

**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA**

**ANA FLÁVIA EUGÊNIO LOURENÇO**

**CORRELAÇÃO DA SOROLOGIA DO PRÉ-  
NATAL COM ANÁLISE PARASITOLÓGICA  
DE PLACENTAS EM GRAVIDEZ DE RISCO  
PARA TORCHS COM ÊNFASE EM  
TOXOPLASMOSE.**

**Orientadora:**

**Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Ana Maria de Castro**

**Dissertação de Mestrado**

**Goiânia-GO, 2009**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL**

**ANA FLÁVIA EUGÊNIO LOURENÇO**

**CORRELAÇÃO DA SOROLOGIA DO PRÉ-  
NATAL COM ANÁLISE PARASITOLÓGICA  
DE PLACENTAS EM GRAVIDEZ DE RISCO  
PARA TORCHS COM ÊNFASE EM  
TOXOPLASMOSE.**

**Orientadora:**

**Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Ana Maria de Castro**

**Colaboradoras:**

**Dr<sup>a</sup>. Maria Helena T. Vilela**

**Ms. Isolina Maria X. Rodrigues**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás IPTSP-UFG como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical.

**Goiânia-GO, 2009**

# DEDICATÓRIA

Ao meu marido Luiz,  
e aos meus pais Pedro (*in memoriam*) e Teresinha  
que estiveram e estão ao meu lado em todos os momentos.  
Nenhuma palavra seria o bastante para descrever  
o amor incondicional que sinto por vocês.

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar agradeço a meu Deus supremo, por tudo que sou e tudo que tenho por me dar força e inspiração para realizar este trabalho, além de me cercar de pessoas maravilhosas.

Quero expressar meus sinceros agradecimentos a todos que foram essenciais para a realização deste trabalho, em especial:

À Prof. Dra. Ana Maria de Castro, registro meus agradecimentos pela oportunidade e pelo seu exemplo de dedicação à pesquisa e pela criteriosa e precisa orientação técnica e científica que tive a honra de receber em todas as etapas de execução deste trabalho.

Aos meus colaboradores Dr<sup>a</sup> Maria Helena Tavares Vilela e Dr<sup>a</sup> Isolina Maria Xavier Rodrigues, meus agradecimentos pela cooperação e constante apoio durante a execução deste trabalho.

Aos professores do Programa de Mestrado em Parasitologia em especial aqueles que participaram da banca de qualificação e defesa, pela contribuição na minha formação acadêmica através das excelentes aulas ministradas.

A minha querida amiga mestranda Aline pela experiência compartilhada e por participar ativamente de todas as etapas da execução deste trabalho.

A Tatiane pelo incentivo, apoio e ajuda preciosa na execução dos experimentos.

A Mirian e Flávia, pela amizade e companhia durante essa caminhada.

Aos funcionários do Laboratório do Hospital das Clínicas, pelo cuidadoso trabalho na execução dos exames laboratoriais.

Aos funcionários da Maternidade e Obstetrícia do Hospital das Clínicas que me auxiliaram na coleta das amostras placentárias.

Aos funcionários da Patologia do Hospital das Clínicas que atenderam todos os meus pedidos e me ajudaram na preparação das amostras sempre com muita dedicação e paciência.

Ao meu amigo Valdeci, pelo grande apoio e estímulo a sua contribuição foi essencial na realização deste trabalho.

Ao meu grande amigo Carlos Moura pela compreensão que teve comigo, principalmente durante a realização das disciplinas.

Ao meu marido Luiz, pelo amor, carinho, incentivo e compreensão durante a realização deste trabalho, soube compreender a minha ausência e dar-me força e tranquilidade nos momentos difíceis e pelo grande estímulo que me deu para que voltasse a estudar e a acreditar em mim mesma.

À minha amiga Paula Borges, pelo estímulo e apoio emocional durante estes dois anos. Espero que nossa amizade continue firme e sincera para sempre.

Aos meus pais, Pedro (*in memória*) e Teresinha, exemplos de força e determinação, que sempre estiveram ao meu lado e de quem tenho o maior orgulho de ser filha.

Aos meus irmãos Daniel e Érica e meu cunhado Marcos pela torcida do sucesso deste trabalho, e pela compreensão dos diversos momentos em que foram privados de atenção e cuidados em benefício da realização deste projeto.

Às gestantes que participaram desta pesquisa pelo fornecimento do material biológico para execução desse trabalho.

A todos aqueles que de forma direta ou indireta contribuíram para elaboração deste trabalho.

# SUMÁRIO

<b>DEDICATÓRIA</b> .....	iii
<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	iv
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	viii
<b>LISTA DE ILUSTRAÇÕES</b> .....	x
<b>RESUMO</b> .....	xii
<b>ABSTRACT</b> .....	xiv
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	2
2.1. Infecções Congênitas.....	2
2.1.1. Toxoplasmose.....	3
2.1.2. Rubéola.....	15
2.1.3. Citomegalovírus - CMV.....	20
2.1.4. Herpes - HSV.....	26
2.1.5. Sífilis.....	31
2.2. Placenta.....	38
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	47
3.1. OBJETIVO GERAL.....	47
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	47
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	48
4.1. Material Biológico.....	49
4.1.1. Coleta da Amostra Sangüínea.....	49
4.1.2. Entrevista e Convite para participar da Pesquisa.....	50
4.1.3. Coleta da Amostra Placentária.....	51
4.2. Análise Laboratorial.....	51
4.2.1. Sorologia do Pré-Natal.....	51
4.2.2. Exame Anatomopatológico da Placenta.....	53
4.2.2.1. Exame Macroscópico.....	53
4.2.2.2. Exame Microscópico – Anatomopatológico.....	54
4.2.3. Reação em Cadeia da Polimerase – PCR.....	54
4.3. Análise Estatísticas.....	55
<b>5. RESULTADOS</b> .....	56
5.1. Amostra Coletada.....	56
5.2. Dados Socioeconômico e Epidemiológico.....	56
5.3. Dados Sorológicos das Pacientes.....	58
5.4. Análise Microscópica da Placenta.....	60
5.5. Análise Macroscópica da Placenta.....	60
5.6. Identificação do <i>Toxoplasma gondii</i> por PCR em placentas.....	62
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	63
<b>7. CONCLUSÃO</b> .....	66
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	67
<b>9. ANEXOS</b> .....	77

<b>Anexo 1</b> - Roteiro para preparação de Dissertação de Mestrado e Tese de Doutorado no PPGMT.....	77
<b>Anexo 2</b> - Normas adotadas pelo Periódico Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.....	79
<b>Anexo 3</b> - Questionário de Pesquisa.....	84
<b>Anexo 4</b> - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	85



## LISTA DE ABREVIATURAS

SIDA.....	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
APAE.....	Associação de Pais e Amigos de Excepcionais
cm.....	centímetros
°C.....	Graus Centígrados
CMV.....	Citomegalovírus
DIC.....	Doença Infecto Contagiosa
DNA.....	Ácido desoxirribonucleico
dATP.....	2' deoxiadenosina 5' trifosfato
dCTP.....	2' deoxicitosina 5' trifosfato
dGTP.....	2' deoxiguanosina 5' trifosfato
dTTP.....	2' deoxitimidina 5' trifosfato
EDTA.....	Ácido Etilenodiaminotetracético
ELFA.....	Enzyme Linked Fluorescent Assay
ELISA.....	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
EUA.....	Estados Unidos da América
FTA-ABS.....	Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption
gr.....	gramas
HC.....	Hospital das Clínicas
HC-UFG.....	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás
HCl.....	Ácido clorídrico
HE.....	Hematoxilina-eosina
HIV.....	Vírus da Imunodeficiência Humana
HSV.....	<i>Herpesvirus hominis</i>
HSV-1/2.....	<i>Herpesvirus hominis</i> do tipo 1 ou 2
HSVICTV.....	<i>International Committee on Taxonomy of</i>

### *Viruses*

IFI.....	Imunofluorescência Indireta
IgG.....	Imunoglobulinas de classe G
IgM.....	Imunoglobulinas de classe M
IPTSP.....	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública
kL.....	quilogramas
MgCl <sub>2</sub> .....	Cloreto de Magnésio
MEIA.....	Microparticle Enzyme Immunoassay
mG.....	miligramas
Ll.....	mililitros
mm.....	milímetro
min.....	minutos
PBS.....	Solução Salina Tamponada
PCR.....	Reação em Cadeia da Polimerase
pH.....	Potencial de Hidrogênio
pmoles.....	picomoles

PNI.....	Pré-natal Infecçioso
RCG.....	Gonadotrofina coriônica
RN.....	Recém-nascido
RNA.....	Ácido ribonucléico
SNC.....	Sistema Nervoso Central
SRC.....	Síndrome da Rubéola Congênita
SUS.....	Sistema Único de Saúde
rpm.....	Rotação por minuto
TORCHS.....	Toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes e sífilis
UFG.....	Universidade Federal de Goiás
VDRL.....	Veneral Diseases Research Laboratory
VO.....	Via Oral
µm.....	micrometros

# LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> -Taquizoítos ( <a href="http://www.4ourpets.com">http://www.4ourpets.com</a> ).....	4
<b>Figura 2</b> -Bradizoítos ( <a href="http://cmgm.stanford.edu.html">http://cmgm.stanford.edu.html</a> ).....	4
<b>Figura 3</b> -Oocistos com esporozoíto ( <a href="http://www.4ourpets.com">http://www.4ourpets.com</a> ).....	5
<b>Figura 4</b> – Ciclo Biológico do <i>T. gondii</i> (Neves 2001).....	9
<b>Figura 5</b> -Vírus RNA da rubéola ( <a href="http://www.expasy.ch">www.expasy.ch</a> ).....	15
<b>Figura 6</b> -Citomegalovírus de DNA de dupla hélice ( <a href="http://www.expasy.ch">www.expasy.ch</a> ).....	21
<b>Figura 7</b> -Simplexvírus DNA de dupla hélice ( <a href="http://www.expasy.ch">www.expasy.ch</a> ).....	27
<b>Figura 8</b> - <i>Treponema pallidum</i> . Bactéria gram negativa do grupo das espiroquetas ( <a href="http://www.epsomandewellhistoryexplorer.org.uk">www.epsomandewellhistoryexplorer.org.uk</a> ).....	32
<b>Figura 9</b> : Placenta de recém-nascido a termo sem anomalias (Garcia & Azoubel 1986)...	38
<b>Figura 10</b> : Vilosite. As vilosidades apresentam-se aumentadas de volume e com infiltrado crônico inespecíficas (linfoplasmohistiocitário), podendo ter também neutrófilos ( <a href="http://anatpat.unicamp.br/lamgin27.htm">anatpat.unicamp.br/lamgin27.htm</a> ).....	45
<b>Figura 11</b> : Corioamnionite. Infecção ascendente da cavidade amniótica, com o âmnio parcialmente destruído pelo exsudato purulento, que aparece como uma camada basófila na superfície. ( <a href="http://anatpat.unicamp.br/lamgin27.htm">anatpat.unicamp.br/lamgin27.htm</a> ).....	46
<b>Figura 12</b> : Géis de poliacrilamida a 6% revelados pela prata representativos de amostras amplificadas pela PCR na placenta de mulheres com sorologia positiva para <i>Toxoplasma gondii</i> . PM: padrão de peso molécula 100pb; Gel - A: 1 a 13, Gel - B: 1-12, vários padrões de produtos de amplificação; CP: controle positivo; CN: controle negativo; Seta indica produto amplificado, amostra positiva (CP).....	62
<b>Gráfico 1</b> : Distribuição da faixa etária das gestantes com sorologia positiva para infecções do grupo TORCHS, (Goiânia Go, 2009).....	56
<b>Gráfico 2</b> : Distribuição das gestantes com sorologia positiva para infecções do grupo TORCHS, segundo os antecedentes de gestação prévias (Goiânia-GO,2009).....	57
<b>Gráfico 3</b> : Grau de escolaridade das gestantes com sorologia positiva para infecções do grupo TORCHS (Goiânia – GO, 2009).....	58
<b>Gráfico 4</b> : Distribuição das gestantes com PCR positiva para toxoplasmose com o teste da avidéz da IGG. (Goiânia – GO, 2009).....	59

<b>Gráfico 5:</b> Distribuição das gestantes com sorologia positiva para infecção do grupo TORCHS quanto a etiologia do processo infeccioso. (Goiânia – GO, 2009).....	59
<b>Gráfico 6:</b> Distribuição das placentas com alterações microscópicas relacionadas com o processo infeccioso (Goiânia – GO, 2009).....	60
<b>Gráfico 7:</b> Alterações do peso placentário em gramas relacionado à idade gestacional em semanas (Goiânia-GO, 2009).....	61
<b>Tabela 1:</b> Tratamento recomendado pelo CDC-Centers for Disease Control (Rezende 2000).....	38
<b>Tabela 2:</b> Nível de escolaridade correlacionando com o número de gestações (Goiânia-GO, 2009).....	57
<b>Tabela 3:</b> Peso placentário normal comparado pela semana de gestação (Boyd & Hamilton 1970 e O’Rahilly 1973).....	61

## RESUMO

As infecções do grupo TORCHS nas gestantes compreendem doenças causadas por protozoários (toxoplasmose), vírus (rubéola, citomegalovírus e herpes simples) e bactérias (sífilis). Podem ser adquiridas congenitamente causando riscos à saúde do concepto e tem uma grande incidência em nosso meio, por isso estão inseridas nos exames de rotina para o pré-natal da gestante. Sabendo-se que a placenta funciona como uma barreira que dificulta e muitas vezes impedem a passagem de microrganismos, foi avaliado no presente estudo a comparação dos resultados dos testes imunológicos, parasitológicos e anatomopatológicos de mulheres soropositivas classificadas com de risco para síndrome de TORCHS.

Foram estudadas 32 amostras placentárias de pacientes que durante o pré natal apresentaram sorologia positiva para uma das infecções pertencentes a Síndrome de TORCHS. As pacientes foram triadas pela maternidade do Hospital das Clínicas, pelo Serviço de Ginecologia e Obstetrícia. Participaram do trabalho somente as grávidas que após o livre esclarecimento, assinaram o termo de consentimento e responderam a um questionário, para obtenção dos dados epidemiológicos. As amostras foram enviadas para o serviço de Patologia do mesmo hospital, para o exame anatomopatológico. E uma pequena parte das amostras placentárias foi enviada para o Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da UFG no Setor de Parasitologia para a realização de exames parasitológicos. Os resultados dos exames sorológicos das mulheres foram fornecidos pelo laboratório do Hospital das Clínicas ou pela APAE (Associação de Pais e Amigos de Excepcionais).

As gestantes tinham idade média de 26,5 anos, 53,1% delas estavam na primeira gestação (28,1% tiveram duas, 3,1% três e 15,7% quatro ou mais gestações), o número de abortos anteriores a gestação em estudo foi de 25%. Faziam ou tinham completado o segundo grau 62,5% das mulheres, 31,25% estavam fazendo ou tinham completado o primeiro grau e 6,25% declararam não serem alfabetizadas. As gestantes que declararam trabalho com vínculo empregatício foram 12,5%, as que fazem parte do trabalho informal 12,5% e as que declararam desempregadas/ou do lar foram 75%. Residindo em Goiânia foram 72%, e o restante (28%) em outros municípios em torno de Goiânia, mas no estado de Goiás. Quanto ao resultado sorológico, 78,1% (25/32) tinha sorologia positiva (IgM e IgG) para toxoplasmose, 9,4% (3/32), para Citomegalovírus, 9,4%(3/32)

para Sífilis, 3,1% (1/32), para Rubéola. Entre as 25 pacientes que tiveram sorologia positiva para toxoplasmose, 92% fizeram o teste de avidéz da IgG, sendo que só 4% apresentaram baixa avidéz, 3% indeterminados e 84% alta avidéz. O exame anatomopatológico das 32 amostras placentárias mostrou que 15,6% (5/32) tiveram alguma alteração relacionada a infecções. E que 80% (4/5) das gestantes apresentavam sorologia positiva para toxoplasmose e 20% (1/5) sorologia positiva para rubéola. Em relação ao peso placentário comparado a idade gestacional 43,7% eram pequenas para idade gestacional; 28,1% eram grandes e o restante não apresentaram alterações macroscópicas. Nas mulheres com toxoplasmose (25/32) 11 delas (44%) eram pequenas para idade gestacional. A detecção do DNA do *T. gondii* por PCR foi realizada nas amostras placentárias das mulheres com sorologia positiva para toxoplasmose, que detectou o *T. gondii* em 60% das placentas. As gestantes que participaram da pesquisa apresentavam baixo nível de educação formal e a toxoplasmose foi, a infecção mais freqüente (25/32) concordando com estudos prévios sobre a importância da protozoose em gestantes em nosso meio. O isolamento do *T. gondii* nas placentas através da PCR demonstrou que o tecido placentário pode ser utilizado e é mais sensível do que o Anatomopatológico. As alterações placentárias encontradas no exame anatomopatológico foram vilosite crônica e intervilosite, que são consideradas como resposta fetal a um estímulo antigênico externo como no caso da infecção hematogênica. O exame anatomopatológico do tecido placentário apresenta uma baixa sensibilidade pela dificuldade de detecção de microrganismos e inclusões virais, diminuindo assim o diagnóstico de infecção. A importância de determinar o melhor método de diagnóstico de toxoplasmose na gestante deve-se ao emprego da terapêutica adequada, com a finalidade de reduzir a agressão fetal naquelas onde ocorre a viragem sorológica.

## ABSTRACT

Infections from the group TORCHS in a pregnant woman include diseases transmitted by protozoa (toxoplasmosis), virus (rubella, cytomegalovirus and common herpes) and bacteria (syphilis). These can be acquired congenitally causing risks to health of the conceptus and it has a great impact on our environment, for that, are so embedded in routine examinations for pre-natal care of pregnant women. Knowing that the placenta acts as a barrier that hinders and often prevents the passage of microorganisms, there was an evaluation in this study to compare the results of immunological tests, parasitological and anatomopathological of seropositive women classified at risk for syndrome of TORCHS.

They studied 32 placental samples from patients that during the pre-natal showed positive serology for one of the infections belonging to syndrome of TORCHS. These patients were screened by the maternity of the Hospital das Clínicas, by the department of gynecology and obstetrics. In this process of study, only pregnant women that after all the information given, signed an informed consent and answered a questionnaire, so that epidemiological data could be obtained participated. The samples were sent to the pathology department of the same hospital for the biopsy.

And also, a small part of the placental samples were sent to the Institute of Tropical Pathology and Public Health in the field of parasitology UFG to perform parasitological examination. The results of the serological tests were provided by the laboratory of the Hospital das Clínicas or by the APAE (Association of Parents and Friends of Exceptional).

These pregnant women had mean age of 25.5, where 53.1% of them were in their first pregnancy (18.1% had two, three 3.1% and 15.7% four or more pregnancies), the number of abortions earlier in pregnancy was 25%. The ones that had completed High School was 62.5%, 31.25% were doing or had completed Middle School and 6.25% reported not being alphabetized. The ones that reported working with employment were 12.5 and informal employment 12.5%. 75% stated that they were unemployed. 72% of them live in Goiania and the remainder (28%) in other towns around Goiania, but in the state of Goias. On the serological results, 78.1% (25/32) had positive serology (IgM and IgG) for toxoplasmosis, 9.4% (3/32) for cytomegalovirus, 9.4% (3/32) for syphilis, and 3.1% (1/32) for rubella.

Among the 25 patients who were positive for toxoplasmosis serology, 92% had the test of avidity of IgG, whereas only 4% had low avidity, 3% indeterminate and 84% high avidity. The anatomopatological examination of the 32 placental samples showed that 15.6% (5/32) had some changes related to infection, and that 80% (4/5) of the women had positive serology for toxoplasmosis and 20% (1/5) serology positive for rubella. In relation to placental weight compared to gestational age, 43.7% were small for gestational age, 28.1% were large and the rest did not present macroscopic changes. Women with positive serology for toxoplasmosis, possibly detected *T. gondii* in 60% of the placenta. Pregnant women who participated in the study had low levels of formal education and the toxoplasmosis infection was more frequently (25/32) agreed with previous studies on the importance of protozoal in pregnant women in our country. The isolation of *T.gondii* in placentas through PCR showed that the placental tissue may be utilized and it's more sensitive than the anatomopatological. The anatomopatological exam in the placental tissue shows a low sensitivity by the difficulty of detection of microorganisms and viral inclusions, thus reducing the diagnosis of infection. The importance of determining the best methods of diagnosis of toxoplasmosis in pregnant women is due to the use of appropriate therapy in order to reduce the aggression in those occurring in fetal serologic turning.



## ***1.INTRODUÇÃO***

---

O período gestacional não é isento de infecções que comprometam a saúde materno-fetal, de forma especial aquelas que se apresentam assintomáticas ou subclínicas. Nessas situações, o tratamento, em geral, não seria necessário. Entretanto, os riscos da transmissão materno-fetal (vertical) são fatores limitantes para o desenvolvimento e vitalidade do futuro concepto. O diagnóstico laboratorial para Síndrome de TORCHS é complexo e existem dificuldades na escolha do método ideal para o diagnóstico da infecção fetal uma vez que o exame sorológico é feito do sangue da mãe no momento da gestação e não comprova a infecção fetal o que muitas vezes impedem o clínico de concluir com rapidez o diagnóstico (Avelino 2000).

A placenta é o local preferencial de localização de microorganismos e todas as infecções que atingem o feto envolvem a placenta e estruturas anexas. E embora haja informação crescente dos conhecimentos relativos à patologia placentária os dados são ainda fragmentários, em virtude das modificações placentárias serem muito semelhantes nas várias infecções e pela dificuldade de se detectar o microorganismo. O exame morfológico da placenta macro e microscópico, através de microscopia ótica e coloração rotineira Hematoxilina – Eosina, embora inespecíficos, oferecem dados que poderão ser utilizados na elaboração diagnóstica final, após a complementação dos exames da placenta e exames laboratoriais do sangue materno acoplado o exame sorológico, microbiológico, parasitológico. O diagnóstico precoce ou a terapêutica específica adequada da mãe tem demonstrado em alguns casos a capacidade de reduzir a taxa de transmissão para o feto e por consequência reduz também o número de seqüelas nos casos em que a infecção intra-útero já ocorreu (Garcia & Azoubel 1986).

Acreditamos que o exame anatomopatológico da placenta associada ao teste sorológico e de PCR, possa aumentar a possibilidade de diagnóstico com maior rapidez, para as infecções relacionadas com a síndrome de TORCHS, melhorando a qualidade de diagnóstico.



## ***2.REVISÃO DA LITERATURA***

---

## 2.1. Infecções Congênitas

- As infecções maternas agudas apresentam uma elevada incidência em nossa população e algumas delas são passíveis de transmissão ao feto, transmissão essa, que pode acontecer na vida intra-uterina, sendo então chamada congênita. Nesta situação existe um risco variável de problemas para o bebê e uma adequada avaliação pré-natal é necessária para evitar danos futuros ao desenvolvimento do feto (Avelino & Amaral 2008a). São conhecidas pela Síndrome de TORCHS, que significa:
  - **TO**-toxoplasmose;
  - **R**-rubéola;
  - **C**-citomegalovírus;
  - **H**-herpes simples;
  - **S**-sífilis.

Estas infecções podem determinar a morte do concepto ou causar alterações que agravam o prognóstico neonatal dos sobreviventes como: prematuridade; retardo de crescimento intra-uterino; anomalias do desenvolvimento; malformações congênitas e doença generalizada; ou criança normal ao nascer que pode apresentar seqüelas futuras de infecção crônica persistente. O agente etiológico (vírus, bactérias ou protozoários) alcança a placenta predominantemente por via hematogênica e pode causar uma doença materna clínica, subclínica ou assintomática. As infecções fetais ocorrem por via ascendente, através do canal endocervical, ou por via hematogênica, através do sangue materno (Lana 2000). A ameaça que representa esse tipo de infecção para o embrião, o feto e o conseqüentemente recém-nascido, explica a importância do seu estudo.

Para reduzirem a contribuição do fator infeccioso na mortalidade e morbidade perinatal, obstetras e pediatras devem possuir mentalidade preventiva e conhecer a epidemiologia dessas infecções no meio (Rezende 2000).

As infecções congênitas têm como principal característica morfológica na placenta a vilosite, ou seja, a inflamação das vilosidades coriônicas (Lana 2000). Em um estudo realizado por Kulay 2000, a frequência de vilosite em placentas aleatórias foi de

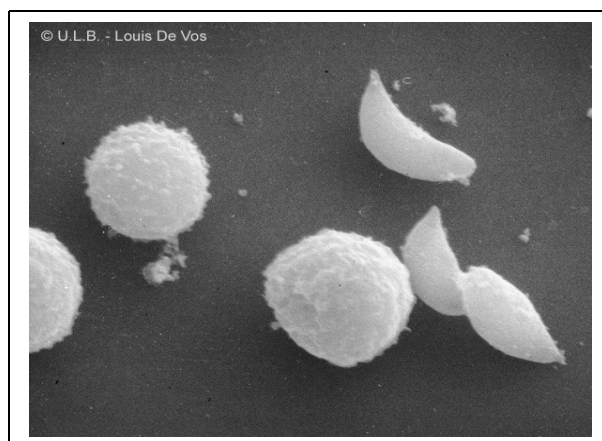
24%, sendo que, desses casos, 22% eram de etiologia conhecida como as infecções ascendentes e o restante de etiologia desconhecida. As hipóteses propostas para a etiologia da vilosite de causa desconhecida (que é a mais freqüente) é a infecção viral ou a reação imunológica materna contra os tecidos fetais. Macroscopicamente, dependendo da intensidade da vilosite, a placenta tem aspecto normal. Entretanto, em casos graves de sífilis e toxoplasmose fetais, a placenta é grande, edematosa e branca (Kulay 2000).

### 2.1.1. Toxoplasmose

O *Toxoplasma gondii*, agente responsável pela toxoplasmose, foi reconhecido provavelmente pela primeira vez no Brasil, em São Paulo, por Splendore em julho de 1908. Em 1909, Nicolle e Manceaux denominaram o gênero *Toxoplasma*, surgindo o nome pelo qual é conhecido de *T. gondii*. Foi considerada apenas uma zoonose até 1923, quando Jankú, em Praga, reconheceu o parasita na retina de uma criança de onze meses, com a forma neuro-óptica da toxoplasmose congênita, caracterizando o primeiro caso humano detectado da doença. Hutchinson *et al.* (1970), demonstraram que a toxoplasmose podia ser transmitida através das fezes de gato contaminado com oocistos. A partir de 1981, com o aparecimento da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS), a toxoplasmose teve a sua importância valorizada em virtude da grave reagudização nos indivíduos cronicamente infectados pelo protozoário e da gravidade da forma aguda nesses pacientes imunocomprometidos, tornando-se uma importante causa de morbidade em pacientes infectados pelo HIV (Israelki & Remington 1988).

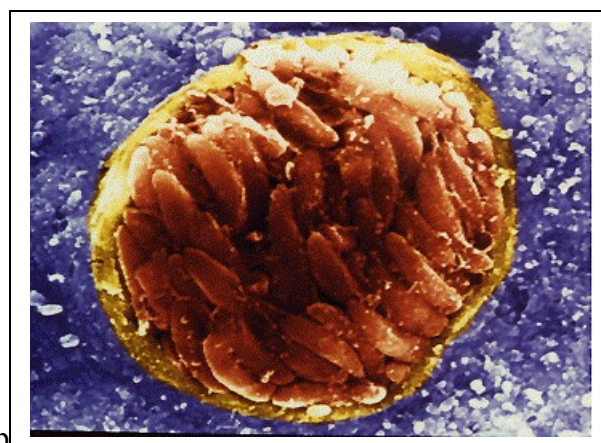
**Etiologia:** O *T. gondii* é um protozoário do filo Apicomplexa, pertencente à família Sarcocystidae, da classe Sporozoa, subclasse Coccidia, subordem Eimereina, é um parasita intracelular obrigatório. As principais formas presentes durante o seu ciclo evolutivo são:

- Trofozoítos/taquizoítos: Encontrados na fase aguda da infecção e representam o estágio de rápida multiplicação do parasita, com capacidade de invadir ativamente a célula e se multiplicar em vacúolos citoplasmáticos (Figura 1);



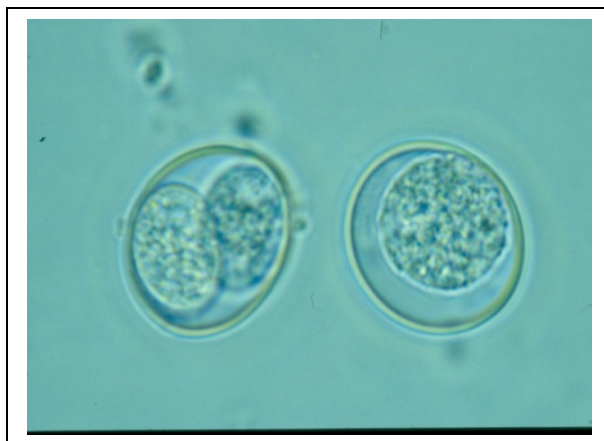
**Figura 1**-Taquizoítos (<http://www.4ourpets.com>)

- Bradizoítos: Forma do parasita com multiplicação lenta, no interior das células hospedeiras, e que resulta na formação dos cistos teciduais; é encontrado principalmente no cérebro, coração e músculo esquelético na fase latente (Figura 2);



**Figura 2**-Bradizoítos (<http://cmgm.stanford.edu.html>)

- Esporozoítos: os oocistos, que são produzidos no intestino dos felídeos, são eliminados em suas fezes não esporulados. No ambiente os oocistos sofrem a esporulação tornando-se infectivos apresentando no seu interior dois esporocistos, cada qual com quatro esporozoítos (Dubey *et al.* 1998), Figura 3.



**Figura 3**–Oocistos com esporozoíto (<http://www.4ourpets.com>)

**Ciclo Evolutivo:** O ciclo biológico do *T. gondii* é do tipo heteroxeno, pois ocorre em duas fases distintas. Uma fase se passa no hospedeiro definitivo ou completo que, conforme definido por Frenkel e Cols (1970), não é apenas o gato, mas sim os felinos em geral. A outra fase acontece no hospedeiro intermediário ou incompleto que pode ser o homem, outros mamíferos e as aves. A figura 4 mostra as duas fases do ciclo biológico do *T. gondii*:

O ciclo no hospedeiro definitivo (gato e felídeos jovens) ocorre somente nas células epiteliais, principalmente do intestino delgado. Durante o desenvolvimento desse ciclo ocorre uma fase assexuada (merogonia) e outra sexuada (gamogonia) do parasito. Deste modo, um gato jovem e não imune, infectando-se oralmente por oocistos, cistos ou taquizoítos, desenvolverá o ciclo sexuada (Rey 1991).

Os esporozoítos, bradizoítos ou taquizoítos, ao penetrarem no epitélio intestinal do gato, sofrerão um processo de multiplicação por endodiogenia e merogonia, dando origem a vários merozoítos. O conjunto desses merozoítos formados dentro do vacúolo parasitóforo da célula é denominado meronte ou esquizonte maduro. O rompimento da célula parasitada, libera os merozoítos, que penetrarão em novas células epiteliais e se transformarão nas formas sexuadas masculinas ou femininas: os gametócitos ou gamontes, que, após um processo de maturação, formarão os gametas masculinos (microgametas) e os gametas femininos (macrogametas). O macrogameta (imóvel) permanecerá dentro de uma célula epitelial, enquanto os microgametas (móveis) sairão de sua célula e irão fecundar o macrogameta, formando o ovo ou zigoto. Este evoluirá dentro do epitélio, formando uma parede externa dupla, dando origem ao oocisto. A



célula epitelial sofrerá rompimento em alguns dias, liberando o oocisto ainda imaturo. Esta forma alcançará o meio externo juntamente com as fezes do felino, onde sofrerá um processo de maturação denominado esporogonia, após um período de cerca de quatro dias, e apresentará dois esporocistos contendo quatro esporozoítos cada. O gato jovem e infectado é capaz de eliminar oocistos durante um mês, aproximadamente. O oocisto, em condições de umidade, temperatura e local sombreado favorável, é capaz de se manter infectante por cerca de 12 a 18 meses (Kawazoe 2002).

O tempo decorrido entre a infecção e o aparecimento de novos oocistos nas fezes dos felídeos (período pré-patente) dependerá da forma do parasito ingerido. Este período será de três dias, quando a infecção ocorrer por cistos, 19 ou mais, por taquizoítos e 20 ou mais dias, por oocistos (Amato & Marchi 2002).

O hospedeiro intermediário (homem, por exemplo) ingerindo oocistos maduros contendo esporozoítos ou taquizoítos eliminados no leite, ou, ainda, cistos contendo bradizoítos encontrados na carne crua ou mal cozida, poderá adquirir o parasito e desenvolver a fase assexuada. As formas de taquizoítos que chegam ao estômago serão destruídas, mas as que penetram na mucosa oral poderão evoluir do mesmo modo que os cistos e oocistos.

Cada taquizoíto, esporozoíto ou bradizoíto sofrerá intensa multiplicação, após rápida passagem pelo epitélio intestinal e penetrará em vários tipos de célula do organismo, formando um vacúolo citoplasmático (vacúolo parasitóforo). A seguir, sofrerão divisões sucessivas por endodiogenia, formando novos taquizoítos (fase proliferativa), que irão romper a célula parasitada, liberando novos taquizoítos, que invadirão novas células. Essa disseminação do parasito no organismo ocorre através de taquizoítos livres na linfa ou no sangue circulante, que poderão provocar um quadro polissintomático, cuja gravidade dependerá da quantidade de formas infectantes adquiridas, cepas do parasito e da suscetibilidade do hospedeiro. Essa fase inicial da infecção – fase proliferativa – caracteriza a fase aguda da doença. Neste ponto, a evolução poderá ir até a morte do hospedeiro, o que poderá ocorrer em fetos ou em indivíduos com comprometimento imunológico, ou diminuir e cessar pelo aparecimento de resposta imune específica. Com o aparecimento da imunidade, os parasitos

extracelulares desaparecem do sangue, da linfa e dos órgãos viscerais, ocorrendo uma diminuição intracelular (Amato & Marchi 2002).

Alguns taquizoítos, no entanto, invadem as células, mas desenvolvem, após proliferações iniciais, uma cápsula cística na parede do vacúolo parasitóforo, diminuindo seu metabolismo e transformando-se em uma forma de metabolismo mais baixo, os bradizoítos, que pela constante resposta imunológica permanecem no interior do cisto sem despertar sintomatologia significativa do hospedeiro por meses, anos e provavelmente décadas, segundo Dubey & Frenkel (1976). Essa imunidade limita a progressão da infecção e o desenvolvimento de novas lesões, porém não erradicam os cistos já existentes encontrados em múltiplos órgãos, sendo formas de resistência do parasita. Os cistos teciduais ocasionalmente se rompem liberando os bradizoítos, que podem evoluir para taquizoítos e reinfestar células vizinhas, despertando reação inflamatória, com rápido controle pelo sistema imune. Caso o hospedeiro esteja com a resposta imune comprometida, o bloqueio imune dessa proliferação pode não ser eficiente, desenvolvendo-se um processo localizado de toxoplasmose. Além do mais, esses parasitas podem ser ingeridos por felinos não imunes, infectando-os (Kawazoe 2002).

**Transmissão:** O homem adquire a infecção por três vias principais e outras excepcionais:

- Ingestão acidental de oocistos junto com alimento, presentes em jardins, caixas de areia, latas de lixo ou disseminados mecanicamente por moscas, baratas, minhocas;
- Ingestão de cistos encontrados em carne crua ou malcozida, especialmente do porco e do carneiro. Os cistos resistem por semanas ao frio, mas o congelamento a 0° C ou o aquecimento acima de 60° C os mata;
- Congênita ou transplacentária: cerca de 40% dos fetos podem adquirir o *T. gondii* na vida intra-uterina, estando a gestante na fase aguda da doença (ou, raramente, se houver a reativação de cistos da fase crônica da doença).
- Ingestão de taquizoítas em leite ou em saliva contaminados, inalação de taquizoítas por lambedura ou perdigotos, deposição de taquizoítas na mucosa vaginal junto com espermatozoides e acidente de laboratório (Kawazoe 2002);

Outra possibilidade são as transmissões congênitas, que ocorrem no período gestacional (principalmente durante a infecção aguda). Fora da fase aguda tem sido descrita em gestações sucessivas (Garcia 1979) por persistente parasitemia e em gestantes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), ou com outra afecção que leva à imunodepressão, e que já tiveram toxoplasmose em alguma fase de sua vida e que apresentam parasitemia detectável. (Remington *et al.* 2006), Figura 4.

Para que ocorra a contaminação fetal, necessita-se de taquizoítos circulantes que invadam a placenta e que levem a uma infecção placentária (placentite) e subsequentemente, fetal. Isso ocorre após um período de tempo variável, que depende da agressividade da cepa, do número de organismos que invadiram a placenta, da resposta imune do organismo invadido e da intensidade dessa resposta inflamatória do feto, responsáveis por uma agressividade maior ou menor da infecção fetal. Por outro lado, a resposta imune do feto é imatura e depende da idade gestacional do concepto. No início da sua vida ainda não apresenta maturidade para combater qualquer infecção, além de ainda não possuir defesa imune materna originada por passagem de anticorpos da classe IgG através da placenta. Uma infecção nesse período da vida poderia ter uma evolução devastadora (Boyer *et al.* 1998).

**Epidemiologia:** Estudos epidemiológicos demonstram que 50 - 90% da população mundial apresentam anticorpos sanguíneos contra o *T. gondii*, demonstrando prévia imunidade (Remington *et al.* 1995). Afeta, além de seres humanos, animais diversos, como herbívoros, onívoros e carnívoros. Na América do Sul, a prevalência de toxoplasmose entre gestantes é tão elevada quanto no Brasil, com taxas maiores de 60%, variáveis dependendo da região geográfica considerada. No Brasil, taxas de elevada prevalência foram registradas no Mato Grosso do Sul, por Figueiro-Filho *et al.* 2005 (92%), na região sul, distintas taxas de 74,5% foram descritas por Spalding *et al.* (2003). Em Goiânia 65,8%% das mulheres em idade procriativa, já tiveram contato com o *T. gondii* e 34,2 % dessas estão sob risco de adquirirem a toxoplasmose aguda durante a gestação (Avelino 2000).

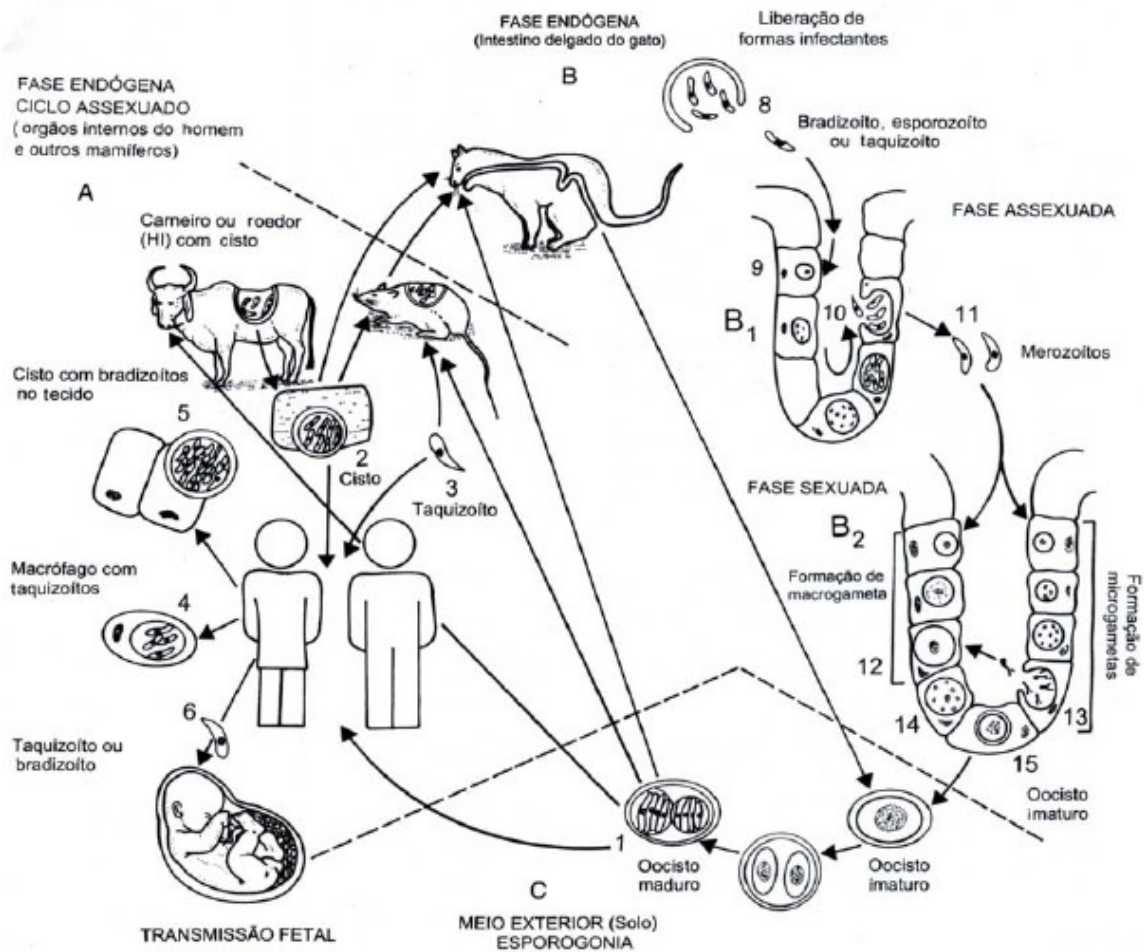


Figura 4 – Ciclo Biológico do *T. gondii* (Neves 2002)

**Infecção Congênita:** É a forma mais importantes de transmissão da toxoplasmose em que a contaminação do feto ocorre por via transplacentária, durante a primo-infecção materna. Pode acontecer também em mulheres que já tiveram a infecção antes da concepção e reagudizaram-na durante a gestação. Leva a conseqüências variadas que dependem do grau de exposição do feto aos toxoplasmas, da virulência da cepa e do período de gestação em que ocorreu a infecção aguda materna, da capacidade de defesa da mãe, placenta e feto e da intensidade da resposta inflamatória fetal (Kawazoe 2002).

O diagnóstico da toxoplasmose congênita é complexo, principalmente porque na maioria das vezes a doença pode ser clinicamente silenciosa (assintomática ao nascer), sem detecção precoce de IgM. O feto é imunologicamente deficiente e inicia sua produção de anticorpos por volta de 10-12 semanas de idade gestacional. Por outro lado, a transmissão de IgG da mãe para o filho atingem níveis protetores após 20-22<sup>a</sup> semanas

de gestação, aumentando no final da gravidez quando atinge níveis iguais aos da mãe (Avelino *et al.* 1999).

A infecção congênita pelo *T. gondii*, geralmente se apresenta assintomática, ou na forma leve sem gravidade ao nascer (se ocorre no final da gestação). As formas mais graves ocorrem na primeira metade da gestação, onde a forma clínica do processo infeccioso varia de infecção generalizada ao nascer (com elevada mortalidade perinatal) à forma neuro-óptica com alterações do volume craniana (microcefalia ou hidrocefalia) crescimento intra-uterino retardado, calcificações intracranianas e coriorretinite. Por outro lado, pode também levar a uma infecção subclínica ou assintomática, com possibilidade de desenvolvimento de coriorretinite e/ou complicações mentais ou auditivas tardias. Geralmente o risco de infecção fetal é de 6% quando a infecção materna ocorreu no primeiro trimestre, de 40% no segundo e de 72% no terceiro. E a evidência de sinais clínicos envolvendo o feto inversamente proporcional ao período da contaminação sendo de 60% nas infecções do primeiro trimestre, 25% do segundo e 9% do terceiro.

### **Diagnóstico da Infecção Materna**

**Diagnóstico Laboratorial:** Os anticorpos da classe IgM podem persistir na corrente sanguínea por até 18 meses. Por isso, a importância da realização do teste de avididade para IgG para tentar definir o momento da infecção. Na fase aguda da infecção materna os anticorpos IgG ligam-se fracamente ao antígeno (baixa avididade). Na fase crônica (>4 meses) a avididade é alta. A presença de IgM com alta avididade ao teste de avididade da IgG indica que a infecção foi adquirida há mais de quatro meses. Esses anticorpos vão apresentando grau de avididade crescente para os antígenos específicos pelo aumento da maturação de seus centros de ligação (Werblin *et al.* 1973). O teste de avididade para IgG é melhor marcador de infecção aguda que a IgM em pacientes grávidas (especialmente no primeiro trimestre) quando se emprega IgM e IgG positivos ao teste de screening da gestante. (Kawazoe 2002).

Como a maioria dos neonatos infectados é assintomático e os sintomas são mais periféricos o laboratório é um complemento indispensável ao diagnóstico da transmissão congênita.

**Diagnóstico Laboratorial:** Cerca de 2/3 das gestantes não apresentam sinais clínicos, sendo a infecção detectada através de exames sorológicos. Quando sintomática, a toxoplasmose aguda se manifesta por febre, artralgia, mialgia, adenomegalias, cefaléia, hepatomegalia, exantema maculopapular e coriorretinite (Kawazoe 2002), tornando mais fácil para o clínico suspeitar de um processo infeccioso agudo na gestante. Pois o diagnóstico precoce assim como o tratamento antiparasitário adequado da mãe tem demonstrado serem capazes de reduzir a taxa de transmissão para o feto e por consequência o número de seqüelas nos casos em que a infecção intra-uterina já ocorreu (Avelino & Amaral 2008a).

A fim de providenciar tratamento apropriado para todas as crianças com risco de acometimento pelo *Toxoplasma*, o diagnóstico definitivo da infecção congênita é obrigatório e deve ser prontamente realizado. Todas as gestantes suscetíveis à infecção devem ser acompanhadas com testes sorológicos ao longo da gestação e orientadas sobre as situações de risco para adquirir a infecção. Um único teste não tem valor diagnóstico, pela facilidade do aparecimento de reação falso positiva. Por isso, deve ser confirmado por outro teste de maior sensibilidade para a quantificação dos títulos da IgG (colhidos após 2-3 semanas), além do teste de avidéz da IgG que mostra baixa avidéz quando na fase aguda da infecção, persistindo até quatro meses. O valor preditivo de um teste sorológico único é de aproximadamente 46%, daí a necessidade de mais de uma sorologia para resultados confiáveis (Desmonts *et al.* 1985, Foulon 1992). A identificação de soroconversão é diagnóstico inquestionável de toxoplasmose aguda. Observa-se quando se identificam anticorpos (classe IgG e/ou IgM) em mulheres que tinham ausência de anticorpos em sua corrente sanguínea. Além da demonstração do *T. gondii* através da PCR ou do exame anatomopatológico da placenta, o parasita pode ser identificado por cultura e inoculação em camundongo, de material fetal retirado por cordocentese (sangue fetal) ou amniocentese (líquido amniótico), mas apesar de apresentarem uma boa especificidade, requerem maior tempo para a obtenção do resultado e demonstram baixa sensibilidade (Avelino & Amaral 2008a).

### **Diagnóstico Parasitológico da Infecção Placentária:**

- **Teste de PCR:** este teste tem sido usado para determinar a presença do DNA do parasita em amostras biológicas como a placenta. O resultado pode ser liberado em um dia e, portanto, é muito mais rápido que o isolamento em animais de experimentação. A combinação da PCR com a cultura e inoculação em animais de laboratório, realizados no líquido amniótico, faz o diagnóstico em 94,4% dos infectados (Foulon W *et al.* 1999).
- **Exame Anatomopatológico da Placenta:** os achados macroscópicos variam de acordo com a intensidade da lesão placentária, podendo nos casos com placentite discreta focal, ser inclusive, de aspecto macroscópico normal. Mas geralmente ao exame as membranas são opacas, e no funículo há modificação na geléia de Wharton com perda da transparência habitual e espessamento dos vasos coriônicos. Pode haver impregnação de mecônio nas membranas e cordão umbilical, sugerindo sofrimento fetal crônico. Pode ocorrer também aumento de volume, palidez, edema placentário. Ao exame microscópico, as lesões vilositárias são focais, com necrose trofoblástica e infiltração histiocitária abaixo da camada trofoblástica. O sincício apresenta alterações degenerativas, há necrose de coagulação do estroma vilositário e exsudato de fibrina. Algumas vezes verifica-se placentite granulomatosa, onde são vistas células histiocitárias, elementos epitelióides e células gigantes multinucleadas. As vilosidades coriônicas mostram frequentemente alteração maturacional, com vilosidades de aspecto embrionário, encontrando-se no vaso viloso eritrócitos nucleados, conferindo um aspecto imaturo à placenta e tornando-a semelhante à placenta da eritroblastose fetal. Ainda na placenta pode ser encontrado o *T. gondii* na forma livre ou encistada nas vilosidades coriônicas abaixo do trofoblasto no estroma viloso, sendo que há predomínio de formas encistadas (Viggiano & Ximenes 1986).

**Tratamento:** O tratamento consiste na adoção de medida de prevenção secundária, onde se faz o diagnóstico da infecção na gestante e no feto e se providencia o imediato tratamento. O feto é tratado desde o diagnóstico de infecção fetal. Até um ou dois anos devido o tratamento de escolha é uma associação de sulfadiazina com pirimetamina e ácido folínico. A sulfá e pirimetamina provocam inibição competitiva

das duas etapas que levam a formação do ácido fólico do toxoplasma, interferindo na síntese dos ácidos nucléicos do parasita (Remington & Desmonts 1973) A pirimetamina é bem absorvida por via oral, tem uma vida media de quatro dias e é eliminada lentamente, podendo causar depressão medular no feto e na gestante que é reversível com a suspensão da droga ou com o uso do ácido fólico na gestante. A sulfadiazina é bem tolerada, embora durante o esquema terapêutico possam ocorrer efeitos colaterais como lesão renal, febre, artrite, anorexia, hepatite e hipotireoidismo. Deve-se usar o esquema continuamente até o nascimento da criança, seguido após o nascimento até um ou dois anos, dependendo das condições de nascimento (se normais ou com comprometimento neurológico e/ou cranial) (Avelino & Amaral 2008a).

**Profilaxia:** A prevenção da toxoplasmose congênita pode ser dividida em três categorias: primária, secundária e terciária. A prevenção primária caracteriza-se basicamente por programas de educação e saúde pública, recomendando às gestantes que são soronegativas ou de risco (identificadas através do screening sorológico) para que evitem contato com materiais potencialmente contaminados com fezes de gatos e ingestão de alimentos como carne crua ou mal cozida (não devendo ser colocado o dedo ou a mão na boca quando da preparação do alimento). As frutas e verduras devem ser bem lavadas antes do consumo. Os gatos domésticos devem ser alimentados preferentemente com ração e deve ser evitado contato com qualquer utensílio contaminado com fezes do animal. Além disso, enfatiza-se o uso de luvas ao manusear a terra ou a carne crua. Estas orientações, quando aplicadas no pré-natal, contribuem com a redução de 63% da primoinfecção na gravidez (Foulon 1992).

A prevenção secundária consiste em tentar evitar a transmissão transplacentária do parasita, através da identificação da mulher de risco pelo teste sorológico, para a vigilância da soroconversão e tratamento da gestante infectada, para diminuir a possibilidade de acometimento fetal (50% dos casos). A espiramicina pode tratar a infecção placentária e impedir o acometimento fetal, mas não trata o feto. Já a pirimetamina e a sulfadiazina tratam o feto. (Remington *et al.* 1995). Um diagnóstico sorológico realizado na gestante identifica as soronegativas como de risco para adquirirem a infecção na gestação e seleciona-as como que necessitando de vigilância pré-natal com exames sorológicos para toxoplasmose seriados, que permitam o diagnóstico da soroconversão. O diagnóstico de doença aguda na gestante permite a



introdução precoce de uma terapêutica adequada, que pode impedir o aparecimento da infecção congênita (mais raramente) ou diminuir a incidência de formas graves na criança congenitamente afetada (Foullon *et al.* 1994).

A prevenção terciária consiste em tratar as seqüelas da doença com equipes multiprofissionais visando diminuir a intensidade das mesmas, permitindo melhor convívio social um diagnóstico laboratorial e clínico precoce da toxoplasmose congênita no recém-nascido, permitindo a introdução de esquema terapêutico para prevenir ou minimizar os riscos de seqüelas (Hall 1992).

A instituição de programas educacionais para gestantes e imunossuprimidas associada aos programas de triagem sorológica pré-natal pode reduzir de maneira significativa a transmissão e a ocorrência de formas graves da infecção pelo *T. gondii*. O rastreamento sorológico da toxoplasmose no pré-natal é obrigatório em poucos países, como na França e Áustria e mais recentemente em alguns estados brasileiros. Mas infelizmente, devido à falta de interesse dos governantes, esta triagem não está sendo realizada em muitos Estados. No Estado de Goiás, a partir de 2003, todas as gestantes tiveram incluído entre os exames do seu pré-natal, a pesquisa obrigatória da toxoplasmose, num programa conjunto da UFG com o SUS e APAE. Esse investimento busca reduzir as taxas de infecção congênita e as formas graves da doença com resultados sociais e econômicos positivos.

A eficácia de um programa preventivo, na gestante segundo Avelino (2000) depende de vários fatores:

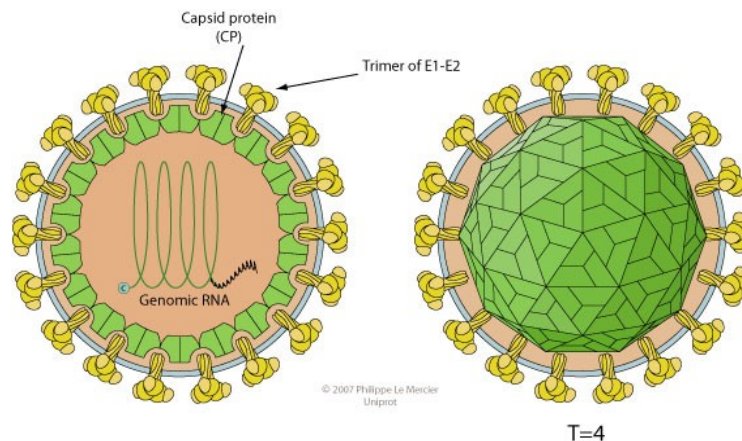
- Do período gestacional em que a primeira amostra sorológica foi coletada;
- Do intervalo de tempo entre as sucessivas amostras sanguíneas;
- Do tempo de gestação da última amostra sanguínea, pois a soroconversão pode ocorrer no final da gravidez podendo ou não ser detectada no sangue do cordão umbilical do recém-nascido, porque os anticorpos produzidos pela mãe ou recém-nascido ainda não são detectáveis a nível laboratorial;
- Da cooperação entre as equipes multidisciplinares que trabalham com a mulher, incluindo profissionais de saúde, médicos generalistas, obstetras,

especialistas em cordocentese, pediatras, oftalmologistas, fisioterapeutas, fonoaudiologistas, imunologistas e parasitologistas.

### 2.1.2. Rubéola

Embora a rubéola fosse conhecida por médicos árabes desde a antiguidade, foi considerada como uma forma de sarampo e escarlatina até meados do século XVIII. A partir de então, os médicos alemães de Bergen, em 1752, e Orlov, em 1758, consideraram a doença como uma entidade clínica definida, que recebeu a denominação de sarampo alemão até meados do século XIX. A denominação atual de rubéola, conferida pelo médico escocês Veale em 1866, foi reconhecida no Congresso Internacional de Medicina em Londres, no ano de 1881. A rubéola foi considerada virose banal até o ano de 1941, quando o oftalmologista australiano Norman McAlister Gregg, em trabalho pioneiro, chamou a atenção para a relação entre rubéola materna, catarata e cardiopatia congênita em recém-nascidos. Desde então, a sua importância tornou-se evidente, pois ficou comprovado que, quando acomete a gestante, durante os quatro primeiros meses da gravidez pode causar, além de catarata, outras malformações (Síndrome da Rubéola Congênita) e mesmo morte fetal ou pós-natal. Em síntese, a gravidade da doença está relacionada à teratogenicidade do vírus e ao período gestacional da infecção materna (Camargo 1995).

**Etiologia:** A rubéola é doença exantemática comum, principalmente entre jovens, causada por um vírus RNA encapsulado, medindo entre 120 e 160  $\mu\text{m}$  de diâmetro. Esse vírus pertence ao grupo dos Togavírus, é o único membro do gênero Rubivírus. As cepas conhecidas pertencem a um único tipo sorológico e diferenças pequenas que existem entre as diferentes cepas do vírus não se refletem em diferenças antigênicas (Martins *et al.* 1993).



**Figura 5**–Vírus RNA da rubéola (www.expasy.ch)

**Epidemiologia:** aproximadamente 80% dos americanos desenvolvem anticorpos contra o vírus da rubéola até atingir 20 anos de idade. No Brasil, Veronesi e col. encontraram 80% de adultos imunes à rubéola na população estudada. Ishak e col., em Goiânia - GO mostraram que 15,5% da população feminina entre 20 e 30 anos de idade entram em período gestacional sem apresentar anticorpos (inibidores de hemaglutinação) para vírus da rubéola, constituindo um grupo de risco quanto à infecção congênita.

**Mecanismo de Transmissão:** É geralmente transmitido por contato direto através das vias aéreas, excretado pela nasofaringe, ou por fezes e urina, e é disseminado vastamente durante períodos irregulares de epidemia (Viggiano 2001). A transmissão fetal se dá principalmente por ocasião da infecção materna, quando a passagem transplacentária do vírus ocorre durante a viremia materna. O recém-nascido infectado vai se transformar em reservatório do vírus, propagando a doença aos seus contatos, já que a eliminação viral pode se dar até aos 18 ou 24 meses de idade (Lima *et al.* 2008).

**Diagnóstico Clínico da Infecção Adquirida (materna):** É uma doença infecciosa de evolução benigna quando adquirida pela criança e pelo adulto. Por isso a rubéola é uma virose de importância mínima na ausência da gravidez. O exame clínico revela febrícula, exatema maculopapular e adenopatia e raramente o paciente refere artralgia (Monteleone & Monteleone 2000).

Durante o acompanhamento pré-natal preconiza-se a solicitação de sorologia materna para rubéola já na primeira consulta, com o objetivo de conhecer o estado imune da gestante. Se o resultado demonstra que a gestante é imune a doença e teve contato com criança com rubéola, recomenda-se apenas a orientação do casal. Em caso de sorologia negativa, ou seja, gestante susceptível de ser acometida pela virose, não há ainda um consenso geral quanto à propedêutica ideal. Porém, alguns aspectos devem ser abordados, como, por exemplo, a orientação das gestantes, principalmente quando forem do grupo de risco no qual se incluem enfermeiras, médicas, professoras de crianças e profissionais de creche. Estas gestantes devem informar ao pré-natalista sobre possíveis quadros clínicos sugestivos desta virose. Recomenda-se a repetição mensal da sorologia até a 16ª semana, com o intuito de não deixar passar despercebidas as infecções assintomáticas e oligossintomáticas. Esta conduta oferece maior tranquilidade e

segurança ao pré-natalista e ao casal, determinando com precisão a idade gestacional nos possíveis casos de soro conversão (Camargo 1995).

**Diagnóstico na Infecção Congênita:** A rubéola congênita é geralmente grave, disseminada, de caráter crônico, podendo produzir lesões intensas no feto e RN, particularmente no SNC, denominada síndrome da rubéola congênita –SRC. (Preblud & Alford 1990).

A infecção pode matar o feto intra-útero, levando ao abortamento ou natimortalidade. A rubéola adquirida durante a gravidez pode causar abortamento espontâneo (precoce ou tardio), prematuridade, crescimento intra-uterino retardado, malformações congênitas e infecção congênita. A infecção pela rubéola durante a gravidez está bem estabelecida como causa de malformações congênitas. O quadro clínico de embriopatia por rubéola, quando completo, corresponde a uma síndrome muito característica, consistindo em retardo mental, microftalmia, surdez e cardiopatia. Deve-se ressaltar que nem todos os casos apresentam a síndrome completa, algumas embriopatias só mostram sintomas isolados da síndrome, como a surdez congênita. A infecção silenciosa do recém-nascido é mais comum do que a sintomática (Monteleone & Monteleone 2000).

A probabilidade de comprometimento do feto pelo vírus da rubéola é uma função parcial do período de gestação em que ocorre a infecção materna, um fato é importante destacar: quando mais cedo ocorre a infecção materna tanto maior a probabilidade de comprometimento fetal significativo (Viggiano 2001).

As reinfecções maternas são possíveis, em particular, naquelas gestantes que tem diminuição de anticorpos após anos da vacinação. A reinfecção define-se sorologicamente como um aumento significativo de IgG (mínimo de 4 diluições) com ou sem aparecimento de IgM. Diante desta situação, sabe-se que o risco de infecção fetal existe, inclusive associado a lesões graves (Hornstein *et al.* 1988).

**Diagnóstico da Infecção Fetal:** O diagnóstico pré-natal de infecção fetal tem por finalidade esclarecer com maior exatidão se houve ou não acometimento do

concepto. Assim, a decisão para um aborto pode ser orientada com maior propriedade, baseada em dados científicos e não apenas em probabilidade. Frente à rubéola materna, o diagnóstico pré-natal está indicado quando:

- Houver soroconversão no transcorrer do pré-natal, até a 16ª semana;
- Houver diagnóstico materno tardio conclusivo de rubéola ou contato com paciente infectada;
- Houver dúvida no diagnóstico materno, porém em período de risco importante do concepto;
- Houver suspeita ou confirmação de reinfecção.

O diagnóstico da infecção fetal pode ser realizado no sangue fetal, no líquido amniótico ou na vilosidade corial. O diagnóstico de infecção congênita é feito através de coleta de sangue fetal a partir da 22ª semana de gestação, pela pesquisa de IgM específica para rubéola. A síntese de IgM pelo feto ocorre desde a 12ª semana, porém, somente após a 22ª semana estes anticorpos são regularmente evidenciados no soro fetal. O período ideal para a coleta do sangue fetal, pela cordocentese na rubéola e em outras viroses, é a partir da 22ª semanas. Deve-se lembrar ainda que a pureza do sangue fetal obtido é indispensável, pois ínfima contaminação com sangue materno pode levar a um diagnóstico falso-positivo (Camargo 1995).

#### **Riscos do feto ter síndrome de rubéola congênita:**

- No 1º mês: risco de 30% a 50%
- No 2º mês: risco de 20% a 30%
- No 3º mês: risco de 10% a 20%
- Após o 3º mês: risco reduzido ( $\pm 5\%$ )

**Diagnóstico Laboratorial:** O vírus pode ser isolado em cultura e a infecção pode ser confirmada sorologicamente, o que permite diagnóstico mais preciso da infecção congênita (Camargo 1995).

**Comportamento dos anticorpos e pesquisa laboratorial:** A viremia aparece sete dias depois do contato e desaparece com o exantema. Portanto, há possibilidade da infecção fetal ocorrer durante o período de incubação e durante a fase clínica da virose.

Do ponto de vista epidemiológico, é importante frisar que o vírus é excretado pelo paciente de 7 a 14 dias antes do quadro agudo e até 15 dias depois do desaparecimento da exantema, aproximadamente. O diagnóstico de rubéola baseia-se em geral nos exames sorológicos. Os anticorpos específicos começam a surgir durante a fase exantemática, o que tem duração de 24 a 72 horas. Primeiramente, a partir do quinto ao décimo dia aparecem as imunoglobulinas de classe M, marcadores imunológicos de infecção atual, seguido da produção de IgG. Os anticorpos específicos da classe M atingem os níveis mais elevados ao redor de 20 a 30 dias depois do início da sintomatologia e a IgG começa a aumentar aos 35 dias, quando os níveis de IgM diminuem. Os anticorpos IgM podem desaparecer de 3 a 7 semanas depois da fase exantemática, enquanto os da classe IgG permanecem estáveis em títulos baixos indefinidamente (Monteleone & Monteleone 2000).

**Exame Anatomopatológico da Placenta:** a lesão principal constitui de focos de necrose trofoblástica e do endotélio vascular viloso. Ao contrário da maioria das infecções hematogênicas, a placenta pode ser pequena, apresentando vilos hipotróficos. A microscopia identifica lesões necróticas inflamatórias de idades diferentes, ao lado de vilosidades esclerosadas, em virtude da ação prolongada do vírus. São observadas vilosidade inflamatória contida por infiltrado moderado linfocitário, corioamnionite crônica com vascularite umbilical e inclusões redondas ou ovóides, únicas ou múltiplas, nucleares e protoplasmáticas, eosinófilas (Garcia 1986).

**Tratamento:** Não há tratamento específico para a infecção pelo vírus da rubéola, mas deve-se proporcionar um bom suporte clínico. Para os órgãos comprometidos deve ser feito o acompanhamento por especialista, tais como neuropediatras, cardiologistas, cirurgiões cardíacos, oftalmologistas, otorinolaringologista, fonoaudiólogos e fisioterapeutas (Preblud & Alford 1990).

**Profilaxia:** Os adultos jovens em idade procriativa, não imunizados ou que ainda que não tiveram rubéola, deveriam ser sistematicamente vacinados contra a doença as mulheres, pelo menos 3 meses antes da gestação. O programa de vacinação em massa de criança, na fase pré-puberal, visa eliminar ou reduzir a circulação do vírus da rubéola. A vacina pode levar à falha vacinal em 10% dos vacinados, caracterizando a falha vacinal primária. Entretanto, no presente, a duração da imunidade adquirida pela vacinação

permanece em estudo. As investigações até esta data indicam que os anticorpos persistem pelo menos até quatro anos. É possível que a mulher vacinada na infância possa ser susceptível e adquirir a infecção na idade de procriação (Viggiano 2001).

**Vacinação:** Em 1966, Meyer preparou a vacina com vírus atenuado e realizaram os primeiros ensaios em seres humanos. Em 1970, as vacinas começaram a ser utilizada em escala comercial, em diversos países, tendo sido responsável pelo controle de epidemias no mundo (Lima *et al.* 2008).

A vacinação acidental durante a gravidez não resulta em Síndrome da Rubéola Congênita ou RN infectados de modo significativo. No entanto, encontra-se o vírus em 3 a 5% de abortos e RN de mães vacinadas no curso da gestação. Frente este aspecto, parece estar justificada a realização de diagnóstico pré-natal no sangue fetal em caso de vacinação acidental neste período (Camargo 1995).

### 2.1.3. Citomegalovírus-CMV

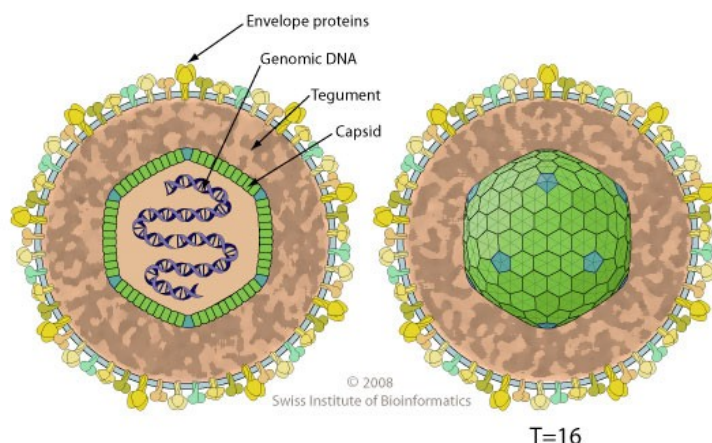
O isolamento viral foi conseguido por meio da microscopia eletrônica por Luse & Smith (1970) e Minder (1953), ao ser encontrado inclusões nucleares em órgãos de crianças em estudos histopatológicos. É conhecida como doença de inclusão citomegálica, ou das glândulas salivares, pela descoberta do vírus como causador de lesão na glândula. (Smiley & Huang 1990). A exemplo de outros herpesvírus os CMV podem permanecer latentes no interior de vários órgãos e serem reativados em decorrência de depressão da imunidade celular, em situações como a gravidez e doenças como a AIDS, ou quando do uso de drogas imunossupressoras. A reinfeção tem sido observada em exposição a cepas diferentes do CMV (Raynor 1993).

**Etiologia:** O CMV é um membro da família Herpesviridae, da subfamília Betaherpesvirinae, com grande capacidade para se adaptar e permanecer latente, apresentando reativações em situação em que a resposta imune do indivíduo esteja deprimida (Avelino & Ferreira 2008).

O CMV têm núcleo com DNA de dupla hélice, capsídeo com 162 capsômeros e envoltório glicolipídico abraçando, por inteiro, a estrutura vírica. A síntese vírica do DNA ocorre no núcleo da célula do hospedeiro e a replicação pode ser vista sob a forma



de inclusão nesse núcleo, que é gigante (quase do tamanho do citoplasma). O CMV produz grandes inclusões intranucleares (10 -15 µm) e inclusões citoplasmáticas menores (2 - 4 µm) que podem ser observado em todos os tipos de tecidos normais ou neoplásico, incluindo leucócitos (Viggiano 2001).



**Figura 6-**Citomegalovírus de DNA de dupla hélice ([www.expasy.ch](http://www.expasy.ch))

**Epidemiologia:** Sendo a infecção encontrada em todas as partes do mundo, afeta, preferencialmente, as crianças de nível socioeconômico mais baixo. Frequentemente é adquirida no primeiro ano de vida, sendo que, na fase adulta 80% dos indivíduos apresentam títulos positivos (Viggiano 2001). O vírus é endêmico, não sazonal e específica da espécie humana. Permanece latente no organismo após a primeira infecção o que condiciona a possibilidade de reativação, podendo infectar o feto em gestações sucessivas. Por outro lado, a severidade antigênica possibilita a reinfeção para estirpes diferentes. O citomegalovírus se transmite ao feto em 30-40% das mães com infecção primária e menos frequentemente, infecta o concepto na vigência de reinfeção materna (1 a 5%).

Aproximadamente 50 a 60% das mulheres em idade fértil já tiveram a infecção, identificada pela presença de anticorpos fixadores do complemento no soro e pela baixa frequência (3 e 4%) de infecção aguda na gravidez (Monteleone & Monteleone 2000). Na Europa e na Austrália, 40 a 50% dos adolescentes são imunes, com um crescimento anual de 1%. Em áreas pouco desenvolvidas (Uganda, Marrocos e Filipinas) a infecção é contraída muito cedo, por outro lado, não há qualquer influência do clima na prevalência da infecção, muito elevada no Japão (96%) e entre os esquimós (81%). Nas nações desenvolvidas, onde aproximadamente metade das mulheres jovens é soro-negativa para

Doenças de Inclusão Citomegálica (DIC), o risco de infecção primária (soro-conversão) durante a gravidez, é de 1%. As formas congênitas assintomática (90-95%) são mais comuns, mas a clínica é variável, podendo ter quadro septicêmico com repercussão geral e sinais neurológicos (encefalomeningites) de prognóstico sombrio (Rezende 2000). Além disso, 10% dos infectados desenvolvem anormalidades neurológicas sendo o CMV, a principal causa de doença neurológica em humanos.

A frequência da infecção fetal independe da idade gestacional, contrariamente ao que acontece com as outras infecções congênitas, embora a gravidade da infecção fetal seja maior se ocorreu na primeira metade da gestação. E também é mais grave quando a mãe adquire a infecção aguda durante a gestação, quando a chance de comprometer o feto é de 40-50% ([www.lusoneontologi.net /usr/files/joublicatins/](http://www.lusoneontologi.net/usr/files/joublicatins/) acessado em 18/02/09).

De todos os vírus que podem afetar o feto, o CMV é o que mais frequentemente provoca atraso mental e constitui a primeira causa de surdez neurosensorial na criança. Existe também risco aumentado de cegueira cortical, atrofia óptica, cicatrizes de mácula e estrabismos ([www.lusoneontologi.net /usr/files/joublicatins/](http://www.lusoneontologi.net/usr/files/joublicatins/) acessado em 18/02/09).

Os problemas mais polêmicos e controversos no CMV são a utilidade do rastreio universal da gestante, as indicações do diagnóstico fetal, a terapêutica no RN e feto e a prevenção. O rastreio da grávida não modifica a conduta na gestante; o DNA viral identificado por PCR no líquido amniótico pode ser falso negativo (sendo desconhecido o valor preditivo desse teste negativo) ou falso positivo, podendo resultar em interrupções da gestação de fetos saudáveis, em países onde a legislação permite o aborto.

**Mecanismo de Transmissão:** As fontes de infecção mais frequentes são: intradomiciliar, sexual, nasocomial (transfusão sanguínea, transplante de órgãos, pessoa a pessoa), e vertical (Avelino & Ferreira 2008).

A disseminação da doença ocorre por contato íntimo com qualquer fluido biológico infectado, especificamente as lágrimas, a saliva, a urina, o muco endocervical, o colostro, o sangue (recebido por transfusão) e o sêmen (Rezende 2000).

E as principais vias de infecção para a gestante susceptível são: adultos jovens infectados, crianças com infecção subclínica, crianças com infecção congênita (até três anos após o nascimento) e venérea. Uma vez adquirido o vírus, o hospedeiro o elimina cronicamente por longo período através de fluidos biológicos (Avelino & Ferreira 2008).

A transmissão vertical do CMV pode ocorrer por via transplacentária (infecção congênita), por contaminação com as secreções contaminadas da mãe durante o parto (infecção perinatal) ou através do aleitamento materno (pós-natal). A via perinatal é a mais freqüente das vias de contaminação através de mãe soropositiva. A transmissão da mãe para o feto, freqüentemente, segue-se a uma infecção materna primária, durante um período de viremia. A favor disso, existem observações, mostrando que as mães jovens e as primíparas são as que mais freqüentemente têm filhos com doenças de inclusão citotomegálica. Teoricamente, a infecção pode ocorrer em qualquer época da gravidez, porém há evidências que a infecção fetal por CMV ocorre mais após o período de organogênese (Viggiano 2001). A contaminação do filho pode dar-se ante, peri e pós-natal, essa pelo leite materno (Rezende 2000). Após o nascimento, a criança pode infectar-se em qualquer época e permanecer assintomática ou desenvolver sinais de doença. A maior fonte de infecção de crianças menores é a mãe. Entretanto, a transmissão por profissionais da educação, é importante para crianças maiores. Existem dois picos de idade para adquirir a infecção: infância/adolescência e adultos jovens (Forbes 1989).

**Diagnóstico Clínico:** Como a maioria dos vírus das glândulas salivares, o CMV apresenta escassa patogenicidade para os adultos. A infecção com CMV produz uma infecção latente; às vezes raramente se observam manifestações clinicamente francas de replicação virótica em crianças ou adulto. A mortalidade pela virose em maiores de 10 anos só ocorre na presença de outra patologia consumptiva, geralmente neoplásica. Assim, praticamente só a infecção pré-natal determina doença grave (Monteleone & Monteleone 2000). A Síndrome congênita compreende: hepatomegalia, que associada á esplenomegalia, constituem a mais comum anormalidade no período neonatal. Acredita-se que o aumento do fígado e do baço seja uma resposta reticulo endotelial à infecção crônica. A hiperbilirrubinemia é uma manifestação comum da infecção congênita pelo CMV, aparece em mais de 50% dos casos sintomáticos na primeira semana de vida, concomitante com petéquias, púrpura e trombocitopenia, que raramente aparecem ao

nascimento, mais se apresentam algumas horas após. Às vezes, as petéquias é o único sinal de infecção por CMV. Microcefalia é uma manifestação importante da doença, e se há obstrução do quarto ventrículo, aparece à hidrocefalia. Calcificações periventriculares são observadas aos raios-X em muitas crianças afetadas, e este padrão de calcificação, delimitando ventrículos alargados em crianças com cabeça anormalmente pequenas, é tão infreqüente em outras afecções, que pode ser considerado quase como um sinal patognomônico (Viggiano 2001).

Um grande número de crianças apresentará manifestações somente alguns anos mais tarde como, retardo mental, surdez e cegueira. No feto, lesões do sistema nervoso central são constantes, com necrose e focos de mineralização, principalmente na zona periventricular, resultando em microcefalia (Lana 2000).

Nas formas graves a morte fetal pode acontecer e a criança nasce prematuramente e apresenta sinais da doença fulminante, rapidamente fatal, com letargia, convulsões, hepatoesplenomegalia maciça, púrpura trombocitopênica e hiperbilirrubinemia. Anemia eritoblástica está presente em graus variáveis. Patogenicamente, as lesões são essencialmente motivadas pela destruição secundária de órgãos desenvolvidos, ao contrario da rubéola onde as malformações ocorrem por parada de crescimento embriogenética (Rezende 2000).

**Diagnóstico de infecção materna:** A grande maioria das mães são assintomáticas durante a primo-infecção. A detecção do vírus na urina ou em outra amostra biológica da grávida não define o diagnostico de infecção recente pelo CMV, podendo significar também recorrência do processo infeccioso crônico e não tem valor preditivo positivo com relação à transmissão transplacentária pelo CMV. Por outro lado, a presença de IgM anti CMV sugere a ocorrência de infecção recente. No entanto, sua interpretação deve ser cuidadosa, uma vez que anticorpos IgM anti-CMV podem aparecer nas infecções recorrentes. Além do mais, na infecção primária, a IgM pode persistir por 10-12 semanas, com variação de 2 semanas a 6 meses, podendo significar infecção recente ou que ocorreu semanas a meses antes da concepção (Stagno S. *et al.* 1985)

Além disso, anticorpos contra o herpes vírus podem resultar em reações cruzadas com o CMV com reações falso-positivas. Outra dificuldade diagnóstica da

primoinfecção na gestante é que os títulos de IgG apresentam elevação em duas amostras obtidas com intervalo de quatro semanas na infecção recorrente, sendo a única forma de se ter certeza da primo-infecção, a identificação da soroconversão materna (Brown & Abernathy 1998.)

**Diagnóstico Laboratorial:** Normalmente o diagnóstico da infecção na gestante é realizado pela presença de soroconversão; IgG elevada em títulos ascendentes; e pela baixa avidéz no teste de avidéz da IgG. Mas o diagnóstico definitivo da infecção pelo CMV na mãe é feito pelo isolamento do vírus em cultura de tecido ou por PCR da secreção cervical ou da urina, porém, a infecção primária não pode ser diferenciada da infecção recorrente. Durante a gravidez, o diagnóstico da infecção primária aguda é feito pela avaliação da soroconversão. A presença isolada de IgM não identifica a infecção primária aguda, porque ela pode persistir por longo período e também surgir após reativação ou reinfeção (Daiminger 1999).

Independente do tipo de infecção materna, a maioria das manifestações da DIC é subclínica. Faz-se o diagnóstico pelo isolamento do vírus na urina ou na saliva. Há, também, elevação dos níveis de anticorpos específico no sangue. A presença desses anticorpos circulantes IgG anti-CMV indica infecção anterior e a sua pesquisa nas gestantes, nos receptores de órgão e em outros pacientes imunodeprimidos é importante para esclarecer se houve infecção prévia. A comparação de anticorpos IgM ou o aumento pronunciados das IgG sanciona a existência de infecção aguda. Os anticorpos IgM maternos não ultrapassam a placenta, e presença do anti-IgM no sangue do feto (cordocentese) ou no recém-nascido, documenta a infecção congênita (Camargo 1995).

**Alterações Placentárias:** a infecção congênita pode ocorrer com a colonização da cérvix uterina possibilitando a infecção ascendente, por contato durante a passagem pelo canal do parto, ou por via hematogênica. O aspecto macroscópico da placenta não é importante para o diagnóstico. As alterações microscópicas são vilosite, traduzidas por infiltração linfocitária, sendo incomum o encontro de plasmócitos, estes são mais encontrados nas áreas perivasculares. Em muitas vilosidades e pequenos troncos vilosos, são vistas áreas de necrose focal com restos tissulares granulose eosinofílicos, o citotrofoblasto persiste em várias áreas. Corpos de inclusão podem ser visto na placenta infectada, embora sejam escassos, geralmente encontrados nas células endoteliais dos

vasos fetais, e ocasionalmente, no trofoblasto. Na placenta, o vírus pode ser detectado em cortes histológicos através de imunohistoquímica ou de hibridação *in situ* (Viggiano, 2001).

**Tratamento:** Atualmente estão sendo testadas novas drogas antivirais que poderiam ser eficazes contra a infecção pelo CMV. As drogas não são eficazes na forma congênita da doença, mas existem três drogas antivirais licenciadas para o tratamento da infecção congênita:

- **Ganciclovir:** 5mg/kg/dose, EV (infusão por mais de 1 hora), 2 vezes ao dia, tempo variado (40 dias a 3 meses), dependendo da forma clínica da infecção e do aparecimento de sinais tóxicos. Nos casos de intolerância ao Ganciclovir utilizar o Foscarnet.
- **Foscarnet:** 60 mg/kg, EV, 3 vezes ao dia (infusão por mais de 2 horas), por 14 a 21 dias. Manutenção: 90 mg/kg, EV, 1 vez ao dia. 60 mg/kg, EV, 3 vezes ao dia (infusão por mais de 2 horas), por 14 a 21 dias. Manutenção: 90 mg/kg, EV, 1 vez ao dia.
- **Valaciclovir:** 500mg /m três vezes por dia; por 90 dias é bem tolerada e eficaz para a profilaxia da doença por CMV. O tratamento com valacyclovir reduziu significativamente o risco de infecção por CMV com o mínimo de efeitos colaterais.

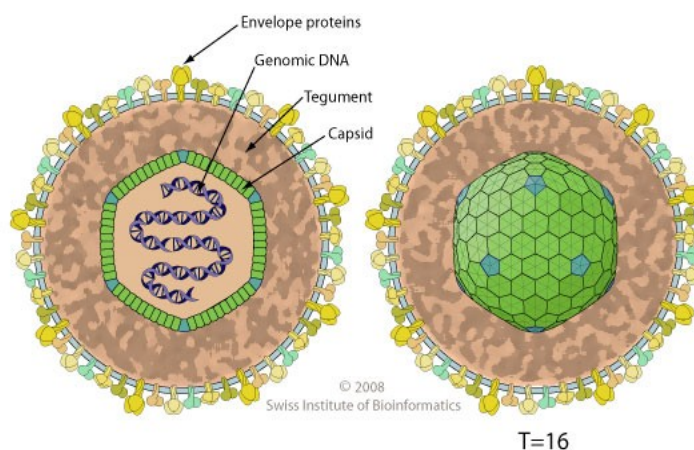
**Profilaxia:** Medidas para prevenir a infecção nos recém-nascidos são importantes, devendo-se evitar contato com fômites e lavar cuidadosamente as mãos ao manipular os mesmos. Por outro lado, o sangue e os hemoderivados a serem utilizados devem ser submetidos a exame sorológico e, não se deve usar sangue de doador soropositivo para receptor pré maturo soronegativo (Adler 1991).

#### 2.1.4. Herpes - HSV

**Histórico:** As lesões causadas por estes vírus foram primeiramente documentadas por Hipócrates 460/377 a.C. que as denominou de herpes, derivado de réptil, em referência à formação de vesículas na pele. Mas apenas em 1968,

demonstraram-se dois tipos de herpes-vírus do gênero *Simplexvirus*, com base em suas diferenças antigênicas e biológicas. Essas observações foram fundamentais para os estudos clínicos, sorológicos, imunológicos e epidemiológicos, que culminaram no estabelecimento da terapia antiviral, além da demonstração das diferenças genótípicas e fenotípicas entre variantes de HSV-1 e 2 (Reiche et al. 2000).

**Etiologia:** O *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) classificou estes vírus da família Herpesviridae, subfamília Alphaherpesvirinae, gênero *Simplexvirus*, tipos 1 e 2. O HSV-1 e HSV-2, responsáveis pelos herpes labial e genital, respectivamente são constituídos de um core eletro denso, composto de DNA de fita dupla linear de 150-153 Kpb. O HSV-1 e 2 infectam diferentes tipos de células, tais como fibroblastos, células do epitélio escamoso e mucoso, células polarizadas do epitélio cilíndrico, células gliais e terminações nervosas (Méier & Straus 1992)



**Figura 7-**Simplexvírus DNA de dupla hélice (www.expasy.ch)

**Epidemiologia:** A infecção pelo vírus do Herpes (*Herpesvirus hominis* – HSV) é uma das mais disseminadas na espécie humana. Estimativas do “*Center for Disease Control*” (1982) sugerem a ocorrência de mais de 500.000 novos casos todos os anos, nos Estados Unidos. Durante os últimos anos houve ascensão notável na incidência de infecções do aparelho genital pelo vírus herpes (Grossman 1982) e pelo menos 50 milhões de pessoas nos EUA têm infecção genital pelo HSV (Gallas & Levy 1998). Os índices de infecção neonatal passaram de 2 a 13,8 casos por 100.000 nascidos vivos, entre 1966 e 1982.

**Transmissão:** Esta estabelecida, atualmente, que a via mais importante de transmissão do vírus 2 é por relação sexual, a explicar a maior incidência dessa doença

em indivíduos promíscuos (Camargo 1995). A maioria das infecções é transmitida por pessoas que são assintomáticos e o período de incubação é de 2-20 dias (Gallas & Levy 1998). A possibilidade de transmissão da infecção ao filho depende da fase da infecção materna, sendo de 50% nos casos agudos e de 3-5% nos casos de recorrência. As infecções perinatais acontecem quando o parto é normal em 33-50% quando há lesões agudas na mãe, 3-5% quando as lesões são recorrentes e menos de 3% nas lesões assintomáticas (Viggiano 2001).

**Infecção Congênita:** A infecção pelos vírus do herpes é causa de abortamentos relatados em até 1/3 das mulheres nas quais a doença incidiu nas 20 primeiras semanas. Há, também, evidências de infecção transplacentária baseadas na existência de malformações do recém-nascido de mãe com infecção pelo vírus herpes surgida durante o trimestre inicial da gestação e na ocorrência de herpes no 1º ou no 2º dia de vida extra-uterina. No ciclo gestacional a infecção pelo vírus herpes é cerca de três vezes mais comum do que fora da gestação, e a presença do vírus, no sistema genital da grávida, conduz ao risco de infecção para o recém-nascido. A contaminação do conceito é, habitualmente, perinatal, sendo que o contágio se estabelece no momento do parto, pelas lesões cervicovaginais ou vulvares (Rezende 2000).

A infecção neonatal por HSV apresenta-se sob qualquer das formas da doença nas idades mais avançadas: gengivostomatite, vulvovaginite, eczema herpético, herpes traumático, ceratoconjuntivite, meningoencefalite e herpes visceral. A maior parte delas tem caráter sistêmico, de gravidade extrema; a maioria das vezes, a causa é o vírus herpes tipo 2, menos freqüentemente o tipo 1 (Rezende 2000).

Os anticorpos transplacentários não protegem o recém-nascido da infecção, e dias depois se torna disseminada, com febre ou hipotermia, icterícia progressiva, anorexia, vômitos, letargia, acometimento visceral, meningoencefalite. As vesículas cutâneas, úteis na identificação da virose, na forma neonatal podem estar ausentes. Convém ainda lembrar que certo número de recém-nascidos de mães contaminadas, é constituído de portadores sadios que jamais apresentarão a doença. Existe acentuada similaridade nos defeitos do sistema nervoso (microcefalia, microftalmia, displasia retiniana e calcificações cerebrais) entre as crianças nascidas com infecções congênicas por HSV e as anomalias produzidas pelo vírus da rubéola e da doença de inclusão



citomegalica. As manifestações clínicas das viroses herpéticas congênicas, como em outras infecções virais, dependem do estágio gestacional em que a contaminação do produto conceptual ocorreu, e são eventos incomuns (Rezende 2000).

Para o diagnóstico da meningoencefalite deve ser feito o exame de líquido para identificação do agente por PCR. A sorologia pode ser realizada e a IgM não é detectada no soro por mais de duas semanas (Overall 1998).

**Diagnóstico Clínico:** Adquirida a infecção, os sintomas aparecem após período de incubação de 3 a 7 dias. A incursão primária associa-se, pelo comum, a mal-estar geral, febre de pequena intensidade e linfadenopatia inguinal. Menos frequente a paciente se queixa de disúria, e leucorréia, com as lesões primárias envolvendo a vulva, a região perianal e o sistema genital inferior. A lesão herpética típica é constituída de vesículas, com base eritematosa e conteúdo amarelo-pálido com ulcerações extensas. A lesão genital primária pode persistir até seis semanas, mantendo-se a infecção, geralmente, autolimitada. Cerca de 50% das infecções genitais pelo HSV são assintomáticas, as infecções recorrentes comprometem o estado geral, ocorrem eritema e bolhas aparecendo nos mesmos lugares das lesões primárias nos surtos subsequentes (Rezende 2000).

**Diagnóstico Laboratorial:** A sorologia pode ser realizada e a IgM não é detectada no soro por mais de duas semanas (Overall 1998). A sensibilidade da cultura e isolamento viral das vesículas da pele e mucosas varia de 80 a 98% mas pode ser falso negativo, principalmente na recorrência da lesão. Resultados falsos positivos podem ocorrer especialmente em pacientes com baixo nível de infecção pelo HSV, deve-se nesses casos fazer o Imunoblot para confirmação (Avelino & Amaral 2008b).

**Alterações Placentárias:** a possibilidade de infecção in útero é maior na virose primária da gestante do que na forma crônica ou recorrente. A contaminação fetal ocorre na maioria das vezes durante o parto vaginal, pelo contato com lesões focais específicas, e pode ocorrer também por via ascendente, através de contaminação do líquido amniótico. Embora comprovada experimentalmente a via transplacentária, apenas poucos casos são relatados na patologia humana. A infecção herpética da placenta pode apresentar aspectos morfológicos na forma aguda hematogênica, caracterizada por vascularite aguda e vilosite e corioamnionite aguda necrótica ou crônica com infiltrado

plasmocitário e funiculite, originárias de provável infecção transversal ascendente (Garcia 1986).

**Tratamento:** Esta infecção, pelas suas características de transmissão e pelas drogas disponíveis, quando precocemente tratada permite uma redução importante da morbidade e mortalidade (Camargo 1995).

- Vidarabina (Ara-A) – 15-30mg/Kg/dia de 12/12 horas por infusão intravenosa indicado no herpes neonatal por 21 dias em caso de Recém Nascido com doença generalizada ou do SNC e 14 dias quando limitado a pele e mucosas (Overall 1998). Esse medicamento inibe a replicação viral e celular, reduzindo a mortalidade, mas não tem grande eficácia na morbidade (Camargo 1995).
- Aciclovir na dose de 20mg/kg/dia a cada 8 horas por via intravenosa por 21 dias em caso de RN com doença generalizada ou do Sistema Nervoso Central e 14 dias quando limitado a pele e mucosas (Leone *et al.* 2002). Na dose de 200mg via oral cinco vezes ao dia por 7-10 dias, encurta o período de duração da infecção e da recorrência (Avelino & Amaral, 2008b). Esse medicamento é um antiviral de segunda geração que age na replicação viral através de uma timidinaquinase que tem ação competitiva e inibitória do DNA polimerase do vírus. Causa menos efeitos colaterais que o vidarabine e tem melhor ação que este nas encefalites e nas infecções disseminadas (Whitley, 1988). A mortalidade dos pacientes que fizeram uso da vidarabine foi de 65%, após um ano de tratamento, enquanto que nos que usaram o aciclovir foi de 40%. Quanto à morbidade, não houve diferença significativa.
- Famciclovir 250mg VO três vezes ao dia por 7-10 dias.
- Valaciclovir 1g duas vezes ao dia por 7-10 dias.

Grávida com grave recorrência ou com primo-infecção pode usar aciclovir e também nas infecções graves, por via intravenosa. Dados preliminares sugerem que o uso do aciclovir no final da gestação pode reduzir a indicação de parto cesárea em mulheres que tem herpes recorrente, por diminuir a possibilidade de recorrência no momento do parto (Wald *et al.*, 2003).

**Profilaxia:** A prevenção da transmissão vertical do HSV não é fácil e as pacientes devem ser instruídas para comunicar sintomas ou sinais de infecção iniciado o trabalho de parto e antes da rotura das membranas. Deve ser feito cesariana em mulheres com lesões ativas no momento do parto, além de uma observação rigorosa do recém nascido até por volta da 6ª semana após o nascimento (Overal, 1998). Na Inglaterra, 92% dos obstetras preconizam a cesárea sistemática quando há lesões herpéticas em atividade no momento do parto. Verificaram que mesmo as infecções ainda assintomáticas podem se disseminar no começo do parto, e costumam estar associadas à prematuridade, embora sem outros efeitos adversos. Outra forma de prevenção na grávida que não refere lesão anterior de HSV é evitar contato sexual com portador do vírus, principalmente no final da gestação (Rezende, 2000).

### 2.1.5. Sífilis

**Histórico:** É uma doença infectocontagiosa também denominada *Lues*, mal napolitano, mal francês, *morbus gallicus*. A origem do nome permanece um pouco confusa. Pensam uns tratar-se de mera fantasia, outros que a expressão teria por base o poema *Morb us Gallicus* – escrito no século XVI, do médico e poeta Fracastoro, onde descreveu a história de Sifilo, o pastor que teria insultado o sol e como castigo foi acometido pela terrível moléstia. Descrita desde a mais remota antiguidade, onde Hipócrates e Esculápio já comandavam um batalhão de bravos que lutavam contra uma doença cujo tratamento provocava mais efeitos colaterais que curativos (Viggiano, 2001).

Muitas epidemias de sífilis assolaram a Europa na antiguidade, com milhares de mortos. Na França era chamada de mal de Nápoles e na Inglaterra, de doença espanhola, na Itália conhecida como *morbo gallico* ou doença francesa. Não havia qualquer tratamento para a doença. Depois da descoberta do agente causal e dos testes sorológicos, foi possível instituir o tratamento. Eram, porém, medicamentos de grande toxicidade, atualmente substituídos pelos antibióticos (Lana, 2000).

Em 1905 Fritz Richard Schaudinn e Paul Erich Hoffmann descreveram o *Treponema pallidum* como o agente causador da sífilis. Em 1906 August von Wasserman desenvolveu o primeiro exame sorológico para diagnosticar a enfermidade. Em 1909, Paul Ehrlich desenvolveu o primeiro tratamento efetivo. Em 1943, a penicilina

mostrou-se eficaz no combate a sífilis e continua sendo o medicamento de eleição para o seu tratamento (Avelino & Amaral, 2008b).

**Etiologia:** O agente etiológico é o *Treponema pallidum*, assim nomeado por sua aparência pálida, brancacenta, ao campo escuro do microscópio (Rezende, 2000). É uma bactéria gram negativa do grupo das espiroquetas, em forma de espiral (10-20 voltas). (Gutman, 1998). É um delgado e delicado organismo espiriliforme, com 6-15 µm de comprimento e 0,25 µm de diâmetro, móvel e que não pode ser cultivado *in vitro* (Viggiano, 2001).



**Figura 8-***Treponema pallidum*. Bactéria gram negativa do grupo das espiroquetas ([www.epsomandewellhistoryexplorer.org.uk](http://www.epsomandewellhistoryexplorer.org.uk))

**Epidemiologia:** Para cada pessoa diagnosticada como tendo sífilis, no mínimo, existe outra com sífilis. Entre os fatores de risco que contribuem para que a prevalência de sífilis congênita se mantenha, está o baixo nível socioeconômico, a baixa escolaridade, promiscuidade sexual e, sobretudo, a falta adequada de assistência pré-natal. A sífilis, embora conhecida pela humanidade há vários séculos, continua como um crescente desafio, sendo considerada, em alguns países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, como o principal problema de Saúde Pública (Avelino & Amaral, 2008b).

As populações com pouco acesso a informação e com índice elevado de pobreza e promiscuidade são as mais acometidas e em maiores proporções. Na Etiópia, em 1994 encontrava-se uma prevalência de 13,7 % em mulheres na idade fértil (Azeze et al., 1995). Em Recife chegou-se a encontrar uma prevalência de 11,5% (Huggins et al.,

1987), e no Brasil, estima-se que 3,5% das gestantes sejam portadoras desta doença, havendo risco de transmissão vertical do *Treponema* ao redor de 50 a 85% e taxas de mortalidade perinatal de até 40%. (Manual de assistência e vigilância epidemiológica, 1998).

**Transmissão:** É preciso sempre haver uma pequena lesão para que o *Treponema* penetre, pois na pele normal ele não consegue penetrar. Sua sobrevivência fora do corpo é curta e a transmissão ocorre sempre por contato direto com lesões infecciosas. Assim a sífilis geralmente é transmitida pelo contato sexual, e raramente citada após uma inoculação acidental ou seguida de uma transfusão de sangue. Uma exceção é a sífilis congênita, cuja infecção é transmitida da mãe para o feto (Viggiano, 2001).

**Diagnóstico Clínico:** O período de incubação é de aproximadamente três semanas, se não for tratada, ela torna-se crônica e passa pelas seguintes fases:

- **Fase Primária (sífilis primária) de infecção:** geralmente manifestada por um cancro que dura de uma a seis semanas. O protossifiloma (cancro duro) é uma lesão indolor, solitária, de bordas rígidas, acompanhada de adenopatia, pontual, cuja regressão se segue a cicatrização do cancro. Geralmente único, podendo ser múltiplo, o cancro duro é encontrado, principalmente, na região genitoanal, podendo aparecer em qualquer parte do corpo. O cancro extragenital tem as mesmas características do genital mais, às vezes, podendo ser doloroso. O cancro permanece por um curto tempo e, sem tratamento, geralmente dentro de três a seis semanas, torna-se uma fina escara atrófica (Viggiano 2001).
- **Fase Secundária:** Surge de duas a dez semanas mais tarde, manifestada por lesões cutâneas e sinais sistêmicos, durando de duas a 20 semanas. As manifestações são variadas podendo afetar qualquer órgão do corpo com lesões da pele e mucosas que não são pruriginosas, nem vesiculosas e nem bolhosas e desaparecem sem deixar cicatriz ou atrofia, é o período mais contaminante da moléstia (Viggiano 2001).
- **Fase Subclínica Latente:** Diagnosticada somente pela presença de testes sorológicos, dura de um a 40 anos. Nessa fase não há sinais ou sintomas clínicos da doença, mas teste sorológico como o FTA-ABS, deverá ser

reativo. Ocorre o desaparecimento das lesões da sífilis secundária e persiste até o desenvolvimento das manifestações da sífilis tardia. A sífilis latente é arbitrariamente dividida em dois períodos: sífilis latente recente, assintomática de menos do que quatro anos de duração e sífilis latente tardia, assintomática de mais do que quatro anos de duração. Durante a fase latente recente um quarto das pacientes não tratadas teria uma ou mais recidivas de lesões da sífilis secundária. Aproximadamente um ano seguindo a infecção, mudanças imunológicas começam a tomar lugar dentro do organismo e as recidivas são menos comuns; após quatro anos, as recidivas não ocorrem. A sífilis latente tardia é considerada não infecciosa, exceto no caso de gestante que pode transmitir a doença para o feto ou, raramente, no caso de transfusão sanguínea de uma paciente não tratada com sífilis latente (Viggiano 2001).

- **Sífilis Tardia:** Ocorre em aproximadamente um terço das pessoas infectadas, é caracterizada por lesões cutâneas, visceral, cardiovascular e do sistema nervoso central, leva a debilitação e morte. Não é considerada infecciosa e, como é a fase destrutiva da doença, ataca qualquer tecido do organismo. Esta fase inclui a neurosífilis assintomática e sintomática, sífilis cardiovascular e a sífilis gomosa em que aparecem lesões cutâneas, ósseas e viscerais (Viggiano 2001).
- **Sífilis Congênita:** A transmissão transplacentária do *T. pallidum* leva a sífilis congênita em 70-100% dos casos de sífilis primária e secundária (Ingall & Norins 1976) e em 30% dos casos de sífilis latente recente. A infecção do recém-nascido pode ser sintomática ou assintomática no momento do nascimento e pode ter sido adquirida da mãe em qualquer fase da gestação. Geralmente é mais freqüente nos quatro primeiros anos após o aparecimento do cancro, principalmente nas fases mais recentes, onde existe circulação maior de treponemas (Avelino & Amaral 2008b).

**Mecanismo de Transmissão Congênita:** A passagem da espiroqueta através da placenta é a forma mais usual de contaminação do concepto. Excepcionalmente, o contágio pode dar-se pelo contato direto com as lesões infectadas, durante o parto vaginal. Acreditou-se, durante muito tempo, que a migração do Treponema pela placenta e o acometimento do feto se dariam após 16 semanas de gestação, conceito derogado por Harter & Bernirsehke (1976), ao encontrarem a espiroqueta em material de abortos

de 9 e 12 semanas, provenientes de gestantes com sífilis recente. O *Treponema* pode, assim, cruzar a barreira placentária antes do 4 meses (Rezende 2000).

**Sintomas da Sífilis na Grávida:** A gravidez exerce efeito supressivo sobre os sintomas e lesões visíveis da sífilis. Quando se manifesta durante a gravidez, a erupção cutânea secundária habitualmente não aparece, de sorte que a doença passa geralmente despercebida, só sendo descoberta pela positividade das reações sorológicas. Os sinais clínicos geralmente se manifestam em 1/3 das grávidas com a infecção, sendo fundamental o rastreamento da sífilis nos vários trimestres da gravidez para que se faça um tratamento precoce e se evite a sífilis congênita (Rezende 2000).

**Sintomas da Sífilis no Feto:** Após o 5º mês, a doença transmite-se, mais facilmente, ao feto, podendo culminar em óbito intra-uterino, abortamento, parto pretermo, crescimento retardado, decesso neonatal, sífilis congênita. A possibilidade de transmissão é maior na primeira gestação, diminuindo nas sucessivas. Alguns bebês infectados que nascem assintomáticos podem desenvolver sinais clínicos dentro das primeiras semanas de vida: coriza, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, lesões cutâneo-mucosas, osteocondrite, pseudoparalisia, edema, prurido, anemia hemolítica e trombocitopenia, o que torna o diagnóstico mais fácil. No entanto a maioria é assintomática, e os sinais de infecção irão aparecendo ao longo do desenvolvimento, sendo que se a infecção congênita não for identificada e tratada até o terceiro mês de vida extra-uterina, não poderão ser evitadas as manifestações clínicas que são de natureza imuno-alérgicas, queratite intersticial, e surdez (Rezende 2000).

#### **Diagnóstico Laboratorial:**

**VDRL (Venereal Diseases Research Laboratory)** é uma reação não específica e depende do antígeno cardiolipina-lectina. Nesse teste, o soro aquecido é colocado em presença de suspensão de antígeno cardiolipina-lectina, a positividade sendo dada por floculação. O VDRL torna-se positivo cerca de quatro semanas após a infecção inicial, embora em alguns casos, isso possa suceder decorridos, aproximadamente, 21 dias do aparecimento do protossifiloma. Reações falsamente positivas podem, também, existir em entidades como dependência de tóxicos, eritema nodoso, artrite reumatóide, dermatite atópica, mononucleose infecciosa, malária, lepra, espiroquetoses não-sifilíticas e colagenoses. Teste negativo não exclui o diagnóstico de sífilis primária. Na

fase secundária, o VDRL é sempre positivo. Cerca de 97% dos pacientes, medicados por sífilis primária e 76% dos tratados por sífilis secundária dão reação VDRL negativa após 2 anos. Título estável ou ascendente, contudo, traduz terapêutica inadequada em reinfeção ou prova falsamente positiva. Os pacientes tratados para sífilis latente podem permanecer VDRL-positivos (Rezende 2000).

**FTA-ABS (Fluorescent antibody absorption test):** Trata-se de método treponêmico indireto, no qual o soro do paciente é colocado em contato com treponemas liofilizados, previamente fixados em lâmina. Após incubação com os treponemas, anticorpo fluorescente ligado a gamaglobulina humana é adicionado. Se o soro examinado contém anticorpos, os treponemas podem ser detectados por microscopia fluorescente. No recém-nascido, a sorologia positiva no sangue do cordão não significa senão a existência de positividade materna, as reagentes da gestante, transmitidas ao feto, são as responsáveis por esse resultado. Apenas quando o título dessas reagentes sobe ou se mantém além do 4º ou mesmo do 6º mês pode-se afirmar a existência de sífilis no infante (Rezende 2000).

A confirmação laboratorial na sífilis congênita pode ser obtida imediatamente pelo exame em campo escuro do material de lesões da pele ou da secreção nasal. O teste sorológico é sempre positivo, como na sífilis secundária. Mãe assintomática e criança com teste sorológico positivo (não treponêmico), deve-se a uma transferência passiva de anticorpo para o feto, do tipo IgG, que será avaliado com sucessivos testes no primeiro ano de vida. Quando não há transmissão da infecção ao filho, o teste geralmente negativo no fim do terceiro mês. Outro teste no diagnóstico de sífilis congênita é o FTA-ABS (IgM) que é baseado na observação de que anticorpos IgM não atravessam a barreira placentária, como acontece com os anticorpos IgG. Assim, anticorpos IgM representam resposta fetal a infecção (Viggiano 2001). Mas esse teste não é utilizado por causa das respostas falso positivas e falso negativas

**Alterações Placentárias:** a transmissão congênita ocorre quando há espiroquetemia, os treponemas presentes no espaço intervilo penetram as vilosidades e ganham a circulação fetal. A placenta pode apresentar um aspecto normal ou ser volumosa, por vezes hidrópica e rica em treponemas. As lesões microscópicas placentárias podem ser a vilosite proliferativa focal com infiltrado linfoplasmocitário



intraviloso, proliferação endo e perivascular dos capilares vilosos; dismaturidade vilosa focal ou difusa (Garcia, 1986).

**Tratamento:** Indica-se a toda gestante com sífilis ativa ou não tratada em qualquer fase ou gestante com tratamento inadequado, suspeita de reinfecção ou aumento dos títulos de anticorpos não treponêmicos e parto anterior de criança com sífilis congênita. O *T. pallidum* é altamente sensível à penicilina, a qual permanece como a droga de escolha para todas as formas de sífilis. O tratamento durante a gravidez é geralmente eficaz, porém no terceiro trimestre pode ser menos satisfatório. O tratamento utilizado é o mesmo recomendado pela Organização Mundial de Saúde descrito na tabela 1, a seguir.

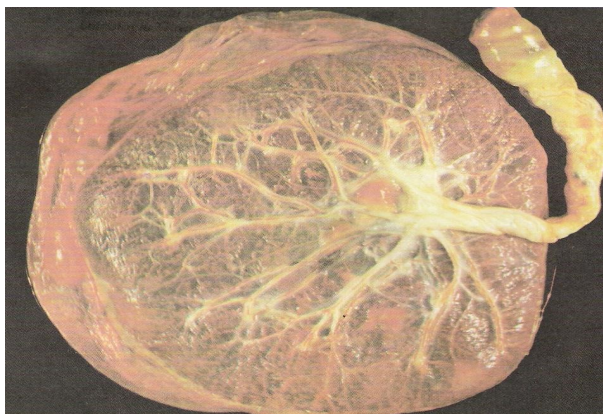
**Tabela 1:** Tratamento recomendado pelo CDC-Centers for Disease Control (Rezende 2000).

<b>Estádio da doença</b>	<b>Tratamento recomendado</b>	<b>Seguimento</b>
<b>Primária, secundária ou latente precoce (menos de 1 ano de duração)</b>	Uma dose de 2,4 milhões de unidades de penicilina G-benzatina-IM – metade em cada nádega. Em casos de alergia penicilínica: Tetraciclina 0,5g VO 4 vezes ao dia, 15 dias, ou Eritromicina 0,5g VO 4 vezes ao dia, 15 dias.	Sorologia 1, 3, 6, 12 meses após completar o tratamento.
<b>Durante a gravidez</b>	Uma dose de 2,4 milhões de unidades de penicilina G-benzatina IM – metade em cada nádega. Em casos de alergia penicilínica: Eritromicina 0,5g VO 4 vezes ao dia, 15 dias.	Sorologia cada mês até o parto e 3 a 6 meses após ele.
<b>Gestações subseqüentes, sem alteração no título</b>	Tratamento não necessário	
<b>Sífilis latente tardia (mais de 1 ano de duração)</b>	Uma dose de 2,4 milhões de unidades de penicilina G-benzatina – IM-metade em cada nádega, 3 semanas consecutivas Em caso de alergia penicilínica: Tetraciclina 0,5g VO 4 vezes ao dia, 30 dias, ou Eritromicina 0,5g VO 4 vezes ao dia, 30 dias	Sorologia cada 3 meses, pelo mínimo de 2 anos após terminar o tratamento.
<b>Sífilis Congênita</b>	100.000-150.000 u/Kg de penicilina G cristalina 8/8 h por 10-14 dias.	RN de mães FTA-abs ou VDRL (+), são considerados contaminados

**Prevenção:** A efetiva prevenção e detecção da sífilis congênita depende da identificação da sífilis em grávidas, em exame sorológico realizado no primeiro trimestre, na rotina do pré-natal, repetida após 28 semanas e ao nascimento. Importante o tratamento do parceiro sexual, para se obter sucesso e evitar a reinfecção (Avelino & Amaral 2008b).

## 2.2. Placenta

A placenta pode ser considerada como a oposição ou fusão das membranas fetais com a mucosa uterina e têm por objetivo promover as trocas de nutrientes, gases e metabólitos entre o organismo materno e fetal. Para se interpretar corretamente os diversos aspectos da patologia placentária é indispensável conhecer a estrutura normal do tecido placentário nos diferentes estágios do desenvolvimento e diferenciar as alterações realmente patológicas das modificações normais, qualitativa e/ou quantitativa, das placentas de termo (Sala 1977), Figura 9.



**Figura 9:** Placenta de recém-nascido a termo sem anomalias (Garcia & Azoubel 1986).

**Desenvolvimento e Estrutura Placentária:** O óvulo é fecundado na trompa de Falópio e chega à cavidade uterina no quarto dia após a fertilização no estágio de mórula. A mórula converte-se, pelo aparecimento de uma cavidade central, em blastocisto. No blastocisto é possível distinguir um maciço central interno e uma camada celular externa. O maciço celular interno originará o embrião e contribuirá para a formação do âmnio, da vesícula vitelina e da alantóide. A camada celular externa ou trofoblasto, entretanto, originará a placenta e o cório (Sala MA, 1977). O trofoblasto põe-se em contato com o endométrio e invade a sua camada compacta a partir do sexto ou sétimo dia. Este processo de implantação é completado no décimo dia após a fecundação, com blastocisto inteiramente incluído no endométrio. Para facilitar a compreensão, a placentação humana é dividida em dois períodos, pré-vilositário e vilositário (Lepage & Schramm 1958).

**Período Pré-vilositário:** Este período estende-se desde o início da implantação até o décimo terceiro dia, podendo-se reconhecer nele duas etapas: a pré-lacunar e lacunar.

- **Etapa Pré-lacunar:** Estende-se do sexto ao nono dia. Neste período o trofoblasto prolifera ativamente, penetrando profundamente na camada compacta do endométrio. É possível reconhecer dois tipos de elementos trofoblásticos: o sinciciotrofoblasto, situado periféricamente, constituído por uma massa citoplasmática multinucleada, e o citotrofoblasto, situado mais profundamente, formado por uma camada de células individualizadas, poliédricas, de citoplasma claro e abundante. As células do citotrofoblasto, ou células de *Langhans*, é o elemento “tronco” (*stem-cells*), dos quais derivam os outros componentes vilositários.
- **Etapa Lacunar:** Estende-se do nono ao décimo terceiro dia, e caracteriza-se pelo aparecimento no interior da massa sincicial de vacúolos que ao se reunirem originam grandes lagos que posteriormente confluem formando um labirinto lacunar, a futura câmara intervilositária (Lepage & Schramm 1958).

**Período Vilositário:** Este período inicia-se no décimo terceiro dia e prolonga-se até o fim da gestação. Podem-se distinguir duas etapas: etapa de elaboração e a etapa de estado.

- **Etapa de Elaboração:** Esta etapa costuma ser dividida em três fases.

Na primeira, que se estende do décimo terceiro ao décimo oitavo dia, os lagos trofoblásticos confluem e originam uma cavidade única, totalmente revestida pelo sinciciotrofoblasto. Esta cavidade recebe o nome de câmara intervilositária ou espaço intervilososo. Do décimo quarto ao décimo quinto dia, a erosão das arteriolas espiraladas provoca a invasão da câmara intervilositária pelo sangue materno, ficando assim estabelecida a circulação placentária materna. O disco embrionário e a vesícula umbilical primária encontram-se unidos a face interna do corio por uma trave de mesoblasto extra-embrionário (pedículo ventral, esboço do futuro cordão umbilical). Este eixo mesenquimatoso contém a vesícula vitelina e o divertículo alantoidiano, junto com os vasos alantoidianos (duas artérias e duas veias, uma das quais desaparecera posteriormente), futuros vasos umbilicais. Uma vez estabelecida à circulação placentária

fetal, a vesícula vitelina e seus vasos degeneram lentamente e desaparecem, usualmente, pela metade do período gestacional. Na segunda fase, que se estende entre o décimo oitavo e o vigésimo primeiro dia, a circulação placentária fetal fica estabelecida. Na terceira fase, que se estende do vigésimo primeiro dia até o fim do quarto mês, ocorrem diversas modificações, que levam a estrutura definitiva da placenta. Entre estas modificações destacam-se:

Diminuição progressiva do número de células de Langhans, especialmente ao nível das vilosidades; degeneração das vilosidades orientadas para a decídua reflexa (corio liso), desenvolvimento e proliferação das vilosidades ao nível da decídua basal (corio frondoso, futura placenta); arborização das vilosidades e constituição da arvore vascular cotiledonária; formação, entre os sistemas tambor, dos septos intercotiledonários, de origem trofoblástica. Estes septos nascem da placa basal e se projetam na câmara intervilosária, sem chegar a atingir a placa corial, subdividindo o espaço intervilososo em 15 a 30 cavidades cotiledonárias (Matteo & Sala 1986).

**Etapas de Estado:** inicia-se no fim do quarto mês e estende-se até o termo. A placenta, durante este período, conserva a estrutura geral que alcançou nas etapas anteriores. Continua o seu crescimento em volume e peso e da superfície de implantação placentária. Assim, o peso da placenta aumenta de 140gr na vigésima quarta até 420gr na quadragésima semana (Lepage & Schramm 1958).

**Descrição Morfológica:** A placenta de termo apresenta geralmente forma discoidal, com diâmetro de 15 a 20 cm e espessura média de 2,5 a 3 cm. O peso médio do disco placentário, sem cordão e sem membranas é de 400 a 450 gr (Mateus & Sala 1979). Podem-se distinguir nela duas faces, a materna ou basal e a fetal ou corial. A face materna apresenta 15 a 30 áreas convexas, os cotilédones maternos separados entre si por sulcos irregulares, os sulcos intercotiledonários. A superfície fetal da placenta é lisa e brilhante e está interiormente recoberta pelo âmnio, através do qual é possível visualizar os vasos coriais. Na face fetal da placenta insere-se o cordão umbilical, (é um eixo mesenquimatoso, a geléia de Wharton, que contém os vasos umbilicais, duas artérias e uma veia) geralmente na proximidade do centro da placenta. Externamente, o cordão está revestido pelo epitélio amniótico. As membranas fetais, âmnio e corio, inserem-se normalmente, na borda placentária. O âmnio está constituído por um epitélio

pavimentoso plano ou cúbico, e por um tecido conjuntivo frouxo. O corio membranoso, fusionado com o âmnio e com as decíduas capsulares (atrófica) e parietais, constitui as membranas ovulares. É composto por um conjuntivo frouxo e uma camada trofoblástica de quatro a seis fileiras de células de citotrofoblasto modificado (Sala 1977).

**Definição e Função:** A placenta é órgão presente na maior parte dos mamíferos, através do qual ocorrem as trocas entre a mãe e seu feto, possibilitando que nutrientes como glicose, proteínas, gorduras, vitaminas e sais minerais cheguem ao feto. Além disso, é responsável pela troca de gases-oxigênio, da mãe para o bebê, e gás carbônico, no sentido inverso. É também um órgão endócrino produzindo hormônios, dentre eles o gonadotrofina coriônica (RCG), hormônio lactogênio placentário, estrogênio (principalmente o estriol) e excreta produtos de seu metabolismo. Está presente em toda a gravidez e localiza-se na parte interna do útero, funcionando como um grande filtro, impedindo que determinadas impurezas atinjam o feto. Algumas substâncias, porém, têm a capacidade de furar este bloqueio: a nicotina e o alcatrão do cigarro, o álcool, as drogas, alguns medicamentos (antibióticos, antiinflamatórios e sedativos), além de determinados vírus, como os causadores da rubéola, citomegalovírus; e de protozoários como o da toxoplasmose e de bactérias como da Sífilis (Giacomo 1986).

**Alterações Placentárias:** As alterações placentárias dependem de vários fatores:

- Idade gestacional;
- Quantidade do patógeno em circulação;
- Cepa do patógeno;
- Porta de entrada do patógeno;
- Presença de imunidade parcial;
- Capacidade materna e fetal de desenvolver resposta adequada.

O peso da placenta, tal como o peso do recém-nascido (RN) é influenciado por vários fatores maternos, como a nutrição, infecções (Gichangi et al. 1993), diabetes mellitus, hipertensão (Naeye 1987), anemia (Beisher et al. 1968), hipóxia aguda intraparto, malformações congênitas (Naeye 1987), paridade (Klossterman 1970), lúpus eritematoso sistêmico (Magid et al. 1998) e síndromes genéticas (Stoll et al. 1990).

O achado de um peso excessivo da placenta nestes RN tem sido descrito em infecções congênicas (Gichangi et al. 1993). Os seguintes fatores são geralmente associados a um peso aumentado da placenta: edema viloso, diabetes materno, severa anemia materna, anemia fetal, hidropisia fetal, sífilis congênita, trombo intervilloso, grande coágulo sanguíneo intervilloso (Naeye 1987).

A placenta da paciente com sífilis é tipicamente grande, enquanto o RN apresenta retardo do crescimento intra-útero. How & Bowditch (1994), na Austrália, não detectaram diferenças estatísticas no peso da placenta entre as mães com e sem sífilis, sendo observado, no entanto significativa diferença no índice placentário relativo (0,18 na ausência de sífilis materna e 0,25 na presença de sífilis materna). Os autores concluíram que a sífilis pode causar aumento da placenta.

Apesar do crescente interesse científico da neonatologia pela placenta, notamos que há ainda escassa literatura que aborde o tema de forma multidisciplinar e são relativamente poucos os estudos multidisciplinares das alterações placentárias relacionada a Infecções congênicas e o estudo do desenvolvimento placentário em gestantes com sorologia positiva para Síndrome de TORCHS buscando alterações placentárias (Dy et al. 2004). Os autores concluíram que a sífilis pode causar aumento da placenta. Altshuler et al. (1975) relataram as anormalidades placentárias na sífilis congênita em três casos (vilosidade focal, proliferação endovascular e perivascular nos vasos vilosos e imaturidade vilosa) e em todos os casos às placentas eram grandes.

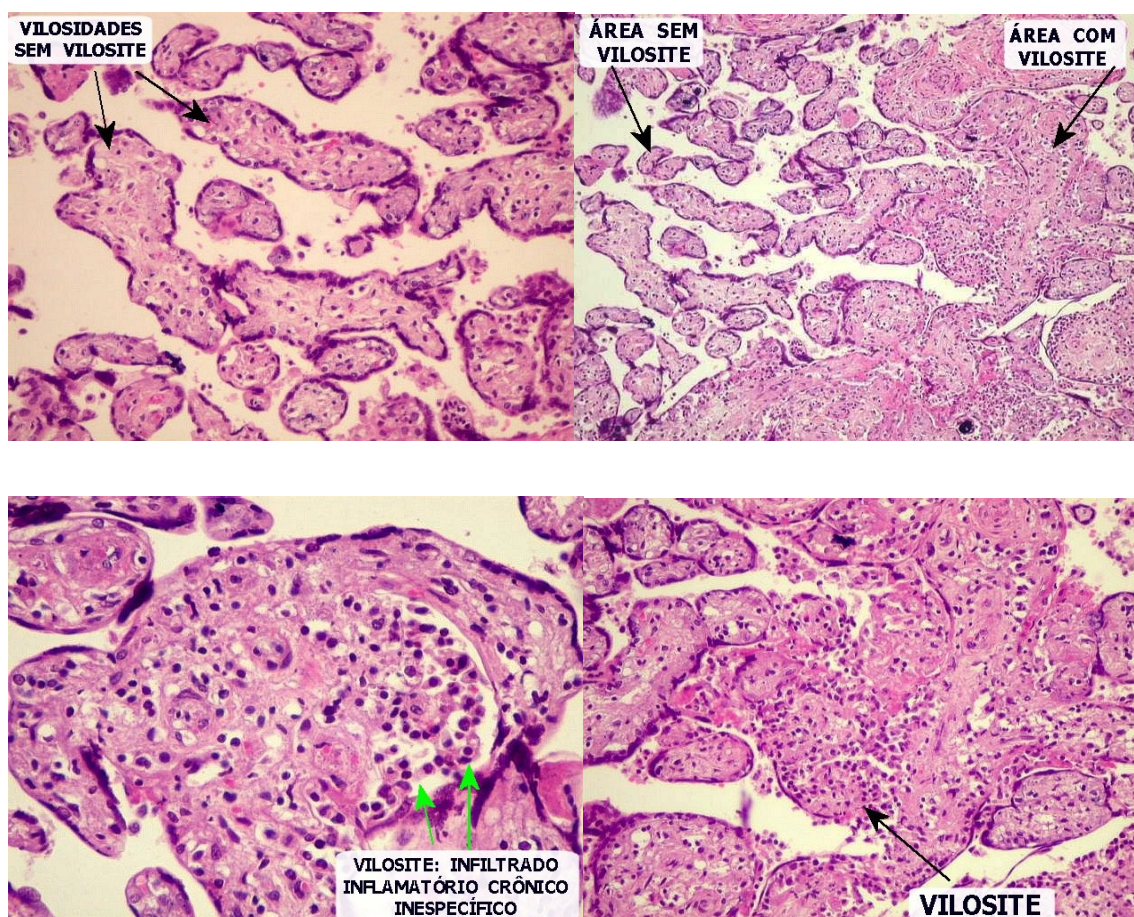
As placentas infectadas pelo *Toxoplasma gondii* são grandes e mostram lesões características de eritroblastose fetal. Os vilos são grandes, edematosos e freqüentemente parecem imaturos para a idade gestacional (Drose et al. 1991).

A placenta é muito grande na citomegalia quando o feto é hidrópico, devido ao grande edema viloso, caso contrário, a placenta nesta infecção viral geralmente apresenta peso normal ou subnormal. Numa análise ultra-sonografia pré-natal de 19 fetos, Drose et al. (1991), relataram uma incidência de placenta grande em 32% dos casos, sendo de 50% nos fetos com infecção por citomegalovírus Garcia 1986, relataram uma moderada tendência a um peso maior das placentas na infecção pelo citomegalovírus, sendo mais pronunciado nos abortos macerados.

**Importância do Estudo Anatomopatológico de Placentas de Pacientes com Infecções Hematogênicas:** o exame anatomopatológico da placenta é importante para a avaliação clínica do recém-nascido suspeito de infecção congênita. Permite o diagnóstico das lesões inflamatórias ligadas ao processo, por vezes, fornecendo a prova direta do efeito citopatogênico, pela presença de inclusões e microrganismos. Pode ser inclusive utilizado como indicador terapêutico em infecções comuns em nosso meio, como a sífilis e a toxoplasmose, nas quais a detecção do organismo infectante permite instituir o tratamento específico precoce. Deve-se acentuar que o exame rotineiro da placenta para avaliação da etiologia do processo infeccioso pode fornecer resultados em menor tempo que o necessário para a execução de certas técnicas laboratoriais sofisticadas. Contudo, na maioria das placentites hematogênicas, não se encontram microrganismos e inclusões virais. No entanto, o diagnóstico de placentite hematogênica dá oportunidade ao neonatologista de investigar o recém-nascido no sentido de infecção. Nas infecções adquiridas durante a vida pré-natal, o aspecto macroscópico da placenta pode ser relacionado à via de acesso usada pelo patógeno para atingir o concepto (Camargo 1995). Essa via de acesso dos microorganismo inseridos na Síndrome de TORCHS pode ser por via hematogênica (como ocorre na infecção pelo citomegalovírus, rubéola, sífilis e toxoplasmose) ou pela via ascendente ou transamniótica (como ocorre na infecção pelo vírus herpes simplex e pelo citomegalovírus).

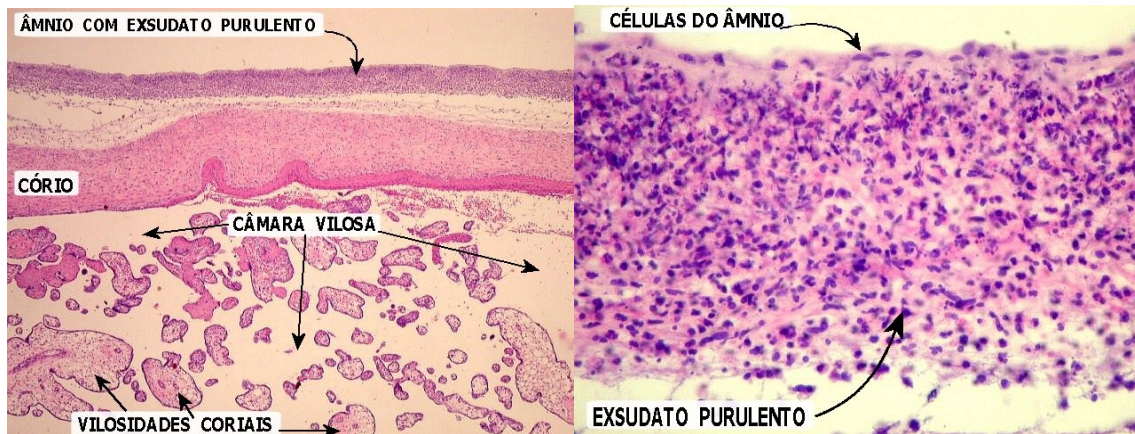
**Infecções por via hematogênica:** A capacidade que a placenta tem de responder à agressão dos microorganismos é limitada, por isso as lesões microscópicas são muito semelhantes nos diversos tipos de infecção hematogênica. Mais frequentemente são de tipo crônico, mas podem ser de tipo crônico granulomatoso, subagudo ou agudo. Na maioria das vezes, são discretas, focais, comumente não valorizadas ou diagnosticadas geralmente associadas a recém-nascidos assintomáticos ou oligossintomáticos. Nas infecções que ocorrem por via hematogênica a partir de uma infecção materna, como sífilis, toxoplasmose, citomegalovirose, rubéola, a lesão característica é a vilosite que é uma inflamação crônica das vilosidades coriais, considerada como resposta fetal a um estímulo antigênico externo, que pode ser focal ou difusa caracterizada pela presença de infiltrado inflamatório de tipo agudo, subagudo, crônico ou crônico granulomatoso.





**Figura 10:** Vilosite. As vilosidades apresentam-se aumentadas de volume e com infiltrado crônico inespecíficas (linfoplasmohistiocitário), podendo ter também neutrófilos ([anatpat.unicamp.br/lamgin27.htm](http://anatpat.unicamp.br/lamgin27.htm)).

**Infecções por via ascendentes ou transmembranosa:** a infecção ocorre pela penetração do microorganismo na cavidade amniótica, roto ou íntegro. É comum nas infecções pela flora das vias genitais inferiores, e por certos vírus como o citomegalovírus, o da rubéola e o herpes simplex. Sendo o processo veiculado através das membranas placentárias, as lesões se iniciam e se localizam predominantemente a esse nível, recebendo por isso o nome de corioamnionite. Causando rotura do saco amniótico, odor fétido do líquido amniótico etc. A figura abaixo de uma lâmina com corioamnionite mostra uma placa coriônica que corresponde à superfície da placenta voltada para a cavidade uterina e, portanto, para o feto. Normalmente tem superfície lisa e brilhante, dada pelo âmnio. Neste caso houve infecção ascendente da cavidade amniótica, e o âmnio foi parcialmente destruído pelo exsudato purulento, que aparece como uma camada basófila na superfície.



**Figura 11:** Corioamnionite. Infecção ascendente da cavidade amniótica, com o âmnio parcialmente destruído pelo exsudato purulento, que aparece como uma camada basófila na superfície. [anatpat.unicamp.br/lamgin27.htm](http://anatpat.unicamp.br/lamgin27.htm)



### ***3. OBJETIVOS***

---

### **3.1. Objetivo Geral**

Correlacionar a sorologia do pré-natal com análise parasitológica de placentas de gestantes com sorologia positiva para qualquer uma das doenças que compõem a Síndrome de TORCHS (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes e sífilis), com ênfase na toxoplasmose.

### **3.2. Objetivos Específicos**

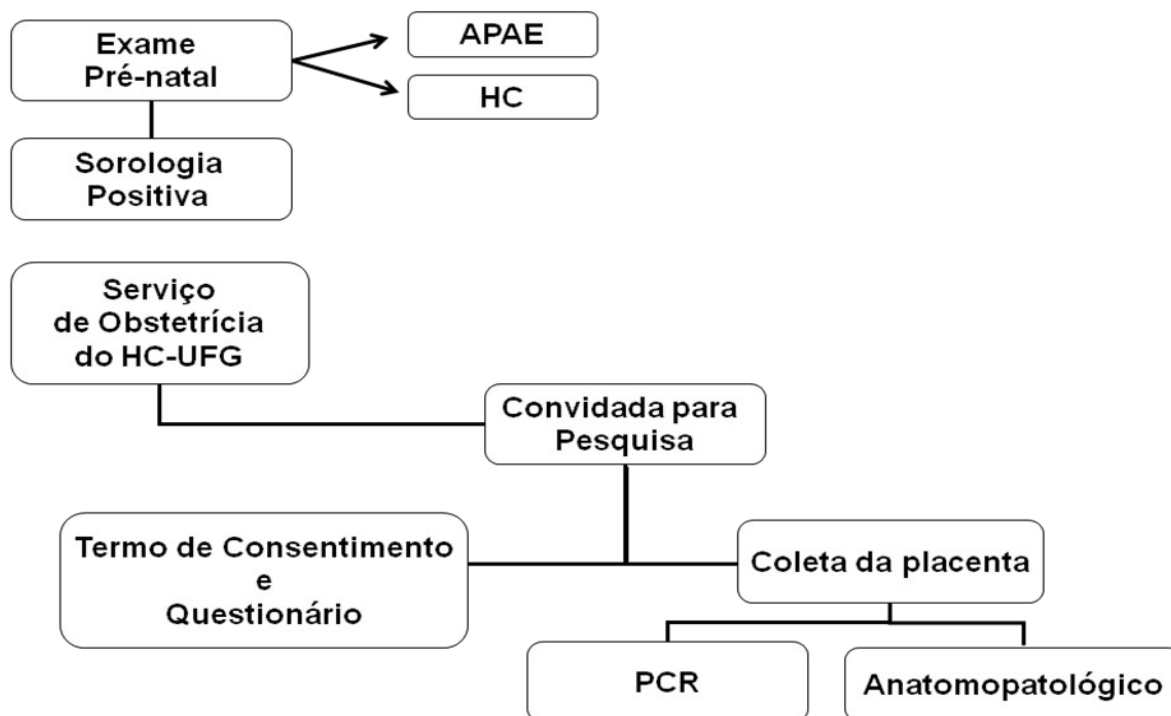
- Analisar os dados socioeconômicos obtidos por entrevista as participantes da pesquisa.
- Correlacionar a sorologia das gestantes durante o pré-natal com exame anatomopatológico.
- Analisar as alterações anatomopatológicas nos laudos.
- Analisar a sensibilidade do exame Anatomopatológico e da PCR na detecção do *T. gondii*.



## ***4. MATERIAIS E MÉTODOS***

---

## Organograma da Apresentação



Estudo longitudinal prospectivo em 32 placentas de gestantes com diagnóstico de infecção do grupo TORCHS (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes e sífilis), para diagnóstico do agente etiológico através do exame anatomopatológico das placentas, acrescido do diagnóstico parasitológico para a identificação do *T. gondii* por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). O estudo foi realizado entre maio de 2007 a outubro de 2008, e as gestantes que consentiram em participar da pesquisa foram abordadas no serviço de pré-natal de alto risco do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Goiás (UFG). As grávidas foram identificadas nos serviços de pré-natal da rede pública de saúde, na cidade de Goiânia e apresentavam anticorpos específicos das classes IgM e ou IgG (em níveis elevados), obtidos por triagem sorológica, realizada na primeira consulta do pré-natal. Foram triadas por sorologia realizada em gota sanguínea retirada da polpa digital das gestantes e colocada em papel filtro (S&S 903®). A rotina do pré-natal nos serviços públicos de saúde investiga



anticorpos para várias doenças como sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, doença de chagas, HTLV-1, HIV, hepatite B, hepatite C, herpes, acrescida do teste de avidéz da IgG (baixa avidéz) na toxoplasmose e no citomegalovírus; da PCR em líquido amniótico ou no sangue periférico na hepatite C e no HTLV-1 e na hepatite B, de marcadores sorológicos (HbeAg e HBc IgG e IgM).

Os exames sorológicos foram realizados no Laboratório do Instituto de Pesquisa, Ensino e Diagnóstico (IPED) da Associação dos Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) e as gestantes apresentaram sorologia negativa para as demais infecções que são pesquisadas na rotina do pré-natal.

As placentas foram coletadas pela equipe cirúrgica que prestou atendimento à parturiente e encaminhadas pelos funcionários da maternidade do HC, ao Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG). As parturientes foram triadas pelo Programa de Gestação de Alto Risco, do serviço de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG), referência para o Município para as gestantes portadoras de infecção na gestação, identificadas nos serviços de pré-natal do Sistema Único de Saúde (SUS). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC da UFG.

#### **4.1. Material Biológico**

##### **4.1.1. Coleta da Amostra Sanguínea**

A coleta sanguínea foi realizada em todas as gestantes atendidas nos serviços públicos de saúde de atenção pré-natal em Goiânia, como parte do Programa de Atenção à Gestante. Esse programa foi implantado no estado de Goiás em 2003 e identifica as mulheres com infecções que se transmitem ao filho durante o período gestacional. O sangue coletado em papel filtro (S&S 903) foi retirado da polpa digital da gestante e encaminhado por via correio, ao Laboratório do Instituto de Pesquisa, Ensino e Diagnóstico (IPED) da Associação dos Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE), onde foi examinado. Os resultados obtidos pelo teste de papel de filtro apresenta sensibilidade e especificidade diferente, dependendo da infecção considerada. Os exames positivos (presença de IgM) foram confirmados em sangue periférico (por ELISA) coletados no momento da entrega do resultado (geralmente após 3 a 4 semanas do teste inicial). Na

toxoplasmose, a IgM contra o *T. gondii* encontrada em sangue digital apresenta uma sensibilidade de 99,4% e especificidade de 99,8% (segundo o fabricante). Acrescentou-se o teste de avidéz da IgG e a PCR em líquido amniótico para diagnóstico de infecção aguda na gestante.

Também participaram desse estudo os resultados sorológicos de algumas das gestantes que fizeram o exame no Setor Imunologia do Laboratório do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC - UFG). O sangue periférico cerca de 3ml foi coletado nesse laboratório em tubo seco, centrifugado a 2500 rpm e o soro enviado imediatamente ao Setor de Imunologia.

Como critério de inclusão utilizou-se o consentimento informado de participação na pesquisa fornecido pela gestante no momento do esclarecimento sobre o estudo (Anexo 4), e o preenchimento da ficha inicial com os dados do parto e do recém-nascido. Foram excluídas as gestantes que apesar de terem consentido em participarem da pesquisa, quando responderam a um questionário com várias variáveis informativas, não avisaram o momento do nascimento e não puderam ser estudadas por falta de dados complementares.

#### **4.1.2. Entrevista e Convite para Participar da Pesquisa**

Durante as consultas do pré-natal de Alto Risco realizadas no departamento de Ginecologia/Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG), as gestantes foram convidadas a participarem desta pesquisa e assinaram o termo de livre esclarecimento. As que concordaram, responderam a um questionário com variáveis socioeconômicas como idade, escolaridade, número de gestações, e ocupação. Na maternidade foram preenchidos dados da gestante até o parto, como utilização de algum medicamento para o tratamento da doença, se fez o uso correto do mesmo, e para as gestantes com sorologia para toxoplasmose foram questionadas sobre os hábitos alimentares ( ingestão de carne crua ou mal passada) e contato com gatos. Além disso foram preenchidos os dados do bebê ao nascer, (peso e idade gestacional). Entre 104 gestantes acompanhadas no pré-natal do HC durante o período, de julho de 2007 a outubro de 2008, foram realizadas 54 entrevistas, porém somente 32 pacientes confirmaram sua adesão ao projeto, nos comunicando a data do parto (Anexo 3).

### 4.1.3. Coleta da Amostra Placentária

A placenta foi coletada no momento do parto pela equipe cirúrgica, e enviada em para a rotina do serviço de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas (HC-UFG), foi retirada uma alíquota de trinta gramas das placentas cujas mães apresentaram sorologia positiva para toxoplasmose e foi armazenada em solução fisiológica a 0,9% e enviadas para ao Laboratório de Parasitologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás (IPTSP-UFG), para a identificação do parasita através da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e o restante do material placentário foi armazenado em formol a 10%, para a conservação do tecido para a realização do exame anatomopatológico.

## 4.2. Análise Laboratorial

### 4.2.1. Sorologia do Pré-natal

Os exames sorológicos utilizadas pela pesquisa foram feitos durante a triagem do pré-natal, e foram realizados pelo Laboratório do Instituto de Pesquisa, Ensino e Diagnóstico (IPED) da Associação de Pais e Amigos do Excepcional (APAE) ou pelo Laboratório de Análises Clínica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG). Na reativa sorológica do pré-natal a APAE utiliza os testes de floculação VDRL (*Veneral Diseases Research Laboratory*) e Imunofluorescência Indireta (FTA-ABS) para detecção da sífilis e o teste de ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) para a toxoplasmose, a rubéola e o citomegalovírus. Já o Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas utiliza os testes de floculação (VDRL) e Hemaglutinação para sífilis, e o teste Imunoenzimático MEIA (*Microparticle Enzyme Immunoassay*) para toxoplasmose, rubéola e citomegalovírus no soro ou plasma humano.

#### Testes Treponêmicos:

**Hemaglutinação Indireta (HAI):** é um teste treponêmico e utiliza hemácias de carneiro fixadas em gutaraldeído onde os antígenos se ligam na superfície das hemácias. Após a sensibilização com a concentração adequada de antígeno, as hemácias são suspensas em soluções estabilizadoras, que evitam reações inespecíficas sem diminuir a

capacidade de aglutinação específica. O teste utiliza pequenas quantidades de reagentes e é considerado positivo quando se verifica a formação de tapete cobrindo o fundo da cavidade da placa em “V”, e negativo quando as hemácias sedimentam formando um botão compacto. É considerado um teste sensível, prático, de baixo custo e que não exige equipamento sofisticado sendo um bom método para triagem (Camargo 2001).

**Imunofluorescência FTA-ABS (*Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption*):** Realizado após absorção ou bloqueio de anticorpos não-específicos eventualmente presentes no soro. Procede-se a esta absorção diluindo-se o soro no reagente absorvente, o soro é incubado sobre *T. pallidum* fixado em lâmina de microscopia (Camargo 2001).

#### **Teste não treponêmico:**

**VDRL (*Veneral Diseases Research Laboratory*):** Esse é um teste não treponêmico, utilizado para triagem e acompanhamento terapêutico. Constituído por uma suspensão antigênica estabilizada, para realizar a prova de detecção de sífilis. (Camargo 1995). Desde o início da infecção aparecem no soro do indivíduo infectado certas substâncias denominadas “reaginas” que reagem com antígenos de cardioplipina, lecitina e colesterol. As “reaginas” que se encontram presentes em indivíduos infectados pelo *Treponema pallidum*, são detectados no soro pela reação com um antígeno cardioplipínico purificado e estabilizado. Se a amostra contém reagina, essa se une ao antígeno, produzindo uma floculação visível ao microscópio. Estas reaginas juntamente com os sinais clínicos são os procedimentos mais rápidos e úteis disponíveis para o diagnóstico da sífilis. (Manual de Instruções de Uso do Teste V.D.R.L. 2000).

**MEIA (*Imunoensaio Enzimático de Microparticulas*):** Essa técnica é usada para a determinação quantitativa de anticorpos da classe IgG e IgM. Auxilia na determinação do estado imune e é recomendado como teste de acompanhamento durante a gravidez. Nessa pesquisa foi usada para determinação da toxoplasmose, rubéola e citomegalovírus no soro ou plasma humano. A reação é realizada no analisador de imunoensaio, com acesso randômico e contínuo, AXSYM da Abbott. A quantidade de fluorescência é proporcional à concentração de anticorpos da amostra analisada. A sensibilidade relativa do teste é de 99,7%, exatidão de 95% e especificidade de 99,1% (Manual de Instruções de Uso AXSYM-Abbott 2000).

**IgG para avidéz (ELISA):** Este método avalia a avidéz de ligação ao antígeno dos anticorpos IgG contra o *T. gondii*, separando os anticorpos de baixa avidéz, produzidos numa fase inicial da infecção, dos anticorpos de alta avidéz, indicativos de infecção crônica (Joynson et al. 1990). A avidéz com que os anticorpos IgG ligam-se a seus respectivos antígenos pode ser avaliada pela maior ou menor facilidade de quebra dessa ligação. Mede-se por um teste imunoenzimático ELISA-IgG modificado, pela dissociação dos complexos antígenos-anticorpos formados e liberação dos anticorpos IgG de baixa avidéz, por meio de uma solução caotrópica, por exemplo de uréia 6M (ELISA-uréia). Para este fim, após a incubação do soro na placa, essa é lavada com a solução de uréia e, em seguida, prossegue-se a reação pela incubação com o conjugado enzimático. Uma baixa avidéz é indicada por acentuada diminuição do título com relação ao título original obtido sem o tratamento pela uréia (Camargo 2001).

#### **4.2.2. Exame Anatomopatológico da Placenta**

A metodologia utilizada foi proposta por Junqueira & Junqueira (1983). O material placentário ao chegar ao setor de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da UFG foi submetido ao exame anatomopatológico, constituído por exame macroscópico e microscópico da placenta.

##### **4.2.2.1. Exame Macroscópico**

Foram analisadas as seguintes características placentárias:

- Peso e dimensão (disco placentário);
- Cordão umbilical;
- Membrana;
- Vasos coriônicos;
- Face materna.

Após completa descrição macroscópica foram feitos cortes histológicos da placenta (com espessura máxima de 5µm) para representar áreas suspeitas da placenta, com o objetivo de detectar áreas infectadas por agentes do grupo TORCHS para confecção de blocos. Para cada placenta foram feitos no mínimo 6 cortes, onde foram representados o cordão umbilical, as membranas da placenta, a face materna e a face fetal de áreas suspeitas de diferentes pontos da placenta. Os cortes foram enviados ao

Setor de Histotécnica para preparação das lâminas, que foram fixadas em álcool 70% por 24h e então transferidos para o formaldeído tamponado a 10%. Em seguida, foram desidratados em concentrações crescentes de álcoois, diafanizados em xilol e incluídos em parafina, o que permitiu a etapa posterior de cortá-los em fatias finas. Esta etapa foi dividida em três fases: desidratação, diafanização e impregnação em parafina a quente para a confecção de blocos. Realizaram-se cortes histológicos seriados com espessura de 5µm. Os cortes foram colocados em lâminas de vidro. E o restante do bloco arquivado para estudos futuros. Os cortes foram corados pela técnica de hematoxilina-eosina (HE) segundo Junqueira & Junqueira (1983).

#### **4.2.2.2. Exame Microscópico - Anatomopatológico**

As lâminas foram analisadas em microscópio óptico (Olympus CX-31), com objetivas de 10, 40, e 100X sob imersão (pela patologista). De modo geral todas as infecções que atingem o feto envolvem a placenta e estruturas anexas. Durante este procedimento foi verificado a presença de alterações microscópicas relacionadas às infecções do grupo TORCHS como corionamnionites que é uma infecção placentária que se iniciam nas membranas fetais através da entrada de microorganismos no saco amniótico, o âmnio fica parcialmente destruído pelo exsudato purulento, que aparece como uma camada basófila na superfície. E vilosite as vilosidades apresentam-se aumentadas de volume e com infiltrado crônico inespecífico (linfoplasmohistiocitário), podendo ter também neutrófilos. (Driscoll 1969).

#### **4.2.3. Reação em Cadeia da Polimerase – PCR**

**Extração do *T. gondii* do DNA de tecido placentário** foi realizada segundo a técnica descrita por Gomes et al.1998 modificado; utilizando o tampão de extração com o Tris HCL 2M, EDTA 0,5M, SDS (Dodecil Sulfato de Sódio) 20% (Gomes et al. 1998).

**Reação de Amplificação – PCR** Foram realizadas em um volume final de 25µL contendo 10mM TRIS HCl (pH 9,0), 3,5mM MgCl<sub>2</sub>, 0,2U de Taq DNA Polimerase (Invitrogen), 0,5mM de cada desoxinucleotídeos(dATP/ dTTP/ dGTP/ dCTP, Sigma Chemical Co., USA), 50 pmoles de cada iniciador da reação (Invitrogen) e 2µL de DNA molde, à mistura da reação foram acrescentados 40µL de óleo mineral (Sigma Chemical

Co. USA). As reações foram realizadas no termociclador MasterCycler Personal. O programa de amplificação foi constituído de uma desnaturação inicial a 94°C (5 min), 35 ciclos de desnaturação a 94°C (1 min), anelamento a 62°C (1 min) e extensão a 72°C (1 min) seguida de extensão final a 72°C por 10 minutos. Os pares de primers utilizados foram: Toxo-T1 (5'-ATG GTC CGC CCG GTG TAT GAT ATG CGA T -3'), Toxo-T2 (5'-TCC CTA CGT GGT GCC GCA GTT CCT -3'). Os produtos amplificados pela PCR foram visualizados por eletroforese em géis de poliacrilamida a 6% revelados pela prata segundo Santos et al. 1993. O tecido placentário de paciente com sorologia positiva e inoculação positiva para toxoplasmose foi utilizado como controle positivo.

### **4.3. Análise Estatística**

Para análise estatística foi realizada utilizando-se o programa Sigma Stat. Todas as variáveis foram testadas quanto à distribuição normal e variância homogênea. Quando a distribuição foi considerada normal e com variância homogênea foram utilizados testes paramétricos. Em casos em que a distribuição não foi normal ou que a variância não foi homogênea foram utilizados testes não paramétricos. As proporções e as correlações também foram avaliadas. As diferenças observadas foram consideradas significantes quando  $p < 0,05$ .

## ***5. RESULTADOS***

---



## 5.1. Amostra Coletada

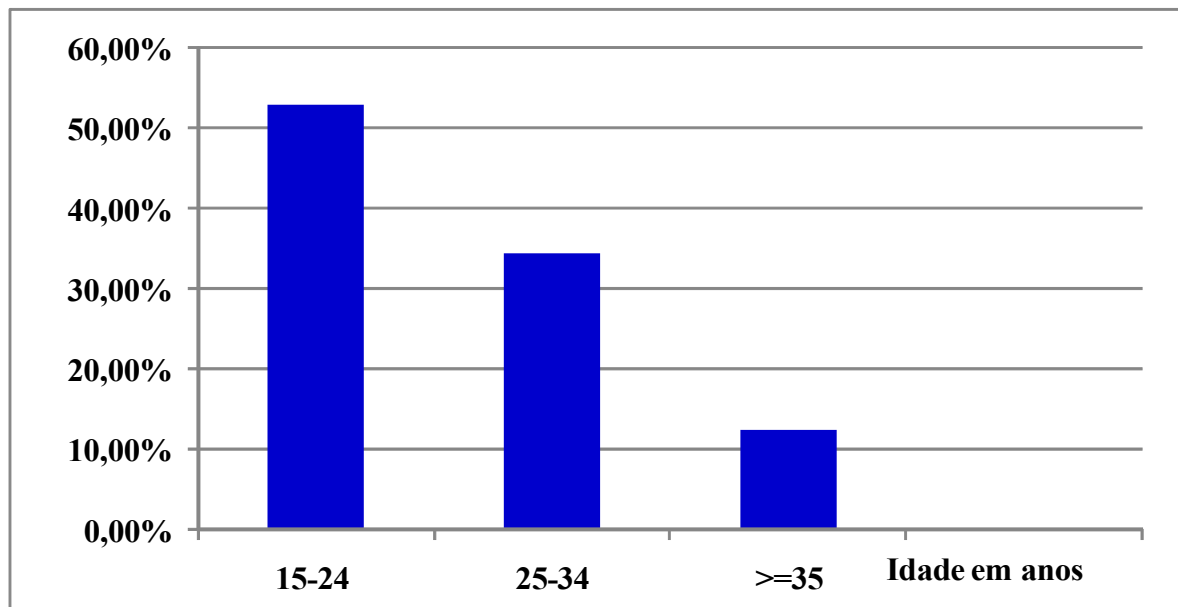
Durante o período dessa pesquisa que correspondeu a maio de 2007 até outubro de 2008, foram acompanhadas pelo serviço de Pré-natal Infecçioso do HC, 104 gestantes. Foram entrevistadas 54 que aceitaram participar do projeto, foi possível coletar amostras de placenta de 32 gestantes que tinham sorologia positiva ou duvidosa para as uma ou mais infecções do grupo das TORCHS (Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes e Sífilis).

## 5.2. Dados Socioeconômicos e Epidemiológicos

As gestantes tinham idade média 24,3 ( $\pm 7,7$ anos), estando a mais nova com 15 anos e a mais velha com 38 anos, (Gráfico 1).

Podemos observar que existe correlação positiva entre a idade das gestantes e o número de gestações ( $p < 0,05$ ), ou seja, quanto maior a idade maior o número de gestações.

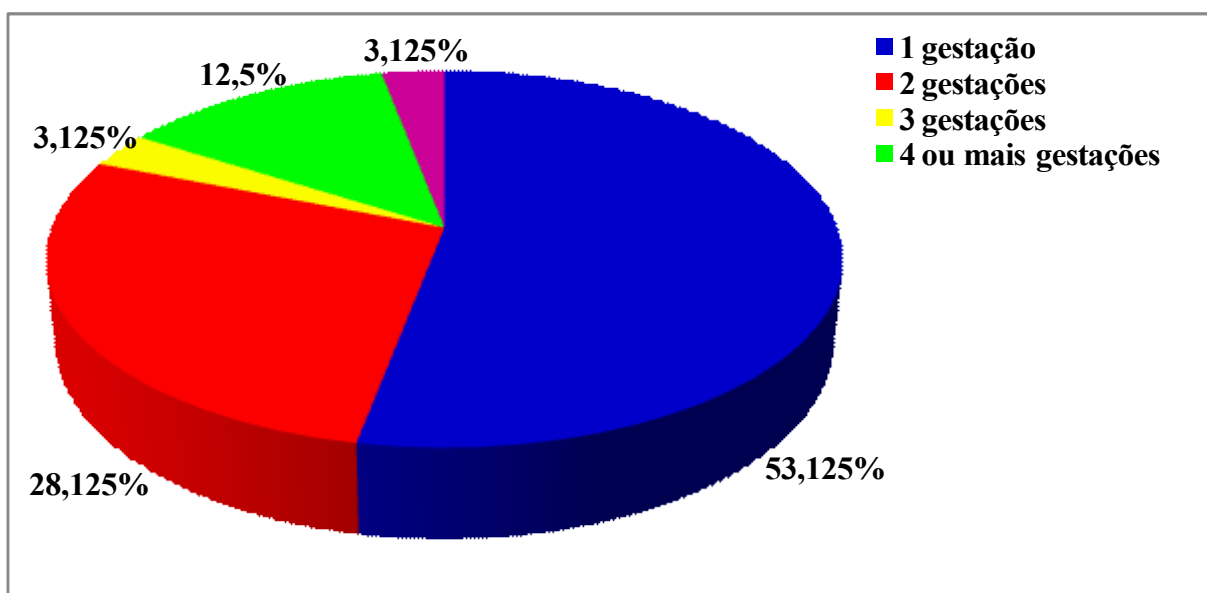
**Gráfico 1:** Distribuição da faixa etária das gestantes com sorologia positiva para infecções do grupo TORCHS, (Goiânia Go, 2009).



A média do número de gestações por gestantes foi de 1,8 ( $\pm 1,3$ gestações). A maioria das gestantes 17 (53,125%), estavam na primeira gestação, 09 (28,125%)

tiveram duas gestações, 01 (3,125%) três gestações, 04 (12,5%) quatro ou mais gestações, sendo que o maior número foi sete e uma gestante (3,125%) não declarou a quantidade de gestações anteriores, como demonstrado na gráfico 2. O número de abortos anteriores a gestação em estudo foram de 08 (25%), sendo que não houve abortos repetidos em nenhuma das gestantes.

**Gráfico 2:** Distribuição das gestantes com sorologia positiva para infecções do grupo TORCHS, segundo os antecedentes de gestação prévia (Goiânia-GO,2009).



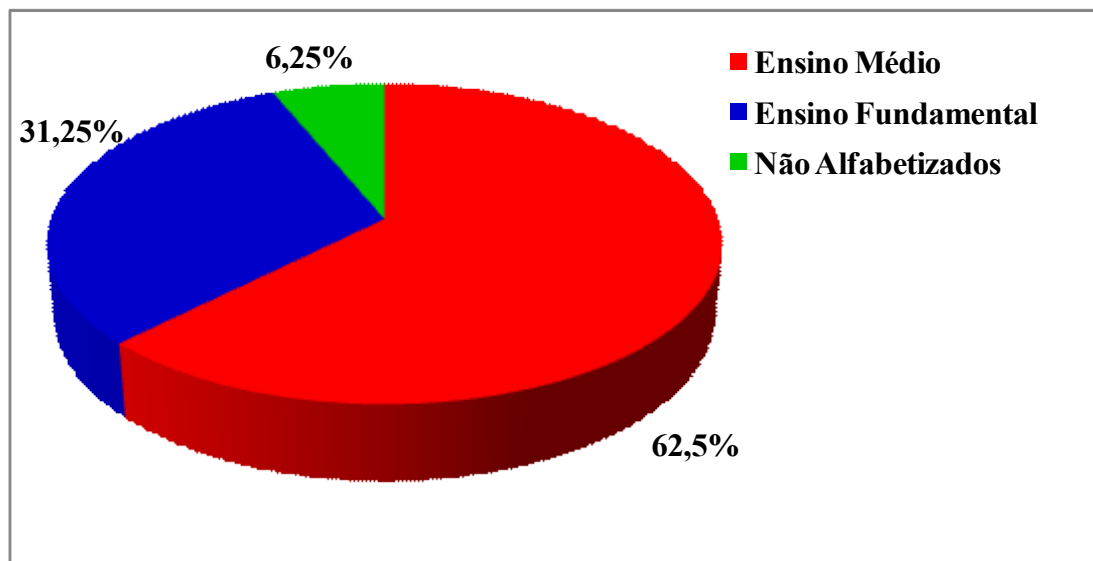
No gráfico 2 observa-se que não eram alfabetizadas apenas 2 (6,25%) das gestantes, 20 (62,5%) faziam ou tinham completado o Ensino Médio, 10 (31,25%) faziam ou tinham completado o Ensino Fundamental.

**Tabela 2:** Nível de escolaridade correlacionando com o número de gestações (Goiânia-GO, 2009).

	1 gestação	2 gestações	3 gestações	4 ≥ gestações	Total da escolaridade
Não Alfabetizadas	01	01	-	-	02
Ensino Médio	10	07	02	01	20
Ensino Fundamental	06	02	01	01	10
Total do nº de gestações	17	10	03	02	

Podemos observar que não houve correlação significativa entre a escolaridade das gestantes e o número de gestações ( $p > 0,05$ ).

**Gráfico 3:** Grau de escolaridade das gestantes com sorologia positiva para infecções do grupo TORCHS (Goiânia – GO, 2009).



Quanto ao trabalho com vínculo empregatício 12,5% (4/32), tinham vínculo de emprego, 12,5 (4/32) trabalho informal e 75% (24/32) declararam desempregadas.

Residiam em Goiânia 23 (72%) e 9 (28%) residiam em outros municípios em torno de Goiânia como Trindade, Senador Canedo e Aparecida de Goiânia.

A média da idade gestacional em semanas foi de 38 ( $\pm 2,6$  semanas), sendo que a gestação mínima foi interrompida na 31ª semana e a máxima na 41ª semana. A média de idade gestacional para toxoplasmose foi de 38 ( $\pm 2,7$  semanas), a rubéola apresentou 41 semanas, citomegalovírus 36 ( $\pm 2,0$  semanas) e a sífilis 38 ( $\pm 0,5$  semanas).

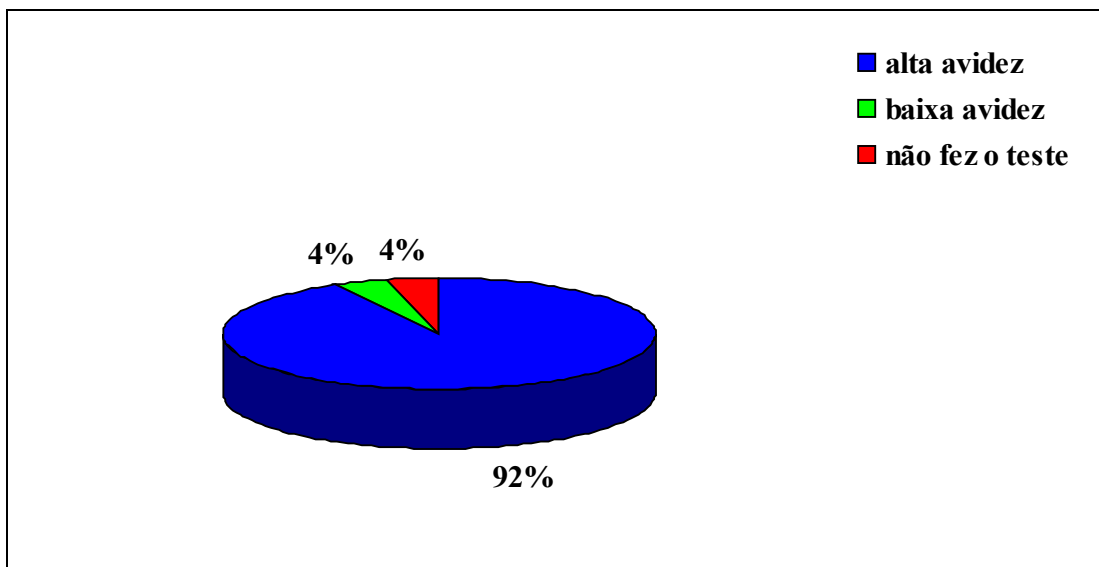
### 5.3. Dados Sorológicos das Pacientes

Entre as gestantes participantes da pesquisa a maioria 79% (25/32) tinha sorologia IgM positiva para toxoplasmose, 03 (9%), para Citomegalovírus, 03 (9%) com sorologia positiva para Sífilis, 1 (3%), com sorologia positiva para Rubéola e nenhuma com sorologia positiva para Herpes (gráfico 4).

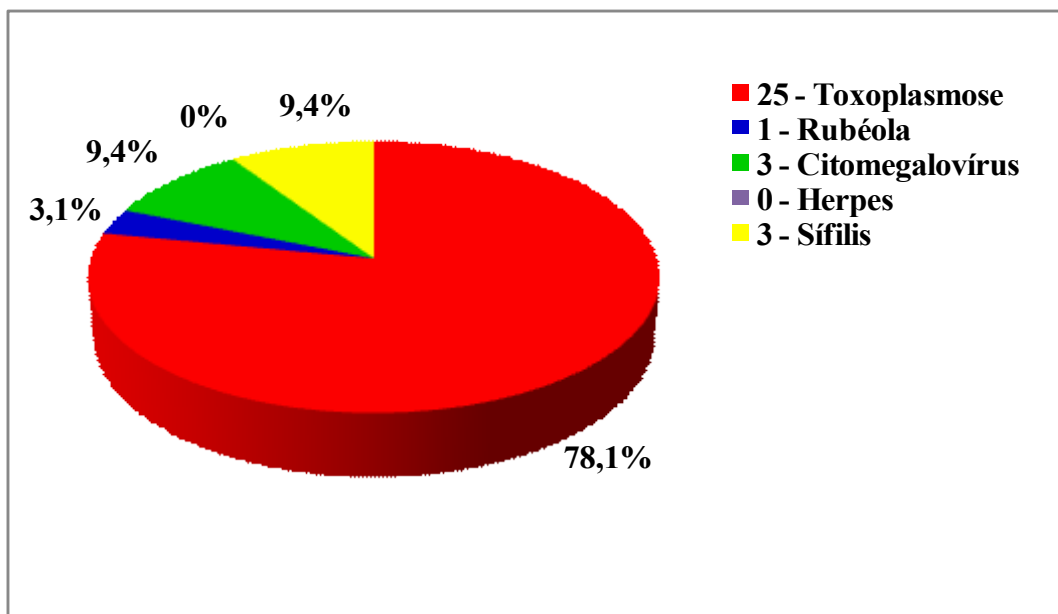
Das 25 pacientes que tiveram sorologia positiva para toxoplasmose, 23 (92%) fizeram o teste de avidéz da IgG, sendo que só uma (4%) apresentou uma baixa avidéz, indicativa de infecção recente, 03 (12%) apresentaram resultados indeterminados (onde

não se pode definir se a infecção foi antiga ou recente) e 21 (84%) apresentaram alta avididade, indicativa de infecção que aconteceu há mais de quatro meses.

**Gráfico 4:** Distribuição das gestantes com PCR positiva para toxoplasmose com o teste da avididade da IGG. (Goiânia – GO, 2009).



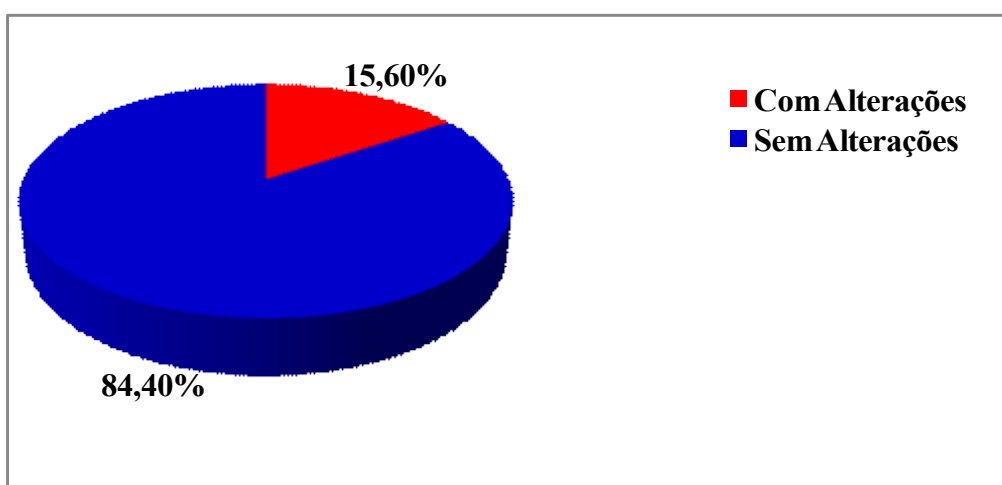
**Gráfico 5:** Distribuição das gestantes com sorologia positiva para infecção do grupo TORCHS quanto a etiologia do processo infeccioso. (Goiânia – GO, 2009).



#### 5.4. Análise Microscópica da Placenta

As 32 amostras placentárias analisadas pelo Setor de Anatomia Patológica foram avaliadas quanto a alterações relacionadas ao quadro infeccioso. O exame foi compatível com processo infeccioso específico em 15,6% (5/32) como demonstra o gráfico 5. Entre 25 placentas de mães com sorologia positiva para toxoplasmose, 4 (80%) apresentavam alterações compatíveis com essa infecção e 1 (20%) tinha sorologia positiva para rubéola. Não foram observadas alterações relacionadas a infecções nas placentas das pacientes com sífilis e citomegalovírus.

**Gráfico 6:** Distribuição das placentas com alterações microscópicas relacionadas com o processo infeccioso (Goiânia – GO, 2009).



As alterações placentárias associadas a infecções por via hematogênica ou ascendente foram a corionite, corioamnionite e vilosite. Sendo que foram observados em 40% (2/5) corionite, 40% (2/5) corioamnionite e 20% (1/5) vilosite.

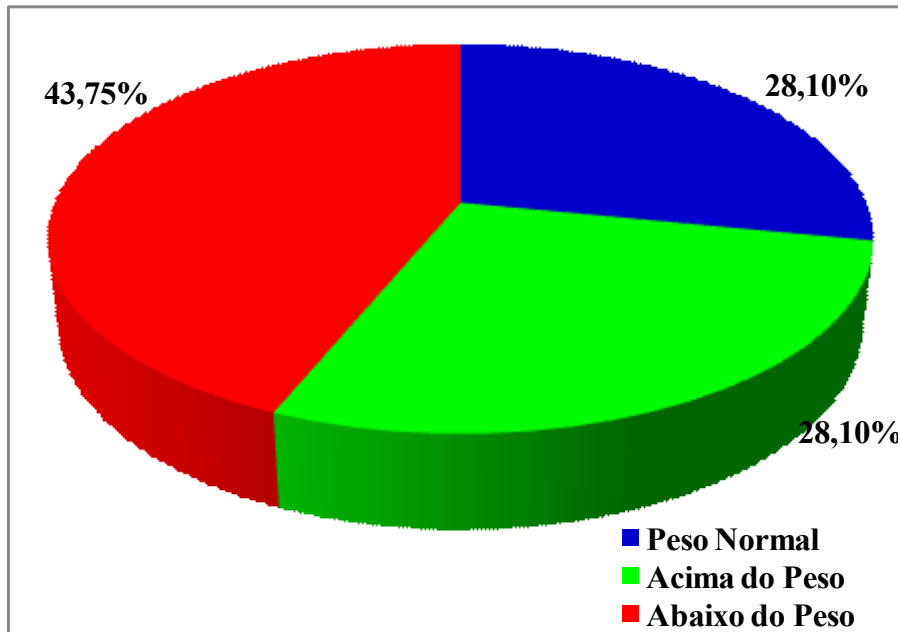
### **5.5. Análise Macroscópica da Placenta**

As alterações macroscópicas placentárias relacionadas com a idade gestacional e o peso da placenta, demonstraram que 28,1% (9/32) das placentas tiveram um peso normal comparando com a idade gestacional, em 43,75% (14/32) tinham volume menor do que o esperado para a idade gestacional, e 28,1% (9/32) apresentavam-se com volume maior como demonstrado no gráfico 6. Entre as 25 mulheres com sorologia positiva para toxoplasmose, 28% (7/25) dessas placentas tinham baixo peso em relação à idade gestacional, 44% (11/25) estavam acima do peso e 28%(7/25) apresentavam peso normal para idade gestacional.bg

**Tabela 3:** Peso placentário normal comparado pela semana de gestação (Boyd & Hamilton 1970 e O’Rahilly 1973).

<b>Semanas de Gestação</b>	<b>Peso placentário</b>
28 e 29	250 gr
30 e 31	385 gr
32 e 33	315 gr
34 e 35	355 gr
36 e 37	390 gr
38 e 39	425 gr
$\geq 40$	470 gr

**Gráfico 7:** Alterações do peso placentário em gramas relacionado à idade gestacional em semanas (Goiânia-GO, 2009).

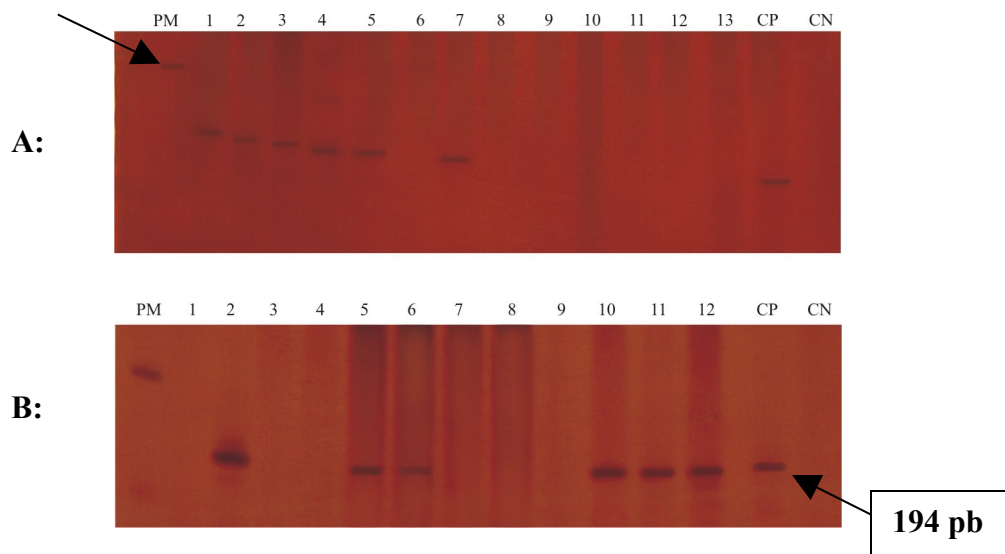


### 5.6 Identificação do *Toxoplasma gondii* por PCR em Placentas

Para análise da PCR, todas as amostras foram feitas em duplicata, sendo que o resultado foi considerado positivo, para qualquer sinal em uma das reações e negativo, quando concordante nas duas reações. Salientamos que foram realizadas PCR somente para amostras de placenta das mulheres que tinham sorologia positiva para toxoplasmose (25/32).

O número de mulheres com partos prematuros foi de 36% (9/32). Dessas 23% (2/9) tinham sorologia positiva para citomegalovírus e 77% (7/9), para toxoplasmose. Correlacionando os partos prematuros com o exame de PCR somente das gestantes com sorologia positiva para toxoplasmose, pudemos observar que 57,14% (4/7) tinham a PCR positiva e a criança nasceu prematura.

No primeiro exame de PCR realizado em 17 placentas, 47% (8/17) apresentaram bandas de amplificação para o *T. gondii*, sendo considerados resultados positivos. No segundo exame de PCR 48% (12/25) das amostras foram positivas. Foi possível detectar a presença do *T. gondii*, em 60% (15/25) das amostras analisadas (Tabela 7).



**Figura 12:** Géis de poliacrilamida a 6% revelados pela prata representativos de amostras amplificadas pela PCR na placenta de mulheres com sorologia positiva para *Toxoplasma gondii*. PM: padrão de peso molécula 100pb; **Gel - A:** 1 a 13, **Gel - B:** 1-12, vários padrões de produtos de amplificação; CP: controle positivo; CN: controle negativo; Seta indica produto amplificado, amostra positiva (CP).



## ***6. DISCUSSÃO***

---

O exame cuidadoso da placenta pode fornecer conhecimentos a respeito do ambiente intra-uterino após o nascimento (Dy et al. 2004), porém a placenta talvez seja o órgão mais negligenciado do corpo (Nyongo 1991). Essa dissertação analisou as alterações anatomopatológicas da placenta em gestantes com sorologia positiva para infecções do grupo TORCHS

As gestantes que participaram desta pesquisa tinham idade média de 26,5 anos, com poucas adolescentes. Essas apresentam um fator de risco adicional, sendo mais vulneráveis a contrair a infecção toxoplásmica.

A maioria das gestantes eram primíparas (53,1%), e nas mulheres que declararam gestações anteriores, a maioria (28,1%) teve duas gestações.

O nível sócio-econômico das gestantes demonstrou que as mulheres têm reduzido nível de educação formal, e metade das empregadas não possuem vínculo empregatício.

Podemos observar que a maioria (72%) reside em Goiânia e município, justificado esse dado pelo sistema de descentralização de atendimento do SUS, onde os pacientes são atendidos em seu próprio município.

No grupo estudado, a infecção mais diagnosticada sorologicamente foi a toxoplasmose (25/32), seguida pelo Citomegalovírus (3/32), Sífilis (3/32) e Rubéola (1/32). Estes dados apontam a importância da toxoplasmose em nosso meio. Esta, uma protozoonose de grande prevalência na população (60-90%), está diretamente relacionada a imunossupressão, tanto fisiológica no caso da gravidez, quando patológica, associada ao outros patógenos como o vírus da imunodeficiência adquirida humana (HIV). Estudo sobre distribuição sócio-geográfica da toxoplasmose em Goiânia feito por Avelino et al. em 1999 mostrou uma prevalência de 65,8% em mulheres em idade fértil. Estes dados corroboram com os da literatura que cita a toxoplasmose como infecção mais encontrada entre as gestantes. Goiânia tem destaque nacional, como o local de maior ocorrência de toxoplasma na gestação (Avelino MM et al. 2008). Jacquier et al., em 1995 relatou que a maior incidência de toxoplasmose ocorre em países subdesenvolvidos proporcionadas pelas inadequadas condições de vida de grande parte

da população, onde a falta de saneamento ambiental favorece a contaminação da água para consumo, o convívio com animais reservatórios, o baixo nível de educação formal geralmente associados a uma inadequada higiene, possibilitam maior chance de ingestão de alimentos potencialmente contaminados, que favorecem a exposição das gestantes que são mais vulneráveis à infecção. Além do mais, a Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou que a prevalência do CMV varia com o grau de desenvolvimento do país, sendo maior nos países de baixo nível sócio-econômico.

A presença de alterações histopatológicas compatíveis com infecção específica no exame placentário foi verificada somente em 15,6% dos casos. Esses achados específicos relacionadas a infecções incluíram, com mais frequência, a corioamnionite aguda, a amnionite e a vilosite. Dentre as placentas alteradas a maioria (4/5) tinha sorologia IgM positiva para toxoplasmose e 1/5 tinha sorologia IgM positiva para rubéola.

A corioamnionite pode decorrer da penetração de microorganismos provenientes do canal vaginal (infecção ascendente), sendo esta a causa mais comum no ser humano (Driscoll 1970). A vilosite crônica é um importante achado patológico na placenta, em sua maioria de etiologia desconhecida. Sua incidência, segundo dados da literatura, varia de 6% a 26% (Knox & Fox 1984). Vilosite pode ser encontrada em casos de infecções específicas, como citomegalovírus, toxoplasmose, rubéola, sendo que estes casos de etiologia infecciosa específica perfazem uma incidência que varia de três a 8,7% entre todos os casos de vilosite (Altshuler et al. 1975).

Os autores Nordenvall & Sandstedt (1990), estudando vilosite crônica idiopática, não encontraram nenhuma variação significativa quanto episódios de infecção aguda durante a gravidez.

O exame anatomopatológico da placenta, através da microscopia óptica e coloração rotineira hematoxilina-eosina permite o diagnóstico de infecção placentária. No entanto, há necessidade de se acoplar o exame sorológico e parasitológico, em virtude da reação placentária monomórfica nas várias infecções e pela dificuldade de se detectar o microorganismo (Garcia, 1986).

A análise macroscópica das placentas demonstrou que em relação ao peso 43,7% eram pequenas para idade gestacional contrariando a literatura, pois Garcia (1986) afirma que nas infecções hematogênicas o aspecto macroscópico apresenta um aumento do peso e volume da placenta. Segundo Gichangi et al. (1993), os fatores geralmente associados a um peso excessivo da placenta estão associados ao edema viloso, diabetes materno, anemia materna severa, anemia fetal, hidropsia fetal, em infecções congênitas como a sífilis, trombo interviloso, grande coágulo sanguíneo interviloso (Naeye et al. 1983).

O exame de PCR foi realizado nas placentas das 25 gestantes que tiveram sorologia positiva para toxoplasmose e dessas 15 (60%) apresentaram resultados positivos. O que demonstra que o *T. gondii* foi identificado em placentas sem alterações histopatológicas compatíveis com contaminação placentária, se mostrando um exame mais sensível do que o Anatomopatológico.

A identificação do parasita em PCR na placenta apresentou uma sensibilidade maior do que no líquido amniótico e no sangue fetal. Já a histopatologia foi um exame que não apresentou acréscimos ao difícil diagnóstico da toxoplasmose congênita. A identificação do *T. gondii* por PCR em placentas mostrou-se um importante método para o diagnóstico da toxoplasmose congênita, apesar de sua presença não ser conclusiva de infecção fetal, mas apenas indicativa da mesma.



## ***7. CONCLUSÃO***

---

- A infecção mais freqüente nestas gestantes foi a toxoplasmose, protozoonose de grande prevalência em gestantes em Goiânia.
- O exame anatomopatológico do tecido placentário apresentou baixa sensibilidade, no diagnóstico das infecções do grupo TORCHS.
- As alterações placentárias encontradas no exame anatomopatológico foram vilosite crônica e intervilosite, que são consideradas como resposta fetal a um estímulo antigênico externo como no caso da infecção hematogênica.
- O exame histopatológico placentário não se mostrou um bom método para ser utilizado no diagnóstico da infecção fetal por toxoplasmose porque apenas 16% das placentas das mulheres com sorologia positiva para toxoplasmose apresentaram exame placentário compatível com comprometimento placentário.
- O exame de PCR em placentas para detectar o DNA do *T. gondii* demonstrou ser um exame mais sensível do que o Anatomopatológico e complementou o diagnóstico de transmissão vertical.
- O encontro do agente etiológico na placenta, não implica na contaminação do feto. No entanto, é mais um dado para auxiliar no difícil diagnóstico da transmissão congênita.
- A detecção do *T. gondii* por PCR se mostrou um bom método para se acrescentar ao difícil diagnóstico da infecção congênita, com identificação do protozoário em 60% dos casos das mulheres com sorologia positiva. Esse dado permite inferir que a transmissão vertical da toxoplasmose em Goiânia deve ser elevada (60%).
- A associação de técnicas parasitológicas como anatomopatológica e PCR no tecido placentário sugerem a possibilidade de transmissão vertical da toxoplasmose.





## ***8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

---

## Segundo normas do Periódico Científico Memórias do Instituto Oswaldo Cruz

Adler SP 1991. Cytomegalovirus and day care: risk factors for maternal infection. *Pediatr Infect Dis J.* 10: 590-594.

Amato NV, Marchi CR 2002. Toxoplasmose. In Cimerman B, Cimerman S eds, *Parasitologia Humana e seus Fundamentos Gerais*, Atheneu, São Paulo. p. 160-177.

Altshuler G, Russel P, Ermocilla R 1975. The placental pathology of small for gestational age infants. *Am J Obstet Gynecol* 121: 351-359.

Avelino MM, Parada JCB, Castro 1999. Distribuição sócio-geográfica da toxoplasmose. *Rev Brasil Ginecol Obstet* 1: 72-76.

Avelino MM 2000. A gestação como fator de risco para a primo-infecção pelo *Toxoplasma gondii* [Tese Doutorado em Medicina ].Brasília: Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade de Brasília; 271 pp.

Avelino MM, Amaral WN 2008a. Toxoplasmose e Gravidez. In MM Avelino, WN Amaral, eds, *Transmissão Vertical, Infecções Congênitas, Contato Comunicações*, Goiânia. p. 57-112.

Avelino MM, Amaral WN 2008b. Doenças Sexualmente Transmissíveis e Gravidez. In MM Avelino, WN Amaral eds, *Transmissão Vertical, Infecções Congênitas, Contato Comunicações*, Goiânia. p. 293-323.

Avelino M, Ferreira RG 2008. Citomegalovírus e Gravidez. In MM Avelino, WN Amaral, eds *Transmissão Vertical, Infecções Congênitas, Contato Comunicações*, Goiânia. p. 115-42.

Azeze B, Fantahun M, Kidan KG, Haile T 1995. Seroprevalence of syphilis amongst pregnant women attending antenatal clinics in a rural hospital in north west Ethiopia. *Genitourin Med.* 71: 347-350.

Beischer NA, Holzmann M, Kitchen WH 1968. Relation of various forms of anemia to placental weight. *Am J Obstet Gynecol* 101: 801-809.

Boyer KM., Remington JS, MacLeod RL. Toxoplasmosis. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. In: Feigin and Cherry. 4.ed. Philadelphia: WB Saunders Company 1998; 2473-2490.

Brown HL, Abernathy MP 1998. Citomegalovirus infection. *Semin Perinatal*, 22: 260-266

Camargo ME 1995. Diagnóstico Sorológico e métodos de detecção dos agentes etiológicos das infecções congênitas hematogênicas. In Bittencourt AL ed, *Infecções Congênitas Transplacentárias*, Revinter, Rio de Janeiro. p. 125-150.

Camargo ME 2001. Toxoplasmose. In Ferreira AW, Ávila SLM eds, *Diagnóstico laboratorial das principais doenças infecciosas e auto-ímmunes*, Guanabara Koogan, São Paulo. p. 278-287.

Daiminger A, Bäder U, Eggers M, Lazzarotto T, Enders G 1999. Evaluation of two novel enzyme immunoassays using recombinant antigens to detect cytomegalovirus Specific. Immunoglobulin M in Sera From Pregnant Women. *J. Clin. Virol* 13: 161-171.

Desmonsts G, Daffos F, Forestier F 1985. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Lancet* 1: 500-504.

Driscoll SG 1969. Histopathology of gestational rubella. *Am. J. Dis. Child.* 118: 49-55.

Drose JA, Dennis MA, Thickman D 1991. Infection in utero: US finding in 19 cases. *Radiology* 178: 22, 369-374.

Dubey JP, Frenkel JK 1976. Feline toxoplasmosis from acutely infected mice and the development of toxoplasma cysts. *J Protozool* 23: 537-554.

Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA 1998. Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. *Clin Microbiol Rev* 11: 267-299.

Dy CL, Chari RS, Russell LJ 2004. Updating reference values for placental weights in Northern Alberta. *Am J Obstet Gynecol* 190: 1458-1460.

Figueiro-Filho EA, Lopes AHA, Senefonte A 2005. Toxoplasmose aguda: estudo da frequência, 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* 27: 442-449.

Forbes BA 1989. Acquisition of cytomegalovirus infection: Na Update. *Ver.Clin. Microbiol* 2: 204-126.

Foulon W 1992. Congenital toxoplasmosis: is screening desirable. *Scand J of infect Dis* 84: 11-17.

Foulon W, Naessens A, Derde MP 1994. Evaluation of the possibilities for preventing congenital toxoplasmosis. *Am J Perinatol* 11:57-62.

Foulon B, Villena I, Stray-Pedersen B, Decoster A, Lappalainen M, Pinon JM, Jenum PA, Hednan k, Naessens A 1999. A multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol*. 180(2):410-415.

Frenkel JR, Dubey JO, Miller NL 1970. *Toxoplasma gondii* in cats: fecal stages identified as coccidian oocysts. *Science* 167:893-896.

Gallas SE, Levy ML 1998. Viral and fungal skin infections. In *Feigin, MD, James Cherry, MD eds, Textbook of pediatric infectious diseases*. W B Saunders Company, Pennsylvania 70: 856-892.

Garcia AGP 1979. Congenital toxoplasmosis in two successive sibs. *Arch Dis Child* 43: 705-709.

Garcia AGP 1986. In: *Fisiologia Placentária*. In: Garcia A, Azoubel R, eds. *A placenta humana: morfologia e patologia fetal e perinatal*, Atheneu, Rio de Janeiro p. 15-20.

Giacomo K 1986. In: *Fisiologia Placentária*. Garcia A, Azoubel R, eds. *A placenta humana: morfologia e patologia fetal e perinatal*, Atheneu, Rio de Janeiro p. 15-20.

Gichangi PB, Nyong'o AO, Temmerman M 1993. Pregnancy outcome and placental weight, their relationship to HIV-1 infection. *East African Medical Journal* 70: 85-89.

Gomes ML, Macedo AM, Vago AR, Galvão LMC, Chiari E 1998. *Trypanosoma cruzi*: Optimization of polymerase chain reaction for detection in human blood. *Exp Parasitol* 88: 28-33.

Grossman JH 1982. Herpes simplex virus (HSV) infections. *Cl Obst Gynec* 25: 555-559.

Gutman LT 1998. Sexually transmitted diseases. In: Feigin, MD, James Cherry, MD eds, *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, W.B. Saunders Company, Philadelphia. p. 548-561.

Hall SM 1992. Congenital Toxoplasmosis [Review]. *BMJ* 305: 291-297.

Harter CA, Benirschke K 1976. Fetal syphilis in the first trimester. *Am J Obst Gynec* 124: 1721-1724.

Hornstein L, Levy U, Fogel A 1988. Clinical rubella with virus transmission to the fetus in a pregnant woman considered to be immune. *N Engl J Méd* 21: 1415-1416.

How JHY, Bowditch DP 1994. Syphilis in pregnancy: experience from a rural aboriginal community. *Aus NZ Obstet Gynaecol* 34: 383-389.

Huggins D, Farias SMSM, Melo ETC, Diniz RJB, Coelho-Junior ER, Espirito Santo MER 1987. Incidência de sífilis em gestantes. *Arq. Bras. Med* 61: 171-174.

Hutchinson WN, Dunachie JF, Siim JC, Work K 1970. Coccidian like nature of *Toxoplasma gondii*. *Brit Med J* 1: 142-146.

Ingall D, Norins L 1976. Syphilis. In: Remington JS, Klein JO eds, *Infectious Disease of the fetus and newborn infant*, W.B. Saunders Company, Philadelphia. p. 414-463.

Ishak R, Leão JE, Cardoso DDP, Fernandes OFL 1981. Prevalência de anticorpos para rubéola em um segmento da população feminina, gestante ou não, em Goiânia. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 23: 139-42.

Israelki DM, Remington JS 1988. Encefalite toxoplasmica em pacientes com AIDS. *Clin Doenças Infec Parasit Amer Norte* 2: 353-355.

Jankú J 1923. Pathogenesis and pathologic anatomy of coloboma of the macula lutes in na eye of normal dimensions and a microphthalmic eye, with parasites in the retina. *Casop Lek Cesk* 62: 1021-1138.

Joynson DH, Payne RA, Rawal BK 1990. Potencial role of IgG avidity for diagnosing toxoplasmosis. *J Clin Pathol* 43: 1032-1033.

Junqueira LC, Junqueira LMMS 1983. *Técnicas básicas de citologia e histologia*. Livraria Editora Santos, São Paulo, 123 pp.

Kawazoe U 2002. *Toxoplasma gondii*. In Neves DP ed, *Parasitologia Humana*, Atheneu, São Paulo. p. 147-56.

Kloosterman GJ 1970. On intrauterine growth. The significance of prenatal care. *Int J Gynecol Obstet* 8: 895-899.

Knox WF, Fox H 1984. Villitis of unknown aetiology, its incidence and significance in placental from a British population. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 5: 395-399.

Kulay LJ 2000. Placenta Humana. In B Neme ed, *Obstetrícia Básica*, Sarvier, São Paulo. p. 13-33.

Krueger H, Arias-Stella J 1970. The placenta and the newborn infant at high altitude. *Am J Obstet Gynecol* 106: 586-591.

Lana AMA 2000. Patologia Placentária, Fetal e da Gravidez. In Filho GB, ed, *Patologia*, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. p. 644-659.

Leone PA, Trottier S, Miller JM 2002. Valacyclovir for episodic treatment of genital herpes ashorts 3-day treatment course compared with 5-day treatment. *Clin Infect Dis* 34: 958-962.

Lepage F, Schramm B 1958. Aspects histologiques du placenta et das membranes dans la maladie des inclusions cytomegaliques. *Gynecol Obstet (Paris)* 57: 273-279.

Lima JV, Avelino MM, Amaral WN 2008. Rubéola e Gravidez. In Avelino MM, Amaral WN eds, *Transmissão Vertical*, Contato Comunicação, Goiânia. p. 271-292.

Luse SA;Smith MG 1970. Citomegalia fetal e congênita. In Thalhammer O ed, *Patologia Prenatal*, Salvat, Barcelona Espana, p. 96.-99

Magid MS, Kaplan C, Sammaritano LR, Peterson M, Druzin ML, Lockshin MD 1998. Placental pathology in systemic lupus erythematosus: a retrospective study. *Am J Obstet Gyneco* 179: 226-234.

Manual de Assistência e Vigilância Epidemiológica, 1998. pag.-33.

Manual de Instruções de Uso do Sistema AXSYM Toxo IgG e IgM, produzido por Abbott Laboratories, Estados Unidos, 2000.

Manual de Instruções de Uso do Teste V.D.R.L.(Veneral Diseases Research Laboratory), produzido por Wiener Laboratorio, Argentina, 2000.

Martins RE, Farhat CK, Carvalho LHFR, Succi RCM 1993. Rubéola. In Farhat CK, Carvalho ES, Carvalho LHFR, Succi RCM eds, *Infectologia pediátrica*, Atheneu, São Paulo. p. 346-352.

Mateus M, Sala MA 1979. O exame de placenta. *Femina* 7: 436-438.

Matteo MS, Sala MM 1986. In: Fisiologia Placentária. Garcia A, Azoubel R, eds. A placenta humana: morfologia e patologia fetal e perinatal, Atheneu, Rio de Janeiro p. 15-20.

Méier JL, Straus SE 1992. Comparative Biology of Latent Varicella-Zoster Virus and Herpes Simplex Virus Infections. *J Infect Dis* 166: S13-S23.

Meyer HM 1966. Attenuated rubella vírus. Production of na experimental live vaccine and clinical Trial. *N Engl Med J* 275: 575-580.

Minder WH 1953. Die Aetiologie der Cytomegalia Infantum. *Schweiz Med. Wschr.* 83: 1180-1186.

Ministério da Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Vigilância epidemiológica de doenças e agravos específicos: sífilis congênita. In: Guia de vigilância epidemiológica. Brasília, 1998.

Monteleone PPR, Monteleone PAA 2000. Viroses. In B Neme eds, *Obstetricia Básica*, Sarvier, São Paulo. p. 504-520.

Naeye RL, Maisels J, [Lorenz RP](#), [Botti JJ](#) 1983. The clinical significance of placental villous edema. *Pediatrics* 71: 588-594.

Naeye RL 1987. Functionally important disorders of the placenta, umbilical cord, and fetal membranes. *Hum Pathol* 18: 680-691.

Nicolle C, Manceaux L 1909. Sur un protozoaire nouveau du *gondii* (*Toxoplasma* n.g.). *Arch Inst Parteur Tunis* 2: 97-103.

Nordenvall M, Sandstedt B 1990. Placental villitis and intrauterine growth retardation in a Swedish population. *APMIS* 98: 19-24.

Nyongo AD 1991. Placental weights: do they have clinical significance? *East African Medical Journal* 68: 239-240

Overall JJC 1998. Viral infections of the fetus and neonato. In Feigin, MD, James Cherry, MD eds, *Textboocck of pediatric infectious diseases*. W B Saunders Company, Pennsylvania. p. 2406-2411.

Preblud SR, Serdula MK, Frank JrJA, Brandling-Bennett AD, Hinman AR 1980. Rubella vaccination in the United States: a ten-year review. *Epidemiol. Rev.*, **2**: 171-94.

Preblud SR, Alford CA 1990. Rubella. In Remington JS, Klein JO eds, *Infections Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, W.B. Saunders Company, Philadelphia. p.196-240.

Remington JS, Desmonts G 1973. Congenital toxoplasmosis: variability in the IgM-fluorescent antibody response and some pitfalls in diagnosis. *J Pediatr* 83: 27-30.



Remington JS, McLeod R, Desmonts G 1995. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO eds, *Infections Diseases of the Fetus and the Newborn Infant*, W.B. Saunders Company, Philadelphia. p. 140-267.

Remington JS, McLeod R, Thuleiz P, Desmont G 2006. Toxoplasmosis. In: *Infections diseases of the fetus and newborn infant*. 6ª ed, Elsevier Sajdero, USA, chap 31, 947-1091.

Rezende J 2000. Doenças Infecciosas e Parasitárias, Aspectos Clínicos. In Rezende J ed, *Obstetrícia*, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. p.561-7.

Reiche EMV, Morimoto HK, Farias GN, Isatsugu KR, Geller L, Gomes ACLF, Inoue HY, Rodrigues G 2000. 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* 33: 519-527.

Rey L 1991. *Toxoplasma gondii* e Toxoplasmose. Parasitologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A. 274-85.

Raynor DB 1993. Cytomegalovírus infection in pregnancy. *Semin Perinatal*. 17:394-402.

Rudigoz CF, Audra PH, Aymard M 1988. Virus et grossesse. Table ronde. *Rev Fr Gynec Obst*. 83: 65-69.

Sala MA 1977. Anatomia microscópica dos vasos umbilicais humanos. *J Brás ginec* 2: 45-49.

Santos FR, Pena SDJ, Epplen JT 1993. Genetic and population study of a Y-linked tetranucleotide repeat DNA polymorphism with a simple non-isotopic technique. *Hum Genet* 90: 655-656.

Smiley S, Huang ES 1990. Cytomegalovírus As A Sexually Transmitted Infection. In: Holmes K, Mardh PA, Sparling PF eds, *Sexually Transmitted Disease* 2: 415- 423.

Spalding SM, Amendoeira MRR, Ribeiro LC, Silveira C, Garcia AP, Camillo-Coura L 2003. Estudo prospectivo de gestantes e seus bebês com risco de transmissão de toxoplasmose congênita em município do Rio Grande do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* 36: 483-491.

Splendore A 1908. Um nuovo protozoa parassita del conigli: incontrato nelle lesion. Anatomiche duna malattia Che ricorda in molti punti el Kalazr dellúomo. *Rev Soc Sci* 3: 109-116.

Stagno S, Turker MK, Ebrol C 1985. Imunoglobulim M antibiotics detected by enzyme-linked immuivisorbent assay and radio immunoassay in the diagnosis of cytomegalovirus infections in pregnant women and newborn infants. *J Clin Microbiol* 21: 930-935.

Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP 1990. Epidemiology of Down syndrome in 118.265 consecutive births. *Am J Med Genet* 7: 79-83.

Veronesi R, Zuccas WA, Altério DL 1969. Resultado do primeiro inquérito sorológico de rubéola em 100 crianças de uma creche de São Paulo. *Bol. epidemial.*, **1**: 89-93.

Viggiano MGC 2001. Infecções Uterinas. In R Benzecry eds, *Tratado de Obstetrícia*, Revinter, Rio de Janeiro. p. 813-31.

Viggiano MGC & Ximenes YR 1986. B- Placentites nas parasitoses. In: Garcia A, Azoubel R, eds. *A placenta humana: morfologia e patologia fetal e perinatal*, Atheneu, Rio de Janeiro p. 165-174.

Wald A, Huang ML, Carrel D, Selke S, Corey L 2003. Polymerase chain reaction for detection of Herpes simplex vírus (HSV) DNA on mucosal services: comparison with HSV isolation in all culture. *J Infect Dis* 188: 1345-1355.

Werblin TP, Kim YT, Quagliata F, Siskind GW 1973. Studies on the control of antibody synthesis. Changes in heterogeneity of antibody affinity during the course of the immune response. *Immunology*. 24:477-492.

Whitley RJ 1988. Neonatal herpes simples vírus infections. *Clin Perinatol* 15: 903-916.

Protocolos de diagnóstico e terapêutica em infectologia perinatal – Setor de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria (SPP) disponível em: <<<http://www.lusoneontologia.net/usr/files/jublicatins>>> //acessado em 18/02/09.



## **9. Anexos**

---

# Anexo 1 - Roteiro para preparação de Dissertação de Mestrado e Tese de Doutorado no PPGMT.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL  
Rua Delenda Rezende Melo, S/N- Setor Universitário - 74605-050 - Goiânia-GO  
Fone (062)521.1837 - 209.61.02 - FAX (062)521.1839 - E-mail: [ppgmt@iptsp.ufg.br](mailto:ppgmt@iptsp.ufg.br)

## ROTEIRO PARA PREPARAÇÃO DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO E TESE DE DOUTORADO

### COMENTÁRIOS GERAIS:

O Colegiado do Curso recomenda que todas as teses e dissertações sejam apresentadas segundo as especificações a seguir:

1. As teses ou dissertações, qualquer que seja a modalidade escolhida: clássica ou baseada em manuscritos, devem ser redigidas em português. Para a modalidade baseada em manuscrito(s) estes devem ser incluídos no idioma em que foram publicados/ submetidos a publicação e as demais partes da tese devem ser redigidas em português.
2. Teses à nível de Doutorado devem conter contribuições originais e/ou importantes para área de conhecimento.
3. A dissertação para obtenção do grau de mestre deve mostrar a familiaridade com trabalhos prévios na área e habilidade para desenvolver, organizar e discutir os resultados da investigação. Não há exigência de originalidade na investigação/ resultados apresentados.
4. Qualquer que seja a modalidade escolhida, esta deverá ser apresentada com: capa, contracapa no verso da qual deverá ser inserida a ficha catalográfica (segundo modelo da Biblioteca Central da UFG), página de aprovação (para o exemplar final), agradecimentos, dedicatória, lista de abreviaturas.

### COMPONENTES DA TESE DE MESTRADO OU DOUTORADO

#### 1. OPÇÃO CLÁSSICA

A tese deve incluir na seguinte ordem:

- a) Sumário do conteúdo;
- b) Resumo em português e em inglês;
- c) Introdução/ revisão da literatura nos moldes tradicionais;
- d) Objetivos do estudo;
- e) Material e métodos: descrição da população e métodos utilizados;
- f) Resultados: descrição dos principais resultados e apresentação de tabelas/ gráfica/ fotografias, etc;
- g) Discussão dos resultados nos moldes tradicionais.
- h) Conclusões/ recomendações finais;
- i) Referências bibliográficas de acordo com as normas adotadas pelo periódico: Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.
- j) Anexos opcionais: Aprovação do Comitê de Ética, fichas/questionários utilizados.

#### 2. OPÇÃO BASEADA EM MANUSCRITO

Como alternativa para formato de tese clássica ou tradicional a tese pode consistir em apresentação de um ou mais artigos nos quais o candidato é autor ou co-autor. Os artigos devem ter um eixo comum caracterizando-os como componentes de uma única linha de investigação.

1. Os candidatos tem a opção de incluir como parte integrante da tese o texto de um ou mais manuscritos submetidos, ou a serem submetidos para publicação ou artigos já publicados.
2. A tese deve ser mais do que uma coletânea de manuscrito(s). Todos os componentes da tese devem ser integrados com uma progressão lógica de um capítulo para o próximo. Para assegurar que a tese tenha continuidade de conteúdo, textos de conexão que possibilitem vínculos entre os diferentes artigos são recomendados.


A estrutura da tese com inserção de manuscrito(s) deve conter na seguinte ordem:

- a) Sumário do conteúdo;

- b) Resumo geral da tese/ dissertação em português e em inglês;
- c) Introdução/ revisão da literatura, nos moldes tradicionais.
- d) Manuscrito(s) tais como publicados/redigidos/submetidos com texto de ligação;
- e) Conclusões/ recomendações finais;
- k) Referências bibliográficas citadas na introdução e textos de conexão de acordo com as normas adotadas pelo periódico Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. [www.fiocruz.br](http://www.fiocruz.br)
- l) Anexos opcionais: Aprovação do Comitê de Ética, fichas/questionários utilizados.

**Adendo:** Nos casos de inserção de artigos já publicados, recomenda-se que só sejam incluídos na tese artigos sob co-autoria de pós graduandos quando estes tenham tido participação substancial nos trabalhos. Nestes casos, sugerimos uma declaração explícita de todos os co-autores e colaboradores do(s) trabalho(s) apresentado(s) especificando qual tipo de participação. Esta declaração poderia ser incluída em uma parte inicial da tese denominada: **Contribuição dos autores**. Consideramos que seja interesse dos candidatos e orientadores especificar claramente as responsabilidades de todos os autores e co-autores nos artigos apresentados. Quando houver a inclusão de manuscritos a serem submetidos, relacionar apenas o nome do pós graduando na autoria.

Modificações substanciais no conteúdo da tese devem ser autorizados previamente pela comissão de pós graduação.

MODELO CAPA	MODELO CONTRACAPA
<b>MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO</b> <b>UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS</b> <b>INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E</b> <b>SAÚDE PÚBLICA</b>	<b>UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS</b> <b>INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E</b> <b>SAÚDE PÚBLICA</b> <b>PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM</b> <b>MEDICINA TROPICAL</b>
<b>Nome do Pós-Graduando</b>	<b>Nome do Pós-Graduando</b>
<b>(Título da Tese ou Dissertação)</b>	<b>(Título da Tese ou Dissertação)</b>
	
<u><b>Orientador:</b></u> Nome	<u><b>Orientador:</b></u> Nome
<b>Dissertação/Tese de (Mestrado ou Doutorado)</b>	<b>Tese ou dissertação submetida ao PPGMT/UFG</b> <b>como requisito parcial para obtenção do Grau de</b> ..... <b>na área de concentração de ....</b>
<b>Goiânia-GO, ano</b>	Este trabalho foi realizado com o auxílio financeiro do..... processo....  <b>Goiânia-GO, ano</b>

## Anexo 2 - Normas adotadas pelo Periódico Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.



ISSN 0074-0276 versão  
impressa  
ISSN 1678-8060 versão on-  
line

### INSTRUÇÕES AOS AUTORES

- [Objetivos e política editorial](#)
  - [Formato e estilo](#)
- [Checklist para os manuscritos](#)

### Objetivos e política editorial

As **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz** são uma revista multidisciplinar que publica pesquisas originais relativas aos campos da medicina tropical (incluindo patologia, epidemiologia de campo e estudos clínicos), parasitologia médica e veterinária (protozoologia, helmintologia, entomologia e malacologia) e microbiologia médica (virologia, bacteriologia e micologia). A revista aceita, especialmente, pesquisas básicas e aplicadas em bioquímica, imunologia, biologia molecular e celular, fisiologia, farmacologia e genética relacionada a essas áreas. Comunicações breves são também consideradas. Artigos de revisão só quando solicitados. Ocasionalmente, trabalhos apresentados em simpósios ou congressos são aparecem como suplementos.

Os artigos apresentados devem ser escritos preferencialmente em inglês. Quando neste idioma, devem ser checados por alguém que tenha o inglês como primeira língua e que, preferencialmente, seja um cientista da área.

A submissão de um manuscrito às **Memórias** requer que este não tenha sido publicado anteriormente (exceto na forma de resumo) e que não esteja sendo considerado para publicação por outra revista. A veracidade das informações e das citações bibliográficas é de responsabilidade exclusiva dos autores.

Os manuscritos serão analisados por pelo menos dois pareceristas; a aprovação dos trabalhos será baseada no conteúdo científico e na apresentação.

Todo o material deve ser enviado para a Produção Editorial, **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Av. Brasil 4365, Pavilhão Mourisco, sala 308, 21045-900 Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

**Os manuscritos que não estiverem de acordo com estas instruções serão imediatamente devolvidos.**

Ao encaminhar um manuscrito para a revista, os autores devem estar cientes de que, se aprovado para publicação, o copyright do artigo, incluindo os direitos de reprodução em todas as mídias e formatos, deverá ser concedido exclusivamente para as **Memórias**. A revista não recusará as solicitações legítimas dos autores para reproduzir seus trabalhos.



Favor providenciar e checar cada item abaixo antes de submeter seu manuscrito para as **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**:

- Carta de submissão do trabalho, assinada por todos os autores, especificando o autor de contato, bem como endereço, telefone, fax e e-mail.
- O manuscrito (incluindo tabelas e referências) deve ser preparado em um software para edição de textos, em espaço duplo, fonte 12, impresso em papel padrão e paginado. As margens devem ser de pelo menos 3 cm.
- A seqüência do artigo deve ser: **título resumido** (com até 40 caracteres - letras e espaços), **título** (com até 250 caracteres), **autores** (sem títulos ou graduação), **afiliação institucional** (endereço completo somente do autor correspondente), **resumo**, **palavras-chave**, **notas de rodapé** indicando a fonte de financiamento ou mudanças de endereço, **introdução**, **material e métodos**, **resultados**, **discussão**, **agradecimentos** (os mínimos necessários), **referências**, **tabelas** (fora do texto e com título), e **figuras** (com legendas em folha separada).
- Só as referências citadas no texto devem aparecer nas lista e devem seguir o estilo do Index Medicus. Se a referência for de artigo ainda não publicado, mas já aceito, deverá ser apresentada carta da revista que publicará o manuscrito ou de outros autores autorizando a referida citação.
- Para maiores informações sobre o formato e o estilo da revista, favor consultar um número recente da Revista ou entrar em contato com a Editoria Científica pelo telefone (+55-21-2598.4335), fax (+55-21-2561.1442 / 2280-5048), ou e-mail ([memorias@fiocruz.br](mailto:memorias@fiocruz.br) / [memorias@ioc.fiocruz.br](mailto:memorias@ioc.fiocruz.br)).

### **Formato e estilo**

O manuscrito deve ser organizado de acordo com a seguinte ordem: título corrente, título, nomes dos autores, afiliações institucionais, resumo, palavras-chave, introdução, materiais e métodos, resultados, discussão, agradecimentos e referências. Patrocínios devem ser mencionados em nota de rodapé na primeira página.

**Resumo:** Com até 200 palavras (100 palavras no caso de comunicações breves), o resumo deve apresentar os objetivos do estudo ou pesquisa, seus procedimentos básicos (seleção dos temas de estudo ou animais de laboratório; métodos analíticos ou de observação), as principais descobertas ou resultados (oferecendo dados específicos e seu significado estatístico, se possível), e as principais conclusões. Deve enfatizar novos e importantes aspectos do estudo ou observações.

**Palavras-chave:** Devem ser fornecidos de 3 a 6 termos, de acordo com a lista Medical Subject Headings (Mesh) do *Index Medicus*.

**Introdução:** Deve determinar o propósito do estudo, oferecer um breve resumo (e não uma revisão de literatura) dos trabalhos anteriores relevantes, e especificar quais novos avanços foram alcançados através da pesquisa. A introdução não deve incluir dados ou conclusões do trabalho em referência.

**Materiais e métodos:** Deve oferecer, de forma breve e clara, informações suficientes para permitir que o estudo seja repetido por outros pesquisadores. Técnicas padronizadas bastam ser referenciadas.

**Ética:** Ao descrever experimentos relacionados a temas humanos, indicar se os procedimentos seguidos estiveram de acordo com os padrões éticos do comitê responsável por experimentos humanos (institucional ou regional) e de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, revisada em 1983. Não citar os nomes ou iniciais dos pacientes ou registros de hospitais, especialmente nos materiais ilustrativos. Ao relatar experimentos em animais, indicar se diretrizes de conselhos de pesquisa institucionais ou nacionais, ou qualquer lei nacional relativa aos cuidados e ao uso de animais de laboratório foram seguidas.

**Resultados:** Devem oferecer uma descrição concisa das novas informações descobertas, com o mínimo julgamento pessoal. Não repetir no texto todos os dados contidos em tabelas e ilustrações.

**Discussão:** Deve limitar-se ao significado de novas informações e relacionar as novas descobertas ao conhecimento existente. Somente as citações indispensáveis devem ser incluídas.

**Agradecimentos:** Devem ser breves e concisos e se restringir ao absolutamente necessário.

**Referências:** Devem ser precisas. Somente as citações que aparecem no texto devem ser referenciadas. Trabalhos não publicados, a não ser os já aceitos para publicação, não devem ser citados. Trabalhos aceitos para publicação devem ser citados como "in press"; nesse caso, uma carta de aceitação da revista deverá ser fornecida. Dados não publicados devem ser citados somente no texto como "unpublished observations"; nesse caso, uma carta com a permissão do autor deve ser fornecida. As referências ao final do manuscrito devem ser organizadas em ordem alfabética de acordo com o sobrenome do primeiro autor.

Os títulos de revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no *Index Medicus*. Consultar a List of Journals Indexed no *Index Medicus* publicada no número de janeiro do *Index Medicus* ou no website <http://www.nlm.nih.gov/serials/lii.html>.

- No texto, usar o sobrenome dos autores e a data:

Lutz (1910) ou (Lutz 1910).

Com dois autores, a forma é

(Lutz & Neiva 1912) ou Lutz and Neiva (1912).

Quando há mais que dois autores, somente o primeiro é mencionado:

Lutz et al. (1910) ou (Lutz et al. 1910).

- No final do trabalho, usar os seguintes estilos:

## Artigo de revista

Chagas C, Villela E 1922. Forma cardíaca da tripanosomiase americana. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 14: 15-61.

## Livro ou Tese

Morel CM 1983. *Genes and Antigens of Parasites*. A Laboratory Manual, 2nd ed., Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, xxii + 580 pp.

## Capítulo de livro

Cruz OG 1911. The prophylaxis of malaria in central and southern Brasil. In R Ross, *The Prevention of Malaria*, John Murray, London. p. 390-398.

**Ilustrações:** As ilustrações devem ser limitadas ao mínimo necessário para exemplificar estruturas ou condições particulares, para sintetizar dados ou para registrar resultados quantitativos. Detalhes de resultados apresentados nessa forma não devem ser repetidos no texto. Figuras e tabelas devem ser compreensíveis sem a necessidade de referência ao texto.

- **Figuras** devem ser apresentadas em uma folha de mesmo tamanho que as do manuscrito. As fotografias devem ser bem nítidas, com alto contraste, ampliadas em preto e branco em papel brilhante. As fotografias e os desenhos devem ser marcados no verso com o nome do autor, o número da figura e uma seta indicando a parte de cima da ilustração. Se apresentadas lâminas, as figuras devem ser numeradas consecutivamente em algarismos arábicos. As escalas devem ser indicadas por uma linha ou barra na figura, e referenciadas, se necessário, na legenda (por exemplo, bar = 1 mm etc.). Lâminas e gráficos devem ajustar-se tanto em uma coluna (7 cm) ou na largura completa (14.5 cm) da página, e devem ser menores que a página para permitir a inclusão da legenda. As legendas devem ser encaminhadas em uma folha separada. As letras e números nas figuras devem ter tamanho legível após a redução ou a impressão. Ilustrações coloridas somente podem ser aceitas se os autores assumirem os custos. Por outro lado, uma fotografia colorida ilustra a capa de cada fascículo de **Memórias**, e os autores são convidados a submeter para consideração da revista ilustrações com legendas de seus manuscritos que poderão vir a ilustrar a capa sem custos para os autores.

- **Tabelas** devem complementar, e não duplicar, o texto. Elas devem ser numeradas em algarismos romanos. Um título breve e descritivo deve constar no alto de cada tabela, com quaisquer explicações ou notas de rodapé (identificadas com letras a, b, c etc.) colocadas abaixo.

**Comunicações breves** devem ser breves e diretas. Seu objetivo é comunicar com rapidez resultados ou técnicas particulares. As comunicações não devem ocupar mais do que quatro páginas impressas, incluindo figuras e/ou tabelas. Não devem conter referências em excesso. As referências devem ser citadas no final do texto, usando o mesmo formato para artigos originais. Um resumo breve e três palavras-chave devem ser apresentados.

**Formato alternativo:** Os manuscritos podem ser submetidos seguindo os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" produzidos pelo International Committee of Medical Journal Editors, também conhecidos como Vancouver Style. Nesse caso, os autores devem seguir as diretrizes da quinta edição (*Annals of Internal Medicine* 1997; 126: 36-47, ou no website <http://www.acponline.org/journals/resource/unifreq/htm>), sendo responsáveis por modificar o manuscrito onde diferir das instruções aqui apresentadas, se o manuscrito for aceito para publicação. Os autores também deverão seguir os Uniform Requirements para quaisquer outras diretrizes omitidas nestas instruções.

**Uma vez que um trabalho seja aceito para publicação, os autores devem enviar:**

um disquete contendo o texto completo da versão final aprovada do manuscrito (incluindo tabelas e gráficos), processado em um editor de texto como Word ou Word Perfect para Windows (formato Macintosh deverá ser convertido);

- uma declaração assinada por todos os autores afirmando que:

- (i) todos os dados contidos no trabalho são precisos;
- (ii) todos os autores participaram do trabalho de forma substancial e estão preparados para assumir responsabilidade pública pelo seu conteúdo;
- (iii) o manuscrito ora apresentado a essa revista não está sendo publicado no todo ou em parte por outra revista, assim como não está sendo encaminhado para outra publicação. Autores de diferentes países ou instituições podem assinar em diferentes folhas que contenham a mesma declaração;

- uma declaração de copyright fornecida pela produção editorial da revista, assinada pelo autor responsável pela correspondência.

**Taxas:** A revista não cobra taxas para publicação.

**Provas:** Serão enviadas provas tipográficas aos autores para a correção de erros de impressão. As provas devem retornar para a Produção Editorial na data estipulada. Outras mudanças no manuscrito original não serão aceitas nesta fase.

**Separatas:** Os autores receberão 30 separatas gratuitamente. Junto, um formulário de pedidos e uma lista de preços serão enviados aos autores, permitindo que novas separatas sejam solicitadas.

### Anexo 3 - Questionário de Pesquisa

Paciente: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_

Fone: \_\_\_\_\_ Celular: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Escolaridade: \_\_\_\_\_ Ocupação \_\_\_\_\_

TORCHS: Toxoplasmose Rubéola Citomegalovírus Herpes Sífilis

Número de gestações anteriores a essa: \_\_\_\_\_

Número de abortos anteriores \_\_\_\_\_

Usou medicamento para TORCHS durante a gestação: Sim Não

Nome do medicamento: \_\_\_\_\_

Fez o uso correto do medicamento: \_\_\_\_\_

Como acha que adquiriu a doença responder: como acha que adquiriu a doença

\_\_\_\_\_

Hospital em que foi realizado o parto: \_\_\_\_\_

Nome do RN: \_\_\_\_\_

Data do Parto: \_\_\_\_\_

Tipo de Parto: Normal Cesário

Duração da gestação: \_\_\_\_\_ semanas \_\_\_\_\_ dias.

Peso do bebê ao nascer: \_\_\_\_\_

Sintomatologia ao nascer: \_\_\_\_\_

#### **Anexo 4 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Você está sendo convidada para participar, como voluntária em uma pesquisa.

Meu nome é Ana Flávia Eugênio Lourenço, sou farmacêutica-bioquímica responsável sob orientação da Prof<sup>a</sup> Ana Maria de Castro, de desenvolver esta pesquisa, nossa área de atuação é a saúde. Após ler com atenção este documento, ser esclarecida sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que esta em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com, os pesquisadores responsáveis. Ana Flávia Eugênio Lourenço, nos telefones: 3269-8376, 3521-1840 ou 81228642. Em caso de dúvidas sobre os seus direitos como participantes nesta pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás UFG, nos telefones 62 32698338 ou 32698426.

#### **INFORMAÇÕES IMPORTANTES SOBRE A PESQUISA**

O título da pesquisa é “Avaliação anátomo-patológica de placenta em mulheres grávidas em risco para TORCHS”. Este trabalho será desenvolvido pela Mestranda Ana Flávia Eugênio Lourenço, farmacêutica-bioquímica, os materiais a serem colhidos serão de duas maneiras e em ocasiões diferentes.

Amostra de sangue venoso será coletado da gestante para exames de rotina do pré-natal, e processado no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas HC-UFG.

Amostra da placenta será coletada durante o parto pelo médico obstetra da maternidade do Hospital das Clínicas HC-UFG, e encaminhada ao laboratório de Anatomia Patológica.

Esta pesquisa tem o objetivo de avaliar os resultados obtidos do sangue de

mulheres grávidas utilizando técnicas sorológicas para toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes e sífilis, que compõe a síndrome de TORCHS, que ocorre durante a gestação causando problemas principalmente para o bebê. Para tal serão coletados somente 10 ml de sangue venoso sem anticoagulante, durante o processamento do sangue coletado, o soro será separado para técnicas imunológicas. Será realizada apenas uma coleta de sangue, quando a voluntária for encaminhada ao Laboratório de Análises Clínicas, para confirmação depois de triadas pelo setor de maternidade e obstetrícia do Hospital das Clínicas HC-UFG. Também será coletada amostra da placenta no momento do parto que será conservada em formol a 10% e enviada ao setor de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas HC-UFG e posteriormente será submetida ao exame anatomo-patológica verificando alterações macroscópicas e microscópicas relacionada à síndrome de TORCHS pela médica patologista voluntária na pesquisa Dr<sup>a</sup> Maria Helena Tavares Vilela. Os resultados sorológicos serão comparados com os exames anátomo-patológicos das placentas.

Nós garantimos sigilo absoluto nos resultados das amostras, não havendo em nenhum momento divulgação dos nomes dos pacientes com o resultado obtidos das amostras.

Os prováveis riscos na coleta do material sanguíneo serão a não compressão do local da picada pela participante com posterior formação de edema (inchaço) pelo extravasamento de sangue ou ainda lipotímia (queda de pressão), fatos conseqüente da coleta sanguínea. Não existe risco na retirada da placenta, que ocorre durante todos os partos independente dessa pesquisa ou não, e o seu destino é o descarte ou exame anátomo-patológico.

A opção de participação é totalmente voluntária, caso não queira, não sofrerá nenhuma restrição aos exames imunológicos ou anatomo-patológicos solicitados. Não haverá nenhum tipo de pagamento ou gratificação financeira pela sua participação.

Sua participação será importante, pois poderá contribuir para o conhecimento da influência da imunossupressão (queda na imunidade) em grávidas com Síndrome de TORCHS, assim como possibilitar ao clínico melhor avaliação e futuro tratamento em relação à síndrome de TORCHS.

## CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu \_\_\_\_\_ RG \_\_\_\_\_

CPF \_\_\_\_\_, abaixo assinado, concordo em participar do estudo “Avaliação Anátomo-Patológico de Placentas em Mulheres Grávidas com Risco para TORCHS, como sujeito. Fui devidamente informado e esclarecido pela Farmacêutica-Bioquímica Ana Flávia Eugênio Lourenço sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/assistência/tratamento. Foi-me garantido também o sigilo e privacidade de meus resultados e dados pessoais.

Local e data \_\_\_\_\_

---

Nome e assinatura do sujeito ou responsável

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar.

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores)

Nome: \_\_\_\_\_ RG \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ RG \_\_\_\_\_



Observações complementares:

Os responsáveis por este projeto se compromete a não divulgação e/ou identificação de dados pessoais dos indivíduos participantes.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)