

IMPACTO DAS INFECÇÕES CONGÊNITAS NO SISTEMA IMUNE NEONATAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Ana Laura Vasconcelos de Pina Adorno¹, Júlia Carvalho Cardoso¹, Maria Eduarda de Almeida Nascimento¹, Maria Isabele Barros Garcia¹, Isadora Bastos Colle¹, Mell Diniz Oliveira Ribeiro¹, Marcela de Andrade Silvestre²

1. Discente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA.

2. Docente curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA.

RESUMO: As infecções congênitas têm se mostrado relevantes na origem de distúrbios que afetam o desenvolvimento do sistema imunológico ainda durante a gestação e nos primeiros meses de vida. Ao atravessarem a placenta, agentes como o citomegalovírus, a toxoplasmose, a sífilis e o zika vírus podem desencadear inflamações precoces, interferindo na maturação das células de defesa e fragilizando as respostas imunes do recém-nascido. Esta revisão integrativa teve como proposta descrever como essas infecções intrauterinas influenciam o processo de construção imunológica do bebê. Para isso, seguiram-se seis etapas metodológicas, incluindo a formulação da pergunta de pesquisa com base na estratégia PECO e a busca por artigos nas bases *National Library of Medicine* (PubMed), Scopus, Web of Science e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), considerando o período de 2019 a 2024. Dos 603 estudos identificados inicialmente, 20 atenderam aos critérios de inclusão e foram analisados na íntegra. Os dados apontam que, além de favorecerem inflamação crônica, essas infecções podem alterar a microbiota, modular a tolerância imunológica e comprometer a eficácia de vacinas em fases posteriores. Também foi observada uma possível associação com doenças autoimunes e maior susceptibilidade a infecções oportunistas durante a infância. Os resultados reforçam que essas infecções desempenham papel significativo na programação imune do recém-nascido e que medidas preventivas, rastreamento adequado e intervenções precoces são essenciais para reduzir os impactos desse processo. O estudo ressalta a necessidade de integrar o conhecimento imunológico à prática clínica, especialmente nos serviços públicos, onde a vulnerabilidade tende a ser maior.

Palavras-chave:

Infeções congênitas. Imunidade neonatal. Desenvolvimento imunológico. Sistema imune fetal. Inflamação intrauterina.

INTRODUÇÃO

Nas primeiras semanas de vida, o sistema imunológico do bebê ainda está em formação e não consegue reagir com eficiência a muitos agentes infecciosos. Nesse início, o neonato depende da

proteção fornecida pela mãe, como os anticorpos do tipo IgG que atravessam a placenta durante a gestação e anticorpos IgA presentes no leite materno. Essa transferência de imunidade é essencial até que o organismo do bebê consiga, aos poucos, desenvolver suas próprias defesas¹.

O amadurecimento imunológico começa ainda no útero e pode ser influenciado por diferentes fatores, como a saúde da mãe, as condições da gestação e o contato precoce com microrganismos². Entre esses elementos, as infecções durante a gestação — como as causadas por citomegalovírus (CMV), toxoplasmose, zika vírus e sífilis — interferem diretamente na construção das defesas do feto, com consequências que se manifestam tanto logo após o nascimento quanto ao longo da infância³. Por essa razão, essas infecções são classificadas como marcadores de alto risco gestacional, exigindo acompanhamento rigoroso durante o pré-natal⁴.

Durante a gestação, o feto entra em contato com antígenos e mediadores inflamatórios provenientes de infecções maternas que conseguiram atravessar a barreira placentária. Esse contato pode desencadear respostas imunológicas iniciais que afetam tanto o desenvolvimento quanto a função de células imunológicas de defesa, como os linfócitos T, as células dendríticas e os monócitos⁵, desencadeando respostas inflamatórias desregulares e aumentando o risco de alterações imunes ao longo da infância. Mesmo em casos em que não há manifestações clínicas evidentes ao nascimento, essas alterações podem ter repercussões de longo prazo⁶.

Além disso, infecções durante a gestação podem provocar mudanças no microbioma do feto e do recém-nascido, moldando a maneira como o sistema imune reconheça o que deve ser combatido ou tolerado. Essas alterações têm impacto direto no equilíbrio das respostas imunológicas nos primeiros momentos da vida⁷.

Foi descoberto que as infecções congênicas são capazes de ativar precocemente o sistema imune do feto, o que contribui para quadros de inflamação duradoura, desregulação das defesas naturais e aumento da vulnerabilidade a novas infecções, além de possíveis complicações alérgicas e autoimunes durante a infância⁸. Por outro lado, já se sabe que a exposição do feto a certos antígenos durante a gestação — seja por infecções naturais ou por meio da vacinação da gestante — é capaz de influenciar significativamente a forma como esse sistema se desenvolve. Esse contato precoce pode influenciar no controle das respostas imunológicas do bebê, tornando-as mais equilibradas ou tolerantes a estímulos futuros, o que pode ter futuras implicações na saúde imunológica da criança^{9;10}.

Diante desse cenário, fez-se necessário a realização desta revisão integrativa que busca analisar e integrar os estudos que abordam como as infecções congênicas interferem no desenvolvimento do sistema imunológico ainda no útero e quais impactos isso pode gerar na saúde imunológica do bebê após o nascimento.

METODOLOGIA

Trata-se uma revisão integrativa que consistirá em 6 etapas principais. A primeira etapa consiste na elaboração da questão norteadora, já a segunda será a busca ou amostragem na literatura. Depois das duas primeiras etapas, tem-se a terceira etapa, a coleta dos dados e, em seguida, a análise crítica dos estudos incluídos. Finalizando, a quinta etapa é caracterizada pela discussão dos resultados e a sexta e última etapa é a apresentação da revisão integrativa. Esse processo de elaboração da revisão integrativa foi descrito pela base de dados SciELO.

As buscas foram realizadas por meio das seguintes bases de dados: *National Library of Medicine* (PubMed); Scopus (Elsevier); Web of Science; e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO).

Com base no método PECO, foram definidos os descritores que serão utilizados. Esses descritores estão presente no Quadro 1, o qual se encontra logo abaixo.

Quadro 1: exemplifica os descritores indexados a partir de cada sigla do método PECO.

| Elemento | Descritores Indexados (MeSH) |
|----------------------|---|
| PECO | |
| P (População) | <i>Fetus / Neonate / Infant, Newborn</i> |
| | <i>Pregnant Women / Pregnancy</i> |
| E (Exposição) | <i>Congenital Infections / Intrauterine Infections / Vertical Transmission</i> |
| | <i>Cytomegalovirus Infections / Toxoplasmosis / Syphilis, Congenital / Zika Virus Infection</i> |
| O (Desfecho) | <i>Immune System Development / Neonatal Immunity / Immune Response</i> |
| | <i>Inflammation / Immune Tolerance / Microbiota</i> |

Fonte: Autores, 2025.

A partir do método PECO, foi desenvolvida a seguinte questão norteadora “Qual é a influência das infecções intrauterinas no desenvolvimento imunológico do bebê?” e a seleção dos artigos foi feita com base nela e no método utilizado para seu desenvolvimento. Nessa seleção, será realizada a extração de informações relevantes, incluindo autores, ano de publicação, país do estudo, objetivos, tipo de infecção intrauterina estudada, desfechos imunológicos observados e principais conclusões. Os dados serão organizados em tabelas para facilitar a análise comparativa e depois serão sintetizados de forma descritiva e interpretativa, destacando as principais evidências sobre as alterações imunológicas em bebês expostos a infecções intrauterinas. Então, será realizada uma categorização dos achados de acordo com os tipos de infecção e seus impactos no sistema imunológico neonatal.

A partir dos descritores do quadro1, foi montado o Quadro 2, o qual apresenta quais descritores serão usados em cada banco de dados. Nesse quadro, é descrito a forma que esses descritores foram associados para a escolha dos artigos.

Quadro 2: descrição da estratégia de bucas por base de dados para a obtenção de artigos entre 2019 e 2024.

| Base de Dados | Linha de Busca |
|----------------|--|
| PubMed | ("Congenital Infections"[MeSH] OR "Intrauterine Infections"[MeSH] OR "Vertical Transmission"[MeSH] OR "Cytomegalovirus Infections"[MeSH] OR "Toxoplasmosis"[MeSH] OR "Syphilis, Congenital"[MeSH] OR "Zika Virus Infection"[MeSH]) AND ("Immune System Development"[MeSH] OR "Neonatal Immunity"[MeSH] OR "Immune Response"[MeSH] OR "Inflammation"[MeSH] OR "Immune Tolerance"[MeSH] OR "Microbiota"[MeSH]) AND ("Pregnancy"[MeSH] OR "Fetus"[MeSH] OR "Infant, Newborn"[MeSH]) AND (2019:2024[dp]) |
| Scopus | TITLE-ABS-KEY ("Congenital Infections" OR "Intrauterine Infections" OR "Vertical Transmission" OR "Cytomegalovirus Infections" OR "Toxoplasmosis" OR "Congenital Syphilis" OR "Zika Virus Infection") AND TITLE-ABS-KEY ("Immune System Development" OR "Neonatal Immunity" OR "Immune Response" OR "Inflammation" OR "Immune Tolerance" OR "Microbiota") AND TITLE-ABS-KEY ("Pregnancy" OR "Fetus" OR "Newborn Infant") AND PUBYEAR > 2018 |
| Web of Science | TS=("Congenital Infections" OR "Intrauterine Infections" OR "Vertical Transmission" OR "Cytomegalovirus Infections" OR "Toxoplasmosis" OR "Congenital Syphilis" OR "Zika Virus Infection") AND TS=("Immune System Development" OR "Neonatal Immunity" OR "Immune Response" OR "Inflammation" OR "Immune Tolerance" OR "Microbiota") AND TS=("Pregnancy" OR "Fetus" OR "Newborn Infant") AND PY=(2019-2024) |
| SciELO | ("Infecções congênicas" OR "Infecções intrauterinas" OR "Transmissão vertical" OR "Citomegalovirose" OR "Toxoplasmose" OR "Sífilis congênita" OR "Infecção pelo vírus Zika") AND ("Desenvolvimento do sistema imunológico" OR "Imunidade neonatal" OR "Resposta imunológica" OR "Inflamação" OR "Tolerância imunológica" OR "Microbiota") AND ("Gravidez" OR "Feto" OR "Recém-nascido") AND (year_cluster: [2019 TO 2024]) |

RESULTADOS

A pesquisa inicial resultou na identificação de 18.158 artigos nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO, a partir da combinação de descritores definidos segundo a estratégia PECO. Após a leitura e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 20 estudos foram selecionados para compor esta revisão integrativa, com foco nos efeitos das infecções intrauterinas no desenvolvimento imunológico neonatal.

Os artigos selecionados foram publicados entre os anos de 2019 e 2024, com abordagens metodológicas diversas, incluindo ensaios clínicos, estudos de coorte e investigações com enfoque em análises imunológicas. A maioria dos estudos foi publicada em periódicos internacionais voltados para a área da imunologia, saúde materno-infantil ou doenças infecciosas.

Para ficar melhor ilustrado, foi montado um fluxograma dos critérios de inclusão e exclusão dos artigos, o que resultou na seleção dos 20 artigos.

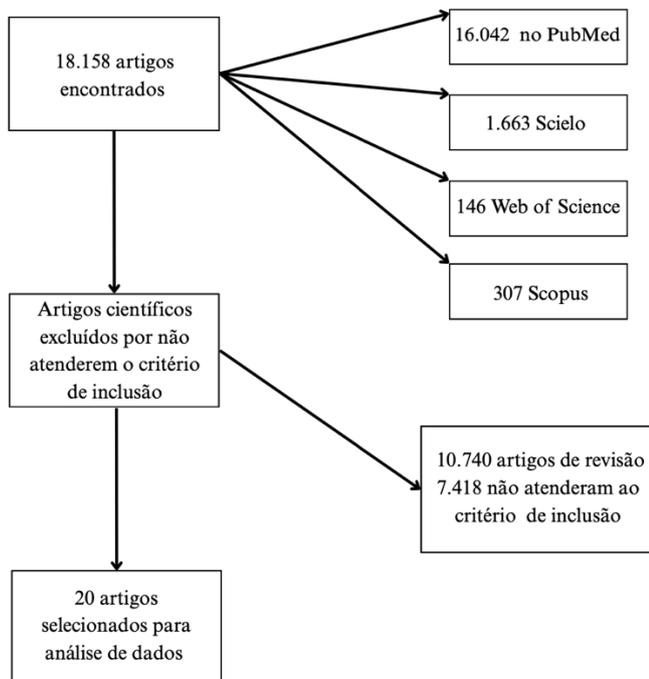


Figura 1: Fluxograma da seleção dos artigos

Os dados extraídos dos artigos selecionados foram organizados em tabela para melhor visualização das características dos estudos e seus achados principais, sendo evidenciados na Tabela 1:

Tabela 1: descrição dos artigos selecionados segundo país de origem, tipo de estudo, população analisada e resultado.

| Autores / ano | País | Tipo de estudo | População analisada | Resultados |
|------------------------------|--|---|---|---|
| 1. Kuijk et al., 2021 | Singapura, Bélgica, Israel, Reino Unido, Austrália | Estudo observacional com análise imunológica e microbiológica | Tecidos fetais humanos (13–23 semanas de gestação) — intestino, pele, pulmão, linfonodo mesentérico, etc. | As mutações nos tecidos fetais variam desde cedo, o que sugere que o ambiente intrauterino, como infecções, pode influenciar o desenvolvimento imunológico do bebê. |
| 2. Piper et al., 2024 | Zimbábue | Estudo secundário (coorte) do | Estudo secundário (coorte) do ensaio SHINE | Crianças nascidas HIV-livres apresentaram menor desempenho cognitivo, menor circun- |

| | | | | | |
|----|-------------------------------|----------------------------|--|---|---|
| | | | ensaio SHINE | | ferência craniana e menor aptidão cardiovascular aos 7 anos, indicando que a exposição intrauterina ao HIV (mesmo sem infecção) pode impactar negativamente o desenvolvimento imunológico e neurológico a longo prazo. |
| 3. | Auriti et al., 2022 | Itália | Estudo observacional longitudinal retrospectivo | 186 bebês nascidos de mães infectadas com CMV, toxoplasmose ou sífilis; seguimento de 2–4 anos | As infecções intrauterinas podem afetar o desenvolvimento imunológico do bebê, levando a déficits neuropsicomotores e prejudicando a resposta imune, com impactos a longo prazo na saúde da criança. |
| 4. | Kimberlin et al., 2024 | Estados Unidos Reino Unido | Ensaio clínico randomizado multicêntrico | Crianças de 1 mês a 3 anos com perda auditiva neurossensorial associada à infecção congênita por citomegalovírus (CMV) | A infecção congênita por citomegalovírus (cCMV) está associada a déficits no desenvolvimento auditivo, sugerindo um impacto potencial no sistema imunológico e no desenvolvimento geral do bebê. |
| 5. | Lewis et al., 2021 | Estados Unidos | Estudo Observacional e experimental | Camundongos CD-1 prenhas e seus fetos (tecidos analisados incluem cérebro fetal, fígado fetal, decídua, placenta e líquido amniótico). | A inflamação intrauterina induz o acúmulo de células T γ/δ produtoras de IFN- γ no cérebro fetal, sugerindo impacto no desenvolvimento imunológico fetal. |
| 6. | Guo et al., 2021 | Estados Unidos | Estudo translacional com análise celular e transcriptômica | Células intestinais de fetos humanos (20–23 semanas gestacionais) | Infecções intrauterinas podem impactar o desenvolvimento imunológico fetal, já que a resposta imune no intestino fetal é ativa e pode influenciar a saúde imunológica neonatal. |
| 7. | Lima et al., 2021 | Brasil | Estudo transversal | Pacientes com infecções hospitalares tardias confirmadas laboratorialmente numa Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) de um hospital público no Ceará. | As infecções neonatais, muitas vezes causadas por agentes transmitidos durante o período intrauterino, podem impactar o desenvolvimento imunológico do bebê, resultando em maior suscetibilidade a infecções e complicações de saúde. |
| 8. | Oliveira et al., 2024 | Brasil | Estudo transversal | Recém-nascidos de Jataí, Goiás, triados para toxoplasmose congênita. | A infecção por <i>Toxoplasma gondii</i> pode afetar o desenvolvimento imunológico fetal, evidenciado pela detecção de anticorpos IgG em recém-nascidos, indicando exposição pré-natal. |

| | | | | | |
|-----|--------------------------|--|---|--|--|
| 9. | Dadwal et al., 2020 | Índia | Editorial | Não aplicável – discussão clínica sem análise de dados | Infecções fetais intrauterinas podem afetar o desenvolvimento imunológico do bebê, sendo essencial o controle eficaz para prevenir complicações neonatais. |
| 10. | Olmos-ortiz et al., 2022 | México | Experimental ex vivo | 13 membranas corioamnióticas humanas (gestantes a termo) | Infecções intrauterinas, como a infecção por <i>E. coli</i> , podem afetar o desenvolvimento imunológico fetal, evidenciado pela produção de peptídeos antimicrobianos pelas membranas fetais em resposta à infecção. |
| 11. | Antonson et al., 2019 | Estados Unidos | Experimental in vivo | 16 fetos de porcas infectadas com PRRSV | A infecção viral materna induz alterações significativas na microglia fetais, afetando sua função e potencialmente impactando o desenvolvimento neuroimunológico fetal. |
| 12. | Rio-Aige et al., 2021 | Espanha | Estudo observacional analítico (subcoorte do estudo de nascimento MAMI) | 27 gestantes saudáveis e 23 recém-nascidos. Foram avaliadas as citocinas, imunoglobulinas e adipocinas no plasma materno e no sangue do cordão umbilical, relacionando com dieta e microbiota materna. | A dieta materna e a microbiota influenciam os perfis de citocinas e imunoglobulinas no sangue do cordão umbilical, sugerindo que a saúde imunológica materna pode impactar o desenvolvimento imunológico fetal. |
| 13. | Kugelman et al., 2022 | Israel | Estudo observacional prospectivo | 31 lactentes (recém-nascidos e bebês) e suas mães vacinadas com 2 doses da vacina BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) durante a gestação | A vacinação materna com BNT162b2 não foi associada a aumento de risco de parto prematuro, baixo peso ao nascer, malformações congênitas, hospitalizações neonatais ou mortalidade infantil, sugerindo que a exposição intrauterina à vacina não impacta negativamente o desenvolvimento imunológico fetal. |
| 14. | Song et al., 2021 | Estados Unidos, Chile, Bolívia e Espanha | Estudo observacional longitudinal | 177 bebês (98 nascidos por parto vaginal e 79 por cesariana-destes, 30 foram submetidos ao “vaginal seeding”) acompanhados ao longo do primeiro ano de vida | A ausência de exposição a microrganismos no parto cesáreo afeta o sistema imunológico; restaurar essa exposição com “vaginal seeding” pode compensar essa influência. |

| | | | | |
|-------------------------------|---|---|---|--|
| 15. Loayza et al., 2023 | Estados Unidos | Estudo experimental com modelo animal | Camundongos C57BL/6J (fetos e neonatos expostos à ativação imunológica materna) | A ativação imunológica materna provocou alterações no perfil microglial e na neurogênese, indicando que infecções intrauterinas podem impactar o desenvolvimento imunológico e cerebral do feto. |
| 16. Cox et al., 2020 | Gâmbia (com colaboração de instituições Reino Unido e Estados Unidos) | Estudo observacional longitudinal, clínico-laboratorial | 302 bebês gambiaños de 9 meses de idade (com ou sem infecção por citomegalovírus humano congênito ou adquirido), avaliados quanto à resposta imunológica a vacinas (DTP e sarampo). | A infecção congênita por CMV não afetou significativamente as respostas imunológicas específicas às vacinas contra difteria, tétano, coqueluche e sarampo nos bebês estudados. Isso sugere que, apesar de ser uma infecção intrauterina, o CMV pode não prejudicar o desenvolvimento imunológico do bebê em relação a essas vacinas. |
| 17. Qazi et al., 2024 | Suécia | Estudo longitudinal, prospectivo, randomizado, controlado por placebo | 90 recém-nascidos extremamente prematuros (nascidos entre 23+0 e 27+6 semanas, com peso <1.000g). Foram avaliadas as características fenotípicas e funcionais dos monócitos em relação à corioamnionite, sepse e microbiota intestinal. | Bebês extremamente prematuros apresentam características e funções dos monócitos que diferem dos bebês nascidos a termo, sugerindo que infecções intrauterinas, como a corioamnionite, podem influenciar o desenvolvimento imunológico do bebê. |
| 18. Madhi et al., 2020 | Argentina, Austrália, Chile, Bangladesh, México, Nova Zelândia, Filipinas, África do Sul, Espanha, Reino Unido e Estados Unidos | Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (fase 3) | 4636 gestantes saudáveis (18–40 anos) com gravidez única de baixo risco, vacinadas entre 28 e 36 semanas de gestação. 4579 nascimentos vivos. Bebês foram acompanhados até 180 dias de vida para desfechos respiratórios e segurança. | A vacina induziu uma resposta imunológica significativa nas gestantes e seus bebês, sugerindo que a vacinação materna pode influenciar positivamente o desenvolvimento imunológico do bebê, protegendo-o contra infecções respiratórias graves. |
| 19. Gómez-Chávez et al., 2019 | México | Observacional analítico (imunológico) | Gestantes mexicanas infectadas por <i>Toxoplasma Gondii</i> | Mulheres que transmitiram a infecção para o feto apresentaram níveis elevados de anticorpos IgG2, IgG3 e IgA, além de maior proliferação de linfócitos CD4+, CD8+ e CD19+. Além |

| | | | | |
|--------------------------|-----------|---|--|---|
| | | | | disso, essas mulheres mostraram maior produção de IFN- γ e menor produção de TGF- β . Esses achados indicam que uma resposta imunológica materna mais intensa pode estar associada à maior transmissão vertical do <i>T. gondii</i> , sugerindo que infecções intrauterinas podem influenciar o desenvolvimento imunológico do bebê. |
| 20. Halkjær et al., 2020 | Dinamarca | Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. | Mulheres grávidas com obesidade e os seus bebês (no que diz respeito ao desenvolvimento do microbioma intestinal). | Os probióticos não alteraram diretamente a diversidade microbiana dos bebês, mas reduziram bactérias ligadas à obesidade, sugerindo que mudanças na microbiota materna durante a gestação podem influenciar indiretamente o desenvolvimento imunológico do bebê. |

Fonte: Autores, 2025.

Após a leitura minuciosa dos artigos, foram selecionados aqueles mais se alinhavam à temática e apresentavam dados relevantes para responder à pergunta norteadora. Diante desse cenário, constatou-se que as infecções intrauterinas desempenham um papel determinante na programação imunológica do recém-nascido, podendo tanto comprometer quanto modular o desenvolvimento do sistema imune. A variedade de respostas imunológicas observadas — desde inflamações exacerbadas até indução de tolerância imunológica — destaca a complexidade da interação entre agentes infecciosos e o organismo fetal em formação.

A fim de organizar e sistematizar esses achados, foi elaborado uma tabela que integrasse todos os artigos abordados acima. A Tabela 2 inclui os agentes envolvidos, as consequências no sistema imune fetal ou neonatal e as respectivas referências, a qual é descrita a seguir:

Tabela 2: descrição dos impactos imunológicos de infecções e as intervenções no período pré e neonatal identificados nos artigos selecionados nos anos de 2019 a 2024.

| Categoria | Subtipo / Agente | Consequência no Sistema Imune | Referências |
|-----------------------------|-------------------------|---|--------------------|
| Temática | | Fetal/Neonatal | |
| Infecções congênitas | Citomegalovírus (CMV) | Disfunção de linfócitos T, aumento de mortalidade, perda auditiva neurossensorial | 8, 3, 14, 22, 13 |

| | | | |
|---|---|--|---------------|
| | Toxoplasmose | Atraso cognitivo, déficits visuais e auditivos mesmo em RN assintomáticos | 3, 15, 16, 13 |
| | Sífilis | Atraso motor e de linguagem; sequelas graves em sintomáticos | 3, 13 |
| | HIV (exposição) + CMV | Ativação e exaustão de linfócitos T CD8+ em meninos HEU, aumento de mortalidade | 8 |
| | Herpes simples (HSV) | Danos graves a múltiplos órgãos, incluindo sistema nervoso central, risco de morte fetal. | 13 |
| Inflamações intrauterinas | Corioamnionite | Infiltração de células T $\gamma\delta$ no cérebro fetal, ativação microglial, risco de paralisia cerebral e TEA | 17, 5 |
| | <i>E. coli</i> | Ativação de resposta imune inata nas membranas fetais | 18 |
| Colonização microbiana fisiológica | Microbiota não patogênica (ex: <i>Lactobacillus</i>) | Ativação de células T fetais CD45RO+, formação de memória imunológica intraútero | 2, 7, 21 |
| Infecções neonatais hospitalares | Bactérias multirresistentes (<i>Klebsiella</i> , etc.) | Aumento da mortalidade neonatal e falha terapêutica | 19 |
| Vacinas e imunidade | Vacinação materna (Pfizer-BioNTech) | Não afetou negativamente o desenvolvimento imune fetal | 9 |
| | Vacinação materna (VSR) | Melhora da imunidade passiva nos lactentes; proteção contra infecção por vírus sincicial respiratório | 10 |
| | Vacinação infantil (DTP, sarampo) | RN infectados por CMV tiveram resposta vacinal preservada | 22 |
| Intervenções terapêuticas | Antiviral tardio (valganciclovir >1 mês) | Redução da carga viral, mas sem melhora auditiva – importância do diagnóstico precoce | 14 |
| Outros estudos relevantes | Ativação Imunológica materna (MIA) | Alterações na morfologia e função das micróglia fetais, risco de autismo e esquizofrenia | 23, 24 |

| | | |
|---|--|----|
| Dieta materna e microbiota | Influência nos perfis de citocinas, imunoglobulinas e adipocinas no sangue do cordão umbilical | 20 |
| Infecção viral materna (modelo porquinho) | Alterações nas microglia fetais | 23 |
| Características e função de monócitos em prematuros | Alteração funcional, maior suscetibilidade a infecções | 25 |

Fonte: Autores, 2025.

DISCUSSÃO

As infecções congênitas ocorrem quando microrganismos atravessam a placenta durante a gestação, alcançando o feto em um momento de extrema vulnerabilidade. Mesmo que não provoquem sinais ao nascimento, essas infecções podem desencadear respostas inflamatórias precoces e afetar o desenvolvimento neurológico, sensorial e imunológico da criança. O impacto causado depende não apenas do momento da gestação em que há contato com o agente infeccioso, mas também da intensidade da inflamação e da capacidade de resposta do próprio feto. Essa combinação de fatores ajuda a explicar por que algumas crianças desenvolvem complicações graves, enquanto outras permanecem sem manifestações clínicas por um longo tempo^{11;12}.

Citomegalovírus (CMV)

O CMV tem afinidade por tecidos neurais e endoteliais, o que contribui para a diversidade de manifestações observados em recém nascidos expostos durante a gestação. A inflamação desencadeada ainda no ambiente intrauterino pode comprometer o desenvolvimento de estruturas fundamentais, tanto no sistema nervoso quanto no sistema imunológico. Por isso, a triagem neonatal e o acompanhamento clínico prolongado são indispensáveis, mesmo nos casos inicialmente silenciosos¹³.

Um estudo identificou que mais de 20% das crianças inicialmente assintomáticas desenvolveram déficits auditivos, motores ou cognitivos nos primeiros anos de vida, reforçando a importância do seguimento clínico contínuo³.

Do ponto de vista imunológico, a infecção pelo CMV deixa marcas mesmo quando não se estabelece como infecção ativa. A exposição intrauterina ao vírus tem sido associada a alterações inflamatórias persistentes, ativação de células T CD8+ e mudanças nos marcadores de maturação celular. Tais alterações foram identificadas mesmo em crianças não infectadas, mas expostas ao vírus no ambiente intrauterino, sugerindo que o contato precoce com o patógeno pode deixar marcas duradouras nos sistema imune, interferindo na resposta a infecções futuras⁸.

No contexto terapêutico, o uso do antiviral valganciclovir tem se mostrado eficaz para conter a carga viral, sobretudo quando iniciado nas primeiras semanas de vida. Entretanto, intervenções iniciadas tardiamente, após o primeiro mês, não conseguiram impedir a progressão da perda auditiva em grande parte dos casos avaliados, evidenciando o caráter precoce e, muitas vezes, irreversível da lesão¹⁴.

Diante disso, a infecção congênita por CMV exige uma abordagem integrada, que combine rastreamento precoce, início oportuno da terapia e monitoramento cuidadoso da imunidade nos primeiros meses. Essa medida é essencial para reduzir os riscos de sequelas duradouras e para garantir melhores condições imunológicas na infância.

Toxoplasmose congênita

A toxoplasmose congênita, embora nem sempre evidente ao nascimento, pode comprometer intensamente o desenvolvimento neurológico e visual da criança. Quando a infecção ocorre nos primeiros meses da gestação, os riscos de complicações como hidrocefalia, calcificações cerebrais e lesões oculares são maiores. Já nas fases finais da gravidez, apesar de a taxa de transmissão vertical ultrapassar em alguns casos 70%, as manifestações clínicas costumam ser menos graves¹⁵.

O acompanhamento de crianças com diagnóstico confirmado mostra que mesmo aquelas sem sinais ao nascer podem apresentar, ao longo do tempo, prejuízos auditivos, visuais ou cognitivos. Em uma coorte analisada, 75% dos bebês sintomáticos e cerca de 15% dos assintomáticos desenvolveram algum tipo de sequela até os dois anos de vida³. Isso reforça que a ausência de sintomas iniciais não deve ser interpretada como garantia de um desenvolvimento normal, sendo fundamental manter o seguimento clínico durante os primeiros anos.

A resposta imunológica da mãe pode influenciar diretamente o risco de transmissão da infecção e os desfechos para o bebê. Em gestantes cujos recém-nascidos foram infectados, observou-se uma maior ativação dos linfócitos T e elevação de determinadas subclasses de IgG, o que indica a presença de um ambiente intrauterino marcado por inflamação intensa¹⁶. Além disso, a reativação de infecções latentes durante a gestação tem se mostrado um fator de risco importante, especialmente em regiões endêmicas e em contextos onde o acesso ao pré-natal é limitado¹³.

No Brasil, a exposição ao *Toxoplasma gondii* é mais comum em contextos de vulnerabilidade social, onde o saneamento é precário e as informações sobre prevenção não chegam de forma adequada às gestantes. Uma investigação recente identificou grande número de recém-nascidos com anticorpos IgG específicos, o que sugere contato intrauterino com o protozoário. Em muitos desses casos, as mães relataram não ter recebido orientações sobre prevenção durante o pré-natal, o que revela falhas na linha de cuidado materno-infantil¹⁵.

Diante desse cenário, é imprescindível fortalecer a rede de atenção primária, com foco na prevenção, no rastreamento precoce e na orientação contínuas às gestantes. Cabe também aos profissionais

de saúde estarem atentos a situações de reinfecção e reativação, muitas vezes negligenciadas, mas com potencial de afetar diretamente a saúde do bebê.

Sífilis congênita

Embora existam diretrizes bem estabelecidas para a prevenção, a sífilis congênita ainda representa um desafio persistente na saúde materno-infantil. Isso é devido ao fato de que a transmissão pode ocorrer em qualquer momento da gestação e resultar em quadros variados, desde alterações discretas até graves complicações fetais, como prematuridade, hepatomegalia e danos neurológicos^{13;15}.

Nem sempre os sinais estão presentes ao nascimento, o que pode dificultar o diagnóstico clínico inicial.

A gravidade dos efeitos sobre o recém-nascido costuma estar relacionada tanto à intensidade da infecção materna quanto à resposta inflamatória desencadeada no feto. Mesmo em casos sem sintomas evidentes no período neonatal, a inflamação intrauterina pode comprometer o desenvolvimento neurológico e imunológico da criança¹⁵.

No Brasil, deficiências no rastreamento, limitações no acesso ao tratamento e desigualdades estruturais são fatores que perpetuam a transmissão vertical. Há gestantes que passam todo o pré-natal sem diagnóstico ou sem o tratamento adequado, o que aponta não só falhas técnicas, mas também barreiras sociais relevantes¹³. É necessário, portanto, enfrentar essas fragilidades com uma abordagem inter-setorial, capaz de articular ações clínicas e sociais.

Exposição ao HIV e coinfeção por CMV

Mesmo sem infecção confirmada, crianças expostas ao HIV durante a gestação podem apresentar alterações imunológicas precoces. Nas primeiras semanas de vida, já se observam sinais de ativação precoce do sistema imune, com padrões inflamatórios persistentes e maturação celular desregulada⁸.

A presença simultânea do HIV e do CMV está associada a maior risco de mortalidade infantil. Nesses casos, observam-se níveis mais elevados de linfócitos T CD8+ ativados e aumento de marcadores inflamatórios como o sCD14. Além disso, os efeitos dessa exposição variam de acordo com o sexo da criança: meninas tendem a ser mais sensíveis à inflamação causada pela infecção materna, enquanto meninos são mais afetados pela replicação viral ativa⁸. Esse achado sugere que o sexo do feto pode influenciar a forma como o sistema imune se organiza frente a estímulos inflamatórios durante a gestação, o que pode repercutir, mais adiante, na resposta às vacinas e na vulnerabilidade a infecções comuns na infância. Esses dados tornam ainda mais evidente a necessidade de um acompanhamento prolongado e atento para bebês expostos ao HIV e ao CMV, mesmo que não tenham sido infectados.

Herpes simples (HSV)

A infecção congênita por HSV é rara, mas pode estar associada a alto risco de morbidade. Quando transmitido intrauterinamente, o HSV pode causar encefalite, lesões cutâneas e comprometimento visual, com implicações neurológicas severas¹³.

A forma mais frequente de transmissão vertical, no entanto, acontece durante o parto vaginal, especialmente quando a mãe apresenta lesões ativas no momento do nascimento. Já nas raras situações em que o HSV atravessa a placenta, o bebê pode nascer com microcefalia, calcificações cerebrais e cicatrizes de pele características¹³.

Por ter afinidade por tecidos do sistema nervoso, o HSV costuma deixar marcas duradouras no desenvolvimento neurológico das crianças afetadas¹³. Diante desse cenário, a detecção precoce e o início imediato do tratamento são medidas essenciais, ainda que desafiadas pela baixa frequência da infecção e pela inespecificidade dos sinais nos primeiros dias de vida.

Inflamações Intrauterinas

A corioamnionite é uma condição inflamatória intrauterina que pode ativar precocemente o sistema imune fetal. Foi demonstrado que essa inflamação leva ao acúmulo de células T y produtoras de IFN-y no cérebro fetal, o que pode interferir diretamente na organização das estruturas neurológicas ainda em formação¹⁷.

Por outro lado, mesmo em contextos sem inflamação evidente, o feto já apresenta sinais de maturação imunológica. Durante o segundo trimestre da gestação, foram identificados subconjuntos celulares com características imunológicas distintas no intestino fetal, sugerindo que a maturação do sistema imune pode ocorrer de forma fisiológica, em paralelo ao desenvolvimento dos demais sistemas⁵. Esse achado ajuda a distinguir entre a maturação imune natural e as ativações patológicas desencadeadas por processos inflamatórios.

Além disso, foi observado que, frente à presença de bactérias como *Escherichia coli*, as próprias membranas corioamnióticas respondem de maneira localizada, com produção de citocinas e outros mediadores inflamatório¹⁸. Apesar dessas descobertas, ainda é difícil compreender, de forma articulada, como a inflamação intrauterina afeta simultaneamente diferentes tecidos fetais e estruturas gestacionais. Essa dificuldade se deve, em parte, à heterogeneidade entre os estudos disponíveis, muitos deles baseados em modelos animais, o que limita comparações diretas com achados em humanos^{5; 17; 18}.

Entre os recém-nascidos mais vulneráveis a essas influências estão os prematuros extremos, especialmente por permanecerem longos períodos em ambiente hospitalar. Nessas condições, esses recém-nascidos enfrentam risco elevado de infecções hospitalares de início tardio, frequentemente causadas por bactérias multirresistentes. A presença de cepas com resistência estendida, como *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*, tem restringido as opções terapêuticas e comprometido a

eficácia dos tratamentos, elevando os índices de letalidade¹⁹. Esse cenário demanda vigilância microbiológica rigorosa e estratégias de controle de infecção adaptadas às peculiaridades da população neonatal.

Colonização microbiana fisiológica

A hipótese do útero estéril vem sendo superada por achados que evidenciam a presença de microrganismos viáveis em tecidos fetais ainda durante a gestação. No segundo trimestre, já se detectam sinais microbianos em órgãos como intestino, pulmões, pele e placenta². Bactérias como *Staphylococcus* e *Lactobacillus* são capazes de ativar células T de memória nos linfonodos mesentéricos, sugerindo que o sistema imune fetal pode ser funcionalmente estimulado antes do nascimento².

Essa exposição controlada a microorganismos no ambiente intrauterino favorece a formação de mecanismos de tolerância e a maturação imunológica². Contudo, é no nascimento que esse processo se intensifica de modo decisivo, especialmente em função da via de parto. O parto vaginal expõe o recém-nascido à microbiota vaginal e perineal materna, contribuindo para uma colonização intestinal mais diversificada e equilibrada⁷. Por outro lado, nascidos por cesariana apresentam menor diversidade microbiana e maior presença de bactérias associadas a riscos imunometabólicos. Estratégias como o vaginal seeding têm demonstrado resultados promissores na restauração da microbiota dos nascidos por cesariana⁷.

Além da via de parto, a alimentação materna exerce forte influência sobre a composição da microbiota neonatal. Dietas ricas em fibras e proteínas vegetais favorecem a predominância de *Bacteroides* e *Bifidobacterium*, associadas a concentrações elevadas de IgA, IgM e citocinas pró-inflamatórias no sangue do cordão umbilical. Já padrões alimentares ricos em gorduras saturadas e proteínas animais se associam a microbiotas menos protetoras²⁰.

De forma geral, recém-nascidos por parto vaginal tendem a apresentar maior diversidade microbiana e predominância de gêneros como *Bacteroides* e *Bifidobacterium*, enquanto aqueles nascidos por cesariana frequentemente exibem perfis marcados por maior abundância relativa de *Firmicutes* e *Enterococcus*²¹. Além disso, o uso de antibióticos no período perinatal está associado a redução de *Bifidobacterium*, o que revela a fragilidade desse processo diante de intervenções médicas²¹.

Ao reconhecer a colonização microbiana como parte fundamental da maturação imunológica, reforça-se a importância de práticas obstétricas que preservem essa transferência natural.

Vacinas e imunidade

A imaturidade imunológica nos primeiros meses de vida torna os recém-nascidos mais suscetíveis a infecções e fortemente dependentes da proteção conferida pelas vacinais. Embora infecções congênitas possam interferir na resposta imune, há evidência de que, mesmo diante da exposição ao CMV, a capacidade de respostas adequadas a vacinas como DTP e sarampo foram preservadas em coortes africanas²².

Além da imunização direta da criança, a vacinação durante a gestação tem se mostrado uma estratégia eficaz para ampliar a proteção no período neonatal. A imunização com BNT162b2 contra a COVID-19, administrada no segundo trimestre, mostrou transferência transplacentária eficaz de anticorpos IgG e proteção neonatal⁹. O mesmo foi observado com a vacinação materna contra o vírus sincicial respiratório (VSR), que resultou em redução significativa das hospitalizações por VSR nos primeiros meses de vida¹⁰. Esses dados reforçam a importância da vacinação durante a gestação como medida de proteção imunológica ampliada no período neonatal.

Outros estudos relevantes

A exposição a infecções virais durante a gestação tem sido associada a mudanças relevantes na atividade microglial fetal. Em modelo experimental com suínos, foi observado que a infecção materna interfere na morfologia e na função dessas células, reduzindo sua capacidade fagocitária, alterando a resposta inflamatória e promovendo mudanças no padrão de expressão gênica em áreas do cérebro como a amígdala — região envolvida na mediação de comportamentos sociais. Essas alterações, ainda que precoces, ajudam a compreender por que o ambiente inflamatório intrauterino pode estar relacionado ao aumento do risco de transtornos do neurodesenvolvimento, como autismo e esquizofrenia²³.

Em paralelo, uma pesquisa conduzida com modelo murino mostrou que a ativação imunológica durante a gestação também compromete a neurogênese fetal. Foram identificadas alterações no perfil fenotípico das micróglia e desequilíbrios na formação de interneurônios inibitórios e excitatórios, especialmente no córtex pré-frontal medial. Essas mudanças envolvem uma combinação atípica de sinais inflamatórios e anti-inflamatórios, além de comprometer a maturação adequada das redes neurais²⁴.

Ainda nesse contexto de vulnerabilidade, recém-nascidos prematuros extremos apresentam alterações graves no compartimento monocítico, com expressão reduzida de receptores como TLR4 e HLA-DR. Essas alterações limitam a resposta inflamatória e a interação com linfócitos T, comprometendo o controle de infecções nos primeiros dias de vida e elevando a vulnerabilidade à sepse neonatal²⁵.

Esses achados reforçam que o ambiente imunológico durante a gestação exerce influência determinante sobre o desenvolvimento neural e imunológico do feto, com repercussões que podem se estender ao longo da infância.

CONCLUSÃO

Esta revisão integrativa buscou compreender como as infecções congênitas interferem no desenvolvimento do sistema imunológico fetal e quais impactos isso pode ter na saúde do bebê após o nascimento. Apesar dos avanços, a literatura atual ainda apresenta lacunas relevantes. Muitos estudos contam com amostras pequenas, prazos de acompanhamento curtos e grande diversidade metodológica, o que dificulta a comparação entre resultados e limita a compreensão dos efeitos a longo prazo.

Além disso, são escassas as pesquisas realizadas em países com maior carga dessas infecções, justamente onde os recursos para enfrentá-las são mais limitados.

Também faltam investigações que acompanhem os bebês ao longo do tempo, avaliando de forma integrada aspectos imunológicos, neurológicos e ambientais. A ausência de padronização nos critérios diagnósticos e nos marcadores utilizados torna difícil a reprodutibilidade dos achados. Diante disso, é fundamental investir em estudos multicêntricos, que incluam tecnologias avançadas, como genômica e metabolômica, e que sejam sensíveis às realidades dos sistemas de saúde pública.

A construção de conhecimento útil à prática clínica depende, portanto, de uma ciência mais integrada, atenta à complexidade dos contextos e às múltiplas dimensões do desenvolvimento humano. Só assim será possível transformar as evidências em cuidado concreto e melhorar o futuro de tantas crianças que, desde o início da vida, enfrentam desafios silenciosos, mas profundamente determinantes.

REFERÊNCIAS

1 LIVRO IMUNOLOGIA BASICA ABUL K. ABBAS: ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia Básica - Funções e Distúrbios do Sistema Imunológico**. 7. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Kogan, 2025. E-book. p.Capa. ISBN 9786561110204.

2 KUIJK, E. *et al.* Early divergence of mutational processes in human fetal tissues. **Science Advances**, v. 5, n. 5, maio 2019.

3 AURITI, C. *et al.* Maternal–Fetal Infections (Cytomegalovirus, Toxoplasma, Syphilis): Short-Term and Long-Term Neurodevelopmental Outcomes in Children Infected and Uninfected at Birth. **Pathogens**, v. 11, n. 11, p. 1278, 2022.

4 MANUAL DE GESTAÇÃO DE ALTO RISCO: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_gestacao_alto_risco.pdf.

5 GUO, N. *et al.* Immune subset-committed proliferating cells populate the human foetal intestine throughout the second trimester of gestation. **Nature communications**, v. 14, n. 1, p. 1318, out. 2023.

6 ANOMALIS E INFECÇÕES CONGÊNITAS SELECIONADAS- GUIA DE CONSULTA RÁPIDA: <http://plataforma.saude.gov.br/anomalias-congenitas/anomalias-infecoes-congenitas-selecionadas-guia-consulta-rapida.pdf>.

7 SONG, S. J. *et al.* Naturalization of the microbiota developmental trajectory of Cesarean-born neonates after vaginal seeding. **Med**, v. 2, n. 8, p. 951-964.e5, ago. 2021.

8 PIPER, J. D. *et al.* Growth, physical, and cognitive function in children who are born HIV-free: School-age follow-up of a cluster-randomised trial in rural Zimbabwe. **PLoS Medicine**, v. 21, n. 10, p. e1004347–e1004347, 11 out. 2024.

9 KUGELMAN, N. *et al.* Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Immunoglobulin G Antibody Levels at Delivery After Receipt of the BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine During the Second Trimester of Pregnancy. **JAMA Pediatrics**, v. 176, n. 3, p. 290–295, 1 mar. 2022.

10 MADHI, S. A. *et al.* Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy and effects in infants. **The New England Journal of Medicine**, v. 383, p. 426–439, 2020.

- 11 ADAMS WALDORF, K. M.; MCADAMS, R. M. Influence of infection during pregnancy on fetal development. **REPRODUCTION**, v. 146, n. 5, p. R151–R162, nov. 2013.
- 12 NEU, N.; DUCHON, J.; ZACHARIAH, P. TORCH Infections. **Clinics in Perinatology**, v. 42, n. 1, p. 77–103, mar. 2015.
- 13 DADWAL, V.; BHATT, R. K. Intrauterine Fetal Infections: Do-Able Approaches. **Journal of Fetal Medicine**, v. 7, n. 1, p. 5–8, mar. 2020.
- 14 KIMBERLIN, D. W. *et al.* Oral Valganciclovir Initiated Beyond One Month of Age as Treatment of Sensorineural Hearing Loss Caused by Congenital Cytomegalovirus Infection: A Randomized Clinical Trial. **The Journal of Pediatrics**, v. 242, p. 113934, 2024.
- 15 OLIVEIRA, G. K. A. *et al.* Biological screening for congenital toxoplasmosis in newborns from Jataí, Goiás, Brazil: a cross-sectional study. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, 2024.
- 16 GÓMEZ-CHÁVEZ, Fernando *et al.* Maternal immune response during pregnancy and vertical transmission in human toxoplasmosis. **Frontiers in Immunology**, [S.l.], v. 10, p. 285, 21 fev. 2019.
- 17 LEWIS, E. L. *et al.* IFN γ -Producing γ/δ T Cells Accumulate in the Fetal Brain Following Intrauterine Inflammation. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 4 out. 2021.
- 18 OLMOS-ORTIZ, Andrea *et al.* Compartmentalized innate immune response of human fetal membranes against *Escherichia coli* choriodecidual infection. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 6, p. 2994, 2022.
- 19 LIMA, Carmen Sulinete Suliano da; LIMA, Hermano Alexandre Rocha; SILVA, Cláudia Sofia de Assunção Gonçalves e. Late-onset neonatal infections and bacterial multidrug resistance. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 41, p. e2022068, 2023.
- 20 RIO-AIGE, K. *et al.* Association of Maternal Microbiota and Diet in Cord Blood Cytokine and Immunoglobulin Profiles. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 4, p. 1778–1778, 10 fev. 2021.
- 21 SOFIE ING DAM HALKJÆR *et al.* Multi-strain probiotics during pregnancy in women with obesity influence infant gut microbiome development: results from a randomized, double-blind placebo-controlled study. **Gut Microbes**, v. 16, n. 1, 9 abr. 2024.
- 22 COX, M. *et al.* Limited Impact of Human Cytomegalovirus Infection in African Infants on Vaccine-Specific Responses Following Diphtheria-Tetanus-Pertussis and Measles Vaccination. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 5 jun. 2020.
- 23 ANTONSON, A. M. *et al.* Maternal viral infection causes global alterations in porcine fetal microglia. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 116, n. 40, p. 20190–20200, 16 set. 2019.
- 24 LOAYZA, M. *et al.* Maternal immune activation alters fetal and neonatal microglia phenotype and disrupts neurogenesis in mice. **Pediatric Research**, v. 93, p. 1216–1225, 2023.
- 25 QAZI, K. R. *et al.* Impact of extreme prematurity, chorioamnionitis and sepsis on neonatal monocyte characteristics and functions. **Journal of Innate Immunity**, v. 16, n. 1, p. 470–488, 14 set. 2024.