ME, Mponponsuo K, Farrell A, Leung E, Soucy JR, Cassini A, MacFadden D, Daneman N, Bertagnolio S. Antimicrobial resistance in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe.* 2023;4(3):e179-e191. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36736332>. Acesso em 31/07/2023.
46. Vazzana N, Dipaola F, Ognibene S. Procalcitonin and secondary bacterial infections in COVID-19: association with disease severity and outcomes. *Acta Clin Belg.* 2022;77(2):268-272.
47. Vanhomwegen C, Veliziotis I, Malinverni S, Konopnicki D, Dechamps P, Claus M, Roman A, Cotton F, Dauby N. Procalcitonin accurately predicts mortality but not bacterial infection in COVID-19 patients admitted to intensive care unit. *Ir J Med Sci.* 2021;190(4):1649-1652.
48. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ.* 2021 Jan 22;372:n136.
49. Favas TT, Dev P, Chaurasia RN, Chakravarty K, Mishra R, Joshi D, Mishra VN, Kumar A, Singh VK, Pandey M, Pathak A. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurol Sci.* 2020;41(12):3437-3470.

50. Abdullahi A, Candan SA, Abba MA, Bello AH, Alshehri MA, Afamefuna Victor E, Umar NA, Kundakci B. Neurological and Musculoskeletal Features of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2020;11:687.
51. Kantonen J, Mahzabin S, Mäyränpää MI, Tynnenen O, Paetau A, Andersson N, Sajantila A, Vapalahti O, Carpén O, Kekäläinen E, Kantele A, Myllykangas L. Neuropathologic features of four autopsied COVID-19 patients. *Brain Pathol.* 2020 Nov;30(6):1012-1016.
52. Koutroumanidis M, Gratwicke J, Sharma S, Whelan A, Tan SV, Glover G. Alpha coma EEG pattern in patients with severe COVID-19 related encephalopathy. *Clin Neurophysiol.* 2021 Jan;132(1):218-225
53. Liu N, Sun J, Wang X, Zhao M, Huang Q, Li H. The Impact of Dementia on the Clinical Outcome of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2020;78(4):1775-1782.
54. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, Ba DM, Parsons N, Poudel GR, Lekoubou A, Oh JS, Ericson JE, Ssentongo P, Chinchilli VM. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 2021;4(10):e2128568.
55. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, Banerjee A. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ.* 2021;372:n693.
56. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 18. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567261/>. Acesso 31/07/2023.
57. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19: your health. Washington (DC), Updated July 20, 2023: Long COVID or Post-COVID Conditions. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>.
58. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi Consensus. 2021. Disponível em: https://reliefweb.int/report/world/clinical-case-definition-post-covid-19-condition-delphi-consensus-6-october-2021?gclid=CjwKCAjwJJimBhAsEiwA1hrp5nJJWwrTbMyHkRkaT48ht0ipTX3mIfz94Tz6boLYf4xkcoWuXUL_pRoCqyIQAvD_BwE. Acesso 31/07/2023.
59. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How Common is Long COVID in Children and Adolescents? *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(12):e482-e487.
60. Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr.* 2021;110:914–921.

61. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, Valentini P. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr.* 2021;110: 2208–2211.
62. Morand A, Campion JY, Lepine A, Bosdure E, Luciani L, Cammilleri S, Chabrol B, Guedj E. Similar patterns of [18F]-FDG brain PET hypometabolism in paediatric and adult patients with long COVID: a paediatric case series. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49(3):913-920.
63. Buonsenso D, Di Giuda D, Sigfrid L, Pizzuto DA, Di Sante G, De Rose C, Lazzareschi I, Sali M, Baldi F, Chieffo DPR, Munblit D, Valentini P. Evidence of lung perfusion defects and ongoing inflammation in an adolescent with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(9):677-680.
64. Borel M, Xie L, Kapera O, Mihalcea A, Kahn J, Messiah SE. Long-term physical, mental and social health effects of COVID-19 in the pediatric population: a scoping review. *World J Pediatr.* 2022;18(3):149-159.
65. Stephenson T, Allin B, Nugawela MD, Rojas N, Dalrymple E, Pinto Pereira S, Soni M, Knight M, Cheung EY, Heyman I; CLoCk Consortium; Shafran R. Long COVID (post-COVID-19 condition) in children: a modified Delphi process. *Arch Dis Child.* 2022;107(7):674-680.
66. Centers for Disease Control and Prevention. Evaluating and caring for patients with post-COVID conditions: interim guidance. Updated Jun 14, 2021. Disponível em: https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2021/callinfo_061721.asp. Acesso em 31/07/2023
67. Prasad S, Kalafat E, Blakeway H, Townsend R, O'Brien P, Morris E, Draycott T, Thangaratinam S, Le Doare K, Ladhani S, von Dadelszen P, Magee LA, Heath P, Khalil A. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and perinatal outcomes of COVID-19 vaccination in pregnancy. *Nat Commun.* 2022;13(1):2414.
68. Khedmat L, Mohaghegh P, Veysizadeh M, Hosseinkhani A, Fayazi S, Mirzadeh M. Pregnant women and infants against the infection risk of COVID-19: a review of prenatal and postnatal symptoms, clinical diagnosis, adverse maternal and neonatal outcomes, and available treatments. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;306(2):323-335.
69. de Medeiros KS, Sarmiento ACA, Costa APF, Macêdo LTA, da Silva LAS, de Freitas CL, Simões ACZ, Gonçalves AK. Consequences and implications of the coronavirus disease (COVID-19) on pregnancy and newborns: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022;156(3):394-405.

-
70. Soheili M, Moradi G, Baradaran HR, Soheili M, Mokhtari MM, Moradi Y. Clinical manifestation and maternal complications and neonatal outcomes in pregnant women with COVID-19: a comprehensive evidence synthesis and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25): 5672-5685.
 71. De Rose DU, Salvatori G, Dotta A, Auriti C. SARS-CoV-2 Vaccines during Pregnancy and Breastfeeding: A Systematic Review of Maternal and Neonatal Outcomes. *Viruses.* 2022;14(3):539.
 72. Calvert C, Carruthers J, Denny C, Donaghy J, Hopcroft LEM, Hopkins L, Goulding A, Lindsay L, McLaughlin T, Moore E, Taylor B, Loane M, Dolk H, Morris J, Auyeung B, Bhaskaran K, Gibbons CL, Katikireddi SV, O'Leary M, McAllister D, Shi T, Simpson CR, Robertson C, Sheikh A, Stock SJ, Wood R. A population-based matched cohort study of major congenital anomalies following COVID-19 vaccination and SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2023; 14(1):107.
 73. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. NOTA TÉCNICA No139/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS. Disponível em: https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/sei_ms---0026849092---nota-tecnica---atualizacao-miocardite.pdf. Acesso 31/07/2023.
 74. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. NOTA TÉCNICA No 406/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS. Recomendação de dose de reforço da vacina COVID-19 em crianças de 5 a 11 anos de idade. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nt406-2022-reforco-pfizer-5a11anos.pdf>. Acesso em 31/07/2023.
 75. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Imunização e Doenças Imunopreveníveis. Informe Técnico Operacional de Vacinação contra COVID-19. Atualizado em 27fev2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/informes-tecnicos/2023/informe-tecnico-operacional-de-vacinacao-contr-a-covid-19/view>
 76. Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, Langley G, Su JR, Oster ME, Broder KR, Gee J, Weintraub E, Shimabukuro T, Scobie HM, Moulia D, Markowitz LE, Wharton M, McNally VV, Romero JR, Talbot HK, Lee GM, Daley MF, Oliver SE. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(27): 977-982.

77. European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine safety update COMIRNATY. 14 July 2021. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-comirnaty-14-july-2021_en.pdf. Acesso 31/07/2023.
78. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation*. 2021;144: 471–484.
79. Centers for Disease Control e Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Update on myocarditis following mRNA COVID-19 vaccination. June 23, 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-06-22-23/03-COVID-Shimabukuro-508.pdf>. Acesso 31/07/2023.
80. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, Hernán MA, Lipsitch M, Kohane I, Netzer D, Reis BY, Balicer RD. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med*. 2021;385(12): 1078-1090.
81. Witberg G, Barda N, Hoss S, Richter I, Wiessman M, Aviv Y, Grinberg T, Auster O, Dagan N, Balicer RD, Kornowski R. Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *N Engl J Med*. 2021;385(23): 2132-2139.
82. Mevorach D, Anis E, Cedar N, Bromberg M, Haas EJ, Nadir E, Olsha-Castell S, Arad D, Hasin T, Levi N, Asleh R, Amir O, Meir K, Cohen D, Dichtiar R, Novick D, Hershkovitz Y, Dagan R, Leitersdorf I, Ben-Ami R, Miskin I, Saliba W, Muhsen K, Levi Y, Green MS, Keinan-Boker L, Alroy-Preis S. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med*. 2021; 385(23):2140-2149.
83. Mevorach D, Anis E, Cedar N, Hasin T, Bromberg M, Goldberg L, Levi N, Perzon O, Magadle N, Barhoum B, Parnassa E, Dichtiar R, Hershkovitz Y, Green MS, Ash N, Keinan-Boker L, Alroy-Preis S. Myocarditis After BNT162b2 COVID-19 Third Booster Vaccine in Israel. *Circulation*. 2022;146(10):802-804.
84. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, Watkinson P, Khunti K, Harnden A, Coupland CAC, Channon KM, Mills NL, Sheikh A, Hippisley-Cox J. Risk of Myocarditis After Sequential Doses of COVID-19 Vaccine and SARS-CoV-2 Infection by Age and Sex. *Circulation*. 2022;146(10):743-754.
85. Ling RR, Ramanathan K, Tan FL, Tai BC, Somani J, Fisher D, MaLaren G. Myopericarditis following COVID-19 vaccination and non-COVID-19 vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(7): 679-688.

-
86. Buchan SA, Seo CY, Johnson C, Alley S, Kwong JC, Nasreen S, Calzavara A, Lu D, Harris TM, Yu K, Wilson SE. Epidemiology of Myocarditis and Pericarditis Following mRNA Vaccination by Vaccine Product, Schedule, and Interdose Interval Among Adolescents and Adults in Ontario, Canada. *JAMA Netw Open*. 2022;5(6):e2218505.
 87. Chin SE, Bhavsar SM, Corson A, Ghersin ZJ, Kim HS. Cardiac Complications Associated with COVID-19, MIS-C, and mRNA COVID-19 Vaccination. *Pediatr Cardiol*. 2022;43(3):483-488..
 88. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Imunizações Nº 47, 24 de Fevereiro de 2023. Miocardite e pericardite após vacina Covid-19: qual o risco? Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/23950c-DC_Miocardite_e_pericardite_apos_vacina_Covid19.pdf. Acesso 31/07/2023.

Questionário Pós-teste

Agora que você já estudou, responda com o que sabe.

Não volte ao pré-teste e nem utilize o texto antes de terminar a realização do pós-teste.

Após terminar o pós-teste compare-o com o pré-teste e, se necessário, solucione as dúvidas utilizando o texto.

Assinale, nas afirmativas abaixo, se as mesmas são verdadeiras (V) ou falsas (F):

01. As taxas de mortalidade por COVID-19 em crianças e adolescentes no Brasil são similares àquelas nos EUA e nos países da Europa, sendo mais elevadas na faixa etária de 12-17 anos.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
02. A Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) é uma proteína amplamente utilizada pelo SARS-CoV-2 como receptor de entrada nas células, presente em elevadas concentrações no sistema respiratório, onde o SARS-CoV-2 tem grande capacidade de replicação, produzindo elevada carga viral até mesmo em indivíduos assintomáticos.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
03. Quando as células de um hospedeiro são expostas à infecção, ocorre a produção de interferon, interleucina (IL) IL-1, IL-6 e IL-18 e também ativação de células *natural killer* (NK).
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
04. No Brasil, critério estabelecido pelo MS, para diagnóstico de Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica relacionada à COVID-19 (SIMP), preconiza a ocorrência de febre alta com duração mínima de 24 horas, marcadores inflamatórios persistentemente elevados, podendo ainda apresentar sintomas gastrointestinais, conjuntivite bilateral não purulenta, sinais de inflamação mucocutânea, alterações cardiovasculares e choque com disfunções orgânicas múltiplas.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
05. A Síndrome Inflamatória Multissistêmica Respiratória Pediátrica (SIMP) pode apresentar características similares à doença de Kawasaki, inclusive quanto à faixa etária, sendo mais frequente em crianças menores de 5 anos.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
06. A SIMP representa distúrbio hiperinflamatório pós-infeccioso, associado ao SARS-CoV-2, que pode ocorrer cerca de 2 a 3 dias após a infecção.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []

-
07. Métodos de investigação sorológica, para detecção de anticorpos, além de não desempenharem papel na triagem ou no diagnóstico de pacientes na fase aguda da doença, possuem baixo valor preditivo positivo para diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
08. Em crianças hospitalizadas, além de hemograma e exames de análise bioquímica, devem ser solicitados, à admissão, os exames de culturas e sorologias voltadas ao contexto epidemiológico local.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
09. Ecocardiograma deve ser reservado aos casos hospitalizados com elevação de creatina-quinase (CK), fração MB da creatina-quinase (CK-MB) e troponina cardíaca.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
10. Biomarcadores de infecção no sangue, como proteína C reativa (PCR) e procalcitonina (PCT), são elevados em pacientes com COVID-19 grave e, portanto, não podem ser usados com segurança para indicar coinfeção bacteriana.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
11. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), denomina-se COVID longa a presença de um ou mais sintomas físicos novos e/ou persistentes, que podem flutuar e recidivar, pelo menos 12 semanas após a infecção inicial, com prejuízo de atividades habituais.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
12. Há evidências de maior risco de COVID-19 no primeiro trimestre em mulheres grávidas, com risco elevado de anomalia congênita, pré-eclâmpsia e aborto espontâneo.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
13. Remdesivir também deve ser usado em crianças com mais de 40 Kg, com risco aumentado para o desenvolvimento de COVID-19 grave, mesmo que ainda não esteja em uso de oxigenioterapia.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
14. Miocardite e pericardite, associadas às vacinas que utilizam plataforma de RNA mensageiro, estão associados a eventos adversos raros, com sintomas de dor precordial, febre, elevação de troponina cardíaca e alterações eletrocardiográficas. Na maioria dos casos, há remissão espontânea dos sintomas e normalização dos exames laboratoriais em poucos dias, sem sequelas associadas.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
15. Recomenda-se que crianças e adolescentes com quadro de infecção suspeita ou confirmada por SARS-Cov-2 realizem consulta médica ambulatorial após 4 semanas do quadro, além de reavaliação após 3 meses – para verificação de doenças emergentes.
Verdadeira [] Falsa [] Não sei []
-



SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA

Filiada à Associação Médica Brasileira

Rua Santa Clara, 292 - CEP 22041-010 - Rio de Janeiro - RJ

Telefone: (21) 2548-1999

