

“ESTUDO DA DETECÇÃO SIMULTÂNEA DE ToRSCH ATRAVÉS DA TRIAGEM PRÉ E NEONATAL, UTILIZANDO O KIT NeoMAP® DOENÇAS INFECCIOSAS”.

Silva, V.L¹ ; Veturiano, R²; Maia. L. A³; Faria. A. M⁴; Sampaio, C. A⁵; Khouri, S.⁶

^{1,2,3,4,5} Intercientífica - Pq. Tecnológico UNIVAP - MOD 306-309
Fone: +55 (12) 3949-9333 Fax: +55 (12) 3949-9334
^{1,3,6} Faculdade de Ciências da Saúde, Curso Biomedicina e Farmácia,
NUFABI (Núcleo de Estudos Farmacêuticos e Biomédicos),
Universidade do Vale do Paraíba (UNIVAP), Brasil,
Fone: +55 (12) 3947 1000 ramais 1044/ 2031/2056

valuciana@gmail.com, rveturiano@intercientifica.com.br, lara_maia@hotmail.com,
alinefaria@intercientifica.com.br, csampaio@intercientifica.com.br, soniak@univap.br.

Resumo: No Brasil, doenças infecciosas durante a gestação são relativamente freqüentes, ocorrem em 0,5 a 2,5% de todos os nascimentos. O objetivo do presente estudo foi verificar a frequência das doenças infecciosas abaixo citadas, em gestantes e neonatos de diferentes regiões do Brasil. Utilizou-se a tecnologia xMAP como forma múltipla de detecção, onde um conjunto de microesferas de distintas tonalidades de cor são marcadas por diferentes antígenos. A Intercientífica, desenvolveu o kit NeoMAP® Doenças Infecciosas, que por meio do equipamento Luminex 100/200 analisou 20.696 amostras em sangue total. De acordo com os dados populacionais obtidos (pré e neonatal), verificou-se a seguinte frequência (total) de: 85,37% para Toxoplasmose; 13,55% para Rubéola; 39,31% para Sífilis; 15,91% para Citomegalovírus e 44,79% para Herpes Simples I-II. O Kit empregado teve a capacidade de realizar cerca de 100 replicatas (“leituras”) com uma única amostra, demonstrando economia em insumos, agilidade na obtenção e liberação de resultados, que ressaltam a importância dos programas de triagem pré e neonatal como uma ação preventiva, permitindo a detecção precoce de doenças infecciosas na população investigada.

Palavras – Chave: Triagem Neonatal, Triagem Pré-Natal e Doenças Infecciosas.

Área do Conhecimento: Biomedicina

Introdução

No Brasil, as doenças infecciosas durante a gestação são relativamente frequentes, ocorrem em 0,5 a 2,5% de todos os nascimentos, com a maioria dos casos assintomáticos, embora possam manifestar-se de formas graves com abortos, mortes fetais e neonatais, afetam especialmente populações menos favorecidas. (REICHE et al, 2000). São doenças ou síndromes de diferentes etiologias, que apresentam semelhanças clínicas, representadas principalmente pela denominação ToRSCH (Toxoplasmose; Sífilis; Rubéola; Citomegalovírus; e Herpes I-II), que estão entre as infecções mais comuns durante a gestação, e que podem trazer transtornos aos neonatos. (SEGRE, 2002)

Segundo FIGUEIRÓ-FILHO et al (2007), essa situação cria desafios à saúde pública, para planejar estratégias de triagem dessas doenças de modo prático e abrangente, facilitando o manejo clínico das gestantes com o diagnóstico desses casos, contribuindo na redução da morbi-

mortalidade materno-fetal e conseqüente melhora dos indicadores de saúde de uma determinada região. Nem todas as infecções possuem tratamento durante a gestação. Ao mesmo tempo, algumas delas, como a herpes e a sífilis, apresentam alta taxa de transmissão, principalmente durante o parto, e terão suas manifestações apenas após o nascimento. (SOUZA e cols, 2002)

A toxoplasmose é uma doença parasitária causada por um protozoário, o *Toxoplasma gondii*, que acomete o homem gerando risco de abortamentos e transmissão fetal. (LEÃO e cols, 2004). Estima-se que 60% das gestantes brasileiras já tenham contraído a toxoplasmose antes da gestação. Se adquirida durante a gravidez, a toxoplasmose pode ser transmitida ao bebê. Quando isso ocorre, a maioria deles permanece sadia, no entanto, uma pequena parte apresentará sintomas da doença, que serão mais graves quanto mais precoces a infecção tiver sido adquirida. (FIGUEIRO-FILHO et al 2005).

Segundo estudo realizado por COELHO et al.,

em 2003, no Brasil, a soroprevalência de toxoplasmose na população em geral, variou entre aproximadamente 40 e 80%. Apesar desses valores elevados, as maiores preocupações são voltadas às gestantes, devido à possibilidade de infecção congênita, que pode ser muitas vezes grave e até letal (REY LC, 1999).

No Brasil, atualmente, a rubéola ainda é uma doença que acomete principalmente gestantes, podendo gerar variadas lesões no concepto (SEGRE, 2002), e foi descrito pela primeira vez um caso de catarata congênita em 1946 por Barbosa, em um recém-nascido cuja mãe apresentou uma doença exantemática no segundo mês de gestação. (BARROS et al., 2001)

O vírus da rubéola infecta a placenta e é transmitida para o feto, disseminando-se para múltiplos órgãos e tecidos. O efeito do vírus depende do momento de sua infecção, quanto mais próximo da concepção maior é o dano produzido (DE SANTIS M, et al., 2006). Estima-se que o risco fetal é cerca de 80 a 90% quando a infecção ocorre no primeiro mês de gestação, provocando alterações graves ou aborto espontâneo. Durante o segundo e terceiro mês esta incidência decresce para 40 a 60% e 30 a 35% respectivamente. No quarto mês de gestação, os riscos não ultrapassam a 10% (DIAS, et al., 2008).

A infecção por Citomegalovírus (CMV) é um problema de saúde importante, pois é um patógeno humano oportunista, onde a infecção é particularmente prevalente entre crianças e adultos jovens, sendo também a infecção congênita mais freqüente. O CMV sofre períodos de ativação e latência e, uma vez que a mulher é infectada, o vírus permanece indefinidamente no corpo do hospedeiro, podendo haver uma reativação a qualquer momento (CASTEELS et al., 1999). Ainda o mesmo autor, constatou que no Brasil entre 0,5% a 6,8% dos bebês nascem contaminados, entre os bebês infectados, 5 a 20% apresentam sintomas ao nascimento (pneumonia, baixo peso, prematuridade, icterícia neonatal). A infecção pode provocar problemas permanentes no bebê, principalmente atraso no desenvolvimento e retardo mental. A transmissão do vírus ao bebê ocorre normalmente como resultado de uma infecção materna aguda.

A sífilis é um importante problema de saúde pública, sendo uma doença infecciosa crônica causada pelo *Treponema pallidum*, manifesta-se em três estágios: primária, secundária e terciária, e é caracterizada por períodos sintomáticos e de latência. A transmissão ocorre freqüentemente por

via sexual e placentária. Em ambos os casos, o risco de transmissão da doença para o bebê é extremamente elevado (chegando a 90%), principalmente em gestantes com sífilis recente. (PEARCE, 1998). A sífilis congênita é dividida em dois períodos: a precoce (até o segundo ano de vida) e a tardia (surge após segundo ano de vida). O tratamento da doença de forma adequada na gestação reduz o risco de transmissão da doença ao bebê para 1,5% (SERVIÇO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2008).

De acordo com informes da Organização Mundial de Saúde, nos países subdesenvolvidos, em torno de 10 a 15% das gestantes seriam portadoras de Sífilis. No Brasil, estima-se que 3,5% das gestantes sejam portadoras desta doença, havendo um risco de transmissão vertical do treponema ao redor de 50 a 85% e taxas de mortalidade perinatal de até 40% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998).

Existem dois tipos de vírus do herpes que acometem o homem: o tipo I, normalmente adquirido na infância e que produz lesões na boca e nariz; e o tipo II, que geralmente é adquirido por via sexual, levando às lesões na região genital. Cerca de 50% dos casos de herpes neonatal ocorrem em mulheres sem evidências clínicas de herpes genital durante o parto. Estima-se que apenas 10 a 20% dos pacientes infectados se definam como portadores de herpes simples. (LUPI et al., 1995). Acredita-se que a taxa de transmissão da infecção por HSV-2 aos recém-nascidos seja de 40 a 50% nas gestantes com infecção primária e de cerca de 3 a 5% naquelas com infecção recorrente. (KULHANJIAN, 1992)

Diante do exposto, o objetivo do presente estudo foi verificar a frequência das doenças infecciosas acima citadas, em gestantes das regiões norte, nordeste e centro-oeste, e em neonatos das regiões norte, sul e sudeste do Brasil.

Metodologia

O presente estudo multicêntrico (projeto N° 01.07.0034.00), realizado, pela Intercientífica, com apoio financeiro do Fundo Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FINEP) e a executora Fundação Valeparaibana de Ensino (FVE), avaliou 20.696 amostras de pacientes, sendo 9.588 gestantes (regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste), e o restante 11.108 de neonatos (regiões Norte, Sul e Sudeste) do Brasil, nos períodos entre Maio de 2008 à Fevereiro de 2009, submetidos à Triagem pré-natal e neonatal, para

deteção de anti-IgM para Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Sífilis e Herpes I e II. A coleta da amostra biológica para análise, baseou-se no National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) Manual Padrão Aprovado LA 4-A2 (1992). O preenchimento dos dados foi realizado em formulário e anexado às amostras coletadas em papel filtro, permitindo o fácil envio aos centros de análises sem prejuízo na qualidade ou deteriorização da amostra e conseqüentemente sem a necessidade do uso de frascos e tubos especiais refrigerados; a amostra recebida para análise é devidamente cadastrada e processada em sistemas de microplacas utilizando-se o kit NeoMAP® Doenças Infeciosas através tecnologia xMAP que utiliza um conjunto de microesferas de distintas tonalidades de cor, marcadas por diferentes antígenos, o que facilita sua análise, reconhecimento e classificação no equipamento Luminex 100/200 (citômetro de fluxo), onde é possível realizar 100 replicatas "leituras" com apenas uma única alíquota da amostra e um único procedimento laboratorial, demonstrando economia em insumos, agilidade na obtenção e liberação de resultados, assim como a precisão do mesmo.

Resultados

Com base nos dados populacionais obtidos (pré e neonatal), pode-se notar na Tabela 1 a representação total de amostras analisadas e confirmadas positivas em gestantes e neonatos. Em relação a doenças foram verificadas as seguintes frequências: em gestantes de 47,47% para Toxoplasma (TOXO), 8,29% para Rubéola (RUB), 21,07% para Sífilis, 1,17% Citomegalovírus (CMV), 21,64% para Herpes Simples I-II (HSV) representados na Figura 1. Na Figura 2 a frequência das doenças em neonatos de 37,90% para Toxoplasma (TOXO), 5,26% para Rubéola (RUB), 18,95% para Sífilis, 14,73% Citomegalovírus (CMV), 23,16% para Herpes Simples I-II (HSV). Pode-se observar nas Figuras 3 e 4, o total de amostras positivas em gestantes e neonatos nas diferentes regiões.

Tabela 1: Total e Percentual de amostras analisadas e positivas em gestantes e neonatos.

Amostras	Gestantes	Neonatos	Total
Analisadas	9.588	11.108	20.696
%	(46,33%)	(53,67%)	
Positivas	2.810	95	2.905
%	(96,73%)	(3,27%)	

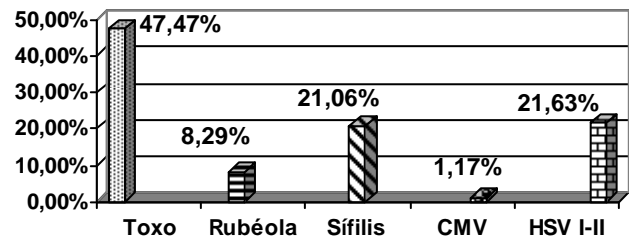


Figura 1: Frequência de casos positivos de doenças confirmados em gestantes, nas regiões Norte, Nordeste e Centro-oeste do Brasil.

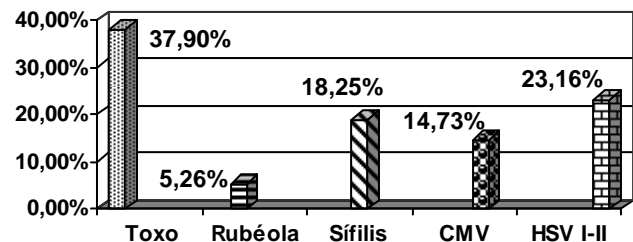


Figura 2: Frequência de casos positivos confirmados de doenças em neonatos, nas regiões Norte, Sul e Sudeste do Brasil.

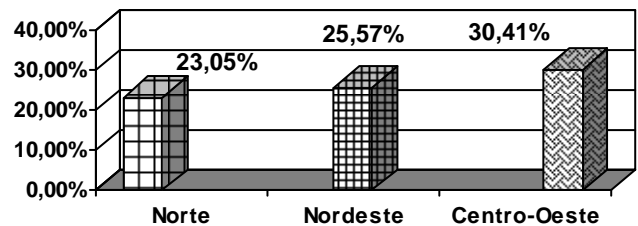


Figura 3: Frequência de casos positivos confirmados em neonatos das regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste do Brasil.

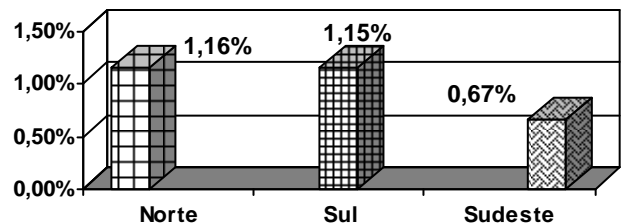


Figura 4: Frequência de casos positivos confirmados em neonatos das regiões Norte, Sul e Sudeste do Brasil.

Discussão

No Brasil, segundo SOUZA et al (2002) e em alguns países desenvolvidos, os programas de triagem pré e neonatal têm incluído, além dos testes para doenças metabólicas, a investigação de doenças infecto-contagiosas. A grande questão envolvida nestes testes é o elevado custo, a baixa sensibilidade e especificidade de algumas

metodologias. A suscetibilidade às doenças infecciosas que causam defeitos congênitos (Rubéola, Toxoplasmose, CMV, Sífilis, Herpes) deveria, idealmente, ser monitorada nos períodos pré e neonatal, permitindo medidas de prevenção e/ou tratamento precoce e conseqüentemente proporcionar qualidade de vida à população assistida.

A literatura mostra evidências da importância em saúde pública de estudos de doenças infecciosas, as denominadas infecções congênitas e perinatais. Tal triagem age como forma de programar medidas de saúde preventivas que alcancem de modo mais efetivo o controle nas diversas populações. (TOOKEY, et al., 2002).

Segundo estudo REICHE et al., em 2000, a frequência de doenças infecciosas durante a gestação, ocorrem em 0,5 a 2,5% de todos os nascimentos, porém a frequência avaliada no presente estudo obteve dados, que se diferem, pois apresentaram um resultado de 96,73% de positividade para gestantes, valor bem acima do encontrado no estudo de REICHE et al., em 2000. Ainda no mesmo estudo, encontrou-se também um valor pouco acima (3,27%) de positividade encontrada em neonatos. Em relação a frequência por regiões neste estudo, observa-se um maior número de positividade 79,03%, em gestantes das regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, e em neonatos o valor de 2,98% nas regiões Norte, Sul e Sudeste. A discrepância de valores entre gestante e neonatos, pode ou não estar relacionada a um acompanhamento pré-natal.

A toxoplasmose pode passar despercebida no momento do nascimento, porém manifestar-se meses ou até anos depois. Segundo estudo realizado por COELHO et al., em 2003, no Brasil, a soroprevalência de toxoplasmose na população em geral (neonatos e gestantes), variou entre aproximadamente 40 e 80%, neste estudo encontramos uma positividade de 85,37% (sendo 47,47% gestantes e 37,90% neonatos), valor pouco acima dos níveis descritos na literatura, talvez pelas características sócio-econômicas, relacionadas aos hábitos de manipulação e ingestão de carne crua e contato com animais domésticos.

Conforme estudos de FIGUEIRO-FILHO et al (2007), no Brasil, a vacinação de Rubéola em mulheres contribuiu para a redução de casos agudos da doença, e na baixa frequência de anticorpos anti-rubéola IgM durante o período gestacional (0,1%). No presente estudo observou-se uma frequência dos casos positivos entre gestantes (8,29%) e neonatos (5,26%), valores

bem acima dos descritos na literatura, porém não foi encontrado estudo semelhante, para maior associação significativa entre frequência dos casos de rubéola em gestantes e neonatos.

No Brasil, estima-se que 3,5% das gestantes sejam portadoras da Sífilis, o risco de transmissão vertical é de 50 a 85% e taxas de mortalidade perinatal de até 40% (LORENZI, et al.; 2000). No presente estudo a taxa de positividade para gestantes foi de 21,06%, valor acima do encontrado (3,5%) no estudo de LORENZI, et al. em 2000, talvez porque no período gestacional não aparecem sintomas nem lesões visíveis, o que faz com que a doença passe despercebida e só seja descoberta pela positividade das reações sorológicas, mostrando a enorme importância do rastreamento sorológico nas gestantes durante toda a gravidez. Já para neonatos o valor encontrado foi de 18,25%, valor acima do encontrado no estudo de ARAUJO et.al, em 1999 que apresentou 9,1% de positividade em neonatos.

O Citomegalovírus pode causar sérios comprometimentos ao desenvolvimento do sistema nervoso fetal, sendo fundamental a sua pesquisa em gestantes. Ainda segundo CASTEELS et al. (1999), a frequência encontrada no Brasil é de 0,5% a 6,8% dos neonatos contaminados, o que considerou como a infecção congênita mais freqüente. Já em estudos realizados por FIGUEIRO-FILHO et al (2007) e SPANO e cols em 2004, observaram respectivamente as frequências 0,05% e 0,2% de casos em gestantes. Neste estudo, observou-se a frequência de 14,73% para neonatos valor acima do encontrado (0,5% a 6,8%) em comparação ao estudo de CASTEELS et al. em 1999. Já para gestantes observou-se o valor de 1,17%, também acima dos valores encontrados (0,05% e 0,2%) por FIGUEIRO-FILHO et. al em 2007 e por SPANO e cols em 2004, respectivamente.

A infecção pelo vírus Herpes Simples na gestação pode ocasionar infecção do neonato no momento do parto, sendo responsável por 75% a 85% das infecções em gestantes e em 50% de neonatos. Segundo estudo realizado por WALD em 1997, a infecção pelo HSV-I tem-se tornado cada vez mais precoce na população de classe média européia e norte-americana, sendo encontrado em frequências que oscilam entre 70% a 95%. No Brasil, a frequência é de 86%. Ainda em estudos realizados por WALD em 1997, a prevalência do HSV-II nos diversos países é bastante diferente, sendo maior nos EUA (13-52%) do que na Europa (10-27%) e bastante alta

na África (30-40%), que são países mais desenvolvidos. Estudo realizado no Brasil, por LUPI et al. em 2000, demonstrou que a soroprevalência para o HSV-II foi de 29,1%. Na presente pesquisa obteve-se uma positividade de 21,63% em gestantes e 23,16% em neonatos, um total de 44,79% valor abaixo do encontrado em estudo realizado por LUPI et al. em 2000 no Brasil. Porém notam-se as frequências para HSV-II e, ao se tratar de um país subdesenvolvido apresenta resultados similares aos encontrados em países desenvolvidos, segundo estudo realizado por WALD em 1997.

Os resultados deste trabalho ressaltam a importância dos testes imunodiagnósticos de doenças infecciosas comuns em nosso meio aplicado a gestantes e neonatos atendidos em Centros de Saúde do Estado.

Conclusão

Considera-se que os resultados deste estudo ressaltam a importância do acompanhamento de neonatos e gestantes que apresentam sorologia compatível com a infecção, ainda que não tenham sinais e sintomas sugestivos, sejam orientadas sobre a importância dos programas Pré e Neonatal, como uma ação preventiva que permite fazer a detecção dessas doenças, a tempo de se interferir no seu curso permitindo um tratamento precoce específico e também a diminuição ou eliminação das seqüelas associadas a cada doença. É importante ressaltar que o kit NeoMAP[®] Doenças Infecciosas, disponibiliza resultados rápidos e precisos sendo possível verificar a maior frequência (total) de casos positivos nas amostras de gestantes e neonatos (>120UA/mL) para: 85,37% para Toxoplasmose; 39,31% para Sífilis; e 44,79% para Herpes Simples I-II. Estes resultados sugerem que mais estudos sejam realizados, no sentido de contribuir no rastreamento, prevenção e controle das triagens pré e neonatal de doenças infecciosas.

Agradecimentos

Nosso agradecimento aos Centros de Referência participantes das regiões norte, sul, sudeste, centro oeste e nordeste do Brasil. À Intercientífica com apoio financeiro do Fundo Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - FINEP e executora Fundação Valeparaibana de Ensino (FVE), que possibilitaram o estudo da frequência das ToRSCH através da utilização do Kit NeoMAP[®]

Doenças Infecciosas, e em especial a gestantes e neonatos participantes deste estudo.

Referências

– ARAÚJO, E.C.; MOURA, E.F.A.; RAMOS, F.L.P.; HOLANDA, V.G.D.A. Sífilis congênita: incidência em recém-nascidos. *J Pediatr* (Rio de Janeiro) v.75, p.119-25, 1999.

– AZEVEDO, M. F. DE; VILANOVA, L.C.; CARVALHO, R.M.M.; GARCIA, V.L.; FUJINAMI, A.I. Rubéola congênita: caracterização dos aspectos clínicos e audiológicos / Congenital rubella syndrome: clinical and audiological examination. v.8, n.3, p. 97-100, 103-4, set.-dez. 1989.

– BARROS, S.M.O.; LACAVAL, R.M.V.B.; LIMA, M.B.O. Susceptibilidade à rubéola entre gestantes: prevalência e intervenções de enfermagem. *Acta Paul Enf.*, v.14, p.54-61, 2001.

– BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. Projeto de eliminação da sífilis congênita. Manual de assistência e vigilância epidemiológica. Brasília, 1998.

– BRASIL. Serviço de Vigilância Epidemiológica; Coordenação do Programa Estadual DST/Aids-SP; Coordenadoria de Controle de Doenças CCD. Sífilis congênita e sífilis na gestação. *Rev. Saúde Pública [online]*. v.42, n.4, p. 768-772, 2008.

– CASTEELS A.; NAESSENS A.; GORDTS F.; DE CATTE L.; BOUGATEF A.; FOULON W. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infections. *J Perinat Med*. v.27, p.116-21, 1999.

– COELHO RAL, KOBAYASHI M, CARVALHO JUNIOR LB. Prevalence of IgG antibodies specific to *Toxoplasma gondii* among blood donors in Recife, Northeast Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. v.45, p. 229-31, 2003.

– DE SANTIS M.; CAVALIERE A.F.; STRAFACE G.; CARUSO A. Rubella infection in pregnancy. *Reprod Toxicol.*; v.21,n.4, p.390-8, 2006.

– DIAS, A.L.P.A; MITRE, E. I. **A imunização contra a rubéola no primeiro trimestre de gestação pode levar à perda auditiva?** Disponível em

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151618462009000500003&lng=es&nrm=iso&tlng=es> Acesso em 20 de Jul. 2009.

– DUARTE, G. Avaliação de um protocolo de diagnóstico e manejo da toxoplasmose aguda durante a gravidez. CONGRESSO BRASILEIRO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 10. Recife, Pernambuco. 18-22, nov. 2003

– FIGUEIRÓ-FILHO, E.A.; SENEFFONTE, F.R.A.; LOPES, A.H.A.; MORAIS, O.O.; JÚNIOR, V.G.S.; MAIA, T.M.; DUARTE, G. Freqüência das infecções pelo HIV-1, rubéola, sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes simples, hepatite B, hepatite C, doença de Chagas e HTLV I/II em gestantes, do Estado de Mato Grosso do Sul. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v.40 n.2 Uberaba Mar./Apr. 2007

– FIGUEIRO-FILHO, Ernesto Antonio et al. Toxoplasmose aguda: estudo da freqüência, taxa de transmissão vertical e relação entre os testes diagnósticos materno-fetais em gestantes em estado da Região Centro-Oeste do Brasil. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet. [online]**. v.27, n.8, p. 442-449, 2005.

– KULHANJIAN, J.A.; SOROUSH, V.; AU, D.S. et al. Identification of women at unsuspected risk of primary infection with herpes simplex virus type 2 during pregnancy. **N Engl J Med.** v.326, p. 916-20, 1992.

– LEAO, P. R. D.; MEIRELLES FILHO, J.; MEDEIROS, S.F. Toxoplasmose: soroprevalência em puérperas atendidas pelo Sistema Único de Saúde. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet. [online]**. v.26, n.8, p. 627-632, 2004.

– LORENZI, D.R.S.; MADI, J.M.; PONTALTI, L.; PÖLKIN, A.; RIBAS, F.E.; WEISSHEIMER, L. Sífilis congênita: revisão de 35 casos. **GO Atual**; v.9, p.15-8, 2000.

– LUPI, O.; SILVA, A.G.; PEREIRA, J.R.; ANTONIO, C. Herpes simples genital, uma doença sexualmente transmissível. **F Med (BR)** V.110, P.77-98, 1995.

LUPI, O.; SEMENOVITCH, I.; PEREIRA, J.R.; A.C. **Epidemiologia dos Herpesvírus**. In: LUPI, O.; SILVA, A.G.; PEREIRA, J.R.; A.C. **Herpes: clínica, diagnóstico e tratamento**. Rio de Janeiro: Medsi, p. 15-32, 2000.

– MACHADO, Clarisse Martins et al. Infecção perinatal pelo citomegalovírus em hospital público de São Paulo: estudo prospectivo. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo [online]**. v.33, n.2, p. 159-166, 1991.

– PEARCE, J.M. A note on the origins of syphilis. **J Neurol Neurosur Ps**, v. 64, p. 542-547, 1998.

– REICHE, E.M.V.; MORIMOTO, H.K.; FARIAS, G.N.; HISATSUGU, K.R.; GELLER, L.; GOMES, A.C.L.F.; INOUE, H.Y.; RODRIGUES, G.; MATSUO, T. Prevalência de tripanossomíase americana, sífilis, toxoplasmose, rubéola, hepatite B, hepatite C e da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, avaliada por intermédio de testes sorológicos, em gestantes atendidas no período de 1996 a 1998 no hospital Universitário Regional Norte do Paraná (Universidade Estadual de Londrina, Paraná, Brasil). **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v.33, p.519-527, 2000.

– REY, L.C.; RAMALHO, I.L.C. Seroprevalence of toxoplasmosis in Fortaleza, Ceará, Brazil. **Rev Inst Med Trop São Paulo**. v.36, p. 171, 1999.

– SEGRE, C.A.M. **Perinatologia: fundamentos e prática**. São Paulo: Savier; p. 192-6. 2002.

– SOUZA, C.F.M.; SCHWARTZ, I.V.; GIUGLIANI, R. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. **Ciênc. saúde coletiva [online]**. v.7, n.1, p. 129-137, 2002.

– SPANO, L.C.; GATTI, J.; NASCIMENTO, J.P.; LEITE, J.P. Prevalence of human cytomegalovirus infection in pregnant and non-pregnant women. **Journal of Infectology**. v.48, p. 213-220, 2004.

– TOOKEY, P.A.; CORTINA-BORJA, M.; PECKHMAM, C.S. Rubella susceptibility among pregnant women in North London, 1996-1999. **J Public Health Med** v.24, p.211-216, 2002.