

## Protocolos de Prática ISUOG: papel da ultrassonografia nas infecções congêntas

Tradução: Danielle Sodré Barmpas (Feto Centro), MD, MSc, TEGO, Diploma in Fetal Medicine (FMF, UK)

Revisão: Michail Barmpas (CDPI), MD, PhD, Diploma in Fetal Medicine (FMF, UK).

### Comitê de Padroniza o Clínica

Comitê de Padroniza o Clínica da ISUOG A Sociedade Internacional de Ultrassonografia em Obstetrícia e Ginecologia (ISUOG)   uma organiza o científica que incentiva a prática clínica, ensino e pesquisa para diagnóstico por imagem na área da saúde da mulher. O Comitê de Padroniza o Clínica (CPC) da ISUOG tem a missão de desenvolver Protocolos Práticos e Consensos sobre recomenda es educacionais que forneçam aos profissionais de saúde uma abordagem baseada em consenso de especialistas para diagnóstico por imagem. A inten o   que reflitam o que   considerado pela ISUOG como a melhor prática no momento de sua elabora o. Apesar de a ISUOG fazer o máximo possível para garantir que as orienta es sejam acuradas no momento de sua publica o, nem a sociedade nem seus funcionários ou membros assumem qualquer responsabilidade pelas consequências de quaisquer dados imprecisos ou enganosos, opiniões ou declara es emitidas pelo CPC. Os protocolos não têm a inten o de estabelecer padrão legal de assistência, porque a interpreta o das evidências em que se baseia pode ser influenciada por circunstâncias individuais, protocolos locais e recursos disponíveis. Protocolos aprovados podem ser distribuídas gratuitamente com a permissão do ISUOG (info@isuog.org).

### INTRODU O

A ultrassonografia   a chave para o diagnóstico e conduta das infec es congêntas. Em alguns casos o achado inicial na ultrassonografia pode levar ao teste sorológico materno para infec o cong nta; em outros, o rastreamento ou os sintomas maternos podem levar   realiza o de ultrassonografia específica com o objetivo de detectar sequelas fetais. Quando a infec o cong nta   diagnosticada, o ultrassom pode ser utilizado para ajudar a determinar o prognóstico fetal e orientar o prosseguimento da investiga o diagnóstica e conduta.

Neste Protocolo nós examinamos o papel da ultrassonografia no diagnóstico e conduta de infec es congêntas, discutindo os sinais ultrassonográficos e seu valor prognóstico. Nós olhamos em detalhe seis tipos de

infec oe seus agentes etiológicos: citomegalovírus (CMV), toxoplasma, parvovírus B19, vírus da rubéola, varicella-zoster vírus (VZV, que causa catapora) e Zika vírus (ZIKV). Para cada um deles, discutimos os sinais ultrassonográficos, o momento da infec o em rela o   idade gestacional e o diagnóstico de infec o materna e fetal, e damos um breve resumo da conduta adequada. Este Protocolo não aborda preven o ou rastreamento de rotina de infec es congêntas, já que isso pode diferir entre países. Clínicos devem seguir os protocolos locais sobre oferecimento de rastreio, idade gestacional no rastreamento, método de rastreamento, interpreta o do exame e acompanhamento das pacientes com teste positivo ou negativo.

Apesar de haver publica es de relatos de caso de infec o intrauterina pelo vírus do herpes simplex (HSV), esta infec o não será incluída aqui, já que a maioria das infec es neonatais por HSV são adquiridas no parto como consequência de contato direto do feto com o canal de parto infectado ou através de infec o ascendente após rotura prematura de membranas amnióticas. A transmissão intrauterina de HSV da mãe para o feto   rara, ocorrendo estimadamente em apenas 5% dos casos, secundária a dissemina o hematog nica transplacentária<sup>1</sup>.

### Identifica o e avalia o das evidências

Estudos controlados randomizados relevantes, revisões sistemáticas e metanálises foram procurados na Biblioteca Cochrane e no Registro Cochrane de Estudos Controlados. Também foi feita busca no MEDLINE do período entre 1966 e 2019. A data da última busca foi 15 de maio de 2019. Anais e resumos de conferências relevantes também foram examinados. As bases de dados foram pesquisadas usando os termos MeSH relevantes, incluindo todos os subtítulos. Esta pesquisa foi combinada com uma palavra-chave usando "cong nta", "infec o", "gravidez", "ultrassom", "citomegalovírus", "zika", "toxoplasma", "rubéola", "varicella-zoster vírus", "parvovírus" e "anormalidades". A Biblioteca Nacional de Saúde (EUA) e a National Guidelines Clearing House também foram pesquisadas para revisões e protocolos relevantes. A "literatura cinzenta" (não publicada) foi identificada através de buscas em *websites* de avalia o de tecnologias em saúde e  g ncias relacionadas   avalia o de tecnologias em saúde, cole es de protocolos de ISUOG GUIDELINES

prática clínica e registros de ensaios clínicos. A busca foi limitada à língua inglesa. Sempre que possível, as recomendações são baseadas em evidência e explicitamente ligadas à evidência em que se baseiam. Detalhes dos graus de recomendação usados neste

Protocolos são dados no Apêndice 1. Relatos dos níveis de evidência não são aplicáveis neste Protocolo. Recomendações sem evidência são referidas como "pontos de boa prática".

## SINAIS SUGESTIVOS DE INFECÇÃO CONGÊNITA

A tabela 1 resume os sinais ultrassonográficos sugestivos de infecção congênita. A presença de qualquer destes sinais ultrassonográficos não é diagnóstica, mas apenas sugestiva de infecções congênicas como CMV, toxoplasma, rubéola, VZV ou ZIKV, e deve levar à testagem para estas infecções. Em casos com hidropisia ou anemia fetal deve-se também testar para parvovírus.

Grávidas que apresentem erupção cutânea (*rash*) não-vesicular e/ou outros sinais ou sintomas sugestivos de infecção viral sistêmica devem ser testadas para rubéola e parvovírus B19. Mulheres que apresentarem *rash* facial (sugestivo de síndrome da "face esbofetada") devem ser testadas para parvovírus B19. Aquelas com história de exposição potencial a toxoplasma e que apresentem mal-estar inespecífico sugestivo de infecção sistêmica devem ser testadas para toxoplasmose. História de viagem da mulher ou seu parceiro para país com transmissão conhecida de ZIKV deve ocasionar a testagem para ZIKV.

### Diagnóstico de infecção materna

Os testes mais comuns utilizados para diagnosticar infecções maternas são testes sorológicos (*enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA*). Sorologia pareada para anticorpos específicos para os vírus com imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina G (IgG), idealmente com um exame de antes da infecção primária frequentemente são úteis para diagnosticar e determinar o momento da infecção em relação à idade gestacional. Exames de avididade de anticorpos podem ser úteis neste aspecto; quanto maior o tempo desde a infecção inicial, maior a avididade.

### Diagnóstico de infecção fetal

Se um feto é infectado, quanto mais precocemente na gravidez ocorre, maior a probabilidade de ser afetado. Quando a infecção materna é diagnosticada por sorologia (tenha sido realizada por sintomas maternos, contato com pessoa infectada ou descoberta de anormalidade ultrassonográfica), a possibilidade de infecção fetal deve ser aventada. O diagnóstico definitivo de infecção fetal é possível apenas por exame invasivo, normalmente com a coleta de líquido amniótico por amniocentese ou, ocasionalmente, por coleta de sangue fetal do cordão umbilical. Geralmente a análise por reação de cadeia da polimerase (PCR) do líquido amniótico não será positiva até 6 – 8 semanas depois da infecção materna inicial. Adicionalmente, a diurese fetal não está bem estabelecida até pelo menos 18 – 20 semanas de gestação, portanto a amniocentese provavelmente será negativa antes disso pois o vírus não será excretado na urina em concentração suficiente. Isto quer dizer que a amniocentese deve ser postergada para até depois de 18 – 20 semanas de gestação e, idealmente, até mais de 8 semanas depois do início da infecção materna. Evidências retrospectivas mostram que os fatores de risco mais significativos para resultados falso negativos são intervalo entre a infecção materna e amniocentese < 8 semanas e idade gestacional no momento da amniocentese < 18 semanas<sup>2</sup>.

É importante observar que a confirmação da infecção fetal não significa que necessariamente o feto será afetado pelo patógeno. Um feto infectado pode nunca desenvolver anomalias estruturais identificáveis na ultrassonografia ou na imagem pós-natal, como ressonância magnética (RM). No entanto, também é importante reconhecer que mesmo fetos sem alterações nas imagens ainda podem ter sequelas em longo prazo, que podem ser difíceis de prever. Isso deve ser considerado para o acompanhamento desses casos em longo prazo.

**Tabela 1** Sinais ultrassonográficos sugestivos de infecção congênita

<i>Anomalias craniais</i>	<i>Anomalias extracranianas</i>	<i>Anomalias placentárias/amnióticas</i>
Ventriculomegalia	Pequeno para a idade gestacional	Placentomegalia
Calcificações	Intestino hiperecogênico	Calcificações placentárias
Sinéquias intraventriculares	Hepatomegalia	Oligoidramnia/adramnia
Anomalias cerebelares	Esplenomegalia	Polidramnia
Hipoplasia de vermis	Calcificações hepáticas	
Hemorragia cerebelar	Ascite	
Calcificações	Derrame pericárdico	
Cistos	Edema cutâneo	
Pseudocistos periventriculares	Hidropisia ou anemia fetal	
Malformações do desenvolvimento cortical	(PSV ACM > 1,5 MoM) na ausência de anticorpos irregulares maternos	
Lisencefalia-paquigiria		
Oligo-/paquigiria		
Polimicrogria		
Esquizencefalia		
Microcefalia		

Os sinais estão listados em ordem aproximada de frequência. Nem todos os sinais ultrassonográficos estão presentes em todas as infecções; alguns tendem a ser mais comuns em certas infecções, dependendo do patógeno. ACM, artéria cerebral média; MoM, múltiplos

## CITOMEGALOVÍRUS (CMV)

O CMV, um membro da família dos herpesvírus, é a causa viral mais comum de infecção congênita, afetando 0,2 - 2,2% de todos os partos de nativos<sup>3-5</sup>. É a principal causa não-genética de perda auditiva neurosensorial (PANS) e uma causa frequente de deficiência neurológica. Cerca de 10-15% dos neonatos com CMV congênito serão sintomáticos ao nascimento e até 25% das crianças infectadas têm deficiências em longo prazo<sup>6,7</sup>.

A infecção por CMV pode ser adquirida pela primeira vez na gestação (infecção primária) ou pode resultar de reativação de infecção prévia ou reinfeção por uma cepa diferente do vírus (infecção não-primária). Durante a gestação a transmissão do vírus para o feto ocorre através da placenta. A transmissão é mais provável após infecção materna primária durante a gravidez do que após infecção não-primária<sup>8</sup>. Crianças nascidas de mães com infecção primária por CMV na gestação têm, em média, risco de infecção congênita na ordem de 30-40%<sup>9</sup>, enquanto aquelas nascidas após infecção materna não-primária têm risco da ordem de 1-2%<sup>5</sup>. O risco de infecção congênita parece variar de acordo com o momento da gestação em que a infecção primária ocorre, aumentando de cerca de 30% no primeiro trimestre para 47% no terceiro trimestre<sup>10,11</sup>. Enquanto o risco de transmissão viral é mais baixo no início da gravidez, a proporção de casos com diagnóstico prenatal de infecção grave é maior quando a infecção ocorre no primeiro trimestre de gravidez do que quando acontece no terceiro trimestre<sup>12,13</sup>. Da mesma forma, as consequências a longo prazo para o feto são mais graves e evidência recente sugere que estas sequelas só ocorrem após infecção no primeiro trimestre<sup>13,14</sup>.

A maioria das mulheres que contrai infecção por CMV durante a gravidez pela primeira vez (infecção primária) permanece assintomática<sup>15</sup>. No entanto uma minoria apresenta sintomas como os de mononucleose infecciosa (febre glandular), incluindo febre, mal-estar, mialgia, linfadenopatia cervical e, mais raramente, hepatite e pneumonia. Mesmo assim, poucas têm sequelas duradouras. Assim como outros vírus da família do herpes, o CMV pode permanecer inativo por toda a vida em alguns lugares, principalmente nas glândulas salivares, mas pode ser reativado a qualquer momento, inclusive durante a gravidez.

### Diagnóstico de infecção materna por CMV

#### Recomendações

- O diagnóstico de infecção primária por CMV na gestação pode ser feito através de: (i) aparecimento de IgG específico para CMV em mulher previamente soronegativa; ou (ii) detecção de IgM para CMV e baixa avididade para IgG (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B**). Infecção materna não-primária não pode ser excluída através de exames sorológicos (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C**).

Uma vez que o rastreamento pré-natal de rotina para CMV não preenche muitos dos critérios para rastreamento efetivo, e também que até hoje não há tratamento eficaz na gravidez, o rastreamento pré-natal

de rotina não é recomendado na maioria dos países<sup>16,17</sup>. Portanto, exames sorológicos para CMV são oferecidos apenas para mulheres que apresentam sintomas gripais ou sintomas de mononucleose (com teste negativo para vírus Epstein-Barr) ou sintomas de hepatite (com exames negativos para hepatites A, B e C) durante a gravidez ou naquelas em que ultrassonografias de rotina detectam anomalias fetais sugestivas de infecção por CMV, como ventriculomegalia, microcefalia, calcificações, sinéquias ou traves intraventriculares, hemorragia intracraniana, cistos periventriculares, hipoplasia cerebelar, anomalias corticais, intestino hiperecogênico, restrição de crescimento fetal (RCF), derrame pericárdico, ascite ou hidropisia fetal<sup>18,19</sup>. A frequência de alterações na ultrassonografia fetal em casos de infecção congênita por CMV é mostrada na Tabela S1<sup>18</sup>.

Enquanto em outras infecções virais, como rubéola, a presença de IgM normalmente faz o diagnóstico de infecção primária recente, este não é o caso para o CMV<sup>20</sup>. Há muitas razões para isso: o IgM pode persistir por muitos meses após a infecção primária pelo CMV; o IgM pode ser detectado em infecção secundária; pode haver reatividade cruzada com IgM por outra infecção viral, por exemplo, vírus Epstein-Barr; o IgM pode ser detectado como resultado de um estímulo policlonal não-específico do sistema imune. Portanto, o exame de IgG específico para CMV deve ser feito junto com o IgM, assim como o teste de avididade do IgG para mulheres com resultados positivos, para indicar o momento da infecção (ou seja, antes ou durante a gestação). Em geral, o baixo índice de avididade (<30%) é fortemente sugestivo de infecção primária recente (nos 3 últimos meses), enquanto a alta avididade (>60%) é fortemente sugestiva de infecção passada (há mais de 3 meses) ou secundária<sup>21</sup>. O diagnóstico de infecção não-primária por CMV pode ser difícil. O aumento nos níveis de IgG não confirma infecção secundária, pois pode ser causada por estímulo policlonal inespecífico do sistema imunológico. Na prática, portanto, a única maneira de confirmar a infecção secundária por CMV e sua transmissão para o feto é por análise do líquido amniótico com PCR para CMV.

### Diagnóstico de infecção fetal por CMV

#### Recomendações

- A infecção fetal deve ser diagnosticada pela detecção do DNA do CMV em análise do líquido amniótico com PCR. A amniocentese deve ser postergada até pelo menos 8 semanas após o momento estimado da infecção materna e após 20 semanas de gestação (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B**).
- Os fatores de risco mais importantes para resultados falso-negativos são o intervalo de tempo entre a infecção e a amniocentese <8 semanas e idade gestacional na amniocentese <18 semanas (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C**).



O diagnóstico de infecção fetal é feito pela identificação do vírus ou genoma viral (DNA) no líquido amniótico através de amniocentese e PCR. O momento da amniocentese é muito importante; o aparecimento do vírus no líquido amniótico depende do tempo que leva para o vírus cruzar a placenta e da excreção do vírus na urina fetal. Ela deve ser feita, portanto, pelo menos 8 semanas depois da infecção materna e após 20 semanas de gestação<sup>2,14,22,23</sup>, quando a diurese fetal está bem estabelecida. Há dados retrospectivos mostrando que a sensibilidade do PCR do líquido amniótico pode ser similar com 17 e 20 semanas, desde que haja o intervalo de pelo menos 8 semanas entre a infecção materna e a amniocentese. Os dois fatores de risco mais importantes para resultados falso-negativos são o intervalo < 8 semanas e amniocentese antes de 18 semanas<sup>2</sup>.

### Indicadores de prognóstico pré-natal em infecção congênita por CMV

As características clínicas do CMV congênito ao nascimento incluem ser pequeno para a idade gestacional (PIG) no parto, microcefalia, icterícia, petéquias ou púrpura, erupção violácea em "muffin de blueberry", indicando hematopoiese extramedular, e hepato-esplenomegalia. Após o diagnóstico pré-natal de infecção fetal por CMV, o principal objetivo é prever o risco de infecção neonatal sintomática. O risco de mau prognóstico pela avaliação pré-natal provavelmente é superestimado na literatura médica. Isto ocorre porque "mau prognóstico" normalmente é definido com base tanto em fetos de gestações interrompidas, em que a necropsia confirma sinais significativos de infecção por CMV como em neonatos com infecção congênita sintomática por CMV. No entanto, características do CMV identificadas em necropsia, como inclusões citomegálicas nos rins e calcificações periventriculares isoladas provavelmente não estão associadas com alto risco de infecção neonatal sintomática. Portanto, as estimativas de mau prognóstico definidas na literatura devem ser vistas com alguma cautela. Também é importante ressaltar que, frequentemente o que está sendo previsto é uma criança sintomática ao nascimento ou com anomalias na RNM cerebral. Devemos lembrar que o déficit auditivo neurossensorial de início tardio ou sequelas menos graves do desenvolvimento neurológico podem só se tornar evidentes mais tarde, desta forma ressaltamos a importância de manter o acompanhamento pediátrico e auditivo de todas as crianças infectadas.

A previsão precisa do mau prognóstico nos recém-nascidos afetados se mostrou difícil. Estimativas se baseiam basicamente em três fatores: (i) no momento da infecção; na presença e no tipo das anomalias fetais; e (ii) nos parâmetros laboratoriais.

#### (i) Idade gestacional na infecção materna

##### Recomendações

- As mulheres devem ser informadas de que a probabilidade de transmissão vertical após infecção primária materna é de cerca de 30 – 40% em média, com aumento da taxa à medida que a gestação

avança. Vai de cerca 0 – 10% no período pré-concepcional, 25 – 45% no período periconcepcional e primeiro trimestre, 45% no segundo trimestre e 47 – 78% no terceiro trimestre (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C**).

- As mulheres devem ser informadas que, com base em dados limitados, a probabilidade de sintomas graves ao nascimento de um feto infectado após infecção primária materna no período periconcepcional é de 70%, no primeiro trimestre é de 20%, no segundo trimestre é de 5% e no período pré-concepcional ou terceiro trimestre provavelmente é insignificante (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C**).

Aparentemente, da mesma forma que em outras infecções virais, o risco de transmissão vertical aumenta com o aumento da idade gestacional no momento da infecção materna. A associação entre o momento da infecção e a gravidade do desfecho fetal/neonatal não é tão bem determinada.

Apesar de em 1986 Stagno *et al.*<sup>12</sup> não terem encontrado nenhuma diferença nas taxas de transmissão vertical de acordo com a idade gestacional no momento da infecção, estudos mais recentes sugerem fortemente que há maior taxa de transmissão com o avanço da idade gestacional. Por exemplo, Gindes *et al.*<sup>24</sup> tiveram taxa de transmissão de 75% após infecção primária depois de 25 semanas de gestação. Bodéus *et al.*<sup>25</sup> acompanharam 123 mulheres que desenvolveram infecção primária por CMV na gravidez. A taxa de transmissão total na população de estudo foi 57,5% e foi encontrada diferença estatisticamente significativa na taxa de transmissão vertical entre casos com soroconversão materna no primeiro trimestre *vs* no terceiro trimestre (36% *vs* 77,6%;  $P < 0,001$ ); o risco de transmissão quando a soroconversão ocorreu no segundo trimestre foi de 44,9%. Outro estudo<sup>26</sup> avaliou o risco de transmissão vertical após infecção materna primária no período pré-concepcional (entre 8 e 2 semanas antes da data da última menstruação (DUM)), periconcepção (entre 1 semana antes e 5 semanas após a DUM) e mais tarde na gestação (entre 6 e 20 semanas de gestação e entre 20 e 38 semanas de gestação). Não foram achados casos de infecção congênita no grupo pré-concepcional, enquanto a infecção congênita ocorreu em 45% dos casos no grupo periconcepcional. Quando a infecção primária ocorreu entre 6 e 20 semanas de gestação, a taxa de transmissão foi de 30% e, quando ocorreu entre 20 e 38 semanas de gestação, foi de 58%. Revello e Gerna<sup>22</sup> referiram que 9% dos neonatos foram infectados pelo CMV após infecção materna pré-concepcional, mas nenhum deles tinha clínica ao nascimento, enquanto 31% dos neonatos em quem o desfecho virológico era conhecido foram infectados após infecção materna periconcepcional. Em outro estudo, Revello *et al.*<sup>27</sup> encontraram que, após infecção pré-concepcional (2 – 18 semanas antes da DUM), 8% dos neonatos examinados ao nascimento estavam infectados pelo CMV; novamente, nenhum deles apresentou clínica ao nascimento. Mais recentemente, Hadar *et al.*<sup>28</sup> estudaram infecção primária por CMV periconcepcional e encontraram transmissão vertical de 25%.

A associação entre a idade gestacional na infecção materna primária por CMV e desfecho neonatal não é tão bem definida, principalmente porque, na ausência de um programa de rastreamento sorológico pré-natal sistemático, e levando em consideração que 90% das infecções primárias são assintomáticas, o momento da infecção materna frequentemente é impreciso. No entanto, há cada vez mais evidência de que, assim como em outras infecções virais na gravidez, a infecção mais precoce está associada com maior risco de danos mais graves ao feto/neonato, enquanto a infecção materna pré-concepcional parece ter muito pouco risco. Pass *et al.*<sup>13</sup> identificaram neonatos com infecção congênita por CMV e testaram retrospectivamente o sangue materno coletado na gravidez. Eles testaram essas amostras para níveis de anticorpos IgG e IgM e usaram os resultados para classificar a infecção materna como no primeiro trimestre (< 13 semanas) ou mais tardia. Eles acharam perda auditiva neurosensorial (PANS) em 24% das crianças no grupo do 1º trimestre comparadas com 2,5% do grupo posterior (risco relativo (RR), 9,6). Foram achados deficits no sistema nervosa central (SNC) (PANS, retardo mental, paralisia cerebral, convulsões ou coriorretinite) em 32% dos casos do 1º trimestre comparados com 15% do outro grupo (RR, 2,2). Nenhum dos infectados no grupo tardio tinha mais de um déficit, enquanto 12% dos do grupo do 1º trimestre tinham (*P* 0,04). Liesnard *et al.*<sup>14</sup> tiveram resultados similares. Eles dataram a infecção fetal com base em exame do líquido amniótico ou sangue fetal em 55 casos de CMV congênito de 237 gestações com avaliação pré-natal e acharam que 26% dos fetos infectados antes de 20 semanas de gestação tinham doença grave, comparados com apenas 6% dos fetos infectados depois de 20 semanas. Evidências recentes de mais de 350 gestações com soroconversão materna para CMV sugerem que infecções no 1º trimestre têm maior associação com infecção congênita grave<sup>29,30</sup>.

#### (ii) Presença de anomalias fetais

##### Recomendações

- As mulheres devem ser informadas de que ultrassom e RNM do SNC fetal normais estão associados com baixo risco de deficiência infantil. Porém isso não é indicativo de desfecho auditivo (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C**).
- As mulheres devem ser informadas de que alterações no USG podem aparecer até 12 semanas ou mais depois da infecção materna; portanto, está indicado acompanhamento ultrassonográfico (cada 2–4 semanas) pelo restante da gravidez (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C**).

Na ausência de um programa de rastreio pré-natal de rotina para CMV, a situação mais comum em que o CMV é diagnosticado no pré-natal é após ultrassom de rotina com achado anormal sugestivo de infecção por CMV. Isso deve levar ao exame sorológico da mãe e/ou amniocentese com PCR. Como resultado dessa maneira não-sistemática de Copyright ♥ 2020 ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd.

descoberta, é mais frequente a identificação de achados graves do que de sutis. No entanto, num estudo retrospectivo de mulheres com infecção primária materna na gestação índice, uma vez feito o diagnóstico de infecção fetal por PCR e confirmado o CMV no líquido amniótico, o ultrassom foi mais sensível para a detecção de anormalidades sutis associadas com infecção fetal<sup>18</sup>.

Os achados ecográficos podem ser categorizados em fetais craniais<sup>31</sup> (Figura 1), fetais extracraniais (Figura 2) e anormalidades placentárias/amnióticas (Figura 3).

É importante estar ciente do tempo transcorrido entre a infecção materna e a fetal, e depois entre a infecção fetal e o aparecimento de anormalidades fetais ecograficamente identificáveis. A placenta parece agir como um reservatório e uma barreira para a infecção, explicando porque nem toda infecção primária materna (e viremia materna) resulta em infecção fetal. Alguns estudos observaram uma placenta espessada com aparência heterogênea e calcificações, sugestivas de placentite, antes do aparecimento de infecção fetal<sup>32</sup>. O intervalo de tempo entre infecção materna primária e o aparecimento de anormalidades ecográficas fetais varia consideravelmente nos casos relatados na literatura. Em uma série de 189 casos de infecção primária com desfecho conhecido, esse intervalo pareceu ser de cerca de 12 semanas (após infecção materna com 14 semanas de gestação)<sup>23</sup>. Porém, intervalos maiores já foram relatados; Nigro *et al.*<sup>33</sup> descreveram um caso em que a infecção materna primária ocorreu com 6 semanas, mas as alterações ecográficas (hemorragia intraventricular) não apareceram até 20 semanas de gestação. Outro relato de caso de infecção em mulher HIV-positivo com 6 semanas de gestação descreveu que as alterações ecográficas não apareceram até 36 semanas de gestação. As implicações destes achados para a prática clínica são que, mesmo se a infecção fetal ocorrer no início da gestação, há indicação de acompanhamento ultrassonográfico detalhado pelo restante da gravidez<sup>34</sup>.

Parece que o principal indicador prognóstico ecográfico de infecção fetal sintomática por CMV é a anormalidade cerebral fetal. Em um pequeno estudo retrospectivo, Farkas *et al.*<sup>35</sup> descreveu que se o exame ultrassonográfico pré-natal estava normal, era provável o desfecho neuropsicológico precoce normal<sup>35</sup>. Essas conclusões levaram à melhor avaliação do cérebro fetal com RNM. RNM usando tanto sequências T1 como T2 pode ser usada para ajudar a definir o momento e as consequências da infecção fetal.

Ultrassom e RNM devem ser consideradas modalidades de imagem complementares para a investigação do cérebro fetal<sup>36</sup>; quando ambas são realizadas no 3º trimestre em um feto sabidamente infectado por CMV, elas têm sensibilidade de 95% para a identificação de lesões relacionadas ao SNC. Quando tanto ultrassom como RNM do cérebro fetal estão normais no pré-natal, o desfecho neonatal geralmente é normal, assim como o mesmo é verdade para um ultrassom normal com apenas achados sutis na RNM<sup>37</sup>. Cannie *et al.*<sup>38</sup> recentemente achou que achados sutis na RNM pré-natal estavam associados com prognóstico favorável;



pré-natais não excluem o risco de PANS nesses fetos.

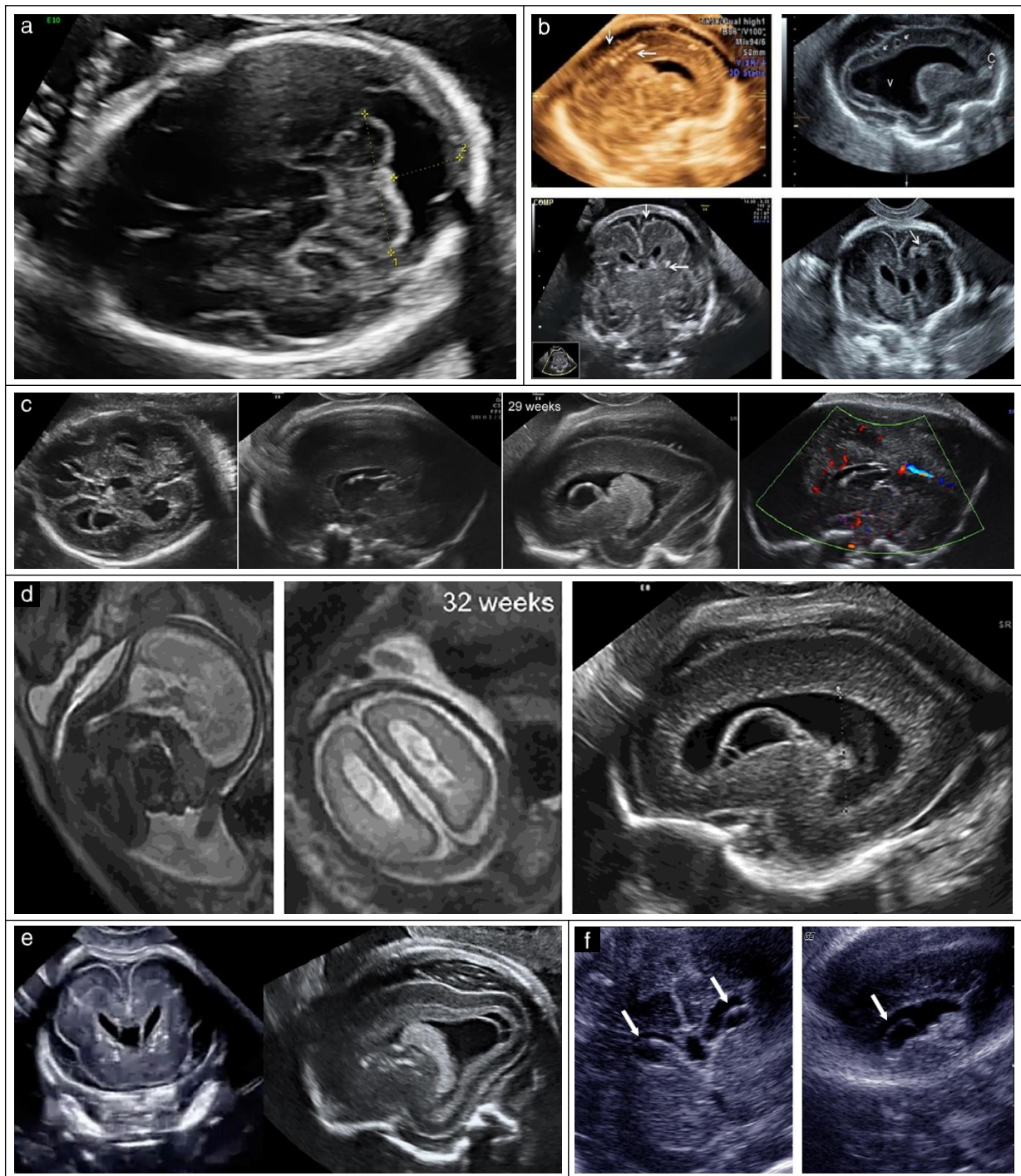
RNM teve alto valor preditivo negativo para PANS e déficit neurológico, e foi igualmente preditivo com 27 semanas e com 33 semanas de gestação.

O valor preditivo combinado de avaliações normais por ultrassom e RNM após 30 semanas de gestação para um neonato assintomático, em fetos sabidamente infectados por CMV após amniocentese é, no máximo, 95%<sup>37</sup>. Achados laboratoriais fetais podem preencher essa lacuna de 5%. É importante ressaltar que isso não é indicativo de desfecho auditivo, ou seja, achados normais ecográficos e de RNM

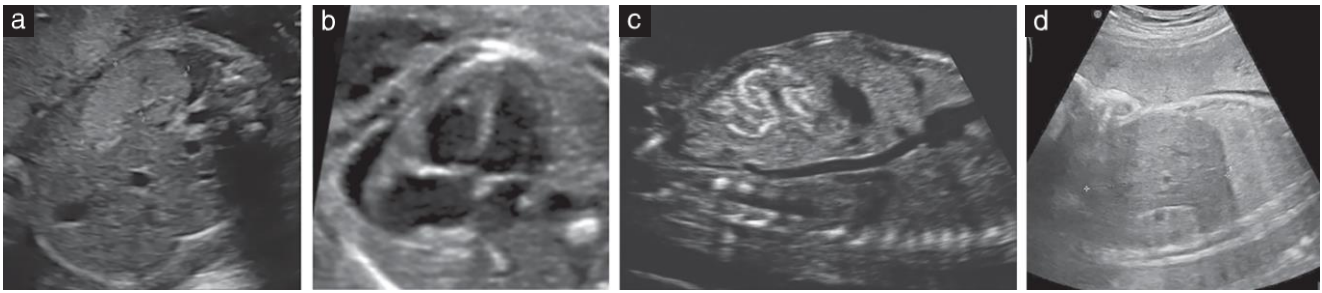
### (iii) Parâmetros laboratoriais

#### Recomendações

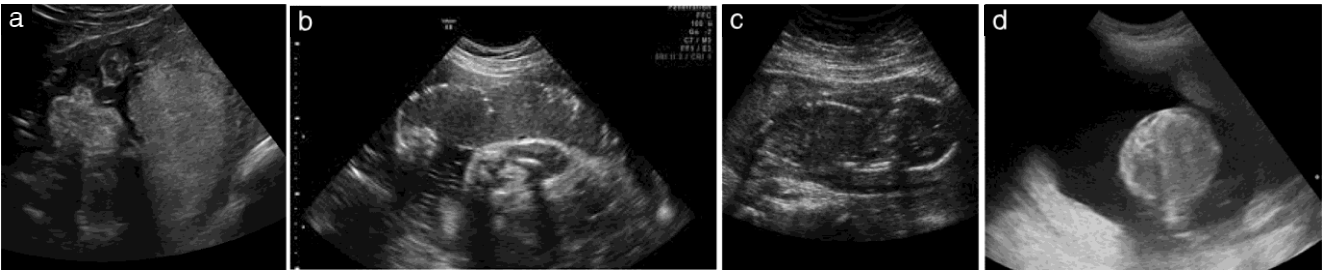
- Apesar de a carga viral média no líquido amniótico costumar ser mais alta em fetos sintomáticos do que nos assintomáticos, a sobreposição entre esses dois grupos e sua dependência de fatores técnicos e temporais reduz seu valor prognóstico (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B**).



**Figura 1** Características cranianas ultrassonográficas e de RNM típicas de infecção por CMV variam e incluem: megacisterna magna (a), calcificações intracranianas (b), ventriculomegalia, cistos germinolíticos, agenesia do corpo caloso e aderências intraventriculares (c, d), alterações císticas periventriculares (c, f), lisencefalia (d), calcificações cerebrais e cistos periventriculares (e) e cistos subependimais (f).



**Figura 2** Achados ultrassonográficos extracranianos típicos de infecção por CMV variam e incluem: esplenomegalia (a), cardiomegalia e derrame pericárdico (b), intestino ecogênico (c) e hepatomegalia (d).



**Figura 3** Alterações ultrassonográficas da placenta/líquido amniótico típicas de infecção por CMV variam e incluem: placentomegalia (a), calcificações placentárias (b), oligoidramnia (c) e polidramnia (d).

- Apesar de marcadores séricos fetais, como contagem de plaquetas, beta-2 microglobulina e IgM CMV, terem sido associados com bom prognóstico, o valor agregado da coleta de sangue fetal na definição do prognóstico dessas mulheres não é certo (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).

Inúmeros estudos<sup>39-41</sup> examinaram a relação entre a carga viral no líquido amniótico e a chance de o feto ser sintomático. Todos identificaram que a carga viral mediana era maior no líquido amniótico dos fetos sintomáticos do que no dos fetos assintomáticos; contudo esta diferença só foi estatisticamente significativa em um estudo<sup>39</sup>. Além disso, alguns fetos com elevada carga viral no líquido amniótico nasceram assintomáticos, enquanto outros com baixa carga viral no líquido amniótico apresentaram anomalias ecográficas graves<sup>40</sup>. Algumas destas diferenças entre estudos podem ser explicadas por diferenças na metodologia utilizada ou no intervalo de tempo entre a soroconversão e a amniocentese, uma vez que há evidência de que a carga viral no líquido amniótico muda com o tempo decorrido desde a soroconversão<sup>39,41</sup>.

Estudos dos genótipos do CMV não encontraram boa correlação com o desfecho fetal<sup>40,42,43</sup>.

A coleta de amostras de sangue fetal também foi investigada, analisando como possíveis indicadores de prognóstico tanto marcadores virais específicos, como parâmetros inespecíficos do sangue fetal. Foi demonstrado que a carga viral média no sangue de recém-nascidos infectados é significativamente mais elevada nos neonatos sintomáticos em comparação com os assintomáticos ( $P=0,02$ ) e esta diferença foi mais acentuada se considerarmos apenas os bebês com infecção congênita grave e sintomática por CMV<sup>44</sup>. No entanto, existe uma sobreposição significativa na carga viral entre recém-nascidos sintomáticos e

assintomáticos, por isso não é possível estabelecer um ponto de corte discriminatório<sup>45</sup>. Revello et al.<sup>46</sup> constataram que a antigenemia, viremia e carga de DNA eram mais elevadas no sangue dos recém-nascidos que tinham anomalias ecográficas em comparação com os que não tinham, mas a diferença só era estatisticamente significativa para a antigenemia.

Muitos autores propuseram vários parâmetros sanguíneos neonatais inespecíficos, incluindo trombocitopenia (plaquetas  $< 100.000/mm^3$ ), nível de alanina aminotransferase ( $>80$  IU/mL) e nível de bilirrubina direta ( $>4$  mg/dL) como potenciais indicadores prognósticos. Rivera et al.<sup>47</sup> descobriram que todos estavam associados a sintomas ao nascer, com razões de probabilidade (*odds-ratio*) de 2,4, 7,1 e 2,8, respectivamente. Outro estudo apontou a importância da trombocitopenia, descobrindo que, entre os neonatos sintomáticos infectados com CMV com tomografia computadorizada craniana (TC) normal, 56% tinham trombocitopenia, em comparação com 86% dos que tinham achados de TC craniana anormal<sup>48</sup>. Foi sugerido que a contagem de plaquetas em amostra de sangue fetal é um indicador prognóstico independente do resultado neonatal e que certas circunstâncias poderiam justificar o risco de perda fetal (na ordem de 1 - 2%<sup>49</sup>) associada a uma amostra de sangue fetal. Entretanto este ponto de vista se mostrou controverso entre os clínicos, pois alguns argumentaram que um risco de 1 - 2% de óbito fetal não justifica a coleta de sangue fetal para uma contagem de plaquetas que não fornece informações seguras o suficiente para embasar a conduta.

Em geral, a coleta de amostras de sangue fetal pode ser considerada de maior valor no grupo de prognóstico 'intermediário', ou seja, no feto com anomalias ecográficas não cerebrais, ou na grávida que requeira o máximo possível de informação prognóstica para decidir entre suas opções de conduta. No momento do diagnóstico pré-natal da infecção congênita por CMV, o valor preditivo negativo dos achados



ecográficos para infecção sintomática ao nascimento ou interrupção da gravidez é estimado em 93%<sup>50</sup>. Os valores preditivos negativos combinados do ultrassom e da carga viral no líquido amniótico e dos parâmetros do ultrassom e do sangue fetal são de 95% e 100%, respectivamente. Em fetos com achados ecográficos não graves, os valores preditivos positivos do ultrassom isolado e em combinação

com a carga viral no líquido amniótico ou com os parâmetros do sangue fetal são de 60%, 78% e 79%, respectivamente<sup>50</sup>. Isto põe em dúvida o valor adicional dos marcadores de sangue fetal obtidos por cordocentese sobre os marcadores do líquido amniótico já obtidos no momento da amniocentese diagnóstica<sup>50</sup>.

## Visão geral de categorização prognóstica e desafios

Em geral os fetos infectados por CMV são classificados em uma das três categorias prognósticas<sup>51</sup>: (i) fetos assintomáticos; (ii) fetos moderadamente sintomáticos; e (iii) fetos gravemente sintomáticos.

(i) Fetos assintomáticos são aqueles sem anomalias ultrassonográficas, ressonância magnética cerebral normal e parâmetros biológicos normais, principalmente a contagem de plaquetas no sangue fetal. O prognóstico destes fetos normalmente é bom, mas existe risco residual de PANS.

(ii) Fetos com sintomas leves ou moderados são definidos como aqueles com alterações biológicas isoladas (em amostras de sangue fetal), quer sem anomalias cerebrais na ecografia, quer com anomalias ultrassonográficas isoladas, como intestino hiperecogênico, ventriculomegalia leve ou calcificações isoladas. Neste grupo o prognóstico é incerto e o acompanhamento posterior (com ultrassom e possivelmente ressonância magnética) pode ajudar a refinar o prognóstico. Opções terapêuticas, como a terapia antiviral, estão sendo avaliadas atualmente, mas seu uso ainda é limitado à pesquisa. A opção de interrupção da gravidez também deve ser discutida.

(iii) Fetos gravemente sintomáticos são definidos como aqueles com anomalia ultrassonográfica cerebral grave (por exemplo, microcefalia, ventriculomegalia, anomalias de matéria branca e cavitações, hemorragia intracerebral, atraso no desenvolvimento cortical) associados com trombocitopenia. O prognóstico para este grupo é ruim e deve ser feita a orientação sobre a opção de interrupção da gravidez.

O prognóstico pré-natal preciso da infecção fetal por CMV é um desafio. São necessários novos e melhores testes prognósticos para fetos com CMV congênito. Um estudo recente<sup>52</sup> realizou uma análise peptidômica do líquido amniótico de 13 neonatos sintomáticos e 13 assintomáticos (coorte de descoberta) e, na sua coorte de validação, descobriu que um painel de 34 peptídeos tinha sensibilidade de 89%, especificidade de 75% e área sob a curva ROC de 0,90 para diferenciar os nove recém-nascidos gravemente sintomáticos dos 12 assintomáticos. Esta análise pode representar um indicador de prognóstico útil para o futuro<sup>52</sup>.

## Conduta na infecção por CMV materna e fetal

### Recomendações

- Devido à falta de ensaios controlados randomizados, o valaciclovir em alta dose para infecção congênita por CMV só deve ser dado no contexto de pesquisa (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).
- Com base nos resultados de um ensaio controlado randomizado, a administração de globulina hiperimune específica para CMV (HIG) para infecção congênita por CMV não é recomendada como parte do tratamento clínico e só deve ser dada no contexto de pesquisa (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B**).

A figura 459 apresenta uma proposta de conduta para a infecção fetal por CMV. O diagnóstico pré-natal da infecção pelo CMV é um desafio e as opções de prevenção e tratamento são limitadas. Em geral, as opções envolvem tratamento conservador, ou seja, a continuação da gravidez com monitorização regular, ou a interrupção da gravidez. Mais recentemente, têm sido investigadas terapias com o objetivo de reduzir o risco de transmissão e a probabilidade e/ou gravidade da infecção neonatal, incluindo Drogas antivirais e CMV HIG<sup>53-55</sup>.

Dois estudos se mostraram promissores para o uso de valaciclovir em gestações com fetos infectados por CMV, mas é necessário um ensaio controlado randomizado para confirmar se este antiviral deve ser recomendado rotineiramente para reduzir o risco de doença congênita sintomática do CMV<sup>53,54</sup>. Valaciclovir em alta dose foi administrado por uma mediana de 89 dias a grávidas com um feto moderadamente sintomático apresentando características ecográficas não-graves (anomalias extracerebrais e/ou anomalias cerebrais leves (Tabela S2)<sup>54</sup>). A administração de Valaciclovir foi associada a uma proporção significativamente maior de recém-nascidos assintomáticos (82%) em comparação com uma coorte histórica (43%). Este estudo também forneceu dados de segurança tranquilizadores para a utilização de valaciclovir na gravidez: a tolerância clínica e laboratorial materna a este regime de doses elevadas foi excelente e não foram observados efeitos neonatais adversos.

Nigro et al.<sup>55</sup> relataram que a terapia com HIG CMV foi associada a um risco significativamente menor de infecção congênita por CMV, especialmente infecção sintomática. Recentemente, um estudo prospectivo observacional relatou que após infecção materna primária por CMV no primeiro trimestre, a administração quinzenal de HIG em dose de 200 IU/kg impediu a transmissão materno - fetal até 20 semanas de gestação<sup>56</sup>. Infelizmente, a eficácia potencial do HIG não foi confirmada num estudo randomizado controlado por placebo de fase II,<sup>57</sup> que não encontrou melhoria



significativa no risco de transmissão, níveis de anticorpos específicos para o vírus, resposta imune mediada por linfócitos T, DNA viral no sangue ou desfecho clínico ao nascimento.

Em virtude destes achados contraditórios, HIG não é recomendado de rotina para o tratamento de gestantes com infecção primária por CMV. Esperava-se que um ensaio de avaliação do HIG na gravidez terminasse em 2018<sup>58</sup>, mas o estudo foi interrompido por futilidade antes da sua conclusão.

Atualmente não há nenhuma vacina licenciada para o CMV. Uma estratégia alternativa para reduzir o risco de infecção é a modificação do comportamento com o fim de minimizar o contato directo com saliva ou urina de crianças pequenas que possam estar excretando CMV nessas secreções. Medidas simples de higiene para reduzir o risco contágio por CMV incluem evitar o compartilhamento de utensílios, bebidas ou alimentos com crianças pequenas, não beijar crianças pequenas diretamente nos lábios e lavar as mãos após o contato com sua urina ou saliva.

A infecção congênita por CMV deve ser confirmada ao nascimento após um diagnóstico pré-natal de infecção materna, mesmo quando o diagnóstico de infecção fetal tenha sido feito por exame invasivo. Deve ser coletada uma amostra de urina ou esfregaço de saliva para PCR CMV assim que possível após o nascimento e é importante coletar amostras no máximo 3 semanas após o nascimento para confirmar a infecção congênita por CMV, em oposição à infecção pós-natal.

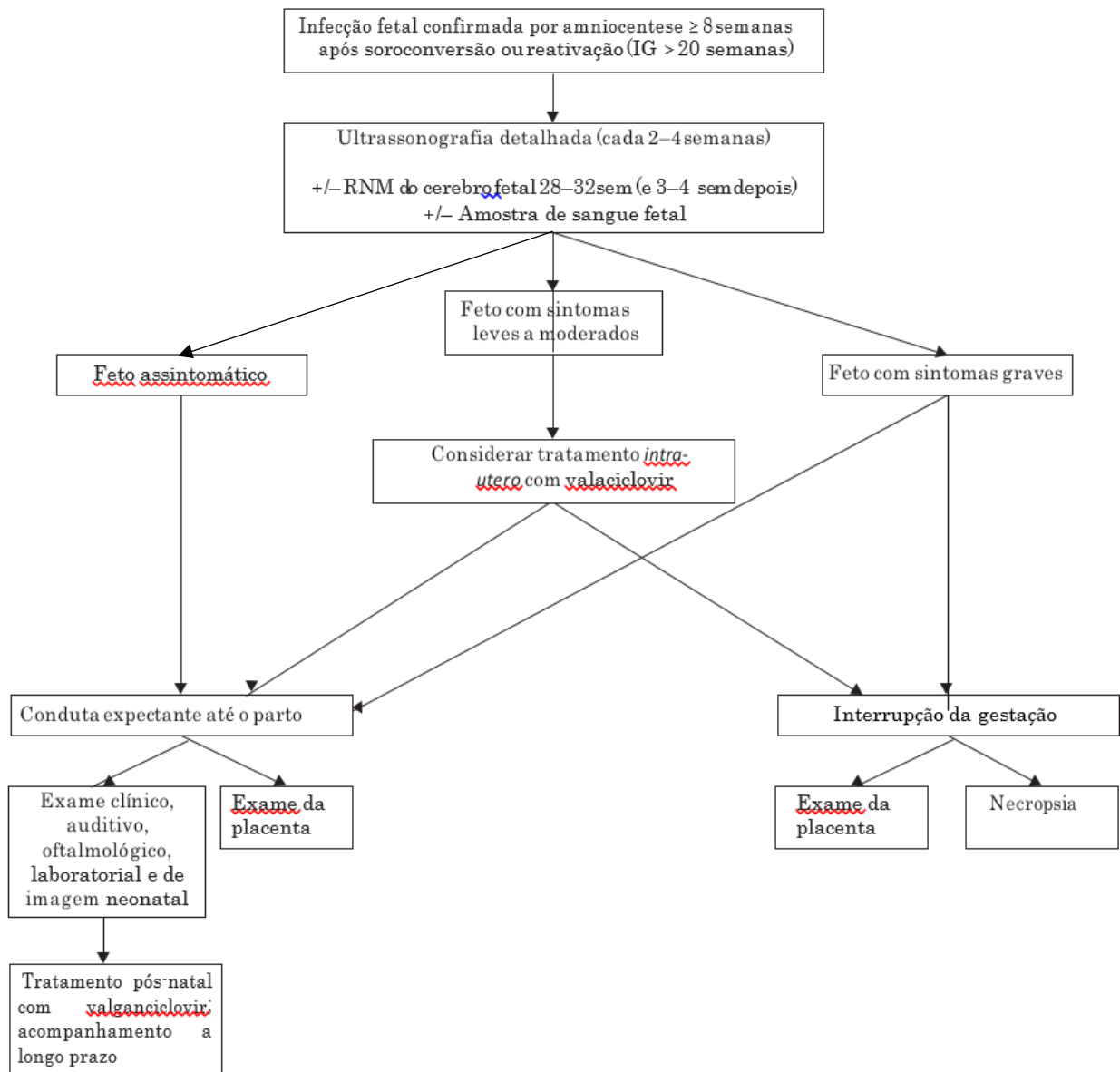


Figura 4 Conduta proposta para infecção congênita por citomegalovírus (CMV) (adaptado de Benoist *et al.*<sup>59</sup>). +/-, com ou sem

Atualmente estima-se que nos EUA cerca de 170 bebês nascem todos os anos com toxoplasmose congênita; este número caiu significativamente em relação aos níveis relatados antes de 1999<sup>60</sup>. Da mesma forma, a incidência na Europa tem caído nos últimos anos devido a melhorias nos níveis de higiene, maior conhecimento e ao fato de se evitar caixas de areia de gato e carne mal-passada, especialmente durante a gravidez. Ao longo dos 5 anos de 2008 a 2012, ocorreram 33 casos de toxoplasmose congênita identificados por meio de vigilância aprimorada na Inglaterra e no País de Gales<sup>61</sup>.

*Toxoplasma gondii* é um parasita adquirido pela ingestão de cistos teciduais de *Toxoplasma*<sup>62</sup>. Esses cistos podem ser encontrados na carne, por isso as mulheres grávidas devem garantir que qualquer carne que comam esteja bem cozida e devem evitar carne processada. Os oocistos infecciosos são secretados por gatos e podem contaminar o solo, então mulheres grávidas devem garantir que as saladas / vegetais sejam cuidadosamente lavados e devem ter o cuidado de lavar as mãos, particularmente antes de comer, quando elas manuseiam gatos.<sup>63</sup>

No Reino Unido, apenas 10% das mulheres em idade reprodutiva são imunes ao toxoplasma e a incidência de infecção materna é de cerca de 2–5 por 1000<sup>64,65</sup>. A infecção materna primária é assintomática em cerca de dois terços das mulheres; o restante tem coriza leve, mal-estar, febre baixa, dor de cabeça e linfadenopatia.

Assim como na maioria das infecções virais na gravidez, o risco de infecção fetal aumenta com o aumento da idade gestacional da infecção materna (sendo <1% antes de 4 semanas, 4–15% com 13 semanas e > 60% com 36 semanas)<sup>66,68</sup>. No entanto, quanto menor a idade gestacional na ocasião da infecção, maior o risco de o feto ser afetado (Tabela S3)<sup>66</sup>.

As principais sequelas da infecção por toxoplasma congênito envolvem o SNC e os olhos, e normalmente incluem microcefalia, hidrocefalia, ventriculomegalia e coriorretinite<sup>69,70</sup>. Isso pode levar ao atraso de desenvolvimento, epilepsia e cegueira. Hepatoesplenomegalia, anemia, erupção cutânea, icterícia e pneumonite também podem ocorrer<sup>69,70</sup>. Mesmo que a maioria dos bebês infectados não apresente sinais clínicos de infecção ao nascer, até 90% desenvolverão sequelas mais tarde na vida.<sup>71–73</sup>

### Diagnóstico de infecção materna por toxoplasmose

#### Recomendações

- O diagnóstico de infecção materna por toxoplasmose pode ser feito pelo teste do soro materno, incluindo IgM e IgG para toxoplasma. Em caso de IgM positivo ou duvidoso com resultados negativos de IgG uma nova amostra para teste de anticorpos IgM e IgG deve ser obtida dentro de 2 semanas. Se os resultados permanecerem inalterados, o resultado IgM é provavelmente falso positivo (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C**).

- No caso de resultados duvidosos para anticorpo IgM ou IgG e resultados positivos para o outro, uma nova amostra deve ser obtida em 2 semanas. Se os resultados permanecem inalterados, ambas as amostras devem ser enviadas para um laboratório de referência de toxoplasmose (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).

- Os médicos devem estar cientes de que o tratamento com espiramicina pode atrasar a maturação de anticorpos IgG e, portanto, resultar em títulos de avidéz mais baixos do que em mulheres não tratadas (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B**).

- Um laboratório de referência experiente deve ser consultado em qualquer caso de resultado de sorologia inconclusivo (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).

A interpretação do resultado do teste de toxoplasmose pode ser difícil e um microbiologista especialista deve ser consultado. Tal como acontece com a maioria das infecções, o diagnóstico é baseado em testagem do soro materno para anticorpos IgG e IgM, e o teste de avidéz pode ser útil para ajudar a determinar o tempo de infecção (Health Protection Agency, 2006<sup>74</sup>). O IgM é o primeiro anticorpo a aumentar, atingindo seu nível mais alto aproximadamente 1 mês após a infecção e permanecendo relativamente estável por cerca de mais 1 mês antes de começar a diminuir, enquanto IgG atinge seu nível máximo cerca de 3 meses após a infecção e, na ausência de tratamento, mostra apenas uma ligeira diminuição após este ponto<sup>75</sup>. A testagem de IgM pode não ser particularmente útil para definir o tempo de infecção; geralmente aparece dentro de 2 semanas da exposição, mas pode persistir por anos<sup>72,76</sup>. O IgG normalmente também será detectável 2 semanas após a exposição; uma mudança dos níveis na repetição do teste (geralmente após 2 semanas) pode ajudar a determinar o momento da infecção. Também é digno de nota que ensaios sorológicos para toxoplasmose não são bem padronizados e têm altas taxas de teste falso-positivo e falso-negativo<sup>76,77</sup>. Portanto, os testes devem ser realizados em um laboratório de referência de toxoplasmose experiente, no qual testes específicos de confirmação, como o teste de corante Sabin – Feldman ou o teste de anticorpo fluorescente indireto são realizados<sup>72,76–78</sup>. Este é o caso especialmente para mulheres grávidas com resultado de teste IgM positivo ou duvidoso<sup>78,79</sup>.

A combinação de resultado de teste IgM e IgG negativos indicam tanto uma ausência de infecção quanto uma infecção recente aguda sem tempo suficiente para soroconversão. A combinação de teste IgM negativo e IgG positivo indica infecção antiga sem risco de transmissão fetal em uma mulher imunocompetente<sup>76–78</sup>. A interpretação desses resultados no terceiro trimestre é mais difícil. Em caso de IgM positivo ou duvidoso com IgG negativo, uma nova amostra para teste de anticorpos IgM e IgG devem se obtida dentro de 2 semanas para testes de confirmação em um laboratório de referência. Se os



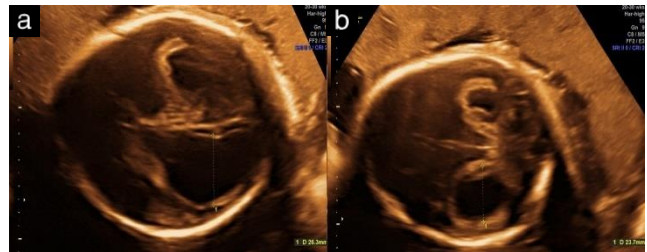
resultados permanecerem inalterados, é provável que o resultado do IgM seja falso positivo. A combinação de teste IgM positivo e IgG positivo pode tanto indicar que a mãe grávida teve uma infecção recente quanto ser um resultado de IgM falso-positivo. Se a infecção aguda for uma possibilidade, o teste sérico deve ser repetido em 2-3 semanas para determinar se houve um aumento de anticorpos IgG consistente com infecção recente<sup>76-78</sup>. A Tabela S4 faz recomendações sobre a interpretação dos resultados do teste sérico para toxoplasmose realizada em laboratórios clínicos (não de referência)<sup>79</sup>.

Tal como acontece com outras infecções virais, o teste de avididade de IgG pode ser útil<sup>80</sup>; em geral, alta avididade está associada com infecção primária ocorrendo há mais de 4-5 meses (dependendo do método de teste usado), enquanto baixa avididade geralmente indica infecção nos últimos 4-5 meses<sup>77,81-83</sup>. No entanto, no caso do toxoplasma, o tratamento com espiramicina pode atrasar a maturação de IgG<sup>84</sup>, e a avididade tende a ser menor do que o esperado em mulheres tratadas<sup>85,86</sup>.

## Diagnóstico de infecção fetal por toxoplasmose

### Recomendações

- A infecção fetal deve ser diagnosticada pela detecção de DNA de *Toxoplasma* no líquido amniótico. A amniocentese deve ser realizada pelo menos 4 semanas após a infecção materna e realizada após 18 semanas de gestação (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B**).
- As mulheres devem ser informadas de que a sensibilidade dos métodos moleculares atuais na detecção do DNA do *Toxoplasma* no líquido amniótico é  $\leq 90\%$ ; resultados falso negativos podem ocorrer quando a concentração de DNA é baixa (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B**).
- A infecção fetal pode ser diagnosticada pela identificação de DNA de *Toxoplasma* após análise de PCR do líquido amniótico (obtido por amniocentese)<sup>87</sup>. Isto deve ser adiado até pelo menos 4 semanas após a infecção materna e ser realizado após 18 semanas de gestação, quando a produção de urina fetal está bem estabelecida<sup>79,88,89</sup>. A sensibilidade dos ensaios de PCR atuais após amniocentese é  $\leq 90\%$ <sup>90</sup>. Resultados falso-negativos podem ser atribuídos a baixos níveis de DNA de *Toxoplasma* no líquido amniótico<sup>90,91</sup>. No entanto, esses casos podem ter um melhor prognóstico, pois títulos baixos de DNA têm sido associados a manifestações menos graves na criança<sup>90,91</sup>.
- Os sinais ultrassonográficos sugestivos de infecção fetal são comumente inespecíficos e incluem ventriculomegalia, hemorragia intracraniana, calcificações intracranianas, microcefalia, ascite, hepatoesplenomegalia, CFR e hidropsia; A Figura 5 mostra imagens de ultrassom de fetos afetados. Evidências limitadas indicam que a combinação de lesões ecogênicas cerebrais e ventriculomegalia está associada a prognóstico adverso (coriorretinite com ou sem atraso no desenvolvimento)<sup>92</sup>, enquanto o prognóstico de lesões ecogênicas com ventrículos normais parece melhor (neurodesenvolvimento normal em quatro de cinco casos)<sup>93</sup>.



**Figura 5** Achados ultrassonográficos típicos em fetos com infecção congênita por toxoplasma: (a) Ventriculomegalia bilateral grave; (b) paredes ventriculares espessadas e ecogênicas.

## Conduta na infecção por toxoplasmose materna e fetal

### Recomendações

- Espiramicina (comprimido de 1 g por via oral três vezes ao dia até o final da gravidez, na ausência de transmissão vertical confirmada) deve ser usada para prevenir a transmissão vertical após a infecção materna por *Toxoplasma* durante a gravidez (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C**).
- O tratamento com espiramicina deve ser iniciado prontamente (dentro de 3 semanas) após soroconversão materna (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B**).
- Se a transmissão vertical for confirmada, a infecção fetal deve ser tratada com espiramicina por apenas 1 semana (comprimido de 1g três vezes ao dia), seguido de pirimetamina (50 mg uma vez ao dia) mais sulfadiazina (1 g três vezes ao dia) mais ácido fólico (50 mg semanais) durante toda a gravidez e a criança tratada por mais 1 ano (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C**).
- A combinação de pirimetamina, sulfadiazina e o ácido fólico pode ser mais eficaz do que a espiramicina na prevenção da transmissão vertical, mas mais dados são necessário antes que isso possa ser adotado na prática clínica (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C**).
- O acompanhamento ultrassonográfico deve incluir exames a cada 4 semanas do feto, com foco no cérebro, olho e avaliação do crescimento (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).
- As mulheres devem ser informadas de que, mesmo quando os estudos de imagem fetais são normais, existe o risco de aproximadamente 30% de sequelas a longo prazo, especialmente coriorretinite, que ocasionalmente causa perda de visão (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B**).

Quando a infecção materna por *Toxoplasma* ocorre antes de 18 semanas de gestação, o tratamento com espiramicina deve ser iniciado sem demora até a amniocentese após 18 semanas de gestação. A dosagem mais comum é 1 g de espiramicina por via oral três vezes ao dia. Quanto mais cedo depois da infecção materna primária a espiramicina é iniciada, mais eficaz provavelmente será na redução do risco de infecção fetal. No entanto, não há evidências de que o tratamento pré-natal possa diminuir significativamente o risco de manifestação clínica (odds ratio ajustada, 1,11; IC 95%, 0,61–2,02)<sup>94</sup>. Vale ressaltar que, embora a idade gestacional tardia na soroconversão tenha sido associada à diminuição do risco de lesões cerebrais, não afetou a taxa de lesões oculares<sup>94</sup>. Recentemente, a combinação de pirimetamina (50 mg / dia, por via oral) mais sulfadiazina (1 g três vezes ao dia, por via oral) mais ácido fólico (50

mg por semana) foi comparado com espiramicina (1 g três vezes ao dia, por via oral) em um ensaio clínico randomizado no contexto de prevenção de transmissão vertical.

A taxa de transmissão foi de 18,5% no grupo de pirimetamina + sulfadiazina + ácido fólico combinado vs 30% no grupo da espiramicina. A taxa de anomalias cerebrais foi 0/73 no grupo combinado vs 6/70 (8,5%) no grupo da espiramicina. Além disso, pareceu haver uma janela de oportunidade de 3 semanas para o início do tratamento após a soroconversão materna. Duas mulheres no grupo pirimetamina + sulfadiazina desenvolveram uma severa erupção cutânea que exigiu hospitalização<sup>95</sup>. Já que a sulfadiazina pode precipitar uma crise hemolítica em indivíduos com deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase (G6PDH), o teste de G6PDH deve ser considerado antes do início do tratamento.

Após 18 semanas de gestação, ainda vale a pena realizar amniocentese em caso de infecção materna conhecida para confirmar ou excluir infecção fetal. Isto porque, se a infecção fetal for confirmada, o regime de tratamento será alterado para espiramicina apenas por 1 semana (comprimido de 1 g três vezes ao dia), seguido por pirimetamina (50 mg uma vez ao dia) mais sulfadiazina (1 g três vezes ao dia) mais ácido fólico (50 mg por semana) durante a gravidez e a criança tratada por mais 1 ano<sup>88,89</sup>. Se a infecção fetal não for confirmada, o tratamento com espiramicina (comprimido de 1 g por via oral três vezes ao dia) deve ser continuado até o fim da gravidez.

O tratamento pós-natal de recém-nascidos com sintomas de toxoplasmose congênita consiste em administração pirimetamina, sulfadiazina e ácido fólico por 1 ano<sup>60</sup>.

Deve-se ter em mente que existe o risco de uma amniocentese negativa ser um resultado falso-negativo, portanto o acompanhamento por ultrassom seriado do feto é indicado independentemente do resultado do teste. O ultrassom pode identificar as seguintes características sugestivas de toxoplasmose congênita: microcefalia, hidrocefalia, ventriculomegalia, calcificações cerebrais, hemorragia intracraniana, hepatoesplenomegalia, RCF, hidropisia, catarata ou ascite. Quando a neurosonografia é normal, deve-se considerar a RNM fetal, pois esta tem maior sensibilidade para detectar anormalidades cerebrais sutis. Quando o ultrassom fetal é normal, e particularmente quando a RNM fetal também é normal, o risco de sequelas neonatais significativas é baixo, mas os pais devem ser aconselhados que, mesmo nesta situação, permanece um risco residual (aproximadamente 30%) de sequelas significativas, especialmente oculares<sup>71-73</sup>.

Parvovírus B19 é um vírus de filamento único de DNA, não-envelopado, da família *Parvoviridae*, e o único membro da família que causa doença em humanos. Também conhecido como a quinta doença, é uma infecção viral tão comum na infância que cerca de 60 – 75% das gestantes são imunes<sup>96,97</sup>. Crianças infectadas apresentam um eritema facial característico e febre, também é conhecida como a “síndrome da face esbofetada”. Normalmente ocorre em surtos epidêmicos nas escolas, especialmente no fim do inverno e na primavera. É transmitida através de gotículas respiratórias de doentes, por transfusão de sangue ou hemoderivados e pela passagem transplacentária<sup>98</sup>. A incidência de infecção aguda por parvovírus B19 na gestação é de 1 – 2%<sup>97</sup>. Casos são frequentemente assintomáticos, apesar de poder haver sintomas prodrômicos após o período de incubação. Em alguns casos, os sintomas mais bem definidos de *rash* (eritema infeccioso) e artralgia estão presentes 7 dias após o período prodrômico. O período de incubação é de 4 – 14 dias após exposição; as mulheres permanecem infectantes por 3 – 10 dias após a exposição ou até o *rash* aparecer. A razão mais comum para a testagem materna para parvovírus B19 na gestação é um relato de exposição recente; também pode resultar de um achado incidental na ultrassonografia, geralmente de hidropisia fetal (Figura 6). A tabela S5 lista as alterações ultrassonográficas referidas em fetos infectados por parvovírus B19<sup>99 – 102</sup>.

Quando uma gestante contrai a infecção, o risco de transmissão vertical para o feto varia de 25% a 32%<sup>103,104</sup>. O principal receptor para parvovírus B19 é o globosídeo, um antígeno do grupo sanguíneo-P, achado primariamente em precursores eritrocitários<sup>105</sup>, mas também em outros tecidos, incluindo o miocárdio e a placenta no primeiro trimestre<sup>106</sup>. O parvovírus B19 causa anemia fetal por inibição da hematopoiese, levando assim à crise aplásica. Em adultos saudáveis essa crise é bem tolerada, com mínima anemia. No entanto, comparado com adultos, o feto tem uma demanda relativamente maior de células sanguíneas e uma maior massa de hemácias, com rápida renovação celular associada. Isso torna o feto particularmente vulnerável a qualquer insulto à eritropoiese, e uma anemia profunda pode resultar da infecção pelo parvovírus B19. No feto o vírus afeta principalmente a medula óssea, mas também pode afetar áreas de hematopoiese extramedular, como o fígado ou o baço. A anemia fetal, assim como a hepatite associada, hipoalbuminemia e miocardite, podem levar à insuficiência cardíaca e hidropisia fetal subsequente<sup>107</sup>. A transfusão intrauterina de hemácias pode ser usada para tratar a hidropisia fetal causada pelo parvovírus B19.

### Recomendação

- Em virtude do potencial para sequelas neurológicas em longo prazo da infecção por parvovírus, deve-se considerar exame de imagem cerebral para fetos com hidropisia ou anemia grave (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C**).

Quando há infecção fetal, não há evidência de teratogenicidade do parvovírus, mas, como mencionado acima, ele pode levar à anemia fetal. O risco de hidropisia fetal é baixo (4 – 13%), mas, quando ocorre, tem um risco de 50% de morte intrauterina<sup>99,104,108</sup>. A hidropisia ocorre, em média, 3 semanas após a infecção materna primária e 95% dos casos se desenvolvem até a 8ª semana após a infecção

materna<sup>108</sup>. A resolução espontânea foi referida entre 1 e 7 semanas após o diagnóstico<sup>109</sup>. Vale notar que foi relatada trombocitopenia em mais de 95% dos fetos hidrópicos transfundidos, com incidência de trombocitopenia grave (< 50 10<sup>9</sup> plaquetas/L) de até 46%<sup>99,110,111</sup>. Isso deve ser levado em consideração ao realizar a cordocentese ou transfusão intrauterina. Houve relatos de caso de insuficiência hepática neonatal<sup>112–114</sup>, miocardite<sup>115–117</sup>, anemia dependente de transfusão<sup>118,119</sup> e alterações no SNC<sup>112,114,115</sup>. O consenso geral é que o parvovírus B19 em si, na ausência de hidropisia ou anemia fetal importante, não causa deficiência neurológica em longo prazo, mas a anemia grave e a hidropisia fetal podem ser fatores de risco independentes para sequelas neurológicas<sup>101,110,120</sup>. Portanto, especialistas em medicina fetal devem considerar exames de imagem cerebral em fetos ou neonatos que tenham tido hidropisia anemia grave. Adicionalmente, a miocardite causada pelo parvovírus B19 pode levar à cardiomiopatia dilatada<sup>112,115,116</sup> e pode até mesmo requerer transplante cardíaco<sup>121</sup>.

### Diagnóstico de infecção materna por parvovírus B19

#### Recomendações

- Gestantes que tiveram contato com alguém infectado, que apresentem o *rash* característico ou que tenham um feto hidrópico devem ser testadas para anticorpos IgM e IgG específicos para parvovírus B19 (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B**).
- Como o IgM pode ser falso negativo, especialmente em assintomáticas, um resultado IgM-negativo em uma mulher com forte suspeita de infecção por parvovírus B19 deve ser complementado por métodos moleculares (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C**).

Gestantes com *rash* sugestivo de infecção por parvovírus B19 ou que tenham tido contato com alguém infectado devem ser testadas para anticorpos IgM e IgG específicos para parvovírus B19<sup>122,123</sup> (Figura S1). Se a sorologia for positiva (tanto IgM como IgG), é útil testar outra amostra de sangue anterior ao aparecimento da infecção (por exemplo, da primeira rotina de sangue do pré-natal); se essa amostra for negativa, o diagnóstico pode ser confirmado e o momento da infecção estimado. Mulheres com IgM positivo, independente do IgG, devem ser monitorizadas para potencial infecção fetal. IgM negativo com IgG positivo indica exposição prévia e imunidade e essas mulheres não têm risco de transmissão transplacentária. Aquelas em que ambos IgM e IgG são negativos são suscetíveis e a sorologia deve ser repetida em 4 semanas. Se o novo exame mostrar IgM ou IgG positivos, essas gestações devem ser monitorizadas para potencial infecção fetal. Foram relatadas altas taxas (20 – 40%) de resultados falsos-negativos de IgM, especialmente nos estágios precoces assintomáticos, quando a carga viral está alta e as partículas virais formam complexos com anticorpos específicos para parvovírus B19<sup>124</sup>. As implicações clínicas de confiar apenas no IgM são que em alguns fetos hidrópicos com IgM falso-negativo a transfusão de sangue intrauterina pode ser atrasada ou mesmo não chegar a ser feita. Portanto, em caso de forte suspeita de infecção por parvovírus B19 com resultado de IgM negativo, a avaliação deve ser complementada por métodos de detecção de DNA, como o PCR, por determinação da avidéz para o IgG<sup>124</sup> ou por amniocentese para detecção de DNA viral<sup>110</sup>.



## Diagnóstico de infecção fetal por parvovírus B19

### Recomendação

- Apesar de o DNA viral poder ser detectado no líquido amniótico e sangue de fetos infectados, exames invasivos não estão indicados a não ser que a cordocentese vá ser realizada de qualquer jeito devido à anemia fetal grave (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).

A infecção fetal pode ser diagnosticada apenas por exame invasivo, normalmente amniocentese e ocasionalmente cordocentese para obter sangue fetal. O líquido amniótico ou sangue fetal podem ser analisados para a presença de DNA do parvovírus usando PCR. A análise do PCR qualitativo tem relatos de sensibilidade de até 100%<sup>122</sup>. No entanto, como regra geral, exames invasivos não estão indicados a não ser que seja diagnosticada anemia fetal por ultrassom<sup>125-127</sup>, devido à probabilidade de trombocitopenia coexistente<sup>99,110,111</sup>.

## Conduta na infecção por parvovírus B19 materna e fetal

### Recomendações

- O acompanhamento ultrassonográfico seriado deve começar 4 semanas após a infecção ou soroconversão e então ser realizado a cada 1–2 semanas até 12 semanas após a infecção (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B**).
- Ultrassonografias seriadas buscando evidência de ascite, cardiomegalia, hidropisia fetal e aumento no PSV ACM devem ser realizadas a cada 1–2 semanas por 8–12 semanas após a exposição (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C**).
- Avaliações do Doppler de ACM não devem ser feitas durante ou imediatamente após um período de atividade fetal (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C**).
- Coleta de sangue fetal com preparativos para transfusão sanguínea intrauterina estão indicados quando o PSV ACM > 1,5 MoM, ou quando houver ascite fetal ou hidropisia (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B**).
- Sobre o prognóstico, os pais devem ser informados que o risco de morte perinatal é cerca de 30% para fetos infectados que se apresentam com hidropisia vs 6% para fetos não-hidróticos. O desfecho em longo prazo dos fetos que sobrevivem normalmente é bom, com risco de 10% de alterações do desenvolvimento neurológico em fetos hidróticos (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C**).

A presença de hidropisia fetal é uma indicação clara de anemia fetal no contexto de infecção por parvovírus B19. A hidropisia fetal, nesse contexto, resolve espontaneamente em cerca de um terço dos casos<sup>109</sup>. Um método alternativo comumente usado para diagnosticar anemia fetal moderada ou grave é a medida do pico de velocidade sistólica (PSV) da artéria cerebral média (ACM); foi demonstrado que o PSV ACM > 1,5 múltiplos da mediana (MoM) consegue prever anemia fetal grave em infecção confirmada por parvovírus B19 com sensibilidade de 94% e especificidade de 93%<sup>128</sup>.

Ultrassonografias seriadas à procura de sinais de ascite, cardiomegalia, hidropisia fetal ou aumento no PSV-ACM, devem começar 4 semanas após a exposição/infecção materna e devem ser realizados a cada 1–2 semanas por 8–12 semanas após a exposição/infecção. Se for detectada anemia fetal grave, pode-se realizar cordocentese para confirmar a infecção fetal por análise de PCR do sangue fetal, como descrito acima.

Copyright © 2020 ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd.

Na ausência de sinais ecográficos de sequelas fetais após 8–12 semanas da exposição, desfechos adversos relacionados à infecção pelo parvovírus B19 são altamente improváveis<sup>99,123</sup>. Mesmo que o acompanhamento ultrassonográfico tenha atenção na anemia fetal e hidropisia, pode ocorrer morte fetal sem sinais de hidropisia fetal<sup>126,129</sup>.

A primeira grande série investigando a performance do PSV ACM na predição de anemia fetal moderada referiu sensibilidade e especificidade extremamente altas, tanto no contexto de aloimunização (100% e 88%, respectivamente)<sup>130</sup> como no contexto de infecção por parvovírus (94% e 93%, respectivamente)<sup>128</sup>. Inúmeras publicações seguiram, relatando performance similar<sup>131,132</sup>, e uma metanálise de 2019 referiu sensibilidade de 79% e especificidade de 73% para a predição de anemia fetal moderada ou grave (de qualquer causa), quando foi usado 1,5 MoM como ponto de corte do PSV ACM<sup>133</sup>.

O PSV ACM é facilmente medido se o ângulo entre o feixe ultrassonográfico e a direção do fluxo sanguíneo for próximo de 0°, mantendo assim a precisão da medida da velocidade. No entanto, a medida do PSV ACM não detecta todos os casos de anemia fetal: ela pode não estar alterada em casos de anemia leve; pode não aumentar mais em casos de anemia grave em que a concentração de hemoglobina cai abaixo de 3 g/dL; e a taxa de falsos positivos aumenta após 35 semanas de gestação<sup>134</sup>.

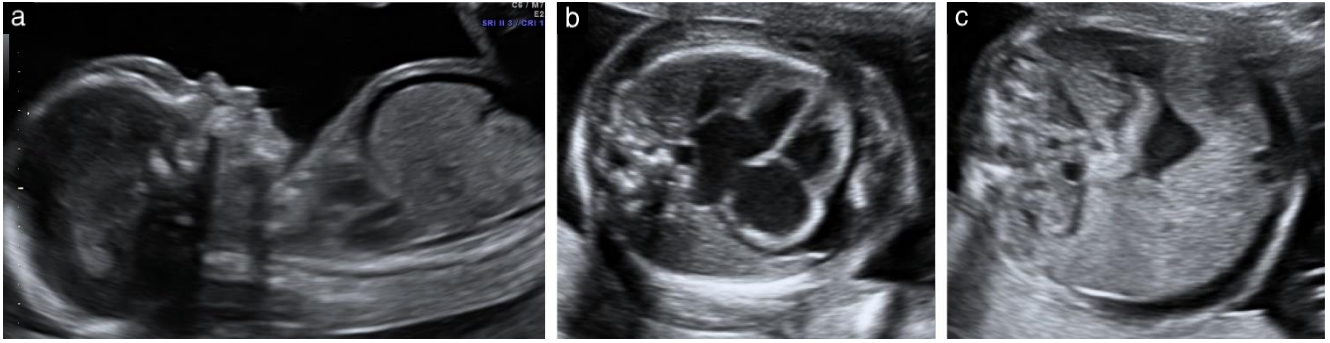
A figura S2 ilustra os passos necessários para a avaliação do Doppler da ACM para assegurar que as variações intra e interobservador sejam as menores possíveis<sup>134</sup>. O operador deve estar ciente de possíveis dificuldades, incluindo as variants normais da ACM, como ACM dupla e colaterais da ACM (artérias lenticuloestriadas). O Doppler deve ser obtido na ausência de respiração fetal e não pode ser feito durante nem imediatamente depois de um período de movimentação/atividade fetal. No fim da gestação, as medidas do Doppler da ACM também podem ser afetadas pelas acelerações e desacelerações ou após contrações uterinas<sup>134,135</sup>.

É indicado o exame de sangue fetal quando o PSV ACM > 1,5 MoM, ou quando há ascite fetal ou hidropisia. Quando a anemia fetal é confirmada por exame de sangue fetal, pode estar indicada transfusão intrauterina<sup>120,136-138</sup>. Isso reduz o risco para morte fetal intrauterina (*odds ratio*, 0,14; 95% IC, 0,02–0,96)<sup>139</sup>. A transfusão fetal pode normalizar a hemoglobina fetal, auxiliando a resolução da insuficiência cardíaca e hidropisia. Adicionalmente, são transfundidos eritrócitos maduros, menos susceptíveis à influência do parvovírus e com maior probabilidade de persistir pela meia-vida normal dos eritrócitos de 120 dias. Uma metanálise de estudos observacionais mostrou que a transfusão intrauterina resultou em resolução da hidropisia em 55% dos fetos acometidos, enquanto que a resolução da anemia foi referida nos exames de acompanhamento de todos os fetos não-hidróticos<sup>140</sup>. Finalmente, se o sangue transfundido for de um doador soropositivo para IgG do parvovírus, ele pode conferir alguma imunidade passiva ao feto.

Um local comum para a transfusão é a inserção placentária do cordão umbilical; outras opções incluem a porção intra-hepática da veia umbilical ou os ventrículos cardíacos. Fetos não-hidróticos normalmente precisam apenas de uma transfusão, enquanto que 36% dos fetos hidróticos vão precisar de duas ou mais transfusões<sup>140</sup>. O risco de óbito fetal depende da presença de hidropisia (29% em hidróticos vs 5,5% em não-hidróticos) e da idade gestacional na transfusão (maior risco antes de 20 semanas)<sup>140</sup>. Em idades gestacionais mais tardias, pode ser preferível fazer o parto antes e transfundir o neonato. A hidropisia fetal normalmente resolve em até 6 semanas após a transfusão de sangue intrauterina<sup>136,137</sup>. A ascite pode persistir por muitas semanas; e isso não deve ser considerado falha do tratamento. Outras infecções congênitas que podem causar anemia fetal incluem CMV, sífilis e toxoplasmose. No entanto, nesses casos a anemia normalmente não é grave o suficiente para causar hidropisia fetal.

Ultrasound Obstet Gynecol 2020; 56: 128–151.

De forma geral, o risco de óbito perinatal é de 30% para fetos que apresentam hidropisia vs 6% para fetos não-hidrópicos. A evidência é limitada em relação ao desfecho em longo termo dos fetos infectados, mas parece que o risco para desenvolvimento neurológico anormal é baixo (aproximadamente 10%) em fetos hidrópicos e insignificante em fetos não-hidrópicos<sup>120,140</sup>.



**Figura 6** Achados ultrassonográficos típicos de hidropisia em fetos com parvovírus B19 congênito: edema de pele e ascite (a); cardiomegalia, derrame pericárdico e edema de pele (b) e ascite (c).



## RUBÉOLA

A ampla implementação da imunização para rubéola levou à eliminação da rubéola e da síndrome de rubéola congênita na Região das Américas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2015. Além disso 33 de 53 (62%) países na Região da Europa também as eliminaram. A cobertura vacinal continua a aumentar internacionalmente e, em dezembro de 2016, 152 de 194 (78%) países em todo o mundo faziam a vacina<sup>141</sup>. No Reino Unido, o exame de rotina de imunidade para rubéola no início do pré-natal foi descontinuado recentemente porque o risco de infecção é muito baixo agora. O programa de vacinação levou a altos níveis de imunidade de rebanho na comunidade (98 – 99% das mulheres em idade reprodutiva são imunes)<sup>123</sup>.

O período de incubação da rubéola é de 14 – 21 dias e as pessoas ficam infectantes de 7 dias antes até 10 dias depois do início do exantema (*rash*). Em adultos, incluindo gestantes, a infecção por rubéola geralmente é leve; pode ser assintomática ou consistir em mal-estar leve geral, cefaleia, sintomas gripais e linfadenopatia. Esses são normalmente seguidos pelo *rash*, que é difuso, fino e maculopapular.

Ao contrário da maioria das infecções virais na gravidez, o risco de infecção fetal diminui com o aumento da idade gestacional na infecção materna; é cerca de 90% antes de 12 semanas de gestação, 55% de 12 a 16 semanas e 45% após 16 semanas. No entanto, assim como em outras infecções virais, o risco de um feto infectado ser afetado (isto é, risco de desenvolver defeitos congênitos) é maior quando a infecção ocorre mais precocemente na gestação: é de 97% quando a infecção ocorre antes de 12 semanas e 20% quando ocorre entre 12 e 16 semanas, enquanto a infecção entre 16 e 20 semanas está associada com um risco mínimo apenas de surdez<sup>123,142–144</sup>. O risco de o feto ser afetado como resultado de infecção maternal primária após 20 semanas de gestação é muito pequeno. Há relatos de reinfeção, mas o risco para o feto nesta situação é muito pequeno (< 5%)<sup>145</sup>.

### Diagnóstico de infecção materna por rubéola

#### Recomendação

- Clínicos devem estar cientes da alta taxa de falsos positivos (15 – 50%) do IgM para rubéola e interpretar os resultados dentro do contexto clínico (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO:C**).

A infecção materna por rubéola é diagnosticada por níveis séricos de IgM e IgG. O IgG específico para rubéola normalmente está presente em até uma semana após o início do *rash*. Níveis de IgM aumentam rápido, mas os ensaios IgM têm taxa de falso positivo de 15 – 50%<sup>146</sup>, que pode estar relacionada à reação cruzada com outros vírus, persistência prolongada pós-vacinação ou até à presença de autoanticorpos<sup>147,148</sup>. Portanto, o diagnóstico de infecção aguda por rubéola não deve ser feito com base apenas em exame IgM positivo, mas também deve levar em consideração a história de exposição relevante, desenvolvimento de exantema, Copyright ♥ 2020 ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd.

história de vacinação e resultados de exames de rubéola prévios<sup>146</sup>. Da mesma maneira que com outros vírus, o teste de avidéz do IgG da rubéola pode ajudar a determinar o momento da infecção; alta avidéz normalmente indica infecção há mais de 3 meses<sup>149–151</sup>, enquanto anticorpos com baixa avidéz normalmente estão associados com infecção nos últimos 3 meses.

### Diagnóstico de infecção fetal por rubéola

#### Recomendações

- Quando a infecção primária ocorre antes de 12 semanas de gestação, a interrupção da gestação pode ser considerada, mesmo sem exame invasivo, em virtude do risco de infecção fetal e do risco do feto infectado desenvolver anomalias graves. (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).
- A amniocentese realizada dentro de 6 semanas da infecção materna primária tem risco de falso-negativo; portanto um resultado negativo nessas circunstâncias pode justificar a repetição posterior do exame invasivo (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: D**).

A infecção congênita por rubéola pode ter consequências sérias no feto. A síndrome de rubéola congênita inclui perda auditiva, dificuldade de aprendizagem, malformações cardíacas e oftálmicas. Como previamente mencionado, o risco de anomalias é maior quando a infecção ocorre antes de 16 semanas de gestação. O feto também pode ser afetado por restrição de crescimento, hepatomegalia, esplenomegalia, icterícia, purpura trombocitopênica, anemia e exantema. Algumas sequelas podem se apresentar muito tempo depois do parto; incluindo surdez tardia, defeitos oftálmicos, atraso no desenvolvimento neurológico e endocrinopatias.

A infecção fetal pode ser confirmada por amniocentese. Esta normalmente é postergada para depois de 18 – 20 semanas de gestação, quando a micção fetal está bem estabelecida. Quando a infecção primária ocorre antes de 12 semanas de gestação, em virtude do risco de infecção fetal e do risco de o feto infectado desenvolver anomalias graves, é razoável considerar a interrupção da gestação, quando apropriado, mesmo sem exame invasivo. Como resultado, o exame invasivo normalmente é realizado para infecções maternas primárias que ocorrem entre 12 e 16 semanas de gestação, e o risco de infecção fetal após esse momento é pequeno.

O DNA viral pode ser detectado no líquido amniótico usando PCR; este exame tem alta sensibilidade e especificidade. O resultado da amniocentese realizada até 6 semanas após a infecção materna primária tem risco de ser falso-negativo.<sup>152</sup> Então um resultado negativo nessas circunstâncias pode justificar a repetição do exame invasivo posteriormente.

## VÍRUS VARICELA-ZOSTER (VZV)

VZV é um vírus de DNA altamente contagioso da família dos herpesvírus. É transmitido por gotículas respiratórias e por contacto pessoal direto com fluido vesicular ou indiretamente através de fômites. Mais de 90% das grávidas já são imunes ao VZV, tendo tido previamente a infecção, geralmente na infância. Isto significa que a infecção primária na gravidez ocorre em apenas 3 por 1000 gestações<sup>123</sup>. A varicela (catapora) tem erupção cutânea característica que inicialmente é maculopapular, depois se torna vesiculosa; depois as vesículas formam crosta e então cicatrizam completamente. A erupção cutânea é geralmente acompanhada de febre e mal-estar. O período de incubação é de 7 – 21 dias, mas os pacientes são infectantes desde 48 h antes do *rash* aparecer até quando as vesículas formam a crosta.<sup>153</sup>

A infecção materna por VZV durante a gravidez pode ser grave, com morbidade significativa, incluindo pneumonia por varicela e potencialmente a morte materna. Também está associada ao risco de morbi mortalidade perinatal.

### Diagnóstico de infecção materna por VZV

#### Recomendações

- As grávidas não imunes devem ser consideradas de alto risco para contrair VZV se expostas a contato significativo (cara a cara por 5 min ou no mesmo ambiente por 15 min ou mais) com um paciente infectante (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: D**).
- Para efeito de orientação, a estimativa do risco de varicela congênita é de 0,5% se a infecção materna ocorreu nas primeiras 13 semanas de gestação e 2% para infecções entre as semanas 13 e 20. O risco de síndrome de varicela congênita é mínimo após este momento. No entanto, existe um risco de 25% de varicela neonatal clínica se a infecção ocorrer após 36 semanas (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: D**).
- As grávidas que desenvolvem herpes zoster (herpes zoster, causado pelo mesmo vírus) durante a gravidez devem ser tranquilizadas de que não há associação com danos fetais ou perinatais (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: D**).

O diagnóstico de VZV se baseia no quadro clínico da catapora de erupção vesicular clássica pruriginosa. Portanto, normalmente não é necessário exame laboratorial. A sorologia materna para VZV na gravidez normalmente é realizada após contato com um caso conhecido de varicela. O risco de infecção está associado ao contato significativo (cara a cara por 5 min ou na mesma sala por 15 min ou mais). No entanto, se a mulher já teve varicela, se pode assumir que é imune (porque a erupção cutânea é tão característica) e a sorologia não é essencial. Se ela não tem história prévia, o exame de VZV IgG pode demonstrar se há imunidade ou não. Muitas mulheres que não têm qualquer história de infecção por varicela se provarão imunes no exame. É possível testar a amostra de sangue coletada no primeiro trimestre, que frequentemente é guardada no laboratório de virologia até o final da gravidez.

Em caso de infecção congênita por VZV, o risco é o desenvolvimento da síndrome da varicela fetal. Isto não ocorre no momento da infecção fetal inicial, mas quando há reativação do vírus no útero, numa fase posterior. Embora os números absolutos sejam bastante pequenos, o risco de síndrome de varicela fetal pode ser de aproximadamente 0,5% para a infecção materna antes de 13 semanas e 2% para a infecção entre 13 e 20 semanas<sup>154,155</sup>. Não parece haver risco aumentado de abortamento espontâneo se a varicela ocorrer no primeiro trimestre. Se a infecção materna ocorrer entre 20 e 36 semanas de gestação, não parece haver qualquer risco de varicela fetal. A infecção materna após 36 semanas está associada a taxa de infecção fetal de 50% e uma taxa de varicela clínica de 25% no recém-nascido.

O herpes zoster materno (causado pelo menos vírus) não apresenta nenhum risco para o feto<sup>154</sup>.

### Diagnóstico de infecção fetal por VZV

A síndrome de varicela fetal pode incluir qualquer uma das seguintes características: polidramnia (pela diminuição do movimento ou atresia do trato digestivo), defeitos nos membros e cicatrizes na pele (por herpes zoster fetal), calcificação dos tecidos moles e danos nos olhos e SNC<sup>156-160</sup>. Os defeitos neurológicos incluem atrofia cortical, microcefalia, paresia de membros, atrofia da medula espinhal, encefalite, convulsões e síndrome de Horner. Em cerca de metade dos fetos/recém-nascidos, os olhos serão afectados por microftalmia, coriorretinite, catarata ou atrofia óptica (Figura S3) e os defeitos nos membros estão presentes em cerca de metade dos casos. Pode ser diagnosticado RCF por ultrassom e ocorrer atraso no desenvolvimento<sup>156-159</sup>.

A infecção fetal pode ser confirmada por amniocentese; pode ser usado PCR para detectar o DNA VZV. Como é habitual, o diagnóstico de infecção fetal (ou seja, confirmado pelo PCR positivo após amniocentese) não confirma que o feto será afectado pela síndrome da varicela. Um estudo<sup>161</sup> de nove mulheres com infecção primária por VZV antes de 24 semanas de gestação, com amniocentese subsequente com resultados positivos para o vírus, descobriu que, enquanto quatro tinham fetos afectados, cinco bebês aparentemente não foram afectados. Deve-se ressaltar também que um resultado negativo após amniocentese não exclui completamente a possibilidade de desenvolvimento da síndrome da varicela fetal.

### Conduta na infecção maternal e fetal por VZV

#### Recomendações

- Após infecção materna nas primeiras 20 semanas de gestação, devem ser realizadas ultrassonografias em série a partir de 5 semanas após a infecção inicial ou a partir de 16 semanas gestacionais, o que for mais cedo (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).
- Após exposição a VZV, deve ser oferecida imunoglobulina para varicela zoster (VZIG) às grávidas não imunes no prazo de 10 dias após a exposição. Aciclovir oral também pode ser considerado como profilaxia pós-exposição a partir de 7 dias após a exposição (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: D**).

- Aciclovir oral deve ser oferecido às grávidas com varicela no máximo 24 h após o aparecimento da erupção cutânea (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C**).
- A opção de interrupção da gravidez deve ser considerada em caso de diagnóstico pré-natal da síndrome da varicela fetal após infecção materna nas primeiras 20 semanas de gravidez (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).

As características ecográficas típicas da síndrome de varicela congênita incluem microcefalia, hidrocefalia, defeitos nos membros, RCF e calcificações nos tecidos moles<sup>161</sup>. Na grande maioria dos fetos que desenvolvem síndrome da varicela congênita, essas anomalias são diagnosticadas  $\geq$  5 semanas após a infecção materna inicial<sup>162</sup>. Isto sugere que ultrassonografias seriadas devem ser iniciadas a partir de 5 semanas depois da infecção materna inicial, ou de 16 semanas de idade gestacional, o que for mais precoce.

VZIG e/ou aciclovir foram dados à mãe na tentativa de reduzir o risco ou a gravidade da síndrome da varicela fetal, embora não haja provas conclusivas de que sejam benéficos<sup>163,164</sup>. A VZIG deve ser iniciada até 10 dias após a exposição e o aciclovir oral a partir de 7 dias após a exposição. O aciclovir oral parece ser seguro<sup>165</sup>. Ele também deve ser oferecido se aparecerem lesões maternas<sup>166</sup>. Foi demonstrado que reduz tanto a duração da formação de novas lesões como o número total de novas lesões. Ele também melhora os sintomas constitucionais, se iniciado dentro de 24 h após o aparecimento do *rash*<sup>167-169</sup>.

Quando a infecção materna por VZV é confirmada antes de 20 semanas de gestação e a síndrome da varicela fetal é identificada no ultrassom depois, há um grande risco de o bebê ser gravemente afetado. Nesta situação, deve se considerar a opção de interrupção da gravidez, onde apropriado. Quando o exame ultrassonográfico realizado por especialista em medicina fetal confirma que não há anomalias fetais aparentes, o risco de sequelas neonatais é muito pequeno.

## ZIKA VIRUS (ZIKV)

ZIKV é um flavivírus geralmente transmitido pelos mosquitos *Aedes*, mas também pode ser transmitido entre humanos por contato sexual<sup>170-172</sup>. É pouco provável que uma vacina segura e eficaz contra o ZIKV esteja disponível por vários anos. Durante a epidemia de 2015 - 2016, a OMS orientou que grávidas evitassem viajar para áreas afetadas pelo ZIKV e que tanto homens como mulheres que regressassem dessas áreas praticassem sexo seguro ou abstinência durante 6 meses após seu regresso, independente de terem ou não sintomas<sup>173</sup>. Atualmente, a doença é considerada endêmica e as viagens para países onde o vírus ainda está presente são permitidas com algumas restrições<sup>174</sup>.

### Diagnóstico da infecção materna por ZIKV

#### Recomendações

- Gestantes devem ser questionadas de rotina sobre história de viagem **(PONTO DE BOA PRÁTICA)**.
- Grávidas com sintomas sugestivos e história de viagens recentes para área de risco alto ou moderado de ZIKV ou de contato sexual com pessoa que regressou de área afetada devem ser investigadas para ZIKV **(PONTO DE BOA PRÁTICA)**.
- O teste primário para a infecção por ZIKV é o RT-PCR em tempo real (rRT-PCR) de sangue e urina **(GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C)**.

Até 80% dos infectados com ZIKV podem ser assintomáticos ou ter sintomas mínimos<sup>175,176</sup>. Nos 20% com sintomas normalmente ocorre doença leve e autolimitada, com febre leve, erupção cutânea, conjuntivite, dores musculares e articulares, mal-estar e dores de cabeça. O ZIKV está também associado ao desenvolvimento de síndrome de Guillain Barre<sup>177</sup>.

ZIKV não parece afetar as grávidas de forma diferente da população geral<sup>173,178</sup>. Parece que o período de incubação seja entre 3 e 12 dias<sup>179</sup>. Qualquer mulher grávida que apresente estes sintomas e com um histórico de viagens recentes a uma área de risco elevado ou moderado de ZIKV, ou um historial de contacto sexual com uma pessoa que regressa de uma área afetada, deve ser investigada para ZIKV. As mulheres grávidas devem ser rotineiramente questionadas sobre o seu historial de viagens.

O teste primário para a infecção por ZIKV é o rRT-PCR do soro e da urina. O teste de anticorpos pode ser feito mais de uma semana após o início dos sintomas. Os testes serológicos para ZIKV são propensos a resultados falso-positivos, devido à reactividade cruzada de outros flavivírus como a dengue (que é transmitida pelo mesmo vector e ao qual muitos da população exposta ao ZIKV estão também expostos). Para aqueles com resultados negativos, antes que a infecção por ZIKV possa ser excluída com confiança, recomendam-se testes repetidos algumas semanas após a última possível exposição<sup>180</sup>.

Copyright © 2020 ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd.

### Diagnóstico de infecção fetal por ZIKV

#### Recomendações

- Um exame de ultra-som fetal de base deve ser realizado após potencial exposição materna a ZIKV, com encaminhamento para um especialista em ultra-som ou em medicina fetal em caso de características relativas **(PONTO DE BOA PRÁTICA)**.
- Se o exame de base for normal, pode ser considerada uma repetição do exame no terceiro trimestre **(PONTO DE BOA PRÁTICA)**.
- Os fetos de mães com erupção cutânea no terceiro trimestre e que tenham uma circunferência normal da cabeça (HC) podem ainda ter anomalias cerebrais subjacentes e devem ser rastreados durante o resto da gravidez e após o nascimento **(GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C)**.
- Grávidas com infecção por ZIKV devem ser informadas de que o risco de doença congênita é maior com a infecção precoce e pode ser independente de haver sintomas maternos **(GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C)**.

Deve ser realizado ultrassom de base após uma potencial exposição materna a ZIKV, com encaminhamento para especialista em medicina fetal, se houver algum achado preocupante<sup>181-183</sup>. Em mulheres com testes negativos de ZIKV, mas com anomalias fetais tais como microcefalia e calcificações intracerebral na ultra-sonografia, deve ser dada consideração a outras infecções congênitas, incluindo CMV, toxoplasmose e rubéola, que podem apresentar resultados semelhantes.

Gestantes potencialmente expostas e sem sintomas devem fazer uma ultrassonografia para avaliar anatomia e crescimento fetal. Se esta for anormal, recomenda-se encaminhamento para avaliação por especialista em medicina fetal.

Se o exame de base for normal pode se considerar um exame no terceiro trimestre. Não se recomenda exame sorológico nestes casos<sup>181</sup>.

Uma revisão sistemática de 72 estudos concluiu que já há provas suficientes para confirmar ZIKV como causa de anomalia cerebral congênita<sup>177</sup>. A infecção congênita por ZIKV pode levar à microcefalia, bem como à desproporção craniofacial, anomalias cerebrais específicas e sintomas neurológicos (Tabela S6)<sup>182,184-190</sup>. Recentemente, o termo "Síndrome da Zika congênita" (SZC) tem sido utilizado para descrever o espectro de anomalias associadas à infecção materna por ZIKV na gravidez<sup>182,184-191</sup>. Os bebês com infecção ZIKV confirmada, nascidos com CC normal, ainda podem ter anomalias cerebrais subjacentes<sup>192,193</sup>. Isso tem implicações importantes para a orientação e o rastreio neonatal.



Permanecem pouco claros o risco de SZC após infecção durante a gravidez e se este risco está relacionado com a idade gestacional na infecção. Um estudo retrospectivo estimou o risco de microcefalia associada ao ZIKV em 95 por 10.000 mulheres infectadas no primeiro trimestre (em comparação com uma taxa habitual de dois casos de microcefalia por 10.000 recém-nascidos); no entanto, isto se baseou em apenas oito casos<sup>194</sup>. Um estudo de coorte prospectiva com seguimento de curto prazo das gestações no recente surto brasileiro revelou que, entre os nascidos vivos de mulheres infectadas com ZIKV, 55% tiveram resultado adverso se infectados no primeiro trimestre, 52% se no segundo trimestre e 29% se no terceiro trimestre<sup>184</sup>. A análise preliminar dos dados do Registo de Zika na Gravidez dos EUA mostrou que, entre 442 gestações completas com provas laboratoriais de possível infecção recente por ZIKV, 6% dos fetos ou bebês tinham uma anomalia congênita associada ao ZIKV. Esta taxa variou entre 11%, para infecções no primeiro trimestre ou no período de periconcepção, e 0% para exposição exclusivamente no segundo ou terceiro trimestre. Curiosamente, a taxa de anomalias congênitas foi muito semelhante em mulheres sintomáticas (6%; 95% CI, 3 - 11%) e em assintomáticas (6%; 95% CI, 4 - 9%)<sup>195</sup>. Taxas comparáveis, de 5% entre mães sintomáticas e 4% entre as assintomáticas, foram relatadas depois num estudo mais amplo a partir dos territórios dos EUA<sup>196</sup>. Num grande estudo de coorte da Guiana Francesa, que seguiu 301 mulheres grávidas com infecção por ZIKV comprovada em laboratório, o envolvimento do SNC fetal foi maior no grupo infectado do que no grupo de controle (9,0% vs 4,3%; RR, 2,11 (95% IC, 1,18- 4,13))<sup>197</sup>; num artigo de acompanhamento, os autores descobriram que em casos de infecção materna conhecida por ZIKV, cerca de um quarto dos fetos terão infecção congênita, dos quais um terço terá perda fetal ou complicações graves ao nascimento<sup>198</sup>.

## Diagnóstico de SZC

### Recomendações

- Microcefalia deve ser diagnosticada quando o CC medir  $\geq 2$  DP abaixo da mediana, apesar de CC  $\geq 3$  DP abaixo da mediana estar associado com maior risco de anomalias cerebrais (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: D**).
- O CC não deve ser utilizado para determinar a idade gestacional em gestações em que houve exposição a ZIKV (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C**).
- Após exposição materna ao ZIKV, deve ser realizada avaliação da anatomia fetal (incluindo anomalias cerebrais) e biometria (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C**).
- Qualquer gravidez com sinais de SZC deve ser acompanhada em centro de medicina fetal com experiência no diagnóstico de infecções fetais (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).
- As anomalias descritas na Tabela S6 são geralmente diagnosticadas por ultrassom; quando há dúvidas quanto aos achados ecográficos pode-se considerar a RM fetal, se

disponível (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).

- A amniocentese só deve ser realizada para detecção de ZIKV após 20 semanas de gestação (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).

A infecção por ZIKV parece causar um padrão característico de anomalias cerebrais, que é diferente das observadas em casos de infecção grave por CMV; no entanto, muito ainda é desconhecido. A base do diagnóstico é o exame ultrassonográfico fetal. A microcefalia é definida como o tamanho da cabeça é menor do que o esperado, mas quase nunca é encontrada com aparência cerebral normal. Confiar apenas na medição do CC, com diferenças de interpretação desta definição, levou a um excesso de diagnósticos no Brasil, particularmente nas fases iniciais da epidemia. A microcefalia deve ser suspeitada quando o CC está  $\geq 2$  SD abaixo da mediana, embora a correlação com anomalias cerebrais seja maior quando o CC está  $\geq 3$  SD abaixo da mediana<sup>173,199</sup>. O CC não deve ser usado para determinar a idade gestacional em gestações em que houve exposição ao ZIKV<sup>183</sup>. A microcefalia não é uma doença em si e tem muitas causas diferentes. No entanto, sua presença no contexto da infecção por ZIKV deve levantar a suspeita de anomalia subjacente. Além da biometria, deve ser realizada a avaliação da anatomia fetal, incluindo anomalias cerebrais. Qualquer gravidez com sinais de SZC deve ser acompanhada num centro de medicina fetal com experiência em infecções fetais. As anomalias descritas na Tabela S6 são geralmente diagnosticadas por ultrassom; quando há dúvidas quanto aos achados ecográficos, os clínicos podem considerar a ressonância magnética fetal, se disponível. Também devem ser considerados os riscos e benefícios da amniocentese para o teste de ZIKV pelo rRT-PCR. A correlação de um resultado positivo de PCR por amniocentese com uma anomalia fetal permanece pouco clara e primeiro deve ser procurada orientação especializada em virologia. A amniocentese só deve ser realizada para a detecção de ZIKV após 20 semanas de gestação, já que a micção fetal não está bem estabelecida antes desta fase e a fonte de ZIKV no líquido amniótico é a urina fetal<sup>173,181,183,200</sup>.

## Conduta nas gestações com SZC

### Recomendações

- Gestações afetadas pelo ZIKV devem ser acompanhadas em unidade de ultrassom ou medicina fetal com ecografias seriadas e disponibilidade de outros testes laboratoriais (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).
- A opção de interrupção da gravidez deve ser discutida, quando apropriado (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).
- Devemos reconhecer as limitações do conhecimento existente sobre o prognóstico da SZC. Após um acompanhamento ultrassonográfico detalhado com resultados normais, o risco de desenvolver SZC é aparentemente baixo (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).
- As mulheres que mantêm uma gravidez com suspeita de SZC devem ser acompanhadas por uma equipe multidisciplinar, incluindo especialistas em medicina fetal, neonatologistas e radiologistas, conforme o caso. Após o nascimento, recomenda-se o acompanhamento até pelo menos 12 meses de idade (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).



Estas gestações devem ser acompanhadas numa unidade de ultrassonografia ou de medicina fetal com ecografias em série e disponibilidade de outros exames laboratoriais. Outras causas de microcefalia e anomalias cerebrais devem ser consideradas e excluídas, conforme o caso. As mulheres devem ser individualmente orientadas e a opção de interrupção da gravidez deve ser discutida quando apropriado. Os médicos devem reconhecer os limites do conhecimento existente sobre o prognóstico da SZC. Após um acompanhamento ultrassonográfico detalhado com resultados normais, o risco de desenvolver SZC é aparentemente baixo<sup>198</sup>. Em outras infecções virais congênicas, como CMV e toxoplasmose, que podem causar anomalias cerebrais semelhantes, a presença de microcefalia sugere mau prognóstico, enquanto que achados ecográficos normais sugerem bom prognóstico<sup>35,92,173</sup>. Contudo, isto pode não ser inteiramente verdade no caso do ZIKV em que foram encontradas anomalias cerebrais em bebês com CC normal<sup>192,193</sup>. Mulheres que continuam uma gravidez com suspeita de SZC devem ter acompanhamento com equipe multidisciplinar, incluindo especialistas em medicina fetal, neonatologistas e radiologistas, conforme o caso. Após o nascimento, recomenda-se acompanhamento até pelo menos 12 meses de idade<sup>201</sup>.

## AUTORES DO PROTOCOLO

Este Protocolo foi produzido em nome da Sociedade Internacional de Ultrassonografia em Obstetrícia e Ginecologia (ISUOG) pelos seguintes autores e revista por pares do Comitê de Normas Clínicas.

**A. Khalil**, Fetal Medicine Unit, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, University of London, London, UK; and Vascular Biology Research Centre, Molecular and Clinical Sciences Research Institute, St George's University of London, London, UK

**A. Sotiriadis**, Second Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

**R. Chaoui**, Center for Prenatal Diagnosis and Human Genetics, Berlin, Germany

**F. da Silva Costa**, Department of Gynecology and Obstetrics, Ribeirao Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirao Preto, São Paulo, Brazil; and Department

of Obstetrics and Gynaecology, Monash University, Melbourne, Australia

**F. D'Antonio**, Women's Health and Perinatology Research Group, Department of Clinical Medicine, Faculty of Health Sciences, UiT - The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway; and Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital of Northern Norway, Tromsø, Norway

**P.T. Heath**, Paediatric Infectious Diseases Research Group and Vaccine Institute, St George's University of London and St George's University Hospitals NHS Trust, London, UK

**C. E. Jones**, Faculty of Medicine and Institute for Life Sciences, University of Southampton and University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, UK

**G. Malinger**, Ultrasound Unit, Lis Maternity Hospital, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

**A. Odibo**, Department of Obstetrics and Gynecology, Morsani College of Medicine, University of South Florida, Tampa, FL, USA

**F. Prefumo**, Division of Obstetrics and Gynecology, Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia, Brescia, Italy

**L. J. Salomon**, Department of Obstetrics and Fetal Medicine, Hopital Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Paris Descartes University, Paris, France

**S. Wood**, CMV Action, London, UK

**Y. Ville**, Department of Obstetrics and Fetal Medicine, Hopital Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Paris Descartes University, Paris, France

## CITAÇÃO

Este protocolo deve ser citado como: 'Khalil A, Sotiriadis A, Chaoui R, da Silva Costa F, D'Antonio F, Heath PT, Jones CE, Malinger G, Odibo A, Prefumo F, Salomon LJ, Wood S, Ville Y. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in congenital infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; **56**: 128–151.'

## REFERÊNCIAS

1. Kimberlin DW. Herpes simplex virus infections of the newborn. *Semin Perinatol* 2007; **31**: 19–25.
2. Enders M, Daiminger A, Exler S, Ertan K, Enders G, Bald R. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 115 cases: a 5 years' single center experience. *Prenat Diagn* 2017; **37**: 389–398.
3. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal Age and Congenital Cytomegalovirus Infection: Screening of Two Diverse Newborn Populations, 1980–1990. *J Infect Dis* 1993; **168**: 552–556.
4. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2007; **17**: 355–363.
5. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2009; **17**: 253–276.
6. Townsend CL, Forsgren M, Ahlfors K, Ivarsson SA, Tookey PA, Peckham CS. Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom. *Clin Infect Dis* 2013; **56**: 1232–1239.
7. Korndewal MJ, Oudesluys-Murphy AM, Kroes ACM, van der Sande MAB, de Melker HE, Vossen ACTM. Long-term impairment attributable to congenital cytomegalovirus infection: a retrospective cohort study. *Dev Med Child Neurol* 2017; **59**: 1261–1268.

8. Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, Mach M, Britt WJ. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1366–1371.
9. Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 1992; **326**: 663–667.
10. Enders G, Daiminger A, Bäder U, Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol* 2011; **52**: 244–246.
11. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Guitton S, Senat M V, Fuchs F, Ayoubi JM, Grangeot Keros L, Benachi A. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: Description and outcome. *Prenat Diagn* 2013; **33**: 751–758.
12. Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD, Veren DA, Page F, Alford CA. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA* 1986; **256**: 1904–1908.
13. Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: Symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol* 2006; **35**: 216–220.
14. Liesnard C, Donner C, Brancart F, Gosselin F, Delforge ML, Rodesch F. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: Prospective study of 237 pregnancies at risk. *Obstet Gynecol* 2000; **95**: 881–888.
15. Lazzarotto T, Guerra B, Gabrielli L, Lanari M, Landini MP. Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy. *Clin Microbiol Infect* 2011; **17**: 1285–1293.
16. National Institute for Health Care Excellence. Antenatal care for uncomplicated pregnancies. Clinical Guideline CG62. 2008. Last Updated February 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg62>.
17. Walker SP, Palma-Dias R, Wood EM, Shekleton P, Giles ML. Cytomegalovirus in pregnancy: To screen or not to screen. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013. 10.1186/1471-2393-13-96.
18. Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, Lanari M, Farina A, Lazzarotto T, Rizzo N. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2008; **198**: 380.e1–7.
19. Malinger G, Lev D, Lerman-Sagie T. Imaging of fetal cytomegalovirus infection. *Fetal Diagn Ther* 2011; **29**: 117–126.
20. Guerra B, Simonazzi G, Banfi A, Lazzarotto T, Farina A, Lanari M, Rizzo N. Impact of diagnostic and confirmatory tests and prenatal counseling on the rate of pregnancy termination among women with positive cytomegalovirus immunoglobulin M antibody titers. *Am J Obstet Gynecol* 2007; **196**: 221.e1–6.
21. Grangeot-Keros L, Mayaux MJ, Lebon P, Freymuth F, Eugene G, Stricker R, Dussaix E. Value of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity index for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women. *J Infect Dis* 1997; **175**: 944–946.
22. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 2002; **15**: 680–715.
23. Enders G, Bäder U, Lindemann L, Schalasta G, Daiminger A. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *Prenat Diagn* 2001; **21**: 362–377.
24. Gindes L, Teperberg-Oikawa M, Sherman D, Pardo J, Rahav G. Congenital cytomegalovirus infection following primary maternal infection in the third trimester. *BJOG* 2008; **115**: 830–835.
25. Bodéus M, Hubinont C, Goubau P. Increased risk of cytomegalovirus transmission in utero during late gestation. *Obstet Gynecol* 1999; **93**: 658–660.
26. Daiminger A, Bäder U, Enders G. Pre- and periconceptional primary cytomegalovirus infection: Risk of vertical transmission and congenital disease. *BJOG* 2005; **112**: 166–172.
27. Revello MG, Zavattoni M, Furione M, Fabbri E, Gerna G. Preconceptional Primary Human Cytomegalovirus Infection and Risk of Congenital Infection. *J Infect Dis* 2006; **193**: 783–787.
28. Hadar E, Yogeve Y, Melamed N, Chen R, Amir J, Pardo J. Periconceptional cytomegalovirus infection: pregnancy outcome and rate of vertical transmission. *Prenat Diagn* 2010; **30**: 1213–1216.
29. Faure-Bardon V, Magny J-F, Parodi M, Couderc S, Garcia P, Maillotte A-M, Benard M, Pinquier D, Astruc D, Patural H, Pladys P, Parat S, Guillois B, Garenne A, Bussièrès L, et al. Sequelae of congenital cytomegalovirus following maternal primary infections are limited to those acquired in the first trimester of pregnancy. *Clin Infect Dis* 2019; **69**: 1526–1532.
30. Lipitz S, Yinon Y, Malinger G, Yagel S, Levit L, Hoffman C, Rantzer R, Weisz B. Risk of cytomegalovirus-associated sequelae in relation to time of infection and findings on prenatal imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **41**: 508–514.
31. Malinger G, Lev D, Zahalka N, Ben Aroia Z, Watemberg N, Kidron D, Ben Sira L, Lerman-Sagie T. Fetal cytomegalovirus infection of the brain: The spectrum of sonographic findings. *Am J Neuroradiol* 2003; **24**: 28–32.
32. La Torre R, Nigro G, Mazzone M, Best AM, Adler SP. Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection is associated with fetal and neonatal disease. *Clin Infect Dis* 2006; **43**: 994–1000.
33. Nigro G, La Torre R, Sali E, Auteri M, Mazzone M, Maranghi L, Cosmi E. Intraventricular haemorrhage in a fetus with cerebral cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn* 2002; **22**: 558–561.
34. Picone O, Costa J, Chaix M, Ville Y, Rouzioux C, Leruez-Ville M. Comments on “Cytomegalovirus (CMV)–Encoded UL144 (Truncated Tumor Necrosis Factor Receptor) and Outcome of Congenital CMV Infection”. *J Infect Dis* 2008; **196**: 1719–1720.
35. Farkas N, Hoffmann C, Ben-Sira L, Lev D, Schweiger A, Kidron D, Lerman-Sagie T, Malinger G. Does normal fetal brain ultrasound predict normal neurodevelopmental outcome in congenital cytomegalovirus infection? *Prenat Diagn* 2011; **31**: 360–366.
36. De Vries LS, Gunardi H, Barth PG, Bok LA, Verboon-Macielek MA, Groenendaal F. The spectrum of cranial ultrasound and magnetic resonance imaging abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. *Neuropediatrics* 2004; **35**: 113–119.
37. Lipitz S, Hoffmann C, Feldman B, Tepperberg-Dikawa M, Schiff E, Weisz B. Value of prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of congenital primary cytomegalovirus infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **36**: 709–717.
38. Cannie MM, Devlieger R, Leyder M, Claus F, Leus A, De Catte L, Cossey V, Foulon I, van der Valk E, Foulon W, Cos T, Bernaert A, Oyen R, Jani JC. Congenital cytomegalovirus infection: contribution and best timing of prenatal MR imaging. *Eur Radiol* 2016; **26**: 3760–3769.
39. Gouarin S, Gault E, Vabret A, Cointe D, Rozenberg F, Grangeot-Keros L, Barjot P, Garbag-Chenon A, Lebon P, Freymuth F. Real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples from mothers with primary infection. *J Clin Microbiol* 2002; **40**: 1767–1772.
40. Picone O, Costa JM, Leruez-Ville M, Ernault P, Olivi M, Ville Y. Cytomegalovirus (CMV) glycoprotein B genotype and CMV DNA load in the amniotic fluid of infected fetuses. *Prenat Diagn* 2004; **24**: 1001–1006.
41. Goegebauer T, Van Meensel B, Beuselincck K, Cossey V, Van Ranst M, Hanssens M, Lagrou K. Clinical predictive value of real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples. *J Clin Microbiol* 2009; **47**: 660–665.
42. Bale JF, Murph JR, Demmler GJ, Dawson J, Miller JE, Petheram SJ. Intrauterine cytomegalovirus infection and glycoprotein B genotypes. *J Infect Dis* 2000; **182**: 933–936.
43. Arav-Boger R. Strain Variation and Disease Severity in Congenital Cytomegalovirus Infection: In Search of a Viral Marker. *Infect Dis Clin North Am* 2015; **29**: 401–414.
44. Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, Papa I, Gabrielli L, Guerra B, Landini MP, Faldella G. Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics* 2006; **117**: e76–83.
45. Fabbri E, Revello MG, Furione M, Zavattoni M, Lilleri D, Tassis B, Quarenghi A, Rustico M, Nicolini U, Ferrazzi E, Gerna G. Prognostic markers of symptomatic congenital human cytomegalovirus infection in fetal blood. *BJOG* 2011; **118**: 448–456.
46. Revello MG, Zavattoni M, Baldanti F, Sarasini A, Paolucci S, Gerna G. Diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus load and IgM antibody in blood of congenitally infected newborns. *J Clin Virol* 1999; **14**: 57–66.
47. Rivera LB, Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 2002; **110**: 762–767.
48. Boppana SB, Fowler KB, Vaid Y, Hedlund G, Stagno S, Britt WJ, Pass RF. Neuroimaging Findings in the Newborn Period and Long-term Outcome in Children With Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics* 1997; **99**: 409–414.
49. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, McGillivray G. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **48**: 256–268.
50. Leruez-Ville M, Stirnemann J, Sellier Y, Guilleminot T, Dejean A, Magny JF, Couderc S, Jacquemard F, Ville Y. Feasibility of predicting the outcome of fetal infection with cytomegalovirus at the time of prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2016; **215**: 342.e1–9.
51. Khalil A, Heath P, Jones C, Soe A, Ville Y, Gynaecologists (on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynecologists). Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Treatment: Scientific Impact Paper No. 56. *BJOG* 2018; **125**: e1–11.
52. Desveaux C, Klein J, Leruez-Ville M, Ramirez-Torres A, Lacroix C, Breuil B, Froment C, Bascands JL, Schanstra JP, Ville Y. Identification of Symptomatic Fetuses Infected with Cytomegalovirus Using Amniotic Fluid Peptide Biomarkers. *PLoS Pathog* 2016; **12**: 1–21.
53. Jacquemard F, Yamamoto M, Costa JM, Romand S, Jaqz-Aigrain E, Dejean A, Daffos F, Ville Y. Maternal administration of valacyclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG* 2007; **114**: 1113–1121.
54. Leruez-Ville M, Ghout I, Bussièrès L, Stirnemann J, Magny JF, Couderc S, Salomon LJ, Guilleminot T, Aegerter P, Benoist G, Winer N, Picone O, Jacquemard F, Ville Y. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol* 2016; **215**: 462.e1–10.
55. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM, Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005; **353**: 1350–1362.
56. Kagan KO, Enders M, Schampera MS, Baemel E, Hoopmann M, Geipel A, Berg C, Goelz R, De Catte L, Wallwiener D, Brucker S, Adler SP, Jahn G, Hamprecht K. Prevention of maternal–fetal transmission of cytomegalovirus after primary maternal infection in the first trimester by biweekly hyperimmunoglobulin administration. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; **53**: 383–389.
57. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, Guaschino S, Vergani P, Todros T, Frusca T, Arossa A, Furione M, Rognoni V, Rizzo N, Gabrielli L, et al., CHIP Study Group. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med* 2014; **370**: 1316–1326.
58. US National Library of Medicine. A Randomized Trial to Prevent Congenital Cytomegalovirus (CMV). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01376778>.
59. Benoist G, Leruez-Ville M, Magny JF, Jacquemard F, Salomon LJ, Ville Y. Management of pregnancies with confirmed cytomegalovirus fetal infection. *Fetal Diagn Ther* 2013; **33**: 203–214.
60. Maldonado YA, Read JS, Committee On Infectious Diseases. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics* 2017; **139**: 78–79.
61. Halsby K, Guy E, Said B, Francis J, O'Connor C, Kirkbride H, Morgan D. Enhanced surveillance for toxoplasmosis in England and Wales, 2008–2012. *Epidemiol Infect* 2014; **142**: 1653–1660.



62. Skariah S, McIntyre MK, Mordue DG. *Toxoplasma gondii*: determinants of tachyzoite to bradyzoite conversion. *Parasitol Res* 2010; **107**: 253–260.
63. Elmore SA, Jones JL, Conrad PA, Patton S, Lindsay DS, Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: epidemiology, feline clinical aspects, and prevention. *Trends Parasitol* 2010; **26**: 190–196.
64. Joynson DH. Epidemiology of toxoplasmosis in the U.K. *Scand J Infect Dis Suppl* 1992; **84**: 65–69.
65. Sagel U, Krämer A, Mikolajczyk RT. Incidence of maternal *Toxoplasma* infections in pregnancy in Upper Austria, 2000–2007. *BMC Infect Dis* 2011; **11**: 348.
66. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999; **353**: 1829–1833.
67. Foulon W, Pinon JM, Stray-Pedersen B, Pollak A, Lappalainen M, Decoster A, Villena I, Jenum PA, Hayde M, Naessens A. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: a multicenter evaluation of different diagnostic parameters. *Am J Obstet Gynecol* 1999; **181**: 843–847.
68. Desmonts G, Couvreur J. [Congenital toxoplasmosis. Prospective study of the outcome of pregnancy in 542 women with toxoplasmosis acquired during pregnancy]. *Ann Pediatr (Paris)* 1984; **31**: 805–809.
69. Desmonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med* 1974; **290**: 1110–1116.
70. Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M, Thulliez P, Aufrant C, Valenti D, Cox WL. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1988; **318**: 271–275.
71. Wilson CB, Remington JS, Stagno S, Reynolds DW. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital *Toxoplasma* infection. *Pediatrics* 1980; **66**: 767–774.
72. Stray-Pedersen B. Toxoplasmosis in pregnancy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993; **7**: 107–137.
73. Wallon M, Garweg JG, Abrahamowicz M, Cornu C, Vinault S, Quantin C, Bonithon-Kopp C, Picot S, Peyron F, Binquet C. Ophthalmic outcomes of congenital toxoplasmosis followed until adolescence. *Pediatrics* 2014; **133**: e601–608.
74. UK Standards for Microbiology Investigations. Investigation of *Toxoplasma* Infection in Pregnancy. <http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/457/Management%20of%20Toxoplasma%20in%20Pregnancy.pdf>
75. Robert-Gangneux F, Darde M-L. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev* 2012; **25**: 264–296.
76. Liesenfeld O, Press C, Montoya JG, Gill R, Isaac-Renton JL, Hedman K, Remington JS. False-positive results in immunoglobulin M (IgM) toxoplasma antibody tests and importance of confirmatory testing: the Platelia Toxo IgM test. *J Clin Microbiol* 1997; **35**: 174–178.
77. Montoya JG. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis* 2002; **185** Suppl (s1): S73–82.
78. Centers for Disease Control and Prevention. Toxoplasmosis. DDPx. <https://www.cdc.gov/dpdx/toxoplasmosis/index.html>
79. Montoya JG, Remington JS. Clinical Practice: Management of *Toxoplasma gondii* Infection during Pregnancy. *Clin Infect Dis* 2008; **47**: 554–566.
80. Lappalainen M, Koskela P, Koskineniemi M, Ammälä P, Hiilesmaa V, Teramo K, Raivio KO, Remington JS, Hedman K. Toxoplasmosis acquired during pregnancy: Improved serodiagnosis based on avidity of IgG. *J Infect Dis* 1993; **167**: 691–697.
81. Pelloux H, Brun E, Vernet G, Marcellat S, Jolivet M, Guergour D, Fricker-Hidalgo H, Goullier-Fleuret A, Ambroise-Thomas P. Determination of anti-*Toxoplasma gondii* immunoglobulin G avidity: adaptation to the Vidas system (bioMérieux). *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; **32**: 69–73.
82. Hedman K, Lappalainen M, Seppälä I, Mäkelä O. Recent Primary *Toxoplasma* Infection Indicated by a Low Avidity of Specific Igg. *J Infect Dis* 1989; **159**: 736–740.
83. Lappalainen M, Koskineniemi M, Hiilesmaa V, Ammälä P, Teramo K, Koskela P, Lebech M, Raivio KO, Hedman K. Outcome of children after maternal primary *Toxoplasma* infection during pregnancy with emphasis on avidity of specific IgG. The Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1995; **14**: 354–361.
84. Lefevre-Pettazzoni M, Bissery A, Wallon M, Cozon G, Peyron F, Rabilloud M. Impact of spiramycin treatment and gestational age on maturation of *Toxoplasma gondii* immunoglobulin G avidity in pregnant women. *Clin Vaccine Immunol* 2007; **14**: 239–243.
85. Petersen E, Borobio MV, Guy E, Liesenfeld O, Meroni V, Naessens A, Spranzi E, Thulliez P. European multicenter study of the LIAISON automated diagnostic system for determination of *Toxoplasma gondii*-specific immunoglobulin G (IgG) and IgM and the IgG avidity index. *J Clin Microbiol* 2005; **43**: 1570–1574.
86. Meroni V, Genco F, Tinelli C, Lanzarini P, Bollani L, Stronati M, Petersen E. Spiramycin treatment of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women impairs the production and the avidity maturation of *T. gondii*-specific immunoglobulin G antibodies. *Clin Vaccine Immunol* 2009; **16**: 1517–1520.
87. Romand S, Wallon M, Franck J, Thulliez P, Peyron F, Dumon H. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obstet Gynecol* 2001; **97**: 296–300.
88. Paquet C, Yudin MH. No. 285-Toxoplasmosis in Pregnancy: Prevention, Screening, and Treatment. *J Obstet Gynaecol Canada* 2018; **40**: e687–e693.
89. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 151: Cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015; **125**: 1510–1525.
90. Wallon M, Franck J, Thulliez P, Huisoud C, Peyron F, Garcia-Meric P, Kieffer F. Accuracy of real-time polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 2010; **115**: 727–733.
91. Romand S, Chosson M, Franck J, Wallon M, Kieffer F, Kaiser K, Dumon H, Peyron F, Thulliez P, Picot S. Usefulness of quantitative polymerase chain reaction in amniotic fluid as early prognostic marker of fetal infection with *Toxoplasma gondii*. *Am J Obstet Gynecol* 2004; **190**: 797–802.
92. Malinger G, Werner H, Rodriguez Leonel JC, Rebolledo M, Duque M, Mizrycki S, Lerman-Sagie T, Herrera M. Prenatal brain imaging in congenital toxoplasmosis. *Prenat Diagn* 2011; **31**: 881–886.
93. Dhombres F, Friszer S, Maurice P, Gonzales M, Kieffer F, Garel C, Jouannic J-M. Prognosis of Fetal Parenchymal Cerebral Lesions without Ventriculomegaly in Congenital Toxoplasmosis Infection. *Fetal Diagn Ther* 2017; **41**: 8–14.
94. 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**: 115–122.
95. Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, Laurichesse-Delmas H, Winer N, Mesnard L, Berrebi A, Le Bouar G, Bory JP, Cordier AG, Ville Y, Perrotin F, Jouannic J-MM, Biquard F, d'Ercole C, et al. Prenatal therapy with pyrimethamine sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2018; **219**: 386.e1–9.
96. Vyse AJ, Andrews NJ, Hesketh LM, Pebody R. The burden of parvovirus B19 infection in women of childbearing age in England and Wales. *Epidemiol Infect* 2007; **135**: 1354–1362.
97. Mossong J, Hens N, Friederichs V, Davidkin I, Broman M, Litwinska B, Siennicka J, Trzcinska A, Van Damme P, Beutels P, Vyse A, Shkedy Z, Aerts M, Massari M, Gabutti G. Parvovirus B19 infection in five European countries: Seroepidemiology, force of infection and maternal risk of infection. *Epidemiol Infect* 2008; **136**: 1059–1068.
98. Sabella C, Goldfarb J. Parvovirus B19 infections. *Am Fam Physician* 1999; **60**: 1455–1460.
99. Simms RA, Liebling RE, Patel RR, Denbow ML, Abdel-Fattah SA, Soothill PW, Overton TG. Management and outcome of pregnancies with parvovirus B19 infection over seven years in a tertiary fetal medicine unit. *Fetal Diagn Ther* 2009; **25**: 373–378.
100. Chauvet A, Dewilde A, Thomas D, Joriot S, Vaast P, Houfflin-Debarge V, Subtil D. Ultrasound diagnosis, management and prognosis in a consecutive series of 27 cases of fetal hydrops following maternal parvovirus B19 infection. *Fetal Diagn Ther* 2011; **30**: 41–47.
101. Dijkmans AC, de Jong EP, Dijkmans BAC, Lopriore E, Vossen A, Walther FJ, Oepkes D. Parvovirus B19 in pregnancy: prenatal diagnosis and management of fetal complications. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012; **24**: 95–101.
102. Mace G, Sauvau M, Castaigne V, Moutard ML, Cortey A, Maisonneuve E, Garel C, Dhombres F, Boujenah J, Mailloux A, Carbone B. Clinical presentation and outcome of 20 fetuses with parvovirus B19 infection complicated by severe anemia and/or fetal hydrops. *Prenat Diagn* 2014; **34**: 1023–1030.
103. Gratacós E, Torres PJ, Vidal J, Antolin E, Costa J, Jiménez de Anta MT, Cararach V, Alonso PL, Fortuny A. The incidence of human parvovirus B19 infection during pregnancy and its impact on perinatal outcome. *J Infect Dis* 1995; **171**: 1360–1363.
104. Puccetti C, Contoli M, Bonvicini F, Cervi F, Simonazzi G, Gallinella G, Murano P, Farina A, Guerra B, Zerbinì M, Rizzo N. Parvovirus B19 in pregnancy: possible consequences of vertical transmission. *Prenat Diagn* 2012; **32**: 897–902.
105. Brown KE, Young NS. Parvovirus B19 infection and hematopoiesis. *Blood Rev* 1995; **9**: 176–182.
106. Jordan JA, DeLoia JA. Globoside expression within the human placenta. *Placenta* 1999; **20**: 103–108.
107. Garcia AG, Pegado CS, Cubel R de C, Fonseca ME, Sloboda I, Nascimento JP. Feto-placental pathology in human parvovirus B19 infection. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1998; **40**: 145–150.
108. Enders M, Weidner A, Zoellner I, Searle K, Enders G. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: Prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn* 2004; **24**: 513–518.
109. Young N. Hematologic and hematopoietic consequences of B19 parvovirus infection. *Semin Hematol* 1988; **25**: 159–172.
110. de Jong EP, Walther FJ, Kroes ACM, Oepkes D. Parvovirus B19 infection in pregnancy: new insights and management. *Prenat Diagn* 2011; **31**: 419–425.
111. De Haan TR, Van Den Akker ESA, Porcelijn L, Oepkes D, Kroes ACM, Walther FJ. Thrombocytopenia in hydropic fetuses with parvovirus B19 infection: Incidence, treatment and correlation with fetal B19 viral load. *BJOG* 2008; **115**: 76–81.
112. Cohen B. Parvovirus B19: an expanding spectrum of disease. *BMJ* 1995; **311**: 1549–1552.
113. Metzman R, Anand A, DeGiulio PA, Knisely AS. Hepatic disease associated with intrauterine parvovirus B19 infection in a newborn premature infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; **9**: 112–114.
114. Yoto Y, Kudoh T, Asanuma H, Numazaki K, Tsutsumi Y, Nakata S, Chiba S. Transient disturbance of consciousness and hepatic dysfunction associated with human parvovirus B19 infection. *Lancet* 1994; **344**: 624–625.
115. Adler S, Koch W. Human Parvovirus B19. In *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 7<sup>th</sup> edn. Remington J, Klein J (eds). Philadelphia: Saunders; 2010, 845.
116. Porter HJ, Quantrill AM, Fleming KA. B19 parvovirus infection of myocardial cells. *Lancet* 1988; **1**: 535–536.
117. Saint-Martin J, Choulot JJ, Bonnaud E, Morinet F. Myocarditis caused by parvovirus. *J Pediatr* 1990; **116**: 1007–1008.
118. Levy R, Weissman A, Blomberg G, Hagay ZJ. Infection by parvovirus B19 during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1997; **52**: 254–259.
119. Markenson GR, Yancey MK. Parvovirus B19 infections in pregnancy. *Semin Perinatol* 1998; **22**: 309–317.
120. Nagel HTC, De Haan TR, Vandenbussche FPHA, Oepkes D, Walther FJ. Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol* 2007; **109**: 42–47.
121. von Kaisenberg CS, Bender G, Scheewe J, Hirt SW, Lange M, Stieh J, Kramer HH, Jonat W. A case of fetal parvovirus B19 myocarditis, terminal cardiac heart failure, and perinatal heart transplantation. *Fetal Diagn Ther* 2001; **16**: 427–432.

122. Lamont RF, Sobel JD, Vaisbuch E, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Kim SK, Uldberg N, Romero R. Parvovirus B19 infection in human pregnancy. *BJOG* 2011; **118**: 175–186.
123. Morgan-Capner P, Crowcroft NS, PHLS Joint Working Party of the Advisory Committees of Virology and Vaccines and Immunisation. Guidelines on the management of, and exposure to, rash illness in pregnancy (including consideration of relevant antibody screening programmes in pregnancy). *Commun Dis Public Health* 2002; **5**: 59–71.
124. Bredl S, Plentz A, Wenzel JJ, Pfister H, Möst J, Modrow S. False-negative serology in patients with acute parvovirus B19 infection. *J Clin Virol* 2011; **51**: 115–120.
125. Dieck D, Schild RL, Hansmann M, Eis-Hübinger AM. Prenatal diagnosis of congenital parvovirus B19 infection: Value of serological and PCR techniques in maternal and fetal serum. *Prenat Diagn* 1999; **19**: 1119–1123.
126. Skjoldbrand-Sparre L, Nyman M, Broliden K, Wahren B, Incerpi MH, Goodwin TM. All cases of intrauterine fetal death should be evaluated for parvovirus B19 viral deoxyribonucleic acid. *Am J Obstet Gynecol* 1999; **180**: 1595–1596.
127. Petersson K, Norbeck O, Westgren M, Broliden K. Detection of parvovirus B19, cytomegalovirus and enterovirus infections in cases of intrauterine fetal death. *J Perinat Med* 2004; **32**: 516–521.
128. Cosmi E, Mari G, Chiaie LD, Detti L, Akiyama M, Murphy J, Stefos T, Ferguson JE, Hunter D, Hsu CD, Abuhamad A, Bahado-Singh R. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia resulting from parvovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2002; **187**: 1290–1293.
129. Brennan JE, Cameron AD. Human parvovirus B19 in pregnancy. *Hosp Med* 2000; **61**: 93–96.
130. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ, Dorman KF, Ludomirsky A, Gonzalez R, Gomez R, Oz U, Detti L, Copel JA, Bahado-Singh R, Berry S, Martinez-Poyer J, Blackwell SC. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000; **342**: 9–14.
131. Delle Chiaie L, Buck G, Grab D, Terinde R. Prediction of fetal anemia with Doppler measurement of the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by maternal blood group alloimmunization or parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **18**: 232–236.
132. Oepkes D, Seaward PG, Van den Bussche FP, Windrim R, Kingdom J, Beyene J, Kanhai HHH, Ohlsson A, Ryan G, DIAMOND Study Group. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med* 2006; **355**: 156–164.
133. Martinez-Portilla RJ, Lopez-Felix J, Hawkins-Villareal A, Villafan-Bernal JR, Paz Y Miño F, Figueras F, Borrell A. Performance of middle cerebral artery peak systolic velocity for the prediction of fetal anemia in untransfused and transfused fetuses: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; **54**: 722–731.
134. Mari G, Abuhamad AZ, Cosmi E, Segata M, Altaye M, Akiyama M. Middle cerebral artery peak systolic velocity: technique and variability. *J Ultrasound Med* 2005; **24**: 425–430.
135. Hanif F, Drennan K, Mari G. Variables that affect the middle cerebral artery peak systolic velocity in fetuses with anemia and intrauterine growth restriction. *Am J Perinatol* 2007; **24**: 501–505.
136. Odibo AO, Campbell WA, Feldman D, Ling PY, Leo M V, Borgida AF, Rodis JF. Resolution of human parvovirus B19-induced nonimmune hydrops after intrauterine transfusion. *J Ultrasound Med* 1998; **17**: 547–550.
137. Management of parvovirus infection in pregnancy and outcomes of hydrops: a survey of members of the Society of Perinatal Obstetricians. *Am J Obstet Gynecol* 1998; **179**: 985–988.
138. Bizjak G, Blondin D, Hammer R, Kozlowski P, Siegmann HJ, Stessig R. Acute infection with parvovirus B19 in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34**: 234–235.
139. Fairley CK, Smoleniec JS, Caul OE, Miller E. Observational study of effect of intrauterine transfusions on outcome of fetal hydrops after parvovirus B19 infection. *Lancet* 1995; **346**: 1335–1337.
140. Bascietto F, Liberati M, Murgano D, Buca D, Iacovelli A, Flacco ME, Manzoli L, Familiari A, Scambia G, D'Antonio F. Outcome of fetuses with congenital parvovirus B19 infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **52**: 569–576.
141. Grant GB, Reef SE, Patel M, Knapp JK, Dabbagh A. Progress in Rubella and Congenital Rubella Syndrome Control and Elimination - Worldwide, 2000-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; **66**: 1256–1260.
142. Grillner L, Forsgren M, Barr B, Bottiger M, Danielsson L, de Verdier C. Outcome of rubella during pregnancy with special reference to the 17th-24th weeks of gestation. *Scand J Infect Dis* 1983; **15**: 321–325.
143. Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 1982; **2**: 781–784.
144. Enders G, Nickerl-Pacher U, Miller E, Cradock-Watson JE. Outcome of confirmed periconceptional maternal rubella. *Lancet* 1988; **1**: 1445–1447.
145. Morgan-Capner P, Miller E, Vurdien JE, Ramsay ME. Outcome of pregnancy after maternal reinfection with rubella. *CDR (Lond Engl Rev)* 1991; **1**: R57–59.
146. Isaac BM, Zucker JR, Giancotti FR, Abernathy E, Icenogle J, Rakeman JL, Rosen JB. Rubella Surveillance and Diagnostic Testing among a Low-Prevalence Population, New York City, 2012–2013. *Clin Vaccine Immunol* 2017; **24**: 2012–2013.
147. Khorrami SMS, Mokhtari-Azad T, Yavarian J, Nasab GSF, Naseri M, Jandaghi NZS. The etiology of Rubella IgM positivity in patients with rubella-like illness in Iran from 2011 to 2013. *J Med Virol* 2015; **87**: 1846–1852.
148. De Carolis S, Tabacco S, Rizzo F, Perrone G, Garufi C, Botta A, Salvi S, Benedetti Panici P, Lanzone A. Association between false-positive TORCH and antiphospholipid antibodies in healthy pregnant women. *Lupus* 2018; **27**: 841–846.
149. Böttiger B, Jensen IP. Maturation of rubella IgG avidity over time after acute rubella infection. *Clin Diagn Virol* 1997; **8**: 105–111.
150. Enders G, Knotek F. Rubella IgG total antibody avidity and IgG subclass-specific antibody avidity assay and their role in the differentiation between primary rubella and rubella reinfection. *Infection* 1989; **17**: 218–226.
151. Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L. Humoral immune response after primary rubella virus infection and after vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 2007; **14**: 644–647.
152. Tang JW, Aarons E, Hesketh LM, Strobel S, Schalasta G, Jauniaux E, Brink NS, Enders G. Prenatal diagnosis of congenital rubella infection in the second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2003; **23**: 509–512.
153. Public Health England. Guidance on the investigation, diagnosis and management of viral illness, or exposure to viral rash illness, in pregnancy. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/821550/viral\\_rash\\_in\\_pregnancy\\_guidance.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/821550/viral_rash_in_pregnancy_guidance.pdf)
154. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994; **343**: 1548–1551.
155. Pastuszak AL, Levy M, Schick B, Zuber C, Feldkamp M, Gladstone J, Bar-Levy F, Jackson E, Donnenfeld A, Meschino W. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med* 1994; **330**: 901–905.
156. Meyberg-Solomayer GC, Fehm T, Muller-Hansen I, Enders G, Poets C, Wallwiener D, Solomayer E-F. Prenatal ultrasound diagnosis, follow-up, and outcome of congenital varicella syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2006; **21**: 296–301.
157. Pretorius DH, Hayward I, Jones KL, Stamm E. Sonographic evaluation of pregnancies with maternal varicella infection. *J Ultrasound Med* 1992; **11**: 459–463.
158. Lécure F, Taurelle R, Bernard JP, Parrat S, Lafay-pillet MC, Rozenberg F, Lebon P, Dommegues M. Varicella zoster virus infection during pregnancy: the limits of prenatal diagnosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; **56**: 67–68.
159. Mattson SN, Jones KL, Gramling LJ, Schonfeld AM, Riley EP, Harris JA, Chambers CD. Neurodevelopmental follow-up of children of women infected with varicella during pregnancy: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J* 2003; **22**: 819–823.
160. Sauerbrei A, Wutzler P. The congenital varicella syndrome. *J Perinatol* 2000; **20**: 548–554.
161. Moully F, Mirlesse V, Méritet JF, Rozenberg F, Poissonier MH, Lebon P, Daffos F. Prenatal diagnosis of fetal varicella-zoster virus infection with polymerase chain reaction of amniotic fluid in 107 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1997; **177**: 894–898.
162. Hofmeyr GJ, Moolla S, Lawrie T. Prenatal sonographic diagnosis of congenital varicella infection - A case report. *Prenat Diagn* 1996; **16**: 1148–1151.
163. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: The use of oral acyclovir in otherwise healthy children with varicella. *Pediatrics* 1993; **91**: 674–676.
164. Miller E, Cradock-Watson JE, Ridehalgh MK. Outcome in newborn babies given anti-varicella-zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella-zoster virus. *Lancet* 1989; **2**: 371–373.
165. Pasternak B, Hviid A. Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. *JAMA* 2010; **304**: 859–866.
166. Kesson AM, Grimwood K, Burgess MA, Ferson MJ, Gilbert GL, Hogg G, Isaacs D, Kakakios A, McIntyre P. Acyclovir for the prevention and treatment of varicella zoster in children, adolescents and pregnancy. *J Paediatr Child Health* 1996; **32**: 211–217.
167. Dunkle LM, Arvin AM, Whitley RJ, Rotbart HA, Feder HM, Feldman S, Gershon AA, Levy ML, Hayden GF, McGuirt PV. A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. *N Engl J Med* 1991; **325**: 1539–1544.
168. Balfour HH, Rotbart HA, Feldman S, Dunkle LM, Feder HM, Prober CG, Hayden GF, Steinberg S, Whitley RJ, Goldberg L. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy adolescents. The Collaborative Acyclovir Varicella Study Group. *J Pediatr* 1992; **120**: 627–633.
169. Wallace MR, Bowler WA, Murray NB, Brodine SK, Oldfield EC. Treatment of adult varicella with oral acyclovir. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1992; **117**: 358–363.
170. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD, Lanciotti RS, Tesh RB. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis* 2011; **17**: 880–882.
171. Deckard DT, Chung WM, Brooks JT, Smith JC, Woldai S, Hennessey M, Kwit N, Mead P. Male-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus—Texas, January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; **65**: 372–374.
172. D'Ortenzio E, Matheron S, Yazdanpanah Y, de Lamballerie X, Hubert B, Piorkowski G, Maquart M, Descamps D, Diamond F, Leparac-Goffart I. Evidence of Sexual Transmission of Zika Virus. *N Engl J Med* 2016; **374**: 2195–2198.
173. WHO. World Health Organisation: Vector control operations framework for Zika virus. Operations framework. <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/vector-control/en/> (2016) [Accessed 16 August 2017].
174. Centers for Disease Control and Prevention. Zika travel information. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/zika-travel-information>.
175. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, Pretrick M, Marfel M, Holzbauer S, Dubray C, Guillaumot L, Griggs A, Bel M, Lambert AJ, Laven J, et al. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 2009; **360**: 2536–2543.
176. de Laval F, Mathews S, Maquart M, Yvvard E, Barthes N, Combes C, Rousset D, Leparac-Goffart I, Briolant S. Prospective Zika virus disease cohort: systematic screening. *Lancet* 2016; **388**: 868.
177. Krauer F, Riesen M, Reveiz L, Oldado OT, Martínez-Vega R, Porgo T V, Haefliger A, Broutet NJ, Low N, WHO Zika Causality Working Group. Zika Virus Infection as a Cause of Congenital Brain Abnormalities and Guillain-Barre' Syndrome: Systematic Review. *PLoS Med* 2017; **14**: e1002203.
178. Wilder-Smith A, Gubler DJ, Weaver SC, Monath TP, Heymann DL, Scott TW. Epidemic arboviral diseases: priorities for research and public health. *Lancet Infect Dis* 2017; **17**: e101–e106.
179. Krow-Lucal ER, Biggerstaff BJ, Staples JE. Estimated Incubation Period for Zika Virus Disease. *Emerg Infect Dis* 2017; **23**: 841–845.

180. Landry ML, St George K. Laboratory Diagnosis of Zika Virus Infection. *Arch Pathol Lab Med* 2017; **141**: 60 – 67.
181. RCOG, RCM, PHE, HPS. Zika Virus Infection and Pregnancy Information for Healthcare Professionals updated 2019. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/zika-virus-rcog-feb-2019.pdf>
182. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 6 – 7.
183. Papageorgiou AT, Thilaganathan B, Bilardo CM, Ngu A, Malinger G, Herrera M, Salomon LJ, Riley LE, Copel JA. ISUOG Interim Guidance on ultrasound for Zika virus infection in pregnancy: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 530 – 532.
184. Brasil P, Pereira JP, Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, Rabello RS, Valderramos SG, Halai U-A, Salles TS, Zin AA, Horowitz D, Dalro P, Boechat M, Raja Gabaglia C, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med* 2016; **375**: 2321 – 2334.
185. Chibueze EC, Tirado V, Lopes K da S, Balogun OO, Takemoto Y, Swa T, Dagvadorj A, Nagata C, Morisaki N, Menendez C, Ota E, Mori R, Oladapo OT. Zika virus infection in pregnancy: a systematic review of disease course and complications. *Reprod Health* 2017; **14**: 28.
186. Hazin AN, Poretti A, Di Cavalcanti Souza Cruz D, Tenorio M, van der Linden A, Pena LJ, Brito C, Gil LHV, de Barros Miranda-Filho D, Marques ET de A, Turchi Martelli CM, Alves JGB, Huisman TA. Computed Tomographic Findings in Microcephaly Associated with Zika Virus. *N Engl J Med* 2016; **374**: 2193 – 2195.
187. Soares de Oliveira-Szejnfeld P, Levine D, Melo AS de O, Amorim MMR, Batista AGM, Chimelli L, Tanuri A, Aguiar RS, Malinger G, Ximenes R, Robertson R, Szejnfeld J, Tovar-Moll F. Congenital Brain Abnormalities and Zika Virus: What the Radiologist Can Expect to See Prenatally and Postnatally. *Radiology* 2016; **281**: 203 – 218.
188. de Fatima Vasco Aragao M, van der Linden V, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, Sobral da Silva P, Durce Costa Gomes de Carvalho M, van der Linden A, Cesario de Holanda A, Valenca MM. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ* 2016; **353**: i1901.
189. De Paula Freitas B, De Oliveira Dias JR, Prazeres J, Sacramento GA, Ko AI, Maia M, Belfort R. Ocular findings in infants with microcephaly associated with presumed Zika virus congenital infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol* 2016; **134**: 529 – 535.
190. Ventura C V, Maia M, Ventura B V, Linden V Van Der, Araújo EB, Ramos RC, Rocha MAW, Carvalho MDCG, Belfort R, Ventura LO. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arg Bras Oftalmol* 2016; **79**: 1 – 3.
191. Pardo P, Rollins N, Saxena S. Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. *Bull World Health Organ* 2016; **94**: 406 – 406A.
192. França GVA, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CMP, Carmo EH, Pedi VD, Nunes ML, Castro MC, Serruya S, Silveira MF, Barros FC, Victora CG. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *Lancet* 2016; **388**: 891 – 897.
193. van der Linden V, Pessoa A, Dobyns W, Barkovich AJ, Júnior H van der L, Filho ELR, Ribeiro EM, Leal M de C, Coimbra PP de A, Aragão M de FVV, Verçosa I, Ventura C, Ramos RC, Cruz DDCS, Cordeiro MT, Mota VMR, Dott M, Hillard C, Moore CA. Description of 13 Infants Born During October 2015-January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth - Brazil. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; **65**: 1343 – 1348.
194. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, Salje H, Van Kerkhove MD, Abadie V, Garel C, Fontanet A, Mallet H-P. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet (London, England)* 2016; **387**: 2125 – 2132.
195. Honein MA, Dawson AL, Petersen EE, Jones AM, Lee EH, Yazdy MM, Ahmad N, Macdonald J, Evert N, Bingham A, Ellington SR, Shapiro-Mendoza CK, Oduyibo T, Fine AD, Brown CM, et al. Birth defects among fetuses and infants of US women with evidence of possible Zika virus infection during pregnancy. *JAMA* 2017; **317**: 59 – 68.
196. Shapiro-Mendoza CK, Rice ME, Galang RR, Fulton AC, VanMaldeghem K, Prado MV, Ellis E, Anesi MS, Simeone RM, Petersen EE, Ellington SR, Jones AM, Williams T, Reagan-Steiner S, Perez-Padilla J, et al., Zika Pregnancy and Infant Registries Working Group. Pregnancy Outcomes After Maternal Zika Virus Infection During Pregnancy - U.S. Territories, January 1, 2016-April 25, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; **66**: 615 – 621.
197. Pomar L, Malinger G, Benoist G, Carles G, Ville Y, Rousset D, Hcini N, Pomar C, Jolivet A, Lambert V. Association between Zika virus and fetopathy: a prospective cohort study in French Guiana. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **49**: 729 – 736.
198. Pomar L, Vouga M, Lambert V, Pomar C, Hcini N, Jolivet A, Benoist G, Rousset D, Matheus S, Malinger G, Panchoaud A, Carles G, Baud D. Maternal-fetal transmission and adverse perinatal outcomes in pregnant women infected with Zika virus: prospective cohort study in French Guiana. *BMJ* 2018; **363**: k4431.
199. Kurtz AB, Wapner RJ, Rubin CS, Cole-Beuglet C, Ross RD, Goldberg BB. Ultrasound criteria for in utero diagnosis of microcephaly. *J Clin Ultrasound* 1980; **8**: 11 – 16.
200. Calvet G, Aguiar RS, Melo ASO, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, Araujo ESM, de Sequeira PC, de Mendonça MCL, de Oliveira L, Tschoeke DA, Schrago CG, Thompson FL, Brasil P, Dos Santos FB, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis* 2016; **16**: 653 – 660.
201. Public Health England. Zika Virus Congenital Infection: Guidance for Neonatologists and Paediatricians. 2019. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/780732/Zika\\_neonatal\\_guidance.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/780732/Zika_neonatal_guidance.pdf)
202. Benoist G, Ville Y. Fetal infections. In *Fetal Medicine: Basic Science and Clinical Practice*. Rodeck CH, Whittle MJ (eds). Churchill Livingstone: London, 2009.
203. Public Health England. Zika virus congenital infection: interim guidance for neonatologists and paediatricians. 2016. [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/543979/Zika\\_neonatal\\_guidance.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/543979/Zika_neonatal_guidance.pdf) [Accessed 16 August 2017].

## APPENDIX 1 Levels of evidence and grades of recommendation used in ISUOG Guidelines

### Classification of evidence levels

1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials or randomized controlled trials with very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials or randomized controlled trials with low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials or randomized controlled trials with high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies or high-quality case-control or cohort studies with very low risk of confounding, bias or chance and high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with low risk of confounding, bias or chance and moderate probability that the relationship is causal
2-	Case-control or cohort studies with high risk of confounding, bias or chance and significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies, e.g. case reports, case series
4	Expert opinion

### Grades of recommendation

A	At least one meta-analysis, systematic review or randomized controlled trial rated as 1++ and directly applicable to the target population; or systematic review of randomized controlled trials or body of evidence consisting principally of studies rated as 1+ applicable directly to the target population and demonstrating overall consistency of results
B	Body of evidence including studies rated as 2++ applicable directly to the target population and demonstrating overall consistency of results; or evidence extrapolated from studies rated as 1++ or 1+
C	Body of evidence including studies rated as 2+ applicable directly to the target population and demonstrating overall consistency of results; or evidence extrapolated from studies rated as 2++
D	Evidence of level 3 or 4; or evidence extrapolated from studies rated as 2+
Good practice point	Recommended best practice based on clinical experience of the Guideline Development Group



**SUPPORTING INFORMATION ON THE INTERNET**

The following supporting information may be found in the online version of this article:



**Figure S1** Investigation for parvovirus B19 in pregnant women presenting with rash or following exposure to viral rash (adapted from Public Health England<sup>153</sup>).

**Figure S2** Technique for measuring middle cerebral artery Doppler (adapted from Mari *et al.*<sup>134</sup>).

**Figure S3** Ultrasound findings in fetuses with fetal varicella syndrome.

**Table S1** Frequency of abnormal ultrasound findings in pregnancies complicated by congenital cytomegalovirus infection<sup>18</sup>

**Table S2** Inclusion criteria used by Leruez-Ville *et al.*<sup>54</sup> to define fetus moderately infected with cytomegalovirus (CMV)

**Table S3** Risk of *Toxoplasma gondii* congenital infection (transmission) and development of clinical signs in offspring < 3 years of age, according to gestational age (GA) at maternal seroconversion<sup>66,79</sup>

**Table S4** Interpretation of serological test results for toxoplasma infection performed at clinical (non-reference) laboratories<sup>79</sup>

**Table S5** Ultrasound abnormalities in fetuses infected by parvovirus B19<sup>202</sup>

**Table S6** Fetal and neonatal abnormalities reported in pregnancies with congenital Zika syndrome (CZS)<sup>184 - 190,203</sup>