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

ALINE ALMEIDA BARBARESCO

ANÁLISE DOS RESULTADOS SOROLÓGICO, ANATOMOPATOLÓGICO E PARASITOLÓGICO DE MATERIAL ABORTIVO PARA INFECÇÕES COM RISCO DE TRANSMISSÃO VERTICAL COM ÊNFASE NA TOXOPLASMOSE

Orientadora:

Profª. Drª. Ana Maria de Castro

Dissertação de Mestrado

Goiânia–Goiás, 2009

Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
GPT/BC/UFG

Barbaresco, Aline Almeida.
B229a Análise dos resultados sorológico, anatomopatológico e parasitológico de material abortivo para infecções com risco de transmissão vertical com ênfase na toxoplasmose [manuscrito] / Aline Almeida Barbaresco. - 2009.
xv, 99 f. : il., figs, tabs.

Orientadora: Profª. Drª. Ana Maria de Castro.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, 2009.
Bibliografia.
Inclui lista de figuras, abreviaturas e tabelas.
Anexos e Apêndice

1. Toxoplasmose na gravidez – Aborto. 2. Aborto – Análise dos resultados sorológicos. 3. Toxoplasmose - Transmissão vertical. I. Título.

CDU: 616.99:618.39

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

ALINE ALMEIDA BARBARESCO

ANÁLISE DOS RESULTADOS SOROLÓGICO, ANATOMOPATOLÓGICO E PARASITOLÓGICO DE MATERIAL ABORTIVO PARA INFECÇÕES COM RISCO DE TRANSMISSÃO VERTICAL COM ÊNFASE NA TOXOPLASMOSE

Orientadora:

Profª. Drª. Ana Maria de Castro

Dissertação submetida ao Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical no Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Medicina Tropical e Saúde Pública, na área de concentração de Parasitologia.

Goiânia–Goiás, 2009

Termo de Ciência e de Autorização para Disponibilizar as Teses e Dissertações Eletrônicas (TEDE) na Biblioteca Digital da UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás–UFG a disponibilizar gratuitamente através da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações – BDTD/UFG, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: **[x] Dissertação** **[ ] Tese**

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Autor(a):	Aline Almeida Barbaresco				
CPF:		E-mail:	alinebiome@gmail.com		
Seu e-mail pode ser disponibilizado na página? [x] Sim [ ] Não					
Vínculo Empregatício do autor	Não				
Agência de fomento:	-			Sigla:	-
País:	Brasil	UF: GO		CNPJ:	-
Título:	Análise dos resultados sorológico, anatomopatológico e parasitológico de material abortivo para infecções com risco de transmissão vertical com ênfase na toxoplasmose				
Palavras-chave:	Toxoplasmose, Transmissão vertical, Aborto				
Título em outra língua:	Analysis of the results of serological, pathological and parasitological material for abortive infections with a risk of vertical transmission with emphasis on toxoplasmosis				
Palavras-chave em outra língua:	Toxoplasmosis, Vertical transmission, abortion				
A					
Área de concentração:	Parasitologia				
Data defesa: (dd/mm/aaaa)	05/11/2009				
Programa de Pós-Graduação:	Medicina Tropical				
Orientador(a):	Ana Maria de Castro				
CPF:		E-mail:	amaria.ana@gmail.com		
Co-orientador(a):	-				
CPF:	-	E-mail:	-		

3. Informações de acesso ao documento:

Liberação para disponibilização?[1] [x] total [ ] parcial

Em caso de disponibilização parcial, assinale as permissões:

[ ] Capítulos. Especifique: _____

[ ] Outras restrições: _____

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF ou DOC da tese ou dissertação. O Sistema da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações garante aos autores, que os arquivos contendo eletronicamente as teses e ou dissertações, antes de sua disponibilização, receberão procedimentos de segurança, criptografia (para não permitir cópia e extração de conteúdo, permitindo apenas impressão fraca) usando o padrão do Acrobat.

_____ Data: ____ / ____ / _____

Assinatura do(a) autor(a)

[1] Em caso de restrição, esta poderá ser mantida por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Todo resumo e metadados ficarão sempre disponibilizados.

Dedico

Em especial a minha querida vovó Enedina Rocha de Almeida pelo grande amor;

A minha mãe Edna Maria Rocha de Almeida pelo incentivo e força;

Ao meu pai Gilmar Barbaresco por apoiar as minhas decisões;

Meus irmãos Gilmar Barbaresco Filho e Patrícia Almeida Barbaresco, pelo entusiasmo;

Ao meu companheiro Walmirton Bezerra D'Alessandro pelo amor e paciência.

AGRADECIMENTOS

*Agradeço a **Deus**, pela minha saúde, sem ela não poderia iniciar e nem terminar esta caminhada tão importante na minha vida e também a cada oportunidade recebida;*

*A **Universidade Federal de Goiás**, ao **Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical no Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás** pela oportunidade de cursar a pós-graduação e ao **CNPq** pelo apoio financeiro através da bolsa de estudos;*

*À minha eterna gratidão a minha orientadora **Profª Drª Ana Maria de Castro**, por ter me aceitado em seu laboratório e pela sua extraordinária orientação, meu muito obrigada;*

*A toda minha família: **tias**, **tios**, **primas**, **primos** pelo reconhecimento;*

*A toda família do Walmirton, em especial a sua mãe **Celina Barbosa Bezerra D' Alessandro** pela compreensão;*

*Ao médico **Drº Waldemar Naves do Amaral** por ser muito prestativo na pesquisa e pelo auxílio na solicitação dos exames sorológicos;*

*A biomédica **Drª Isolina Maria Xavier Rodrigues**, pela grande compreensão e trabalho na execução e liberação dos exames sorológicos,*

*A patologista **Drª Maria Helena T. Villela** pela sua colaboração;*

*A todas as **pacientes** que participaram da pesquisa, pois sem elas não iria ter resultados;*

*A todas as minhas amigas do Laboratório de Biologia, Fisiologia e Imunologia de Protozoários de interesse humano: **Flávia Nascente**, **Juliana Boaventura**, **Tatiane da Costa**, **Mirian de Sylvio**, **Liliane Rêgo**, **Liliane Siriano**, **Ana Flávia Eugênio**, pelo companheirismo e amizade;*

*As minhas grandes amigas **Aparecida de Fátima Almeida** e **Ana Cláudia de Oliveira** pelos anos de amizade e força;*

*A todas as minhas amigas de outros laboratórios: **Carolina Aguiar**, **Carolina Fraga**, **Camilla Batista**, **Veraluce Paolini**, **Vânia Moura**, **Aline Freitas**, pela convivência;*

Aos professores do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás ***Joanna Darc A. C. Herzog***, ***José Clecildo Barreto Bezerra***, ***Marina Clare Vinaud***, ***Alverne Passos Barbosa***, ***Wolf Christian Luz***, ***Carlos Lopes***, ***Flávia Aparecida de Oliveira***, ***André Kipnis*** *que colaboraram no meu aprendizado;*

Ao professor ***Ruy de Souza Lino Junior*** *por me ajudar na interpretação dos laudos anatomopatológicos e pelas execuções fotográficas das lâminas dos restos ovulares na microscopia óptica;*

Aos funcionários (técnicos, biomédica, secretários, porteiros, faxineiras) do IPTSP/UFG em especial a ***Nair Martins***, *a* ***Dona Iraci Cardoso***, *a* ***Sueli Meira da Silva Dias***, *o* ***José Clementino Oliveira Neto*** *"Zezinho", a* ***Kariny Soares***, *a* ***Aparecida Alves*** *"Cida", o* ***Fernando Koslowski***, *a* ***Giselle Pecin***, *o* ***José Almir dos Santos***, *a* ***Divina Rezende*** *pela atenção e competência;*

À equipe de enfermagem da Maternidade Nossa Senhora de Lourdes (MNSL), em especial a chefe de enfermagem ***Laiene Mota*** *e as técnicas de enfermagem do centro cirúrgico* ***Alcione Rodrigues***, ***Tereza de Souza*** *"Terezinha",* ***Neiva Oliveira***, ***Amelia Leonor*** *e a* ***Olga Melo****;*

A funcionária ***Carmen Silva*** *da MNSL e* ***Nilca Maria de Lima*** *do Laboratório Silvio Pinheiro pela grande contribuição para liberação dos resultados anatomopatológicos da MNSL;*

À equipe de enfermagem do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás; especialmente a ***Lilian Ramos***, ***Shirlei Ribeiro*** *e* ***Rubenes Lima****;*

Aos funcionários do Laboratório de Análise Clínica – HC/UFG ***Maisa de Deus Teles***, ***Maria Rita Ribeiro Campos***, ***Dayane Ataide Santos***, ***Valdeci Figueredo*** *pela execução dos exames sorológicos e anatomopatológicos;*

Os professores que participaram da banca de qualificação ***Adelair Helena dos Santos***, ***Mariza Martins Avelino*** *e* ***Ruy de Souza Lino Junior****, pelas valiosas correções e sugestões.*

Sumário

Lista de Abreviaturas **viii**

Lista de Figuras **xi**

Lista de Tabelas **xiii**

Resumo **xiv**

Abstract **xv**

1-Introdução **1**

2- Revisão da Literatura **3**

2.1- Aborto 4
2.1.1- Conceitos Gerais 4
2.1.2- Etiologia 4
2.1.3- Classificação 5
2.1.4- Diagnóstico 7
2.2- Vias de penetração dos agentes infecciosos 10
2.2.1- Via transplacentária (descendente) 10
2.2.2- Via transamniótica (ascendente) 10
2.3- Agentes infecciosos causadores do aborto 11
2.3.1 – Infecções por protozoários 12
A) *Toxoplasma gondii* 12
B) *Trypanosoma cruzi* 22
2.3.2 – Infecção por bactéria 26
A) *Treponema pallidum* 26
2.3.3 – Infecções por vírus 28
A) *Rubella virus* 28
B) *Citomegalovirus*-CMV 30

3- Justificativa **33**

4- Objetivos **35**

4.1. Objetivo Geral 36
4.2. Objetivos Específicos 36

5- Material e Métodos **37**

5.1- População Estudada 38
5.2- Considerações Éticas 38
5.3- Local de coleta, transporte das amostras e procedimento da coleta 38
5.4- Animais 39

5.4.1- Análise experimental - Inoculação em camundongos 39
5.5- Exames sorológicos 40
5.6- Exame anatomopatológico de restos ovulares 40
5.7- Reação de polimerase em cadeia – PCR 41
5.7.1- Processamento das amostras e extração de DNA 41
5.7.2- Reação de amplificação do DNA de *Toxoplasma gondii* 41
5.8- Análises estatísticas 42
5.9- Delineamento experimental 43

6- Resultados 44

7- Discussão 60

8- Conclusões 67

9- Considerações Finais 69

10- Referências Bibliográficas 71

11- Anexos 87

Anexo 1 - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal do Hospital das Clínicas 88
Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 89
Anexo 3 – Roteiro para preparação de Dissertação de Mestrado e Tese de Doutorado no PPGMT 91
Anexo 4 – Normas adotadas pelo Periódico: Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 93

12- Apêndice 98

Apêndice 1 – Questionário 99

Lista de Abreviaturas

ABO	Sistema ABO
AD	Aglutinação Direta
AI	Aglutinação Indireta
AI	Ausência de Inflamação
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AMIU	Aspiração Manual Intra-Uterina
CID	Classificação Internacional de Doenças
cm	centímetros
CMV	Citomegalovírus
dATP	2' deoxiadenosina 5' trifosfato
dCTP	2' deoxicitosina 5' trifosfato
dGTP	2' deoxiguanosina 5' trifosfato
DIU	Dispositivo Intra-uterino
DNA	Ácido desoxirribonucleico
dTTP	2' deoxitimidina 5' trifosfato
EDTA	Ácido Etilenodiaminotetracético
ELISA	*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*
EUA	Estados Unidos da América
FC	Fixação de Complemento
FDA	*Food and Drug Administration*
g	gramas
HAI	Hemaglutinação Indireta
HC	Hospital das Clínicas
HCl	Ácido clorídrico
HC-UFG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás
HE	Hematoxilina-eosina
HIV	*Human Immunodeficiency Virus*
IC	Intervalo de Confiança
IFI	Imunofluorescência Indireta
IgA	Imunoglobulina de classe A
IgE	Imunoglobulina de classe E

IgG	Imunoglobulina de classe G
IgM	Imunoglobulina de classe M
IH	Inibição da hemaglutinação
IPTSP	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LSP	Laboratório Sílvio Pinheiro
MEIA	*Microparticle Enzyme Immunoassay*
$MgCl_2$	Cloreto de Magnésio
MS	Ministério da Saúde
min	minutos
ml	Militros
mM	Milimolar
MNSL	Maternidade Nossa Senhora de Lourdes
ºC	Grau *Celsius*
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	*Odds Ratio*
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
pH	Potencial de Hidrogênio
pmoles	picomoles
RIA	Radioimunoensaio
RN	Recém-nascido
Rh	Fator *Rhesus*
RNA	Ácido ribonucléico
rpm	rotação por minuto
SAAF	Anticorpo-antifosfolípide
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SMF	Sistema monocítico fagocitário
SNC	Sistema Nervoso Central
SRC	Síndrome da Rubéola Congênita
STORCH	Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus e Herpes Simples
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TE	Tampão de Extração
Tris-HCL	Hidroximetil - Ácido clorídrico

TV	Transmissão Vertical
UFG	Universidade Federal de Goiás
VDRL	*Veneral Diseases Research Laboratory*
VO	Via Oral
χ^2	qui-quadrado
μm	micrômetros

Lista de Figuras

Figura 1: Figura representativa do material abortivo (restos ovulares), aspectos (A): macroscópico e (B): microscópico. 9

Figura 2: As vias de infecção transplacentária descendente (rosa), e transamniótica ascendente (preto). Em azul, entradas para outros processos vizinhos (Fonte: Rezende 2002). 11

Figura 3: Formas evolutivas de *Toxoplasma gondii*. A: Taquizoítas presentes no lavado intraperitoneal de camundongos, corado por Giemsa; B: Cisto com bradizoítas encontrados em tecido nervoso, corado por Hematoxilina Eosina (HE); C: Oocistos, após esporulação no meio ambiente, contendo dois esporocistos e quatro esporozoítos cada (Fontes: <www.ufrgs.br/.../protozoa/toxoplasma.htm>, <http://www.4ourpets.com>). 13

Figura 4: Ciclo Biológico de *Toxoplasma gondii* (Fonte: <www.sgi.co.wu/html/006/00613.html>). 14

Figura 5: Recomendações para prevenção primária em gestantes suscetíveis, segundo Centro de Controle de Doenças e Prevenção, de Atlanta (EUA). 21

Figura 6: Distribuição das faixas etárias das 105 mulheres que sofreram abortamento espontâneo e que foram atendidas em duas maternidades da rede Pública de Saúde em Goiânia-GO, Brasil 2009. 45

Figura 7: Distribuição do local de moradia das 105 mulheres que sofreram abortamento espontâneo e que foram atendidas em duas maternidades da rede Pública de Saúde em Goiânia-GO, Brasil 2009. 46

Figura 8: Distribuição do percentual da idade gestacional das 105 mulheres que sofreram abortamento espontâneo e que foram atendidas em duas maternidades da rede Pública de Saúde em Goiânia-GO, Brasil 2009. 48

Figura 9: Distribuição do percentual de número de aborto entre as 105 mulheres que sofreram abortamento espontâneo e que foram atendidas em duas maternidades da rede Pública de Saúde em Goiânia-GO, Brasil 2009. 49

Figura 10: Fotomicrografia do corte histopatológico de restos ovulares de mulheres com abortamento. A e B: ausência de inflamação representada por células do trofoblastos (seta). C e D: presença de inflamação indicada por decídua com infiltrado inflamatório neutrofílico, hemorragia e hiperemia. Fotos apresentadas em barra = 10µm e 100 µm, lâminas coradas com hematoxilina – HE. 54

Figura 11: Gel de poliacrilamida a 6% revelados pela prata representativos de amostras amplificadas pela PCR nos restos ovulares de mulheres com sorologia positiva para *Toxoplama gondii*. PM: padrão de peso molécula 100pb; Gel: 1 a 9 amostras, vários padrões de produtos de amplificação; CN: controle negativo; CR: controle reagente; CP: controle positivo (seta). 59

Lista de Tabelas

Tabela 1. Perfil do grau de escolaridade das 105 mulheres que sofreram abortamento espontâneo e que foram atendidas em duas maternidades da rede Pública de Saúde em Goiânia-GO, Brasil 2009 47

Tabela 2. Distribuição dos resultados sorológicos para infecção com risco de transmissão vertical das mulheres com abortamento entre as 105 mulheres atendidas em duas maternidades públicas de Goiânia-GO, Brasil 2009 50

Tabela 3. Quantidade de abortos versus sorologia positiva (IgG) para infecções com risco de transmissão vertical entre as 105 mulheres atendidas em duas maternidades públicas de Goiânia-GO, Brasil 2009 52

Tabela 4. Distribuição dos exames anatomopatológicos de restos ovulares e material placentário e/ou fetal das 103 pacientes com abortamento em Goiânia-GO, Brasil 2009 53

Tabela 5. Relação do exame anatomopatológico versus exame sorológico para *Citomegalovirus* das 103 pacientes com abortamento em Goiânia-GO, Brasil 2009 55

Tabela 6. Correlação dos fatores de risco para se adquirir a toxoplasmose, em um grupo de mulheres com abortamento (48 soronegativas e 57 soropositivas para *Toxoplasma gondii*), atendidas em duas maternidades públicas de Goiânia – GO, Brasil, 2009 57

Tabela 7. Distribuição das alterações histopatológicas de restos ovulares e/ou placenta-feto com relação a sorologia para toxoplasmose em mulheres com abortamento, atendidas em duas maternidades públicas em Goiânia-GO, Brasil, 2009 59

Resumo

A infecção primária causada por *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi*, *Rubella virus*, *Citomegalovirus* (CMV) e *Treponema pallidum*, podem atingir o concepto por via transplacentária ou transamniótica podendo causar diferentes danos. A gravidade da infecção ou até mesmo o aborto, dependem da virulência da cepa do microrganismo, da resposta imune da mãe e do período. O objetivo deste estudo foi analisar os resultados sorológicos, anatomopatológicos e parasitológicos de material abortivo para infecções com risco de transmissão vertical, com ênfase na toxoplasmose. Foram convidadas para participar da pesquisa, mulheres que sofreram aborto espontâneo completo e/ou incompleto, atendidas em duas maternidades públicas em Goiânia-Goiás, entre o período de junho 2008 a junho de 2009. Foram entrevistadas, por meio de um questionário, e coletadas amostras de sangue e material abortivo. Realizaram-se testes imunológicos para toxoplasmose, doença de Chagas, rubéola, citomegalovírus e sífilis e o exame anatomopatológico nos restos ovulares. 55% das mulheres tinham entre 20 a 30 anos de idade. A maioria (68%) apresentou idade gestacional entre 7ª a 14ª semanas. 54,3% das mulheres tinham o ensino médio completo ou incompleto. Em relação ao número de aborto, a maioria das mulheres (69%) tiveram apenas um aborto e a minoria (2,9%) já estavam no quarto ou quinto aborto. Pela análise da sorologia, a infecção com risco de transmissão vertical mais frequente foi o CMV com 97,1% de positividade e em seguida a rubéola com 95,2%. A toxoplasmose teve um percentual de 54,3%, a doença de Chagas de 1,9% e a sífilis de 0,95%. A análise dos laudos de biópsia demonstrou que 63,1% apresentaram inflamação e 34% ausência de inflamação. Das análises sorológica, anatomopatológica e parasitológica das 105 mulheres, 57 foram soropositivas para *T. gondii*. Observou-se que 77,1% apresentaram inflamação, detectados no exame anatomopatológico. Nenhuma teve resultado positivo para a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e para inoculação em camundongos. Este estudo demonstrou a alta frequência de soropositivas para CMV e rubéola em seguida de toxoplasmose, doença de Chagas e sífilis em nosso meio. A elucidação da causa dos abortos espontâneos ainda não é rotina em nosso país. Estes dados demonstraram que a prevalência de doenças com risco de transmissão congênita nas pacientes com abortamento espontâneo é importante, sendo necessário mais pesquisas visando esclarecer a etiologia do aborto. A saúde da mulher deve receber mais atenção de nossos gestores, pois a atenção primária é o melhor e o mais eficiente caminho a ser seguido visando uma qualidade de vida para mães e seus futuros filhos.

Abstract

The infection caused by *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi*, *Rubella virus*, *Cytomegalovirus* (CMV) and *Treponema pallidum*, can reach the fetus via the placenta or transamniótica may cause different damage. The severity of the infection or even abortion, depend on the virulence of the strain of microorganism, the immune response of the mother and the period. The aim of this study was to analyze the results of serological, pathological and parasitological material for abortive infections with risk of vertical transmission, with emphasis on toxoplasmosis. They were invited to participate in the study, women who miscarried and complete or incomplete, attended at two public hospitals in Goiânia, Goiás, between the period June 2008 to June 2009. Were interviewed through a questionnaire and collected blood samples and abortive material. There were immunologic tests for toxoplasmosis, Chagas disease, rubella, cytomegalovirus and syphilis and pathology in cytogenetic. 55% of women were aged 20 to 30 years of age. The majority (68%) had gestational ages ranging from 7-14th weeks. 54.3% of women had completed high school or incomplete. Regarding the number of abortions, most women (69%) had only one abortion and minority (2.9%) were already in the fourth or fifth abortion. For the analysis of serology, infection with the risk of vertical transmission was more frequent with the CMV 97.1% positivity and then the rubella 95.2%. Toxoplasmosis has a percentage of 54.3%, Chagas disease by 1.9% and syphilis by 0.95%. The analysis of the biopsy showed that 63.1% showed inflammation and 34% absence of inflammation. Analysis of serological, pathological and parasitological of 105 women, 57 were seropositive for *T. gondii*. It was observed that 77.1% showed inflammation, detected in pathological examination. None has tested positive for Polymerase Chain Reaction (PCR) and inoculation in mice. This study demonstrated the high frequency of seropositive for CMV and rubella then toxoplasmosis, Chagas disease and syphilis in our country. The elucidation of the cause of miscarriage is still not routine in our country. These data showed that the prevalence of disease with risk of congenital transmission in patients with spontaneous abortion is important, more research is needed to elucidate the etiology of abortion. Women's health should receive more attention from our managers because primary care is the best and most efficient path to be followed in order to quality of life for mothers and their future children.

1-Introdução

No Brasil, doenças infecciosas durante a gravidez são relativamente frequentes, afetando especialmente populações menos favorecidas. Tal situação gera desafios à saúde pública para planejar estratégias de triagem dessas doenças de modo prático e abrangente, facilitando o manejo clínico das gestantes com o diagnóstico adequado. Tal alcance contribui na redução da morbi-mortalidade materno-fetal e consequente melhora dos indicadores de saúde de uma determinada região (Reiche et al. 2000, Duarte 2004).

Aborto, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) é a interrupção da gestação antes da 22ª semana ou com peso fetal inferior a 500g (WHO & FIGO 1976). É dito precoce quando ocorre até 12ª semana e tardio entre 13ª e 22ª semanas de gestação, ou seja, no primeiro trimestre gestacional (Ribeiro 2009).

É importante salientar que a toxoplasmose ocorre em torno de 60% das mulheres, sendo uma das infecções mais comum (Avelino et al. 2003). A transmissão congênita pode ocorrer quando a mulher adquire a infecção durante a gestação e a transmite ao feto (Jacobs 1963, McCabe & Remington 1988). Segundo Wong & Remington (1994), 90% dos casos são assintomáticos. O *Toxoplasma gondii* é muito citado na literatura como causador de aborto. Com a introdução de diagnóstico sensível e precoce para avaliação de gestantes, é possível iniciar terapêutica específica, que pode prevenir a transmissão desta protozoose ou minimizar o desenvolvimento de lesões no feto.

Esse estudo buscou relacionar os resultados sorológico, anatomopatológico e parasitológico de material abortivo para infecções com risco de transmissão vertical, com ênfase na toxoplasmose. Além disso, confirmar a presença do *T. gondii* através da reação em cadeia da polimerase (PCR) nos restos ovulares das gestantes que tiveram sorologia positiva para toxoplasmose.

2- Revisão da Literatura

2.1- Aborto

2.1.1- Conceitos Gerais: O aborto é definido como a interrupção da gravidez antes que o feto seja viável para sobrevivência extra-uterina, condição definida pelo tempo de gestação ou peso do feto. A Organização Mundial de Saúde (OMS), desde 1978 considera os seguintes limites: feto ou embrião de peso igual ou menor que 500 gramas, correspondendo a aproximadamente 20 até 22 semanas de gestação (FIGO 1977). Por este motivo, os limites utilizados na maioria dos países; estão de acordo com a definição de mortinatalidade recomendada pela OMS, e são também os limites estabelecidos na Classificação Internacional de Doenças (CID).

De maneira adequada, o processo de interrupção de gravidez é chamado de abortamento, enquanto o termo aborto é utilizado para denominar o produto eliminado pela cavidade uterina. Optamos por utilizar a palavra aborto, por ser mais usual e, portanto, de fácil apreensão.

Do ponto de vista epidemiológico, segundo a OMS (1978), a grande maioria dos abortos ocorre antes da 20ª semana de gestação ou quando o feto pesa até 500 g (Viana 1990). Já alguns autores consideram de fato, até a 22ª semanas de gestação (Grupo Curumin 1995, Costa & Costa 2001).

No quadro clínico, estabelece uma distinção entre abortos precoces, mortes fetais ocorridas antes da 12ª semana de gestação e abortos tardios, os que ocorrem entre a 12ª à 22ª semana (WHO & FIGO 1976).

2.1.2- Etiologia: Várias causas podem determinar o abortamento. Algumas já por demais evidentes e outras ainda no campo das hipóteses, por dificuldade de comprovação, como no caso das rotuladas como psicogênicas. Os abortos precoces são bem mais frequentes e reconhecem uma multiciplicidade maior de causas. Representam 80% do total de abortamentos, enquanto os tardios, respondem pelos restantes 20%. Segundo Costa & Costa (2001), na gênese do abortamento em pelo menos 1/3, a causa não é identificada. Nos 2/3 restantes encontramos as seguintes etiologias:

- Genética (trissomias);
- Incompetência istmo-cervical;
- Ginecopatias: Mal-formações uterinas, miomas, hipoplasia uterina, Ashermann, pólipos;
- Hormonais: tiróide, Insuficiência lútea;
- Infecções (toxoplasmose, listeriose, brucelose, sífilis, micoplasma, citomegalovírus, herpes, rubéola);
- Imunológicos (anticorpos antifofolípides, incompatibilidade Rh e ABO);
- Nutricionais (deficiência de ácido fólico, vitamina E);
- Psicológicos.

2.1.3- Classificação: Segundo Martins (2009), o aborto é classificado quanto à idade gestacional, quanto à forma e quanto ao quadro clínico:

A) Quanto à idade gestacional

a1) Precoce: ocorre antes da 12ª semana.

a2) Tardio: ocorre entre a 12ª à 22ª semana.

B) Quanto à forma

b1) Aborto Espontâneo: Sucede de maneira natural e sua etiologia pode ser multifatorial como: infecções congênitas causadas pelos microrganismos (*Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi, Rubella virus*, *Citomegalovirus*, *Treponema pallidum*) entre outros agentes infecciosos. Anomalias cromossômicas no espermatozóide ou óvulo (trissomias de 13, 15, 16, 21, 22 e mossomia 45 x); ovo defeituoso, levando à morte embrionária. Doenças sistêmicas (diabetes, hipotireodismo, deficiência de progesterona, hipertensão), fatores

imunológicos (Síndrome do Anticorpo-antifosfolípide - SAAF); intervenções cirúrgicas (laparotomia); defeitos uterinos adquiridos (miomas e sinéquias) ou a presença do Dispositivo Intra-uterino (DIU) e congênito (útero unicorno, bicorno, septado); substâncias tóxicas (talidomida antiblásticos, antagonistas do ácido fólico). Uso abusivo do fumo e álcool, intoxicação (chumbo, arsênio, bezeno e outras). Maior idade materna e maior número de gestações e abortamentos anteriores. Todos são considerados fatores de risco e podem ser causas de aborto espontâneo. Já o stress e o esforço físico não têm suporte na literatura (Viana 1990, Ribeiro 2009).

Estudos prospectivos indicam que o aborto espontâneo acomete cerca de 40 a 50% das gestações, incluídas aquelas não diagnosticadas clinicamente (Lana 2000).

b2) Aborto Espontâneo Recorrente: Ocorre por três ou mais vezes subsequentes, sendo relacionado com alterações genéticas, anatômicas, hormonais, infecciosas, imunológicas e outras (Caetano 2004).

b3) Aborto Induzido ou Provocado: Acontece quando a expulsão do feto é realizada com interferência externa. Os abortos induzidos podem ser provocados através de uma grande variedade de agentes químicos ou mecânicos, que vão desde métodos rudimentares, como a introdução de objetos no útero (agulhas de tricô, galhos de árvores e outros objetos perfurantes), à utilização de chás e medicamentos abortivos, até intervenções cirúrgicas que, bem monitoradas, oferecem pouco risco à saúde da mulher (Grupo Curumin 1995).

C) Quanto ao quadro clínico: Segundo Viana (1990), Costa & Costa (2001), Rezende & Montenegro (2005) as formas clínicas de aborto:

c1) Ameaça de aborto ou aborto evitável: Sangramento uterino discreto e intermitente, acompanhado ou não de cólicas abdominais, caracteriza-se como ameaça de abortamento. A avaliação da possibilidade de continuação da gravidez é feita através de exame clínico e, principalmente, exame ultrassonográfico.

c2) Aborto inevitável: É caracterizado pelo quadro de sangramento abundante, cólicas muito intensas, colo do útero dilatado. Também o rompimento da membrana amniótica, surgimento de infecção intrauterina ou presença de ovo cego ou vazio (consiste na presença do saco gestacional sem o embrião, ou gravidez anembrionada).

c3) Aborto completo: É mais frequente até a 8ª semana de gestação, e há expulsão de todo o ovo ou, em fases mais avançadas, de feto e placenta. As cólicas deixam de ocorrer e o sangramento é bastante discreto.

c4) Aborto incompleto: Nesta forma, somente a parte do concepto foi expulsa, persistindo sangramento e cólicas uterinas, devido aos restos ovulares retidos no útero.

c5) Aborto infectado: A infecção é classificada em diferentes graus, podendo ser limitada ao útero ou propagar-se por toda região pélvica, até evoluir à forma generalizada. Geralmente surge como consequência de manipulação uterina no abortamento provocado em condições inadequadas.

c6) Aborto retido: O concepto morre, mas não é expulso, dentro de três a quatro semanas. Os sintomas da gravidez diminuem paulatinamente, e ocorrem sintomas de abortamento, porém não há expulsão do ovo no prazo previsto.

c7) Aborto habitual: Quando ocorrem três ou mais abortamentos consecutivos e espontâneos.

2.1.4- Diagnóstico: O diagnóstico para confirmar o abortamento é feito através dos seguintes exames:

A) Diagnóstico Clínico

a1) Anamnese: História de atraso menstrual ou gravidez já diagnosticada, perda sanguínea via vaginal, com ou sem cólica no baixo ventre.

O exame obstétrico e ginecológico verifica um volume uterino menor ou igual ao esperado para idade gestacional e o colo uterino poderá mostrar algum grau de permeabilidade ou estar fechado nos casos de aborto evitável ou retido. Além disso, no material eliminado pode haver restos ovulares fétidos e purulentos, em quantidades variáveis, em abortos infectados.

a2) Ultrassonografia endovaginal no 1º trimestre: Avalia a elucidação da viabilidade do concepto, a forma do saco gestacional, a velocidade do crescimento fetal, os movimentos cardíacos e corporais, a vesícula vitelínica e o conteúdo uterino. Possibilita identificar os

quadros clínicos de abortos evitável, inevitável, incompleto, completo e infectado (Martins 2009).

a3) Procedimento cirúrgico: Depois da visualização dos restos ovulares pela ultrassonografia, é feito um procedimento cirúrgico denominado curetagem. A curetagem é feita por aspiração manual intra-uterina (AMIU). É uma técnica simples, segura e eficaz, que permite a utilização instrumental de fácil manuseio. Além desses detalhes, outras vantagens do método são: a aceitabilidade por parte dos médicos, a satisfação das pacientes (Leme et al. 1997, Creinin 2000, Bird et al. 2001). O uso de anestésicos locais em substituição à anestesia geral favorece a diminuição da permanência hospitalar e consequente redução de morbidade materna e dos custos hospitalares (Magotti et al. 1995, Lukman & Pogharian 1996, Baird et al. 1996, Westfall et al. 1998, Suarez et al. 2000, Hemlin & Moller 2001).

B) Diagnóstico laboratorial

b1) Exame Anatomopatológico*:* A análise anatomopatológica identifica alterações macroscópicas e microscópicas. E sua importância no caso dos anexos fetais (placenta, cordão umbilical, membranas e restos ovulares) vem sendo reconhecida de forma crescente em todo o mundo. Como anexo fetal, a placenta fica exposta às mesmas influências do ambiente intra-uterino, incluindo inúmeras agressões (de natureza diversa), que atingem o concepto (Lana 2000).

Os aspectos morfológicos do material abortivo (restos ovulares) variam amplamente segundo a fase da gestação, a causa e a forma como se deu a eliminação do concepto. O espécime pode ser completo (embrião ou feto + vesícula coriônica ou placenta), ou incompleto, por vezes representado apenas por fragmentos de decídua. O espécime é constituído por ovo intacto ou roto, vazio ou contendo embrião normal, com malformações grosseiras ou localizadas (Lana 2000).

No entanto, os restos ovulares são fragmentos embrionários, ou seja, tecidos removidos do útero que são eliminados naturalmente ou retirados por meio da curetagem. A figura 1 mostra a macroscopia de um material abortivo, com uma parte do saco vitelino e a microscopia óptica deste fragmento mostrando um processo inflamatório.

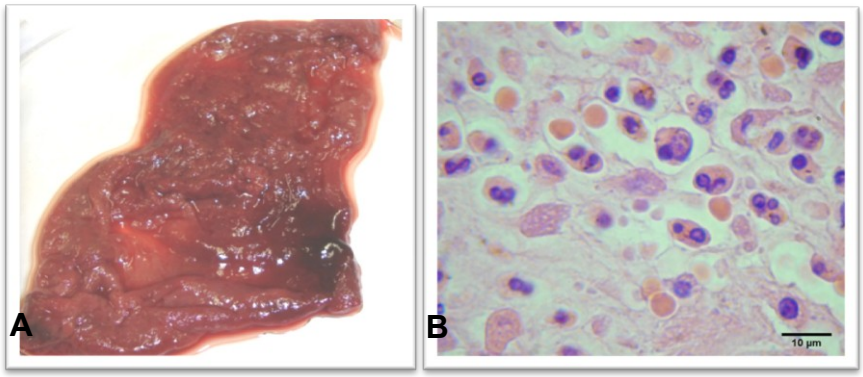


Figura 1: Figura representativa do material abortivo (restos ovulares), aspectos (A): macroscópico e (B): microscópico.

Observações normais encontrados no exame dos tecidos, segundo a OMS (2005):

- Vilosidades (projeções em ramo, brancas, do tecido placentário);
- Saco gestacional (membrana transparente anexa às vilosidades);
- Decídua (tecido endometrial materno, firme, com bordos duros e rugosos);
- Ocasionalmente, podem ser vistos fragmentos fetais em gestações de mais de 10 semanas. No entanto, estas são frequentemente eliminadas antes da mulher se apresentar na instituição de saúde.

Ainda segundo a OMS (2005), são observações anormais encontrados no exame dos tecidos:

- Presença de decídua sem vilosidades, que pode indicar evacuação incompleta do útero, gravidez ectópica, aborto completo, anterior ao procedimento ou ovo anomalo;
- Coágulos de sangue antigos, pús ou material fétido que indicam infecção/sépsis;
- Agregados em forma de cachos de uva que podem indicar a possibilidade de uma gravidez molar ou mola hidatiforme.

2.2- Vias de penetração dos agentes infecciosos

As relações entre o concepto e a gestante são necessariamente feitas através das barreiras placentárias e amnióticas. Segundo Rezende (2002), as vias de penetração dos microrganismos são divididas em dois grandes grupos:

2.2.1- Via transplacentária (descendente)*:* O agente infeccioso passa no espaço interviloso ao capilar da vilosidade e deste, pelos vasos umbilicais, difunde-se por todo o organismo fetal (disseminação duplamente hematogênica). No caso típico de passagem transplacentária de microrganismos, temos a sua presença também no sangue materno, sendo que, estes atravessam as estruturas que separam as duas circulações (Figura 2).

2.2.2- Via transamniótica (ascendente)*:* O microrganismo alcança a cavidade âmnica, podendo atingir o feto (Figura 2).

Possui outra possibilidade de decorrer a infecção da superfície materna da placenta, de processos vizinhos como: miometrites, salpingites (Figura 2, setas azuis).

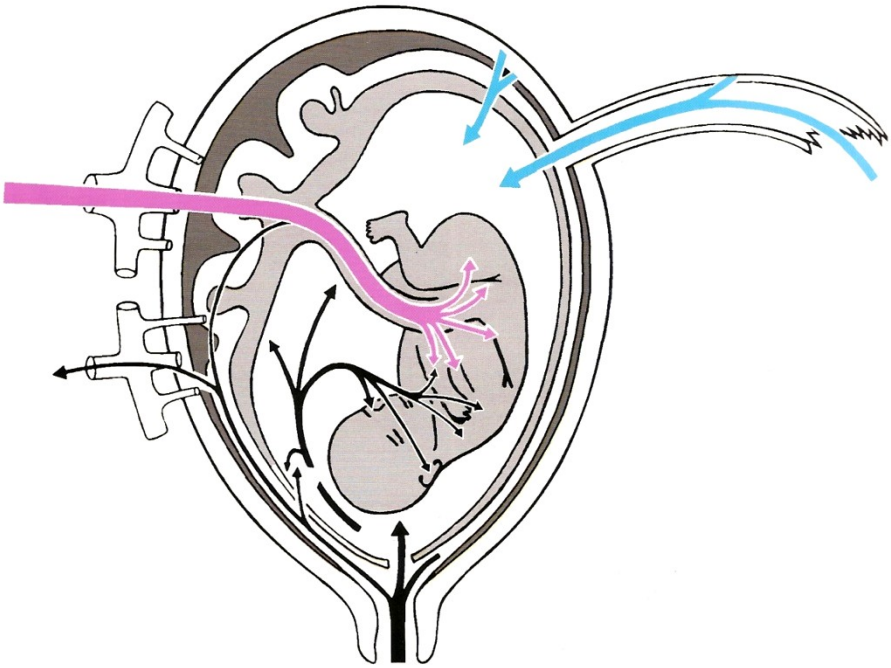


Figura 2: As vias de infecção transplacentária descendente (rosa), e transamniótica ascendente (preto). Em azul, entradas para outros processos vizinhos (Fonte: Rezende 2002).

2.3- Agentes infecciosos causadores do aborto

O abortamento pode ocorrer em gestante sorologicamente positiva para algum agente infeccioso como *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi, Rubella virus*, *Citomegalovirus-CMV, Treponema pallidum*, entre outros. No período embrionário, estes microrganismos podem atravessar a barreira placentária e impedir ou modificar o crescimento do ovo de várias formas, podendo ocasionar vários danos ao embrião e posteriormente levar ao aborto espontâneo completo ou incompleto. Portanto, as consequências das infecções do concepto dependerão da carga parasitária do agente infeccioso, da reação imunológica da gestante, dos locais lesados, do tempo gestacional e das características do concepto (Rezende 2002).

2.3.1 – Infecções por protozoários

A) *Toxoplasma gondii*

a1) Descoberta: *T. gondii* foi descoberto em 1908, por Nicole e Manceux que observaram o parasito em células mononucleares de baço e fígado de um roedor (*Ctenodactylus gondii*) na Tunísia - África do Norte. No início, o protozoário foi chamado de *Leishmania gondii* e no ano seguinte, com base em critérios morfológicos, foi denominado de *Toxoplasma gondii*. Neste mesmo período, e independentemente, foi chamado de *Toxoplasma cuniculi* por Afonso Splendore em São Paulo – Brasil, sendo que ele encontrou o parasito em um coelho que havia morrido com paralisia (Neto & Ramos 1978, Frenkel 1986, Sáfadi & Farhat 1999, Remington et al. 2005).

a2) O parasito: *T. gondii* pertence ao filo Apicomplexa, ordem Eucoccidiida e família Sarcocystidae (Vitor 2005). É um parasito intracelular obrigatório, com três linhagens clonais denominadas tipo I, II, III, que diferem em virulência e padrão epidemiológico de ocorrência. Os tipos I e II têm sido relatados em pacientes com doença congênita, enquanto que aqueles isolados em animais são predominantemente do genótipo III. O tipo II foi frequentemente isolado de pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida-AIDS (Montoya & Lisenfeld 2004). Houve predomínio do *T. gondii* tipo II (92%) em relação ao tipo III nos casos de toxoplasmose congênita procedentes principalmente da França. Entretanto, Fuentes et al. (2001) identificaram *T. gondii* tipo I em 75% dos casos de toxoplasmose congênita na Espanha.

a3) Hábitat: *T. gondii* pode ser encontrado em vários tecidos e líquidos orgânicos (Kawazoe 2005).

a4) Morfologia: É representado por três formas infectantes são: <u>Taquizoítos, Endozoítos ou Trofozoítos:</u> é uma forma de multiplicação rápida, encontrado nos líquidos orgânicos e células do sistema monocítico fagocitário (SMF). Apresenta uma forma grosseira de banana ou meia lua, com uma extremidade mais afilada e a outra arredondada, representa a fase aguda da infecção; <u>Bradizoítos ou Cistozoítos:</u> forma intracística, que se multiplica lentamente dentro do cisto, apresentando um formato oval, indicativa da fase crônica da

infecção; Oocisto com esporozoítos: são produzidos somente nas células intestinais de felídeos não-imunes e eliminados imaturos junto com as fezes. Possui forma esférica e são resistentes no meio ambiente devido a sua parede dupla. As formas evolutivas estão representadas na figura 3 (Kawazoe 2005, Remington et al. 2005).

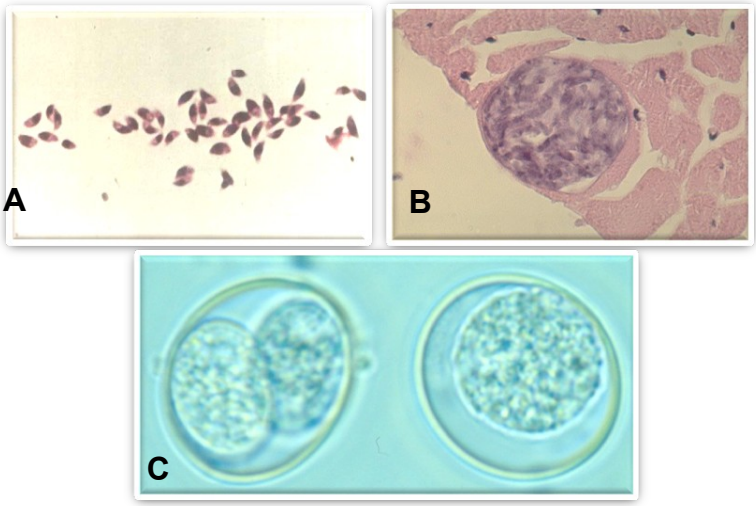


Figura 3: Formas evolutivas de *Toxoplasma gondii*. A: Taquizoítas presentes no lavado intraperitoneal de camundongos, corado por Giemsa; B: Cisto com bradizoítas encontrados em tecido nervoso, corado por Hematoxilina Eosina (HE); C: Oocistos, após esporulação no meio ambiente, contendo dois esporocistos e quatro esporozoítos cada (Fontes: <www.ufrgs.br/.../protozoa/toxoplasma.htm>, <http://www.4ourpets.com>).

a5) Ciclo Biológico: é do tipo heteroxênico, ou seja, o parasito necessita de dois hospedeiros (definitivo e intermediário) para completar o ciclo. Este se desenvolve em duas fases distintas: Fase Assexuada: ocorre nos linfonodos e nos tecidos de vários hospedeiros (inclusive gatos e outros felídeos). E a Fase Sexuada ou Coccidiana: acontece nas células do epitélio intestinal de gatos jovens e outros felídeos não imunes.

O ciclo biológico inicia quando os felinos domésticos e selvagens (hospedeiros definitivos) se infectam, frequentemente pela ingestão de cistos teciduais e oocistos.

Quando os felinos digerem os oocistos, estes irão liberar os esporozoítos, que se multiplicam nas células intestinais. Neste estágio, passam à forma de taquizoítos. Estes invadem a rede linfática ou sanguínea, atingindo diversos órgãos, principalmente cérebro,

músculos cardíaco e esquelético, fígado, linfonodos e olhos. Os taquizoítos, após invadirem e se multiplicarem nas células destes órgãos, são recobertos por um vacúolo, que os protegem dos mecanismos de defesa do hospedeiro e passam a novo estágio, os bradizoítos. Estas são formas intracelulares de replicação lenta, que irão se tornar reservatório de *Toxoplasma*. No período de infecção aguda, os felinos eliminam milhões de oocistos no meio ambiente durante uma a duas semanas, permanecendo viáveis por muito tempo. Mesmo em condições desfavoráveis de umidade e temperatura, podem infectar os hospedeiros intermediários tais como o homem, cabras, galinhas, porcos, pássaros e outros felinos. Os felinos ao ingerirem oocistos ou tecidos de hospedeiros infectados contendo cistos, reiniciarão o ciclo biológico (Dubey 1994, Dubey 2004). O ciclo biológico está representado na figura 4.

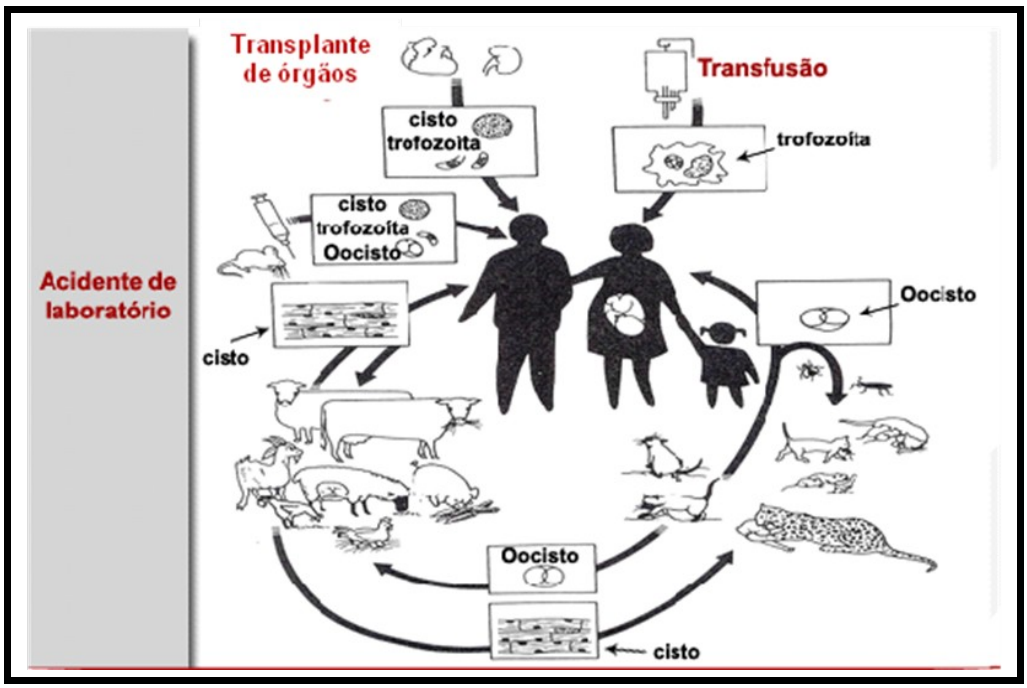


Figura 4: Ciclo Biológico de *Toxoplasma gondii* (Fonte: <www.sgi.co.wu/html/006 /00613.html>).

a6) Transmissão: A toxoplasmose pode ser adquirida por via oral, através da ingestão de água ou alimentos contaminados com oocistos, pela ingestão de carne crua ou mal cozida, que contenham cistos viáveis de *Toxoplasma*, e também por oocistos transmitidos pelo ar (Dubey & Shen 1991, Bonametti et al. 1997, Dubey 2004, Montoya & Lisenfeld 2004).

A via transplacentária é responsável pela toxoplasmose congênita e ocorre quando uma gestante apresenta infecção aguda durante a gravidez e a transmite ao feto. O parasito atinge o concepto, causando danos de diferentes graus de gravidade, dependendo da virulência da cepa do parasito, da capacidade da resposta imune da mãe e do período gestacional em que a mulher se encontra (Dubey 1994, Tjalma et al. 1998, Amendoeira 2001, Kasper 2002, Braselli 2004).

Usualmente são os taquizoítas que cruzam a placenta a partir da circulação materna e também os cistos teciduais dormentes, de infecção passada, podem reiniciar o ciclo de vida do parasito em gestantes imunodeprimidas e, em casos raros, em gestantes imunocompetentes (Reis et al. 2006).

Quando a infecção materna ocorre no primeiro trimestre da gestação, a ocorrência de transmissão vertical é menor que no terceiro trimestre, contudo a gravidade da doença no neonato é maior (Kasper 2002, Santana et al. 2003).

Além disso, também têm sido relatados casos de transmissão por meio de transfusão de sangue ou plaquetas assim como transplante de órgãos (Dubey 2004, Lappalainen & Hedman 2004).

a7) Parasitemia materna: *T. gondii* pode determinar infecção fetal através de passagem transplacentária quando a mãe adquire infecção durante a gestação ou, menos comumente, quando mulheres cronicamente infectadas têm um imunocomprometimento grave (Lebech et al. 1996, Minkoff et al. 1997, Remington et al. 2005).

O *Toxoplasma* atinge a placenta durante parasitemia materna, invadindo e multiplicando-se dentro de células placentárias e eventualmente, tem acesso à circulação fetal. Esse processo pode ocorrer dentro de um período entre 4 semanas a 16 semanas (Remington et al. 2005). Transmissão durante a amamentação ou contato direto entre as pessoas não tem sido relatados (Montoya & Lisenfeld 2004).

a8) Imunoglobulinas e Gestação: A aferição dos níveis de imunoglobulinas é importante para diagnóstico da toxoplasmose. As imunoglobulinas são fundamentais na defesa do organismo. Agem nas formas extracelulares do *T. gondii*, após a lise de células infectadas e limitam a multiplicação do parasito na presença de complemento. A ausência de imunidade ao *Toxoplasma* antes da gestação demonstra vulnerabilidade na gestante.

As imunoglobulinas são dividas em IgM, IgG, IgA e IgE.

a8.1) IgM: É um anticorpo de aparecimento precoce, em níveis baixos. Aparece no soro ao final da primeira semana de infecção, não atravessando a barreira placentária e é fabricada pelo recém nato na presença de infecção. (Roizen et al. 1996, Petersson et al. 2000). A IgM é utilizada com frequência como marcador de infecção aguda, mas existem limitações para esta interpretação, já que a IgM pode persistir positiva por meses a anos. A sua ausência indica que a pessoa não foi infectada recentemente, ou o método utilizado não foi suficiente para detectá-la (Bertozzi et al. 1999).

O United State Food and Drug Administration (FDA1997) recomenda cautela no uso de IgM positiva como marcador de infecção recente em gestantes, devido a quantidade de falsos positivos, em razão da existência de kits com alta sensibilidade e com baixa especificidade o que tem dificultado o diagnóstico e conduta (Liesenfeld et al. 1997, Suzuki et al. 2001).

Portanto, a utilização de estratégia de diagnóstico com amostra única para sorologia, pode não ser capaz de diferenciar entre infecção aguda ou crônica. A presença de IgG e IgM positiva pode ser indicativo de infecção aguda, mas como o comportamento destas imunoglobulinas é variável, há necessidade de outro instrumento para se fazer a diferenciação. O diagnóstico pode ser melhorado com outro teste, que é o teste de avidez ou de afinidade funcional. Este teste consegue demonstrar a força de ligação entre antígeno e anticorpo. Esta afinidade aumenta progressivamente após infecção primária. Quando a avidez é baixa há o significado de infecção recente, com tempo inferior a três meses, e quando é alta se exclui o fato de ser uma infecção recente, ou seja, a infecção tem sua origem em período superior a três meses (Nóbrega et al.1999, Peyron et al. 2000, Montoya & Lisenfeld 2004, Muñoz et al. 2004).

a8.2) IgG: É a segunda imunoglobulina a aparecer, e tem papel essencial na proteção do feto por atravessar a placenta e também atacar a superfície do parasito. Os anticorpos IgG aparecem dentro de 1 a 2 semanas de infecção e apresentam pico dentro de 1 a 2 meses. A época e o nível de pico variam entre as pessoas (Martun 2004), e geralmente persiste detectável durante toda a vida do indivíduo. No entanto, os altos títulos não são indicativos de gravidade da doença. A presença de IgG estabelece que houve infecção pelo *T. gondii* em algum momento da vida do indivíduo, e sua persistência parece ser devida a regular ruptura

de cistos intracelulares ou pela ingestão freqüente de alimentos contaminados (Filisett & Candolfi 2004, Harrison 2006).

a8.3) IgA: Seu aparecimento na toxoplasmose adquirida não é sistemático, e se negativa após um ano. A IgA não atravessa a placenta e pode ajudar no diagnóstico de toxoplasmose congênita, já que pode ser detectado no recém nato na ausência de IgM. É considerado um marcador precoce de infecção em 50% dos casos de toxoplasmose adquirida em indivíduos imunossuprimidos (Filisett & Candolfi 2004, Harrison 2006).

A IgA pode ser detectada no soro de adultos com a infecção aguda e em crianças com a infecção congênita. Esses anticorpos podem persistir por meses até mais de um ano. Por esta razão, constitui-se de pouca valia adicional para o diagnóstico da infecção aguda no adulto (Jobim & Silva 2004).

a8.4) IgE: Pode ser detectada através do teste de *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) em soro de adultos com a infecção aguda. A duração da positividade de IgE é mais curta que a dos anticorpos IgM ou IgA, podendo ser útil para a identificação de infecções recentemente adquiridas (Szpeiter 2000).

a9) Epidemiologia: No Brasil, existem estudos em gestantes de soroprevalência para toxoplasmose em alguns estados: Rio de Janeiro (77,1%) (Meirelles Filho 1985); Pernambuco (69,4%) (Nóbrega et al. 1999); Rio Grande do Sul (74,5%) (Spalding et al. 2003); Bahia (64,9%) (Nascimento et al. 2002); Paraná (67%) (Reiche et al. 2000); Mato Grosso do Sul (92%) (Figueiró-Filho et al. 2005).

A taxa de transmissão ao feto durante a primoinfecção é variável de 25, 54 e 65% no primeiro, segundo e terceiro trimestres, respectivamente (Freij & Sever 1991). Nas pacientes imunocomprometidas pode haver reativação da infecção crônica, havendo risco de transmissão ao feto em qualquer período gestacional (Santana et al. 2003, Moron et al. 2003).

Encontraram-se, ainda, relatos de casos de infecção congênita em crianças nascidas de mulheres que se infectaram com *T. gondii* antes da concepção, apresentando imunodeficiência ou sistema imune normal. Apesar de serem relatos isolados, constituem um fator a ser analisado quando são avaliados os resultados dos testes sorológicos (Hennequin et al. 1997).

a10) Diagnóstico Clínico: Durante o primeiro trimestre da gestação, a infecção pelo *T. gondii* pode levar à morte fetal. No segundo trimestre, pode ocasionar a chamada tétrade de Sabin, em que o feto apresenta hidrocefalia, com macro ou microcefalia (em 50% dos casos), retinocoroidite (em 90% dos pacientes com infecção), calcificações cerebrais (em 69%) e retardo mental ou perturbações neurológicas (em 60% dos casos); o recém-nascido também pode apresentar lesões iniciais como nódulos disseminados por todo o encéfalo, ou em torno de focos necróticos; os ventrículos cerebrais podem estar dilatados e as lesões cerebrais podem se calcificar. Do mesmo modo, alterações oculares ainda podem acontecer com graus variáveis de degeneração e edema de retina, lesões vasculares da coróide, neurite óptica, microftalmo, nistagmo, estrabismo, entre outras. Entre as manifestações neurológicas podem ser citadas as perturbações psicomotoras, convulsões, etc. As crianças que sobrevivem à toxoplasmose congênita são, na maioria das vezes, mentalmente retardadas (Galván-Ramírez & Mondragón 2001).

A toxoplasmose adquirida é assintomática em até 90% dos indivíduos. Sua importância na gravidez está na possibilidade de haver infecção aguda materna, seguida de infecção fetal, mesmo na ausência de sintomatologia. A fase aguda da infecção dura em torno de 10 dias e a resposta imunológica é complexa e tem grande variação individual (Petersson et al. 2000).

O quadro clínico fetal é variável de assintomático ao nascimento, a forma neuro-óptica grave, manifestando-se com hidrocefalia, microftalmia, coriorretinite, calcificações cerebrais, retardo neuropsíquico e motor. Quando a mulher é infectada durante a gravidez, a infecção pode afetar o feto dependendo do período gestacional em que a mesma ocorreu do tipo de cepa infectante e também do estado imunológico do hospedeiro (Amendoeira 2001, Sáfadi et al. 2003).

Diversos autores têm observado aumento da transmissão vertical com o progredir da gestação. Durante a infecção aguda materna os taquizoítas se disseminam no organismo materno podendo ocorrer colonização da placenta e posteriormente infecção do feto. A infecção aguda materna pode não ser detectada por ser assintomática ou ter sintomas inespecíficos e, então, o feto pode se infectar antes do diagnóstico e quando o tratamento é iniciado a infecção fetal já ocorreu (Foulon et al. 1999, SYROCOT 2007).

a11) Diagnóstico Laboratorial: Nas duas últimas décadas, a toxoplasmose congênita tem mudado seu curso após um direcionamento para a profilaxia desta doença, preconizando-se uma investigação sorológica no início da gravidez para reconhecimento das gestantes de risco (soronegativas) e seu acompanhamento sorológico (Wilson 1980).

Dessa maneira, o diagnóstico sorológico tem o objetivo de determinar se uma gestante foi infectada durante a gestação, ou antes, da concepção. Nas reações sorológicas *in vitro*, devemos considerar a participação das imunoglobulinas G, M e A (Jobim & Silva 2004).

Os testes mais utilizados para a pesquisa dos anticorpos são: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) e imunofluorescência indireta (IFI). Os testes iniciais no soro materno envolvem testes para anticorpos IgM e IgG específicos. A ausência de ambas as imunoglobulinas, excluem infecção ativa, mas indica susceptibilidade à infecção e, portanto, cuidados preventivos devem ser tomados (Szpeiter 2000).

a12) Diagnóstico da infecção congênita pré-natal: Uma vez feito o diagnóstico de infecção aguda e ou ativa, durante a gravidez, os esforços devem ser focados em determinar se o feto foi ou não infectado (Szpeiter 2000).

O diagnóstico da toxoplasmose congênita prénatal é baseado na ultrassonografia e amniocentese seguido de Reação em Cadeia de Polimerase (PCR), para detecção de ácido desoxirribonucleico (DNA) específico de *T. gondii*, pesquisado no líquido amniótico a partir da décima oitava semana de gestação. A PCR revolucionou o diagnóstico da infecção intrauterina, é uma técnica mais sensível, mais rápida e segura do que os procedimentos envolvendo sangue fetal e deve ser usada em todos os casos de infecção materna estabelecida, com testes altamente sugestivos de infecção aguda adquirida durante a gravidez (Szpeiter 2000, Camargo 2001).

a13) Diagnóstico da infecção congênita neonatal: Se os anticorpos IgA forem detectados no recém-nato, o teste deverá ser repetido aproximadamente dez dias após o nascimento com o intuito de se certificar de que não houve contaminação com anticorpos IgA maternos. A possibilidade de ocorrência de tal contaminação é a razão pela qual recomenda-se a utilização de sangue periférico, em vez de soro do cordão, para a identificação de anticorpos IgM, IgA ou IgG no recém-nato (Takahashi & Rossi 1997, Bertozzi et al. 1999). Os anticorpos maternos, IgG, passivamente transferidos desaparecem após seis a 12 meses.

Além do mais, o encontro da IgM específica, após o 5º dia de vida é considerado diagnostico da infecção do recém-nascido, como também a identificação de anticorpos específicos das classes IgG e IgM no líquido cefalorraquidiano (LCR).

Métodos diagnósticos adicionais têm sido usados com sucesso no diagnóstico da infecção congênita no recém-nascido, como a demonstração direta do organismo pelo isolamento em camundongos, cultura de tecidos placentários e o teste da PCR em fluídos corporais como líquor, sangue e urina (Szpeiter 2000).

a14) Prevenção da toxoplasmose congênita: As medidas adotadas para a prevenção da toxoplasmose congênita podem variar de acordo com diferentes países, portanto, as estratégias têm como fundamento quatro objetivos (Ambroise-Thomas 2003):

- Identificar as mulheres suscetíveis e limitar o risco de contaminação durante a gravidez;
- Após o diagnóstico de soroconversão materna, realizar o diagnóstico de toxoplasmose fetal e tratar o feto intra-uterino;
- Diagnosticar e tratar os casos de toxoplasmose congênita, mesmo clinicamente inaparentes, para prevenir o aparecimento de complicações tardias.

a15) Prevenção Primária: Consiste na identificação dos fatores de risco envolvidos na infecção aguda em gestantes e fornecer recomendações específicas para evitar a doença entre gestantes suscetíveis (Buffolano et al. 1996, Cook et al. 2000).

As medidas de prevenção às gestantes suscetíveis ao *T. gondii*, sugerido pelo Centro de Controle de Doenças e Prevenção, de Atlanta (EUA), estão descritas na figura 5.

a15.1) Prevenção Secundária: Consiste na identificação de gestantes agudamente infectadas para que sejam adotadas medidas para avaliar a infecção fetal e, ainda, reduzir a incidência e gravidade das sequelas com início do tratamento. Portanto, até o presente momento não existem evidências quanto ao efeito do tratamento materno na redução da transmissão.

a15.2) Prevenção Terciária: É o tratamento de recém-nascidos infectados. Quanto mais precoce o início da terapia após o nascimento, melhores resultados são alcançados em relação ao desenvolvimento de seqüelas (Ecochard et al. 1996, Foulon et al. 2000).

O alimento deve ser cozido em temperaturas adequadas. Um termômetro de alimentos deve ser usado para medir a temperatura interna da carne para assegurar que ela está totalmente cozida. Carne de gado, ovelha e de vitela devem ser cozidas a 63ºC. Carne de porco e de caça deve ser cozida a 71ºC antes de consumir. Todas as aves devem ser cozidas a 82ºC.	Gestantes devem usar luvas para praticar jardinagem e durante contato com o solo ou areia, pois os resíduos dos gatos podem estar no solo ou areia. Após a jardinagem ou contato com solo ou areia as mãos devem ser bem lavadas.
Frutas e vegetais devem ser descascados ou bem lavados antes de consumir	Gestantes devem evitar trocar a caixa de excreções dos gatos. Se isto não for possível, devem usar luvas e lavar bem as mãos. Trocar esta caixa diariamente, pois os oocistos de *T. gondii* necessitam vários dias para se tornarem infectantes. Gestantes devem ser encorajadas a manter seus gatos em casa e não criar ou manusear gatos perdidos. Gatos devem ser alimentados somente com produtos comerciais enlatados ou secos ou alimentos bem cozidos.
Pratos, utensílios, e mãos devem ser sempre lavados com água e sabão após o contato com carne, aves, frutas e vegetais não lavados.	Educação em saúde para mulheres em idade reprodutiva deve incluir informações sobre prevenção da toxoplasmose relacionada com consumo de carne e contato com o solo. Os profissionais de saúde devem prover informações sobre higiene dos alimentos e prevenção da exposição às fezes dos gatos na primeira visita pré-natal.
Profissionais de saúde devem informar às gestantes sobre dois potenciais problemas relacionados com testes sorológicos para *T. gondii.* Primeiro não existem testes que possam determinar precisamente quando ocorreu a infecção inicial pelo *Toxoplasma*. Segundo, em uma população com baixa incidência de infecção, como Estados Unidos, por exemplo, uma substancial proporção de resultados positivos para IgM podem ser devidos a resultados falsos positivos, provavelmente.	O governo e a indústria da carne de gado devem continuar com os esforços para reduzir a contaminação de *Toxoplasma*.

Figura 5: Recomendações para prevenção primária em gestantes suscetíveis, segundo Centro de Controle de Doenças e Prevenção, de Atlanta (EUA).

B) *Trypanosoma cruzi*

b1) Descoberta: A doença de Chagas, causada pelo protozoário *T. cruzi,* foi descrita por Carlos Chagas, em 1909 e é endêmica na América Latina (Schmunis et al. 2000). *T. cruzi,* bem como seus transmissores, reservatórios e a doença causada por este protozoário foram descobertas há 100 anos, em 1909 Lassance (MG) por Carlos Chagas evento ímpar nas descobertas científicas.

b2) O parasito: *T. cruzi* pertence ao filo Sarcomastigophara, ordem Kinetoplastida e família Trypanosomatidae (Vitor 2005).

b3) Morfologia: *T. cruzi* possui várias formas evolutivas que são encontradas nos hospedeiros vertebrados e invertebrados, sendo as principais: amastigotas, epimastigotas e tripomastigotas (Lana & Tafuri 2005).

b4) Hábitat: As formas tripomastigotas estão presentes no sangue periférico, as amastigotas se localizam no interior das células de diversos tecidos e as epimastigotas e tripomastigotas encontram-se no tubo digestivo dos triatomíneos (Rey 2002, Lana & Tafuri 2005).

b5) Ciclo Biológico: É do tipo heteroxênico, no ser humano inicia-se quando um triatomíneo infectado pelo *T. cruzi* pica o hospedeiro vertebrado e defeca ao mesmo tempo. As formas tripomastigotas presentes nas fezes e/ou urina penetram no orifício da picada, e caem na corrente sanguínea, invadem as células do sistema monofagocitário onde se transformam em amastigotas, estas se multiplicam assexuadamente e passam à tripomastigotas. A célula infectada se rompe e libera as tripomastigotas na corrente sanguínea. Algumas delas invadem outras células do SMF. Os triatomíneos se infectam ao picar um mamífero contaminado. Eles ingerem as tripomastigotas sanguíneas, que se transformam em epimastigotas no intestino do inseto e lá se multiplicam e transformam em tripomastigotas (Rey 2002, Lana & Tafuri 2005).

b6) Transmissão congênita: A transmissão congênita da doença de Chagas através da infecção placentária pelo *T. cruzi* está bem documentada como um importante fator de morbidade materno-fetal desde os estudos realizados por Lisbôa (1960) e Bittencourt (2000) que demonstraram o encontro simultâneo de parasitas na placenta e órgãos fetais.

A frequência da doença de Chagas congênita é variável de 1,6 a 18,5% de acordo com a região e a metodologia de estudo. Trata-se de mecanismo de perpetuação dessa enfermidade parasitária que vem crescendo de importância nas últimas décadas em regiões endêmicas e urbanas, onde estão concentrados muitos migrantes acometidos pelo *T. cruzi* (Bittencourt 1995, Nisida et al. 1999, Bittencourt 2000).

Os fatores possibilitadores da transmissão materno-fetal de *T. cruzi* não estão bem esclarecidos. A cepa e a presença de parasitas circulantes podem estar envolvidas. *T. cruzi* atinge a placenta em sua forma flagelada (tripomastigota) que tem a capacidade de infectar e transpor o epitélio trofoblástico, alcançando o estroma vilositário. Neste, os parasitos assumem a forma amastigota e são fagocitados por células de Hofbauer onde se multiplicam e formam ninhos ou pseudo-cistos. A ruptura destes ninhos suscita uma reação inflamatória e libera formas tripomastigotas que podem infectar outras células vilositárias ou cair na circulação fetal causando infecção congênita (Altemani et al. 2000).

T. cruzi ao atravessar o epitélio corial, parasita o estroma vilositário e prolifera-se sob a forma amastigota e provoca alterações, sendo que o grau de envolvimento placentário está geralmente relacionado com a intensidade das lesões fetais (Freilij et al. 1994). O concepto pode adquirir a doença de Chagas da mãe pela via transplacentária, geralmente após o 6º mês de gestação, entre 22ª e 37ª semanas e parece depender de fatores ligados ao parasito e ao hospedeiro (Azogue et al. 1985, Bittencourt 1992).

b7) Epidemiologia: Segundo a OMS estima-se a prevalência da infecção humana em 13 milhões de indivíduos nas Américas Central e do Sul e que um grande contingente populacional ainda vive sob o risco de adquiri-la (WHO 2005). No Brasil, estima-se a existência de 2,0 a 2,5 milhões de indivíduos infectados, encontrados em quase todos os estados brasileiros, porém com grande predomínio nas regiões Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste. Esta, devido ao grande fluxo migratório rural para grandes centros urbanos (Feitosa & Krieguer 1991, Vinhaes & Dias 2000).

A doença de Chagas em grávidas tem sido descrita por vários autores, assim como sua transmissão vertical. A infecção congênita pode ocorrer em 71% dos recém-nascidos de mães com infecção aguda durante a gravidez e em 1,6% na fase crônica de doença (Reiche et al. 1996, Rassi et al. 2004, Andrade & Gontijo 2008).

Formas menos frequentes de transmissão materna da doença de Chagas podem ocorrer pela contaminação oral através do líquido amniótico, e a transmissão hematogênica, durante o trabalho de parto. Há também a possibilidade da transmissão pelo leite materno em mulheres que estão na fase aguda da infecção ou quando ocorre sangramento dos mamilos (Sarasúa 1993).

b8) Diagnóstico Clínico: Como consequência da infecção materna, podem ocorrer abortamento e feto macerado, prematuridade, natimortalidade, retardo do crescimento intrauterino, deformações e neonatos vivos com ou sem sintomatologia de Doença de Chagas aguda. Dentre a sintomatologia apresentada pelo recém nato são importantes: hepatoesplenomegalia, distúrbios neurológicos, meningoencefalites, tremores, convulsões, zonas de necrose com sequelas, edemas generalizados, icterícia, hemorragias cutâneas, cianose, hidrocele, pneumonite, alterações bilaterais de fundo de olho (corioretinite e opacificação do corpo vítreo), chagomas metastáticos, calcificações cerebrais e alterações gastrointestinais com intensa destruição neural originando manifestações digestivas como megacólon e megaesôfago na fase aguda (Almeida & Barbosa 1986).

b9) Diagnóstico Parasitológico: Os exames laboratoriais específicos compreendem a demonstração de *T. cruzi* em sangue periférico ou LCR por métodos a fresco, com coloração, concentrado de *Strout* ou microhematócrito, biópsia de lesão cutânea, conjuntiva, linfonodos. Demonstração do parasito por técnica imunocitoquímicas, xenodiagnóstico e hemocultura. A demonstração direta de *T. cruzi* pelo método a fresco (entre lâmina e lamínula), após coloração, pelo método de concentração de *Strout* ou pelo micro-hematócrito é, em geral, positiva nas primeiras semanas da doença.

T. cruzi é regular e facilmente encontrado em amostras de sangue do recém nato com doença de Chagas congênita, em contraste com que ocorre na doença de Chagas adquirida (Gontijo et al. 2009). Parasitos circulantes podem estar presentes ao nascimento, mas aparecem entre 10 a 20 dias de vida em todos os casos analisados. A parasitemia aumenta de valores baixos ao nascimento a números máximos em um a dois meses de vida, para então, lentamente, declinar nos próximos 5 a 8 meses. Em poucos casos *T. cruzi* tem sido identificado no LCR (Lorca et al. 2005).

O xenodiagnóstico não é usualmente realizado em crianças com doença de Chagas congênita, embora seja o método de escolha para detecção de *T. cruzi* em suas mães. A

realização do xenodiagnóstico é importante nos estágios crônicos da infecção, pois embora a parasitemia esteja subaparente, os parasitas ainda podem ser demonstrados por esse método (Carlier & Torrico 2003).

À medida que a doença se torna crônica, a frequência dos xenodiagnósticos positivos diminui cerca de 40% em dez anos de evolução. Na fase crônica da doença de Chagas, resultados positivos no xenodiagnóstico variam entre 30 e 50% dos casos, e a proximidade do tempo de aquisição da infecção aguda correlaciona-se com a frequência com que um xenodiagnóstico positivo pode ser obtido (Rassi et al. 2004).

b10) Diagnóstico Sorológico: Diante das limitações dos diagnósticos clínicos e parasitológicos, a pesquisa de anticorpos séricos contra componentes de *T. cruzi* representa importante contribuição para o diagnóstico da doença de Chagas congênita. A detecção das respostas imunes específicas a antígenos do parasito é um método indireto para o diagnóstico da infecção pelo *T. cruzi* (Andrade & Gontijo 2008).

Vários métodos sorológicos têm sido utilizados com graus variáveis de sensibilidade e especificidade. Entre eles precipitação, floculação, aglutinação direta (AD), aglutinação indireta (AI), hemaglutinação indireta (HAI), fixação de complemento (FC), IFI e ELISA. Reações cruzadas com soros de pacientes com outras doenças infecciosas são encontradas por todos os métodos sorológicos, em função da diversidade antigênica que tem sido observada no *T. cruzi* (Teixeira 1987).

A reação de FC, devido à difícil padronização dos reagentes, apresenta grande variabilidade de resultados, tendo sua positividade variando de 64 a 95% em diferentes laboratórios. Estudos revelam uma sensibilidade de 73,1% para a FC contra 95,2% para IFI, 98,5% para ELISA e 75,2% para HAI. Esses dados justificam sua limitação no diagnóstico de doença de Chagas, em face da existência de metodologias mais sensíveis e específicas (Fuchs et al. 1980).

b11) Prevenção da doença de Chagas Congênita: Os atuais desafios do controle da doença continuam em ações de prevenção e assistência para população infectada, implantação de políticas médicas e sociais que garantam acesso, cobertura, equidade e benefícios da Previdência Social para aqueles com incapacidade laboral. A infecção chagásica congênita pode ser considerada um agravo para o qual não se dispõe de prevenção primária, nem de

marcador de transmissão ou de um diagnóstico imediato factível e sensível (Gontijo et al. 2009).

2.3.2 – Infecção por bactéria

A) *Treponema pallidum*

a1) Descoberta: Em 1905 Fritz Richard Schaudinn e Paul Erich Hoffmann (ambos microbiologistas alemães) descreveram o *T. pallium* como o agente causador da sífilis. Em 1906, August Von Wasserman desenvolveu o primeiro exame sorológico para diagnosticar a enfermidade (Murray et al. 2006a, Avelino & Amaral 2008).

a2) A bactéria: *T. pallidum*, gram negativo, pertence ao grupo das espiroquetas, em forma de espiral (10-20 voltas). Têm 15-20 micrômetros de comprimento e 0,1-0,5 de largura, movendo-se ao longo do eixo longitudinal, tipo saca rolhas (Murray et al. 2006a).

a3) Morfologia: Apresenta uma membrana envolvendo o protoplasma cilíndrico, microtúbulos intracitoplasmáticos que podem ser específicos para diferentes espécies de *Treponema* e seis fibrilas axiais longas, semelhantes a flagelos, com membrana trilaminar circundando sua massa celular (Murray et al. 2006a).

a4) Sífilis Congênita: A sífilis congênita é decorrente da disseminação hematogênica do *T. pallidum* da gestante não tratada ou inadequadamente tratada para o seu concepto por via transplacentária. É um agravo de saúde passível de eliminação, desde que a mulher infectada pelo *T. pallidum* seja identificada e tratada antes ou durante a gestação. Por ser uma doença de notificação compulsória, deve ser investigado e notificado todo caso de nascituro, vivo ou morto, filho de mãe com sífilis (Brown et al. 1970).

a5) Transmissão: Se dá de pessoa a pessoa, durante o contato sexual, na maior parte dos casos. A transmissão por contato com lesões mucocutâneas ricas em treponemas pode ocorrer, sendo particularmente importante nos recém-nascidos que necessitam de manipulação frequente. Também pode ocorrer, a transmissão, através da transfusão de sangue contaminado; pela via transplacentária para o feto e pela contaminação do último no canal de parto. A transmissão ocupacional é rara (Garnett et al. 1997).

A transmissão congênita pode ocorrer em qualquer fase da gestação e em qualquer estágio da doença, com probabilidades de 50% a 100% na sífilis primária e secundária, 40% na sífilis latente precoce e 10% na sífilis latente tardia. É possível transmissão direta no canal do parto. Ocorrendo a transmissão da sífilis congênita, cerca de 40% dos casos podem evoluir para aborto espontâneo, natimorto e óbito perinatal (OPAS 2001).

a6) Epidemiologia: Nos países em desenvolvimento, a OMS estima que cerca de 10% a 15% das gestantes tenham sífilis. Como doença de notificação compulsória, no Brasil, verificou-se um total de 4.233 casos em 2003. A sífilis é causa de grande morbidade na vida intra-uterina, levando a desfechos negativos da gestação em mais de 50% dos casos, tais como, aborto, natimortalidade e neomortalidade e complicações precoces e tardias nos nascidos vivos (Hira et al. 1990, MS 2003, Saraceni &Leal 2003).

a7) Diagnóstico Clínico: A sífilis congênita é dividida em dois períodos: a precoce (até o segundo ano de vida) e a tardia (surge após segundo ano de vida). A maior parte dos casos de sífilis congênita precoce é assintomática (cerca de 70%), porém o recém-nascido pode apresentar prematuridade, baixo peso, hepatomegalia, esplenomegalia, lesões cutâneas (pênfigo sifilítico, condiloma plano, petéquias, púrpura, fissura peribucal), periostite, osteocondrite, pseudoparalisia dos membros, sofrimento respiratório com ou sem pneumonia, rinite sero-sanguinolenta, icterícia, anemia, linfadenopatia generalizada, síndrome nefrótica, convulsão e meningite, trombocitopenia, leucocitose ou leucopenia. Na sífilis congênita tardia, as manifestações clínicas são raras e resultantes da cicatrização da doença sistêmica precoce, podendo envolver vários órgãos (CDC 2008).

Na gestação, a sífilis pode ser causa de abortamento tardio (a partir do quarto mês), natimortos, hidropsia fetal e parto prematuro. Estudos mostram fetos abortados com nove semanas de gestação que apresentavam o treponema ao exame histopatológico, indicando que abortamentos precoces também podem ser causados por sífilis (MS 2006).

a8) Diagnóstico Laboratorial: O Ministério da Saúde (MS) recomenda o rastreio da sífilis na gravidez, utilizando-se o Veneral Disease Research Laboratory -VDRL, teste quantitativo não treponêmico, na primeira consulta de pré-natal, no início do terceiro trimestre e na admissão para parto (nascido vivo ou natimorto) ou curetagem (após aborto) (MS 2006).

Nos casos de mães com VDRL reagente na gestação ou no parto, deverá ser colhido sangue periférico do recém-nascido para realização de teste não treponêmico e proceder à avaliação geral da criança com a solicitação dos exames de líquor, raio-X de ossos longos e hemograma (CDC 2008).

a9) Prevenção: Reforçar a orientação sobre os riscos relacionados à infecção pelo *T. pallidum* por meio da transmissão sexual, para que as mulheres com sífilis e seu(s) parceiro(s) evitem relações sexuais ou mantenham práticas para o sexo seguro, com o uso de preservativo, durante o tratamento (CDC 2008).

2.3.3 – Infecções por vírus

A) *Rubella virus*

a1) Descoberta: Foi considerada como uma forma de sarampo e escarlatina até meados do século XVIII, por médicos árabes. A partir de então, médicos alemães de Bergen, em 1752, e Orlow, em 1758, consideraram doença como uma entidade clínica definida, que recebeu a denominação de sarampo alemão até meados do século XIX (Murray et al. 2006b).

O vírus foi cultivado pela primeira vez em 1962, por dois grupos de pesquisadores que trabalhavam isoladamente empregando técnicas diferentes Weller e Neva (em Harvard) e Parkman, Hopps e Meyer (em Walter Reed). Em 1966, Meyer preparou a vacina com o vírus atenuado e realizaram os primeiros ensaios no homem. Em 1970, as vacinas começaram a ser utilizadas em escala comercial, em diversos países, tendo sido responsáveis pelo controle de epidemias no mundo (Murray et al. 2006b).

a2) O vírus: É constituído de RNA, pertence ao gênero *Rubivirus* da família Togaviridade. A palavra Toga é proveniente do latim que significa capa ou manto, é uma referência ao capsídio protéico que envolve o genoma de RNA (Lee & Bowden 2000).

a3) Transmissão por via transplacentária: O vírus poderá atingir o feto por via transplacentária causando a Síndrome da Rubéola Congênita – SRC ou até matá-lo, sendo que a infecção também pode causar aborto (CVE 2001, Benzecry et al. 2001, CDC 2002). Pode causar abortamentos espontâneos, perdas fetais, baixo peso ao nascer e nascimentos prematuros, além dos defeitos congênitos (Silva 2000, CDC 2003).

a4) Epidemiologia: A rubéola é uma doença de distribuição universal e pode ocorrer o ano todo, mas, no final do inverno e início da primavera observa-se um aumento de sua incidência (Silva 2000, CVE 2001). Desde 2001 até os dias atuais, a incidência de rubéola está em torno de 0,02 casos por 100.000 habitantes. Observam-se surtos esporádicos na maioria acometendo adultos, originários de países onde a vacinação contra a rubéola não é realizada rotineiramente (Reef et al. 2000, CDC 2002).

O vírus é transmitido ao feto principalmente por ocasião da infecção materna primária, onde a passagem do vírus por via transplacentária ocorre durante a viremia materna. Essa transmissão é tanto maior quanto mais precoce a infecção ocorre na gestação, com maiores taxas de embriopatia nas primeiras oito semanas de gestação (54%). Outros registros têm mostrado que a taxa de infecção fetal pode chegar a 90% quando a mãe apresenta rubéola sintomática até a 12ª semana de gestação, 25-30% se a infecção ocorreu no segundo trimestre e 60-100% no final da gestação (Murray et al. 2006b, Avelino & Amaral 2008).

a5) Diagnóstico Clínico: A doença é inofensiva para a mulher, mas pode agravar quando estiver grávida. Isso porque, ao invadir o organismo, o vírus da rubéola é capaz de provocar uma revolução e prejudicar o desenvolvimento do feto, principalmente no primeiro trimestre de gestação, quando o embrião está se fixando no útero (Avelino & Amaral 2008, Levinson & Jawetz 2008).

As alterações provocadas pelo vírus no organismo são capazes de atrapalhar o andamento da gestação e até causar o aborto. Mas quando a gravidez não é interrompida, o concepto pode ser acometido sob forma grave, caracterizando a Síndrome da Rubéola Congênita – SRC. O problema mais comum em crianças cujas mães tiveram rubéola durante a gravidez é a surdez. Em outros casos as consequências variam desde problemas de coagulação sanguínea, hepatite e catarata até deficiência mental (Avelino & Amaral 2008).

a6) Diagnóstico Laboratorial: A técnica de ELISA é a mais utilizada para a detecção da IgM e, durante os primeiros três dias do exantema, baixas concentrações são detectadas (em 27 a 79% das amostras do soro). Resultados falsos-positivos para IgM podem ser decorrentes da presença do fator reumatóide, o que não ocorre com o teste de captura (ELISA). Resultados falsos-negativos também podem ocorrer pela grande quantidade de IgG no soro, bloqueando a IgM, quando o pré-tratamento do soro com a proteína A estafilocócica não consegue remover toda a IgG presente. A IgG pode ser detectada pelas técnicas da inibição da

hemaglutinação (IH), ELISA, *Rubazyme* e hemólise radial simples (Takei & Yamamoto 2001, Avelino & Amaral 2008).

a7) Prevenção: A vacinação anti-rubéola é indicada nos seguintes esquemas: a) Uma primeira dose por volta dos doze meses (Tríplice viral, incluindo também as vacinas anti-sarampo e anti-caxumba) e uma segunda doses entre quatro e seis anos, para cobrir a falha vacinal primária, que pode acontecer em até 10% dos vacinados; b) Mulheres grávidas susceptíveis devem receber a vacina somente nos primeiros dias do puerpério (Avelino & Amaral 2008).

B) *Citomegalovirus*-CMV

b1) Descoberta: O conhecimento sobre a infecção causada pelo CMV apresenta historicamente cinco fases: a primeira, por apresentar inclusão nucleares em órgão de criança em estudo histopatológico, é conhecida como doença de inclusão citomegálica. A segunda, chamada de "vírus da glândula salivar", marcada pela descoberta do vírus como causador da lesão na glândula e a correlação das manifestações clínicas com o agente. Na terceira fase, na década de 60, surgiu a denominação citomegalovirose e sua relação com imunodeficiência, coincidindo com os avanços na área de transplante. A quarta fase, na década de 80, foi marcada pelo desenvolvimento das medidas de controle da infecção e, atualmente, a quinta fase que enfoca as características moleculares do vírus, os grupos de risco, sua caracterização como doença sexualmente transmissível e sua associação com o *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) e a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) (Smiley & Huang 1990).

b2) O vírus: CMV pertencem à subfamília ß-Herpesvirinae da família Herpesviridae e do gênero *Citomegalovirus*. É um herpesvírus humano que se caracteriza por apresentar latência, não sendo eliminado do organismo, permanecendo em seu interior, sendo possível reativação em diferentes circunstâncias, principalmente em casos de modificação da resposta imunológica, como: gestação, uso de drogas imunossupressoras, SIDA, entre outras (Chee et al. 1990, Couto et al. 2003).

b3) Morfologia*:* Medem 200 nm e possuem envelope, tegumento e capsídio protéico com simetria icosaédrica (Chee et al. 1990).

b4) Transmissão: Ocorre de forma direta ou indireta pelo contato interpessoal, transmissão transplacentária, transplante de órgãos e transfusão sanguínea. Os reservatórios do vírus incluem urina, secreção orofaríngea, cervical e vaginal, sêmen, leite, lágrimas, sangue e órgãos para transplante (Couto et al. 2003).

b5) Epidemiologia: A infecção congênita por CMV pode resultar tanto da infecção primária materna (taxa de transmissão vertical de 40% à 50%) como da recorrência (taxa de transmissão vertical de 0,5 à 2%). Porém, as manifestações clínicas são quase que exclusivas de recém-nascidos de mães com infecção primária, durante a gestação (Raynor 1993, Santos et al. 2000, Gaytant et al. 2005).

b6) Diagnóstico clínico: Em geral as infecções são assintomáticas ou cursam com sinais inespecíficos. Quando sintomática apresentam sinais similares as da mononucleose, como linfadenomegalias, febre, mal-estar e artralgia (Fowler et al. 1992). Os adultos apresentam febre com evolução por 10 dias, sudorese e mal estar. Ao exame físico, podem estar presentes hepatoesplenomegalia e, eventualmente, erupções maculopapulares e icterícia. Mais raramente, em forma grave, ocorrem polirradiculoneurite, encefalite, pneumonia intersticial, anemia hemolítica, púrpura trombocitopênica, miocardite, dentre outras (Balfour Junior 1990).

b7) Diagnóstico laboratorial:

- Isolamento do vírus em cultura de fibroblastos: método convencional. realizado na urina e saliva com resultado entre 3 à 5 dias;
- Reação em PCR: detecção do DNA viral na urina, sangue, LCR e material de biópsia ou outros sítios com sensibilidade e especificidade semelhante ao anterior com maior rapidez do resultado (24 horas);
- Detecção da resposta imune: a produção de anticorpos inicia-se no útero:

<u>Testes sorológicos para IgG:</u>

-FC: resultado é dado em título sendo considerado positivo título acima de 1/8.

-ELISA, radioimunoensaio: rotineiramente utilizados. São métodos automatizados com resultados dados em índices e valores de referência indicados pelo laboratório.

Testes sorológicos para IgM:

- Radioimunoensaio (RIA): está entre os melhores com sensibilidade de 89% e especificidade de 100% para diagnóstico de infecção congênita.

-ELISA: a especificidade desse teste está em torno de 95% e a sensibilidade de 70%.

b8) Prevenção da citomegalovirose congênita: A infecção materna antes da gestação pode prevenir ou atenuar a doença congênita e perinatal, diminuindo a morbidade. Assim, a prevenção busca basicamente evitar a infecção primária materna. Tentativas de desenvolvimento de vacinas para imunização de mulheres com risco de infecção primária durante a gestação estão em andamento (Pass 1996).

3- Justificativa

A OMS estima que, no mundo todo, cerca de 500 mil mulheres morrem a cada ano de causas relacionadas ao aborto, seja ele espontâneo ou provocado, sendo 98% dessas ocorrem nos países em desenvolvimento. Nesses locais, complicações de aborto são responsáveis por 15% do total das mortes maternas a cada ano, em alguns casos, atinge cerca de 50% dessa mortalidade.

A elucidação da causa dos abortos espontâneos ainda não é rotina em nosso país, apesar do alto índice de até 20% nas mulheres na fase procriativa, a maioria não chega a um diagnóstico, e consequentemente a profilaxia para as próximas gestações fica comprometida.

As infecções congênitas humanas causadas pelo *T. gondii*, *T. cruzi*, *T. pallidum*, *R. virus* e CMV, entre outros, podem afetar o feto, ocasionar várias sequelas irreversíveis e provocar o aborto.

Uma das linhas de pesquisa do Laboratório de biologia, imunologia, fisiologia dos protozoários de interesse humano do IPTSP/UFG é o diagnóstico da toxoplasmose congênita, como o comportamento biológico e molecular do *T. gondii*, pois este é responsável por uma das infecções de alta prevalência em nosso meio, e a mais temida durante a gravidez devido à capacidade do parasito em provocar o abortamento e ao risco de acometimento fetal. Sendo assim torna-se fundamental importância o diagnóstico precoce no prénatal, e teve ênfase na pesquisa realizada.

Esta investigação visa fazer uma análise dos exames anatomopatológicos (restos ovulares) e sorológico (sangue materno) para identificação dos agentes infecciosos com risco para transmissão congênita. A análise dos resultados obtidos nos exames laboratoriais é de fundamental importância no diagnóstico presuntivo de várias doenças infecciosas, melhorando assim o prognóstico para futura gravidez.

Portanto, a atenção ao período prénatal e puerperal deve incluir ações de promoção e prevenção da saúde, além de diagnóstico e tratamento oportuno dos problemas que possam vir a ocorrer nesses períodos.

4- Objetivos

4.1- Objetivo Geral

Analisar os resultados sorológicos, anatomopatológicos e parasitológicos de material abortivo para infecções com risco de transmissão vertical, com ênfase na toxoplasmose, das mulheres que sofreram aborto espontâneo completo e/ou incompleto, atendidas nas maternidades do Hospital das Clínicas (HC/UFG – GO) e da Maternidade Nossa Senhora de Lourdes (MNSL).

4.2- Objetivos Específicos

- Analisar os dados epidemiológicos obtidos por entrevista das mulheres que sofreram aborto espontâneo completo e/ou incompleto;

- Avaliar a frequência dos agentes infecciosos (*T. gondii*, *T. cruzi*, *T. pallidum*, *R. virus* e CMV) no soro das mulheres que sofreram aborto espontâneo completo e/ou incompleto;

- Comparar os resultados sorológicos da toxoplasmose, aos exames anatomopatológicos de restos ovulares, placentários e/ou fetais pela Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) das mulheres com sorologia positiva para *T. gondii.*

5- Material e Métodos

5.1- População Estudada

Critério de Inclusão: foram incluídas mulheres que sofreram aborto espontâneo completo e/ou incompleto, atendidas em duas maternidades públicas em Goiânia-Goiás, que consentiram em participar da pesquisa.

Critério de Exclusão: foram excluídas da pesquisa as mulheres que sofreram aborto provocado, pois a morte do embrião não poderá ser relacionada aos agentes infecciosos e as mulheres que tiveram gestação anembrionadas.

5.2- Considerações Éticas

A pesquisa foi apreciada e aprovada (nº 036/08) pelo Comitê de Ética em Pesquisa de Seres Humanos e Animais do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC/UFG – GO) Anexo 1.

Antes da realização da curetagem, as mulheres, foram convidadas a participarem da pesquisa com a apresentação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Anexo 2). Após o aceite e assinatura do TCLE, as mulheres ficaram cientes que sua identidade seria mantida em total sigilo, e que poderia desistir de participar do estudo a qualquer momento, desde que manifestassem a sua vontade a este grupo de pesquisa.

E após autorização por escrito, as mulheres foram entrevistadas através de um questionário que buscou analisar o perfil epidemiológico da população estudada (condições sócio-econômicas, características reprodutivas, entre outros) (Apêndice 1). As perguntas foram elaboradas com a preocupação de não causar constrangimento às entrevistadas, respeitando sua autonomia e liberdade em respondê-las de forma tranquila.

5.3- Local de coleta, transporte das amostras e procedimento da coleta

A coleta do material biológico (sangue e restos ovulares) foi realizada na maternidade do HC/UFG e na maternidade Nossa Senhora de Lourdes (MNSL) em Goiânia, Goiás, no período de junho 2008 à junho de 2009.

Após a entrevista, foi coletado 5 ml de sangue sem anticoagulante e enviado para o Laboratório de Análises Clínicas do Setor de Imunologia do HC-UFG, para realização de testes sorológicos.

A curetagem obstétrica foi realizada pela equipe médica do serviço de ginecologia e obstetrícia do HC-UFG e da MNSL. Os restos ovulares foram armazenados em solução salina a 10% para realização da PCR e inoculação em camundongos, no Laboratório de Biologia, Fisiologia, Imunologia de Protozoários de interesse humano do IPTSP/UFG. Para realização do exame anatomopatológico, um fragmento do tecido foi colocado em formol a 10% e enviado aos laboratórios de anatomopatologia do HC/UFG e do Laboratório Silvio Pinheiro (LSP) que atende a rotina laboratorial da MNSL.

5.4- Animais

Foram utilizados camundongos da linhagem BALB/c com intuito de isolar as cepas de *T. gondii* proveniente dos restos ovulares das mulheres que tiveram a presença de anticorpos da classe IgM, indicadora de infecção aguda e ou ativa para toxoplasmose.

5.4.1- Análise experimental - Inoculação em camundongos

O procedimento experimental foi realizado segundo Dubey (1998). Os restos ovulares foram triturados e submetidos à solução péptica, numa proporção de volume/volume. Em 8g de amostra foram adicionados 8 ml de solução péptica. A mistura foi levada ao banho Maria à 37ºC por uma hora e agitada manualmente. Após este período, o produto foi filtrado em gaze dupla e centrifugado a 4000 rpm durante 10 minutos. O sedimento foi ressuspendido e lavado três vezes em solução salina. Os mesmos foram ressuspendidos em 5 ml de solução salina e 0,3 ml desta suspensão foi inoculado intraperitonealmente num grupo de cinco camundongos BALB/c.

Os animais foram acompanhados diariamente. Em caso de manifestação clínica, sintomas como letargia e pelo arrepiado, foi realizada a pesquisa direta do parasito.

A pesquisa de *T. gondii*, foi realizada através do lavado peritoneal á procura de forma

taquizoítas. Após 30 dias do inóculo, e sem manifestação clínica, os animais foram eutanasiados por meio do aprofundamento de anestesia inalatória com éter etílico, em seguida necropsiados e seus órgãos (cérebro e/ou coração) macerados e re-inoculados em novos grupos de cinco animais. Estes foram observados por mais 30 dias, após este período os camundongos foram anestesiados e seu sangue coletado por punção cardíaca para realização da imunofluorescência indireta, para confirmação e/ou exclusão da infecção pelo *T. gondii*.

5.5- Exames sorológicos

Foi feita a pesquisa de anticorpos das classes IgM e IgG anti-*T. gondii*, anti-*R. virus*, anti-*Citomegalovirus* e IgG anti-*T. cruzi*, anti-*T. palidum*, em todas amostras de sangue coletadas.

Os exames foram realizados na Seção de Imunologia do Laboratório de Análise Clínicas do HC/UFG. Para determinação de anticorpos das classes IgM e IgG para *R. virus*, CMV e *T. gondii*, foram utilizados métodos automatizados do AXSYM - *Abbott* utilizando a metodologia MEIA (*Microparticle Enzyme Immunoassay*). Para pesquisar o anticorpo anti-Treponêmico, foram utilizados dois métodos: a hemaglutinação indireta (HAI) e o teste *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL). Para *T. cruzi*, também foram utilizados duas técnicas, o teste ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) e a HAI.

5.6- Exame anatomopatológico de restos ovulares

Os laudos foram fornecidos pelos laboratórios do HC/UFG e do LSP conveniado com a MNSL.

Os laudos foram catalogados da seguinte maneira:

***Ausência de inflamação* (AI):** não há sinais de vilosites;

***Presença de inflamação* (PI):** verificou-se decídua com infiltrado inflamatório neutrofílico e vilosidades coriônicas contendo alterações de retenção;

Outras alterações: vilosidades coriônicas com algumas pseudoinclusões de trofoblastos, sugestivas de cromossomopatias.

5.7- Reação de polimerase em cadeia - PCR

Realizada no material biológico (restos ovulares) das mulheres com sorologia positiva para *T. gondii.*

5.7.1- Processamento das amostras e extração de DNA

Foram colocados aproximadamente 5 g de restos ovulares conservados em salina, os quais foram triturados em gral com tampão de extração-TE (Tris-HCl [10mM], EDTA [1mM], pH 8). A mistura obtida foi filtrada e lavada três vezes com TE. O sedimento foi ressuspenso em 300 ml de TE, sendo-lhe adicionados 5 µm de proteinase K 20 mg/ml. Após, o material foi incubado a 56°C durante duas horas.

Depois do processo acima descrito, foi iniciado a extração do DNA pela adição de 300 ml de fenol tamponado. O material foi centrifugado por 10 min a 10 rpm. A fase aquosa foi retirada para outro tubo e a esta foi adicionada 300 ml de fenol: clorofórmio/álcool isoamílico (1:1). Após centrifugação nas mesmas condições citadas, novamente o sobrenadante foi transferido para um terceiro tubo e 300 ml foram adicionados a etanol a 100%, para precipitação do DNA. Após centrifugação o DNA foi ressuspenso em 50 µL de TE, e guardado em *frezzer* até o momento de realização da reação.

5.7.2- Reação de Amplificação do DNA de *Toxoplasma gondii*

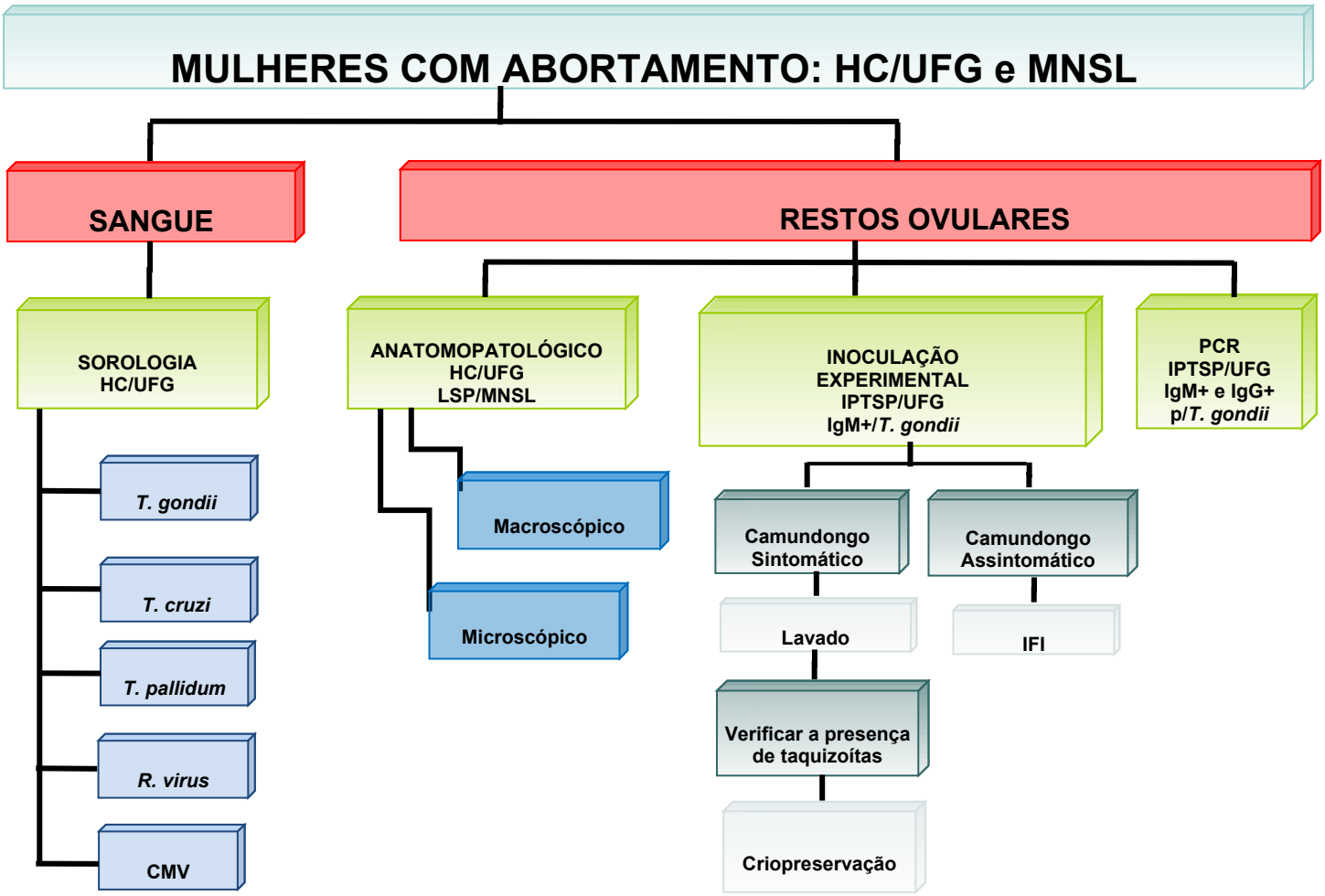
Foram realizadas em um volume final de 25µL contendo 10mM TRIS HCl (pH 9,0), 3,5 mM $MgCl_2$, 0,2 U de Taq DNA Polimerase (Invitrogen), 0,5 mM de cada desoxinucleotídeos (dATP/ dTTP/ dGTP/ dCTP, *Sigma Chemical Co*., USA), 50 pmoles de cada iniciador da reação (*Invitrogen*) e 2µL de DNA molde. À mistura da reação foram acrescentados 20 µL 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 94ºC (5 min), 35 ciclos de desnaturação a 94ºC (1 min), anelamento a 62ºC (1 min) e extensão a 72ºC (1 min) seguida de extensão final a 72ºC por 10 min. 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') e Toxo-B5 (5'-TGA AGA GAG GAA ACA GGT GGT CG-3'), Toxo-B6 (5'-CCG CCT CCT TCG TCC GTC GTA-3'). Os produtos amplificados pela PCR foram visualizados por eletroforese em géis de poliacrilamida a 6% revelados pela prata. Sangue e tecidos de camundongos infectados com a cepa RH foram utilizados como controle positivo.

5.8- Análises estatísticas

Os dados foram analisados pelo meio do programa estatístico EpiInfo, version 6.0 (Dean et al. 1994). O teste estatístico utilizado foi o qui-quadrado (χ^2) e foi usada a estimativa de risco o *Odds Ratio* (OR) com intervalo de confiança (IC) 95%.

5.9- Delineamento experimental



6- Resultados

6.1- Dados epidemiológicos da população geral

Participaram da pesquisa 105 mulheres que sofreram aborto espontâneo, sendo 28 atendidas no HC/UFG e 77 na MNSL.

6.1.1- Faixa etária

A maioria das mulheres (55%) tinham entre 20 a 30 anos de idade e a minoria (2%) apresentam-se com 40 anos ou mais (Figura 6).

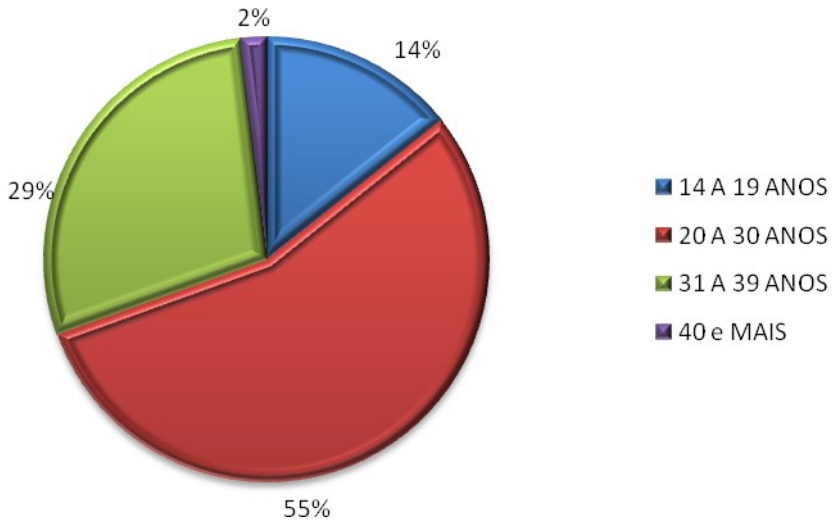


Figura 6: Distribuição das faixas etárias das 105 mulheres que sofreram abortamento espontâneo e que foram atendidas em duas maternidades da rede Pública de Saúde em Goiânia-GO, Brasil 2009.

6.1.2- Moradia

A maioria das mulheres (79%) morava, na data da entrevista, em Goiânia, e a minoria (21%), moravam em 13 municípios de Goiás: Nazário, Paraúna, Bela Vista, Palmeiras, Turvânia, Roselândia, Vianopólis, Bonfinopólis, São Francisco, Cidade de Goiás e Caipônia (uma paciente em cada município), Trindade (duas) e Aparecida de Goiânia (nove) (Figura 7).

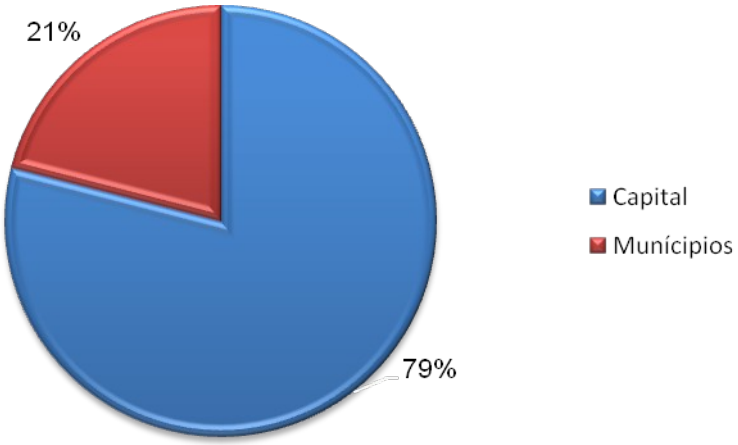


Figura 7: Distribuição do local de moradia das 105 mulheres que sofreram abortamento espontâneo e que foram atendidas em duas maternidades da rede Pública de Saúde em Goiânia-GO, Brasil 2009.

6.1.3- Escolaridade

Observa-se na tabela 1 que 54.3% das mulheres com abortamento tinham o ensino médio (incompleto e completo). Por outro lado, 10,4% das voluntárias possuíam o ensino superior (incompleto e completo).

Tabela 1. Perfil do grau de escolaridade das 105 mulheres que sofreram abortamento espontâneo e que foram atendidas em duas maternidades da rede Pública de Saúde em Goiânia-GO, Brasil 2009

Escolaridade	n	%
Primário Incompleto	4	3.9
Primário Completo	8	7.6
Ensino Fundamental Incompleto	16	15.2
Ensino Fundamental Completo	9	8.6
Ensino Médio Incompleto	25	23.8
Ensino Médio Completo	32	30.5
Superior Incompleto	3	2.8
Superior Completo	8	7.6
Total	105	100

n= número de amostras

6.1.4- Idade Gestacional

Para análise do tempo gestacional dividiu-se as mulheres em três grupos: o primeiro, com 19% (20/105) de mulheres que sofreram o abortamento até a 7ª semana de gestação, o segundo, com 68% (71/105) o abortamento ocorreu entre a 8ª – 14ª semana, e o terceiro, 13% (14/105) até 20ª semana, como demonstrado na figura 8.

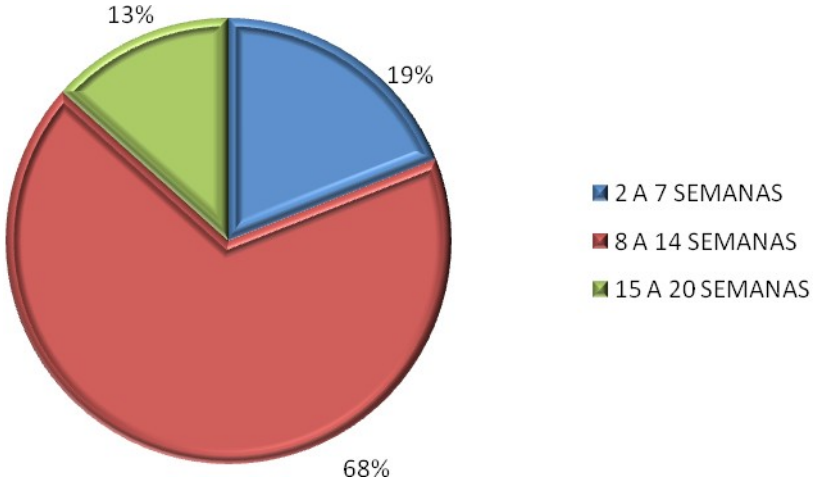


Figura 8: Distribuição do percentual da idade gestacional das 105 mulheres que sofreram abortamento espontâneo e que foram atendidas em duas maternidades da rede Pública de Saúde em Goiânia-GO, Brasil 2009.

6.2- Características gerais sobre o aborto da população estudada

Das 105 mulheres, 103 sofreram aborto espontâneo incompleto e duas com abortamento espontâneo completo. Com referência ao número de abortos, a maioria das mulheres, (69,5%) tiveram apenas um aborto e a minoria (2,9%) já estavam no quarto ou quinto aborto (Figura 9).

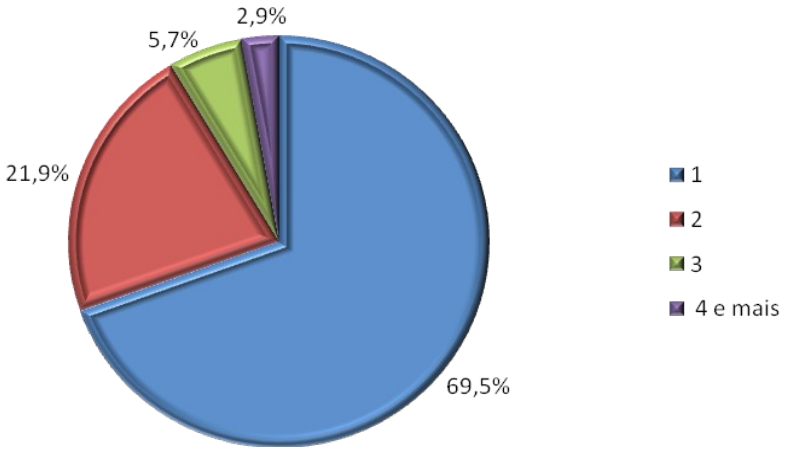


Figura 9: Distribuição do percentual de número de aborto entre as 105 mulheres que sofreram abortamento espontâneo e que foram atendidas em duas maternidades da rede Pública de Saúde em Goiânia-GO, Brasil 2009.

6.3- Dados sorológicos da população geral

6.3.1- Resultados sorológicos

Pelos exames sorológicos o agente infeccioso mais frequente foi o *Citomegalovirus* com prevalência de 97,1% (102/105) seguida pelo *R. virus* com 95,2% (n=100/105). O *T. gondii* teve uma prevalência de 54,2% (57/105), o *T. cruzi* de 1,9% (2/105) e o *T. pallidum* de 0,9% (1/105) (Tabela 2).

Não foi possível detectar somente IgM positiva nas mulheres estudadas, o que caracterizaria infecção aguda. Porém, em 12 mulheres, houve presença simultânea de IgM e IgG, em nove mulheres para o CMV e em três mulheres para toxoplasmose (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição dos resultados sorológicos para infecção com risco de transmissão vertical das mulheres com abortamento entre as 105 mulheres atendidas em duas maternidades públicas de Goiânia-GO, Brasil 2009

n= número de amostras, **CMV:** *Citomegalovírus,* **IgM+:** Imunoglobulina M positiva, **IgG+:** Imunoglobulina G positiva, **IgM-:** Imunoglobulina M negativa, **IgG-:** Imunoglobulina G negativa.

Agente Etiológico / Resultado Sorológico	*T. gondii*	*T. cruzi*	*R. virus*	CMV	*T. pallidum*	*p*
IgM+ e IgG+	3/105 (2,9%)	0	0	9/105 (8,6%)	0	$\chi^2 = 3,18$ $p<0,0744$
IgM+	0	0	0	0	0	
IgG+	54/105 (51,4%)	2/105 (1,9%)	100/105 (95,2%)	93/105 (88,5%)	1/105 (0,9%)	$\chi^2 = 346,31$ $p<0,0001$
IgM- e IgG-	48/105 (45,7%)	103/105 (98,1%)	5/105 (4,8%)	3/105 (2,9%)	104/105 (99,1%)	$\chi^2 = 378,26$ $p<0,0001$

6.3.2- Resultados sorológicos das mulheres que tiveram aborto versus quantidade de abortos

Como apresentado na tabela 3, não foi possível relacionar a soropositividade para qualquer uma das cinco infecções com risco de transmissão vertical, com o aborto, pois a maioria das mulheres eram soropositivas para mais de um agente (IgG).

Chama a atenção que a maioria dos abortamentos (89,5%), ocorreram em mulheres que eram soropositivas para *T. gondii*, *R. virus* e *Citomegalovirus* (47,6%) e nas mulheres com sorologia positiva *R. virus* e *Citomegalovirus (*41,9%*),* simultaneamente. Esta relação persiste, quando relacionado ao número de abortos, pois todas as mulheres que sofreram mais de um aborto, pertencem aos dois grupos citados, com exceção de uma que além de *R. virus* e *Citomegalovirus*, também teve sorologia positiva para *T. cruzi* (Tabela 3).

Algumas tentativas para a análise foram realizadas, como comparar as duas primeiras combinações dos agentes causadores para aborto no total (47,6% em 50 e 41,9% em 44); sendo $x^2 = 0,48$ (p=0,490). Utilizando somente um aborto e as duas primeiras combinações de agentes (44% em 32 e 42,4% em 31) não foi possível encontrar diferença estatisticamente significativa ($x^2 = 0,02$ p=0, 884) (Tabela 3).

Outra tentativa foi comparar as duas primeiras combinações (no total) com a soma do restante e assim seria 47,6% em 50, 41,9% em 44 e 10,5% em 11. O resultado foi $x^2=5,65$ p=0, 059 (Tabela 3).

Tabela 3. Quantidade de abortos versus sorologia positiva (IgG) para infecções com risco de transmissão vertical entre as 105 mulheres atendidas em duas maternidades públicas de Goiânia-GO, Brasil 2009

Quantidade de abortos / Sorologia Positiva	1 aborto		2 abortos		3 abortos		4 ou mais abortos		Total	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
***T. gondii*, *R.virus* e CMV**	32	**44**	11	**47,8**	5	**83,3**	2	**66,7**	50	**47,6**
***R.virus* e CMV**	31	**42,4**	11	**47,8**	1	**16,7**	1	**33,3**	44	**41,9**
***T. gondii* e CMV**	4	**5,4**	0	**0**	0	**0**	0	**0**	4	**3,7**
T. gondii* e *R.virus	2	**3**	0	**0**	0	**0**	0	**0**	2	**1,9**
R.virus*, CMV e *T. cruzi	1	**1,3**	1	**4,4**	0	**0**	0	**0**	2	**1,9**
R.virus*, CMV e *T.pallidum	1	**1,3**	0	**0**	0	**0**	0	**0**	1	**1**
R.virus	1	**1,3**	0	**0**	0	**0**	0	**0**	1	**1**
CMV	1	**1,3**	0	**0**	0	**0**	0	**0**	1	**1**
TOTAL	73	**100**	23	**100**	6	**100**	3	**100**	105	**100**

n= número de amostras, **CMV:** *Citomegalovírus*

Das 12 mulheres que apresentaram IgM e IgG positivas para o mesmo agente infeccioso, nove foram para CMV e três para toxoplasmose. Nesse caso, das nove mulheres com CMV, cinco estavam no primeiro aborto, duas com dois e duas tiveram três abortos. Das três mulheres que apresentaram IgM e IgG positivas, simultaneamente, para toxoplasmose, uma estava no primeiro abortamento, e duas com história de dois abortos.

6.4- Análise anatomopatológica dos restos ovulares de 103 mulheres que sofreram abortamento espontâneo

Apesar de se considerar como restos ovulares apenas o material biológico com no máximo 22 semanas de gestação e todas as mulheres declararam que estavam no período considerado como aborto/restos ovulares, seis amostras foram consideradas como tecido de placenta e feto pelo exame anatomopatológico. Além disso, duas mulheres tiveram abortamento espontâneo completo e não foi possível armazenar o material expelido, e consequentemente realizar a análise laboratorial do mesmo (Tabela 4).

A análise anatomopatológica das mulheres com abortamento demonstrou que 63,1% (65/103), apresentaram sinal de inflamação, 34% (35/103) ausência de inflamação e 2,9% (3/103), foram classificadas como outras alterações, como descrito na tabela 4.

Tabela 4. Distribuição dos exames anatomopatológicos de restos ovulares e material placentário e/ou fetal das 103 pacientes com abortamento em Goiânia-GO, Brasil 2009

Diagnóstico Anatomopatológico	N	%
Presença de inflamação	65	63,1
Ausência de inflamação	35	34
Outras alterações	3	2,9
Total	103	100

n= número de amostras, χ^2= 84,00 p< 0,0001

Fotomicrografia do exame anatomopatológico das mulheres estudadas representada na figura 10.

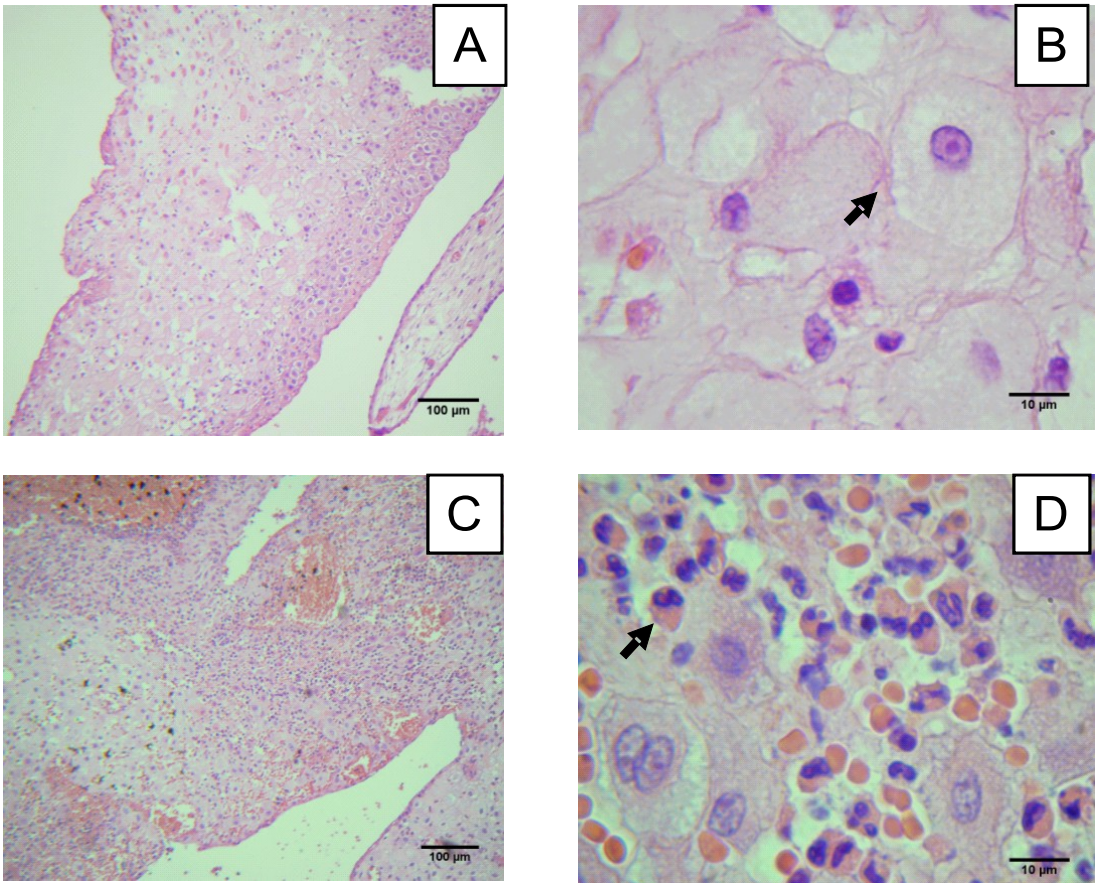


Figura 10: Fotomicrografia do corte histopatológico de restos ovulares de mulheres com abortamento. A e B: ausência de inflamação representada por células do trofoblastos (seta). C e D: presença de inflamação indicada por decídua com infiltrado inflamatório neutrofílico, hemorragia e hiperemia. Fotos apresentadas em barra = 10µm e 100 µm, lâminas coradas com hematoxilina – HE.

6.5- Análise anatomopatológica versus sorologia positiva para CMV das 103 mulheres que sofreram aborto incompleto

Devido ao elevado número de mulheres com sorologia positiva para CMV (97,1%), a análise da relação de presença de inflamação detectada pelo exame anatomopatológico foi realizado, demonstrando que (98,5%) delas tiveram no exame anatomopatológico presença de inflamação. Das nove mulheres que foram positivas para IgM mais IgG, somente três apresentaram presença de inflamação (Tabela 5).

Tabela 5. Relação do exame anatomopatológico versus exame sorológico para *Citomegalovirus* das 103 pacientes com abortamento em Goiânia-GO, Brasil 2009

Sorológico CMV	**Anatomopatológico**		
	Presença Inflamação n	**Ausência Inflamação n**	**Outras Alterações n**
IgG+	65,2% (60/92)	32,6% (30/92)	2,2% (2/92)
IgM+ e IgG+	33,3% (3/9)	55,6% (5/9)	11,1 (1/9)
IgM- e IgG-	50% (1/2)	50% (1/2)	0

n= número de amostras, **CMV:** *Citomegalovírus,*
IgM+: Imunoglobulina M positiva
IgG+: Imunoglobulina G positiva,
IgM-: Imunoglobulina M negativa,
IgG-: Imunoglobulina G negativa
p<0,0001

6.6- Análises com ênfase em *T. gondii*

6.6.1- Resultados das mulheres positivas para *T. gondii*

Serão apresentados os resultados obtidos do grupo das 57 mulheres com sorologia positiva para o *T. gondii*.

6.6.1.1- Dados Epidemiológicos

A estratificação da idade, neste grupo de mulheres, como realizado no início da apresentação dos resultados (Figura 6), demonstrou uma parcela de 10,5% de mulheres jovens, com menos de 20 anos, 57,8% entre 20 e 30 anos, 32% com a idade acima dos 30 anos, não diferindo do perfil geral das 105 mulheres estudadas. Dados a respeito da

escolaridade, mostram que 59,6% tinham o ensino médio completo, apresentando as mesmas proporções em relação à população geral.

6.6.1.2- Fatores de risco à infecção pelo *T. gondii* versus diagnóstico sorológico das mulheres com abortamento

Utilizando o questionário aplicado às mulheres que sofreram abortamento, foi possível analisar alguns fatores de risco à infecção pelo *T. gondii*. Contato com cães; comer carne crua ou mal cozida, beber água não tratada e consumir vegetais lavados inadequadamente, demonstraram não ser fatores significativos para a presença da infecção prévia, já a variável contatos com gato, teve significância como apresentado na tabela 6.

Tabela 6. Correlação dos fatores de risco para se adquirir a toxoplasmose, em um grupo de mulheres com abortamento (48 soronegativas e 57 soropositivas para *Toxoplasma gondii*), atendidas em duas maternidades públicas de Goiânia – GO, Brasil, 2009

Sorologia / Variáveis	Reagente		Não Reagente			
	n (57)	**%**	**n (48)**	**%**	**OR (IC 95%)**	**p**
Contato com gato						
Sim	23	40	5	10	5,82 (1,83 – 19,64)	<0,001
Não	34	60	43	90		
Contato com cão						
Sim	40	70	33	69	1,07 (0,43 – 2,67)	0,874
Não	17	30	15	31		
Consumo de água filtrada						
Sim	29	51	20	42	1,45 (0,62 – 3,39)	0,348
Não	28	49	28	58		
Consumo de carne cozida						
Sim	44	77	32	67	1,69 (0,66 – 4,38)	0,231
Não	13	23	16	33		
Vegetais lavados inadequadamente						
Sim	20	35	19	40	0,83 (0,35 – 1,97)	0,636
Não	37	65	29	60		

n= número de amostras, **OR:** *Odds Ratio*, **IC:** Intervalo de confiança 95%

6.6.2- Características gerais sobre o aborto nas 57 mulheres com sorologia positiva para *T. gondii*

6.6.2.1- Idade Gestacional e número de abortos

Das 57 mulheres com sorologia positiva para toxoplasmose, 72% abortaram entre a 7ª e a 14ª semana de gestação, mantendo o perfil geral das 105 mulheres estudadas. Em relação

ao número de abortos, 68% das mulheres com sorologia positiva para toxoplasmose tiveram um aborto, 19%, dois abortos; 9%, três abortos e 4%; quatro ou mais abortos.

6.6.2.2- Relação sorológica, anatomopatológica e parasitológica das mulheres abortivas soropositivas para toxoplasmose

Como demonstrado na tabela 7, das 57 pacientes soropositivas para toxoplasmose, 77,2% apresentaram sinais de inflamação detectados no anatomopatológico, contra 22,8% sem inflamação.

No grupo das 48 mulheres com sorologia negativa para *T. gondii*, foi possível detectar que 43,8% apresentaram os laudos com inflamação e 47,9% não apresentaram sinal de inflamação e as outras 8,3% tiveram outras alterações (Tabela 7).

Foi realizado a inoculação em camundongos dos restos ovulares das três mulheres soropositivas para *T. gondii* IgM e IgG. O resultado foi negativo para todas. Portanto, não houve a confirmação da presença do parasito nos restos ovulares processados.

Foi realizada a PCR de 32 amostras de restos ovulares das mulheres soropositivas para *T. gondii.* Não foi possível detectar o DNA do parasito nos restos ovulares (Figura 11). O resultado da PCR relacionado ao anatomopatológico demostrou que, das 44 mulheres que apresentaram sinais de inflamação, não foi detectado o parasito no tecido, demonstrando assim que o *T. gondii* não pode ser o responsável pelo processo infamátorio no tecido.

A análise do anatomopatológico (presença e ausência de inflamação e outras alterações) com a sorologia positiva para *T. gondii*, nas mulheres que sofrem abortamento, foi significativa.

Tabela 7. Distribuição das alterações histopatológicas de restos ovulares e/ou placenta-feto com relação a sorologia para toxoplasmose em mulheres com abortamento, atendidas em duas maternidades públicas em Goiânia-GO, Brasil, 2009

Alterações Histopatológicas / Sorologia para Toxoplasmose	Presença de Inflamação	Ausência Inflamação	Outras Alterações	p
Positiva	77,2% (44/57)	22,8% (13/57)	0% (0/57)	χ^2 = 80,68 p<0,0001
Negativa	43,8% (21/48)	47,9% (23/48)	8,3% (4/48)	χ^2 = 20,44 p<0,0001
Total	61,9% (65/105)	34,2% (36/105)	3,9% (4/105)	χ^2 = 79,80 p<0,0001

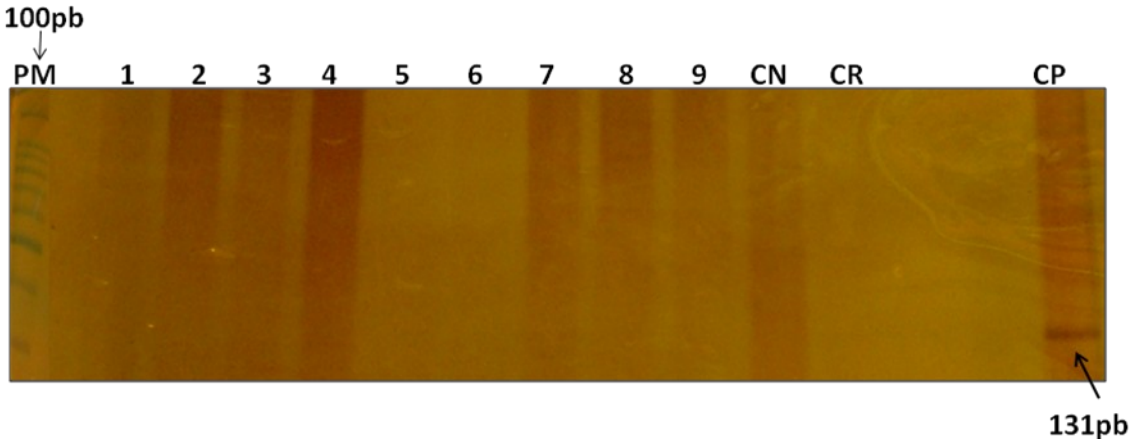


Figura 11: Gel de poliacrilamida a 6% revelados pela prata representativos de amostras amplificadas pela PCR nos restos ovulares de mulheres com sorologia positiva para *Toxoplama gondii*. PM: padrão de peso molécula 100pb; Gel: 1 a 9 amostras, vários padrões de produtos de amplificação; CN: controle negativo; CR: controle reagente; CP: controle positivo (seta).

7- Discussão

O aborto é um assunto polêmico, podendo ser discutido de forma complexa e ampla, sob vários aspectos culturais, sócio-econômicos, religiosos e políticos. Esse trabalho tratou apenas do abortamento espontâneo, o que limita essa discussão. E esse tipo de abortamento, acarreta nas mulheres, um grande desgaste emocional (Olinto et al. 2006).

Na população geral de gestantes, esse tipo de aborto corresponde entre 15 a 20% dos casos. A grande maioria dos casos ficam sem o diagnóstico em função da dificuldade na realização de exames laboratoriais que possam identificar um agente causador da interrupção da gravidez (Ribeiro 2009). Os abortos espontâneos precoces são bem mais frequentes que os tardios. No entanto, a causa mais frequente do aborto precoce é a anomalia cromossômica. Já nos abortos tardios, temos várias possibilidades, dentre elas, as infecções (do embrião e seus anexos) que se transmitem verticalmente através da mãe. Nesta casuística, 87% dos abortos espontâneos foram precoces (Figura 8), concordando com os dados de Ribeiro (2009). E 13% foram tardios, concordando com os dados de Costa & Costa (2001).

No Brasil, a faixa etária da população de gestantes é muito variada e depende da região considerada e do grau de escolaridade das grávidas. Mas de uma maneira em geral, tem aumentado o número de adolescentes grávidas nas periferias das grandes cidades. Já na Região Nordeste, tem se verificado que as mulheres com maior nível de instrução formal tem tido filhos mais tardiamente e em menor número do que as mulheres com baixa instrução (Figueiró-Filho et al. 2007). Nesta pesquisa, observou-se que 55% das mulheres que sofreram aborto tinham entre 20 e 30 anos e 29% estavam entre 30 e 40 anos. Esses dados corroboram os de outra pesquisa, que referem como faixa etária de maior incidência de gravidez, a de mulheres entre 20 e 35 anos (Saracemi & Leal 2003, Rassi et al. 2004, Steibel et al. 2007, Cademartori et al. 2008). Esta pesquisa revela também que entre a população de gestantes que não chegam ao termo, a faixa etária se mantém a mesma.

Por outro lado, 30.5% das mulheres que sofreram aborto tinham o ensino médio completo e 7.6% delas tinham o ensino superior completo. Esse fato pode contribuir para a melhor compreensão das medidas profiláticas que devem ser utilizadas durante o atendimento pré-natal, por toda a equipe de saúde que atende a gestante. Sancovski (1994) salienta a importância do conhecimento da escolaridade das mulheres estudadas, para se adequar às orientações profiláticas. No entanto, entre as mulheres que tiveram interrupção da gravidez até 20 semanas, o que diminuiu o sucesso das medidas preventivas, é a pequena frequência ao

pré-natal. Geralmente a mulher começa o pré-natal após a 20ª semana de gravidez. As medidas profiláticas visam diminuir a probabilidade da ocorrência de infecção aguda durante a gestação, conscientizando as grávidas a importância de se evitar o contato com as fontes de transmissão dos agentes (protozoários, vírus, bactérias, fungos). Além disso, é importante o monitoramento das gestantes de risco no que diz respeito ao acompanhamento sorológico, visando o rápido diagnóstico da infecção aguda (toxoplasmose e sífilis) e o seu pronto tratamento, para se reduzirem as oportunidades do desenvolvimento de formas graves no feto. Segundo Behrman et al. (2002), as medidas preventivas podem reduzir de modo significativo, a ocorrência da toxoplasmose aguda durante a gravidez.

Quanto à idade gestacional das participantes, a maioria estavam entre sete e 14 semanas de gravidez. Segundo, Ribeiro (2009) o período em que o agente infeccioso do grupo STORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes vírus) pode causar o aborto é a partir da 13ª semana de gravidez, sendo que 81% dos casos encontravam nessas condições.

É consenso na literatura, que o aborto espontâneo é a mais comum das complicações da gravidez. Porém, a história reprodutiva de três ou mais perdas espontâneas sucessivas de abortamento até 20 semanas de gestação pode ser caracterizado como aborto recorrente e ocorre em 1 a 2% das mulheres em fase procriativa. Os dados encontrados nessa pesquisa (8,6%) são bem maiores do que esses e os de Caetano et al. (2006).

Segundo, Stirrat (1990), as alterações associadas ao aborto recorrente têm sido extensamente discutidas na literatura mundial. Mas, há grandes dificuldades de se associar os dados clínicos aos sorológicos ou histopatológicos com probabilidade de nova interrupção da gravidez. Entretanto, Barini et al. (2000) relataram que, alterações genéticas, hormonais, infecciosas, uterinas e imunológicas são fatores que predispõem ao aborto recorrente, sendo que as causas infecciosas do aborto são de difícil diagnóstico (Guarnera et al. 1984, Urribarrí & Soto 1985, Rassi et al. 2004).

Estudos realizados em diversas regiões do mundo mostram a importância das avaliações soroepidemiológicas para o diagnóstico de infecções na gestante, possíveis de transmissão vertical (TV). Há necessidade de triagem abrangente o mais precoce possível. Tal triagem age como identificadora da necessidade de se utilizar medidas preventivas de nível

primário, secundário ou terciário, que sejam efetivas no controle da TV das infecções do grupo STORCH (Reiche et al. 2000, Zufiarre et al. 2004).

Esse estudo revelou que a maior prevalência sorológica entre as mulheres que sofreram aborto foi de citomegalovírus com 97,1%. Nesse caso, 8,6 % das mulheres apresentaram além de IgG, IgM em sua corrente sanguínea (tabela 2), favorável ao diagnóstico da doença aguda na gestação ou de recaída de doença crônica. As duas estão ligadas à possibilidade de TV, numa proporção que difere na dependência de se tratar ou não a primo-infecção, sendo que nesse caso a possibilidade é de 50%, enquanto na recaída isso diminuiu para 1 a 5%. O citomegalovírus pode causar sérios comprometimentos ao desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC), sendo muito importante a sua pesquisa durante a gestação. Nesse trabalho, o percentual de mulheres vulneráveis ou de risco (soronegativas) foi de 2,8%, maiores dos que observado por Spano et al. (2004), de 0,2%. Na Itália, Lazzaroto et al. (2004) encontraram IgM em 5,7% das gestantes, menores que o percentual encontrado nesta pesquisa (de 8,6%).

Por outro lado, a prevalência sorológica de rubéola foi a segunda mais elevada, com 95,2% de soropositivas, mostrando que a maioria da população já teve contato com o vírus da rubéola, seja através de infecção natural ou de vacinação preventiva. Apesar do baixo número de mulheres vulneráveis á rubéola que atinge a idade procriativa, ainda existe a possibilidade de ocorrência da síndrome da rubéola congênita. Pois as campanhas de imunização, não atingem 100% da população feminina.

A doença de Chagas ainda é um problema da saúde pública no Brasil, embora se tenha conseguido erradicar o principal vetor de infecção (*Triatoma infestans*) e se tenha um controle mais eficiente da transmissão através de hemotransfusão. Por isso, a TV tem assumido uma posição mais relevante. Na América Latina, sua transmissão congênita apresenta incidência variando de zero a 11,5% (Duarte 2004). Em média, apenas 1% das mulheres infectadas transmitem a sua doença ao filho, mas essa transmissão pode ocorrer em qualquer fase da doença materna e justifica a sua pesquisa durante a gestação. No estado de Mato Grosso do Sul, encontrou-se 0,1% das grávidas com sorologia positiva para a doença de Chagas (Figueiró-Filho et al. 2007), ficando próximo do estudo descrito em Londrina de 0,9% (Reiche et al. 2000) e abaixo da frequência encontrada em Salvador (2,3%) (Santos et al. 1995). Em Goiânia, nas mulheres estudadas nesta pesquisa, foi encontrado 1,9% de

positividade sorológica para a doença de Chagas, o que justifica sua pesquisa no período pré-natal.

A taxa de positividade de sífilis no nosso estudo foi de 0,9%, abaixo dos valores encontrados em Londrina (1,6%) (Reiche et al. 2000), Salvador (3,9%) (Santos et al. 1995), São Paulo (5,6%) (Barsanti et al. 1999), no Chile (2,3%) (Bernal et al. 1986) e Nigéria (1,7%) (Amaral et al. 1996), mas, superior ao encontrado em Salamanca na Espanha (0%) (Zufiarre et al. 2004). Diversas pesquisas demonstram necessidade do rastreamento sorológico para as infecções de TV, no início da gravidez, uma vez que o diagnóstico precoce possibilita a instituição de terapêutica específica, reduzindo a chance de malformações no feto, aborto e morte fetal (Barsanti et al. 1999, Offor et al. 2000, Aboyeji & Nwabuisis 2003).

A sífilis na gestação é acompanhada de elevada positividade de morte fetal (40%), mostrando a necessidade de se monitorar a gestante nos vários trimestres para um tratamento oportuno do feto, que pode impedir a morte. A doença é de notificação compulsória, mas acredita-se que existe subnotificação. Nos primeiros quatro anos que se sucedem à infecção existe maior chance de transmissão ao filho durante a gestação. O elevado nível de escolaridade encontrado na pesquisa facilitaria a utilização de medidas preventivas (uso de preservativos durante o ato sexual, tratamento precoce da mãe e do parceiro infectado).

A análise dos resultados sorológicos demonstrou que todas as mulheres estudadas eram soropositivas para um ou mais dos agentes. Inferimos dados interessantes, pois somente duas mulheres eram soropositivas somente para um agente (*Rubella virus* e *Citomegalovirus*) (Tabela 3). As outras 103 mulheres apresentaram duas ou mais reações positivas. A associação de *T. gondii*, *R. virus* e *Citomegalovirus* englobam 47,6% das mulheres, e a associação de *R. virus* e *Citomegalovirus* foi de 41,9%.

A toxoplasmose é uma das infecções mais temidas durante a gravidez devido o abortamento e ao risco de acometimento fetal. Assim, torna-se de fundamental importância o diagnóstico precoce no pré-natal. A taxa de transmissão ao feto durante a primoinfecção é de 25, 54 e 65% no primeiro trimestre, segundo e terceiro trimestres, respectivamente (Freij & Sever 1991, Figueiró-Filho et al. 2005).

Dentre a população estudada observou-se que 54,2% eram soropositivas para *T. gondii*, e a maioria tinham entre 20 e 30 anos de idade (57,8%) onde 59,6% tinham o ensino médio completo, dados que se assemelham com a pesquisa de Braga et al. (2007).

T. gondii atinge a placenta durante parasitemia materna, invadindo e multiplicando-se dentro de células placentárias, e eventualmente, tem acesso à circulação fetal. Esse processo pode ocorrer dentro de um período menor que 4 semanas a maior do que 13 semanas (Remington et al. 2005). 72% das mulheres com abortamento que tiveram presença de anticorpos contra o *T. gondii*, apresentavam idade gestacional entre a 7ª e a 14ª semana de gestação.

Em relação ao número de abortos, 68% das mulheres deste estudo tiveram apenas um aborto, 19% (11/57), dois abortos, 9% três abortos e 4% com mais de quatro. A literatura mostra abortamento de repetição em pacientes com sorologia positiva para toxoplasmose, acreditando-se que cistos de *T. gondii* podem ser encontrados nas túnicas uterinas e na gravidez funcionaria como fonte para reativação da infecção (Guarnera et al. 1984, Lana 2000).

Os estudos epidemiológicos em relação aos fatores de risco não são uniformes quanto à associação entre a infecção pelo *T. gondii* e o convívio com gatos. No estudo de Cademartori et al. (2008), não foi constata essa associação, o que também foi verificado em pesquisas relacionadas nos Estados Unidos e Europa. Segundo os autores, a possibilidade de transmissão da infecção através do ato de tocar nos gatos é mínima ou inexistente. O risco de infecção poderá existir somente quando ocorrer o contato direto com as fezes dos gatos que estejam eliminando oocistos após a primoinfecção, sendo que as fezes desses animais devem estar no ambiente no mínimo por 24 horas para que o oocisto sofra o processo de esporulação e se torne infectante (Cook et al. 2000).

No presente estudo houve significância em relação ao contato com o gato. No entanto, os fatores epidemiológicos conhecidos tais como água não potável, contato com cão, vegetais lavados inadequadamente e consumo de carne crua, que poderiam interferir na frequência da toxoplasmose das pacientes abortivas, estatisticamente foram insignificantes, diferenciando dos achados de Avelino (2000).

Vários pesquisadores encontraram pseudocistos toxoplásmicos, em útero de animais, com infecções crônicas e também em útero de mulheres normais, sem toxoplasmose evidente (Almeida 1968, Kimbal et al. 1971, Guarnera et al. 1984, Pepén et al. 1983). Para alguns, a endometrite toxoplásmica lesaria o concepto através da circulação placentária, sem invadir a circulação materna; portanto, uma infecção útero ovular. Em um estudo prospectivos de 5.000 gestantes, concluíram que o aborto habitual não foi associado com a toxoplasmose (Kimbal et al. 1971). O aborto esporádico foi significativamente associado com títulos de anticorpos, mas não há prova que haja causa e efeito nesta inter-relação, apenas sugere. Nenhum dos 260 abortos foi comprovadamente devido à toxoplasmose aguda (Benzecry et al. 2001). A análise dos resultados sorológicos com os anatomopatológicos não foram significantes do ponto de vista estatístico. A maioria das mulheres soropositivas para *T. gondii* tiveram em seus laudos histopatológicos a presença de inflamação.

Apesar da PCR ser citada como uma técnica revolucionaria, pela alta sensibilidade e 100% de especificidade, na identificação do parasito no material biológico (Spalding et al. 2002), neste estudo não foi possível detectar a presença do *T. gondii* nos restos ovulares.

8- Conclusões

- A maioria das mulheres eram adultas jovens, residiam na capital e 54,3% tinham o ensino médio (incompleto e completo).
- O perfil epidemiológico das mulheres soropositivas para o *T. gondii*, é semelhante ao das mulheres soronegativa.
- A maior parte das mulheres perderam o concepto no primeiro trimestre e tiveram o seu primeiro aborto.
- A sorologia positiva mais frequente nestas mulheres foi o *Citomegalovirus* (97,1%), seguido de *Rubella virus* (95,2%), *Toxoplasma gondii* (54,2%), *Trypanosoma cruzi* (1,9%) e *Treponema pallidum* (0,9%).
- Nos laudos anatomopatológicos verificou-se a presença de inflamação nos restos ovulares das mulheres que sofreram abortamento, mas não foi possível identificar a causa deste processo inflamatório.
- Pela análise da PCR, não foi possível detectar o *T. gondii* nos restos ovulares das mulheres que sofreram aborto. Assim não se pode confirmar que foi o parasito que causou o processo inflamatório no tecido abortivo demonstrado no exame anatomopatológico.

9- Considerações Finais

Os dados deste estudo demonstraram que a soropositividade para uma das infecções da STORCH, nas mulheres que sofreram abortamento espontâneo é importante, sendo necessárias mais pesquisas visando esclarecer a etiologia do aborto.

As altas taxas de aborto levam a considerá-lo um grande problema de saúde pública. Por isso, a equipe de saúde deve dar orientações ás gestantes sobre os seus riscos e realizar a história clínica, o exame físico e o diagnóstico sorológico para infecções transplacentária dessas mulheres.

No presente estudo a presença de inflamação nos restos ovulares, analisados pelo anatomopatológico das mulheres soropositivas para o *T. gondii* (77,2%), em relação às soronegativas (43,8%), este fato chama a atenção, sendo necessários mais estudos científicos para comprovar este dado.

Em mulheres que já apresentaram história abortiva, a gravidez deve ser tratada sob maiores cuidados, atentando para qualquer sinal e sintoma de aborto. As mulheres que sofreram aborto pela primeira vez devem ser orientadas sobre os cuidados que deverão ser tomados antes e durante uma nova gestação. Oferecer condições para diagnóstico das causas do aborto; informar os resultados dos exames e instruir tratamento e acompanhamento clínicos adequados.

A saúde da mulher deve receber mais atenção de nossos gestores, pois a atenção primária é o melhor e o mais eficiente caminho a ser seguido visando uma qualidade de vida para mães e seus futuros filhos.

10- Referências Bibliográficas

Segundo normas do Periódico Científico Memórias do Instituto Oswaldo Cruz

Aboyeji AP, Nwabuisis C 2003. Prevalence of sexually transmitted diseases among pregnant women in Ilorin, Nigeria. *J Obst Gynecol* 23: 637-639.

Almeida ML 1968. Toxoplasmose e gravidez. *Rev Atual Gin Obst* 2: 38.

Almeida MAC, Barbosa HS 1986. Megalocolon chagásico congênito. Relato de um caso. *Rev Soc Bras Med Trop* 19: 167-169.

Altemani A, Bittencourt AL, Lana AM 2000. Immunohistochemical characterization of the inflammatory infiltrate in placental Chaga's disease: a qualitative and quantitative analysis. *American J Trop Med and Hyg* 62: 319-324.

Amaral E, Faúndes A, Gonçales NSL, Pellegrino JJ, Souza CA, Silva JLP 1996. Prevalence of HIV and *Treponema pallidum* infections in pregnant women in Campinas e their association with socio-demographic factors. *São Paulo Medical Journal* 114:1108-1116.

Ambroise-Thomas P 2003. Toxoplasmose congenital: lês différentes stratégies préventives. *Arch Pédiatr* 10: 12-14.

Amendoeira MR 2001. Diagnóstico de la toxoplasmosis congênita – Temas de atualización. *Rev Cubana Inves Biomed* 20: 118-21.

Andrade AQ, Gontijo ED 2008. Triagem neonatal para infecção chagásica congênita: aplicação de análise de classe latente para avaliação dos testes diagnósticos. *Rev Soc Bras Med Trop* 41:1-6.

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, Campos JrD, Prado JB, Castro AM 2003. Pregnancy as a risk factor for acute toxoplasmosis seroconversion. *Eur J Obstet Gynecol Repro*d Biol 108: 19-24.

Avelino MM, Amaral WN 2008. *Transmissão vertical* [*Infecções congênitas*]. Elitte, Goiânia, 320pp.

Azogue E, La Fuente C, Darras C 1985. Congenital Chagas' disease in Bolivia: epidemiological aspects and pathological findings. *Trans of the Royal Soc Trop Med Hyg* 79: 176-180.

Baird TL, Gringle RE, Greenslade FC 1996. AMIU no atendimento ao abortamento incompleto: experiência clínica e programática. Carboro: IPAS.

Balfour Junior HH 1990. Management of Cytomegalovirus disease with antiviral drug. *Rev Infect Dis* 12: 849-60.

Barini R, Couto Egle, Mota MM, Santos CTM, Leiber SR, Batista SC 2000. Fatores associados ao aborto espontâneo recorrente. *RBGO* 22: 217-223.

Barsanti C, Valderato F, Diniz EMA, Succi RCM 1999. Diagnóstico de sífilis congênita: comparação entre testes sorológicos na mãe e no recém-nascido. *Rev Soc Bras Med Trop* 32: 605-611.

Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM 2002. Nelson: *Tratado de Pediatria*. 16.ed., *Guanabara* Koogan, Rio de Janeiro 2353pp.

Benzecry R, Oliveira HC, Lemgruber I 2001. *Infecções Intra-Uterina*. In Benzecry R, Oliveira HC, Lengruber I eds, Tratado de Obstetrícia FEBRASGO, Revinter, Rio de Janeiro. p. 813-831.

Bernal J, Arroyo O, Garcia MA 1986. Detección de sífilis en la embarazada/Syphilis at pregnancy. *Rev Chil Obstet Ginecol* 51: 124-132.

Bertozzi LC, Suzuki LA, Rossi CL 1999. Serological diagnosis of toxoplasmosis: usefulness of IgA detection and IgG avidity determination in a pactient with a persistent IgM antibody response to *Toxoplasma gondii*. *Rev. Inst Med Trop São Paulo* 41: 175-177.

Bird ST, Harvey SM, Nichols MD, Edelman A 2001. Comparing the acceptability of manual vacuum aspiration and electric vacuum aspiration as methods of early abortion. *J Am Med Womens Assoc* 56: 124-6.

Bittencourt AL 1992. Possible risk factors for vertical transmission of Chagas'disease. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 34: 403-408.

Bittencourt AL 1995. *Infecções congênitas transplacentárias*. 1nd ed., Revinter, Rio de Janeiro, 100pp.

Bittencourt AL 2000. Transmissão vertical da doença de Chagas. *Rev Patol Trop* 29: 101-113.

Bonametti AM, Passos JN, Silva EMK, Bortoliero AL 1997. Surto de toxoplasmose aguda transmitida através da ingestão de carne crua de gado ovino. *Rev Soc Bras Trop* 1: 21-25.

Braga C, Maimoni P, Machado MI 2007. Aspectos clínicos e epidemiológicos da toxoplasmose congênita no hospital de clínicas (HC/UFU) e unidades de atendimento integrado (UAI), Uberlândia-MG. *Interseção* 1: 67-80.

Braselli A 2004. Revición de temas. Infecto Sitio para La formacion medica. Disponível em: <http://www.infecto.edu.uv/espanhol? revision temas /tema 3/toxotema.htm# profilaxis>. Acesso em: 05/10/2008.

Brown WJ, Donohue JF, Axnick NW, Blount JH, Ewe NH, Jones OJ 1970. Syphilis and Other Venereal Diseases. Disponível em: <http://www.ajph.org/cgi/reprint/60/8/1661-b>. Acesso em 20/10/2008.

Buffolano W, Gilbert RE, Holland FJ, Frata D, Palumbo F, Ades AE 1996. Risck factors for recent Toxoplasma infection in pregnant women in Naples. *Epidemiol Infect* 116: 347-351.

Cademartori BG, Farias NAR, Brod CS 2008. Soroprevalência e fatores de risco à infecção por *Toxoplasma gondii* em gestantes de Pelotas, sul do Brasil. *Rev Panam Infectol* 10: 30-35

Caetano MR 2004. Fatores de prognóstico gestacional em mulheres com aborto espontâneo recorrente. Dissertação de Mestrado. UNICAMP, Campinas/São Paulo, 45pp.

Caetano MR, Couto E, Barini R, Simoni RZ, SILVA JLP, Cecatti JG, Pereira BG 2006. Fatores associados ao aborto espontâneo recorrente. *Rev Ciênc Méd* 15: 47-53.

Camargo ME 2001. Toxoplasmose. In Ferreira AW, Ávila SLM eds. *Diagnóstico Laboratorial das Principais Doenças infecciosas e Auto-imunes*. Guanabara Kooagan, Rio de Janeiro. p. 278-288.

Carlier Y, Torrico F 2003. Congenital infection with *Trypanosoma cruzi*: from mechanisms of transmission to strategies for diagnosis and control. *Rev Soc Bras Trop* 36: 767-71.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention 2002. Rubelle. In Manual for the surveillance of vaccine – preventable diseases. [cited 2003 feb 05]. 3rd ed. Washington: CDC. Disponível em: <http: //www. cdc. gov/nip/publications/urv-manual/default.htm>. Acesso em: 20/10/2008

CDC - Centers for Disease Control and Prevention 2003. Rubelle. In Epidemiology & Prevention of vaccine-preventable diseases: the pink book. [cited 2003 feb 08]. 3rd ed. Washington: CDC. Disponível em: <http://www. cdcgov/ nip/ publications /pink>. Acesso em: 20/10/2008

CDC - Coordenadoria de Controle de Doenças 2008. Secretaria de Estado da Saúde, Serviço de Vigilância Epidemiológica, Coordenação do Programa Estadual DST/AIDS-SP. Informes Técnicos Institucionais. Sífilis congênita e sífilis na gestação. *Rev Saúde Pública* 42: 768-72.

Chee MS, Bankier AT, Beck S, Bohni R, Brown CM, Cerny R, Horsnell T, Hutchison CA, Kouzarides T, Martignetti JA, Preddie E, Satchwell SC 1990. Tomlinson P, Weston KM, Barrel BG. Analysis of the protein-coding content of the sequence of human cytomegalovirus strain AD169. *Current Topics Microbiology and Immunology* 154: 125-169.

Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Peter E, Jenum PA, Foulon W, Semprini AE, Dunn DT. 2000. Sources of *Toxoplasma* infection in pregnant women: European multicentre case-control stud. *BMJ* 321: 142-147.

Costa CFF, Costa HLFF 2001. Abortamento. In Benzecry R, Oliveira HC, Lemgruber I eds, *Tratado de Obstetrícia*, Revinter, Rio de Janeiro. p. 413-421.

Couto JCF, Rodrigues MV, Melo GEBA, Menezes GA, Leite JM 2003. Citomegalovírus e gestação: um antigo problema sem novas soluções. *Femina* 31: 509-516.

Creinin MD 2000. Randomized comparison of efficacy, acceptability and cost of medical versus surgical abortion. *Contraception* 62: 117-124.

CVE - Centro de Vigilância Epidemiológica 2001. "Prof. Alexandre Vranjac". Secretaria do Estado da Saúde. Guia de vigilância para erradiação do sarampo, controle da rubéola e da síndrome da rubéola congênita. São Paulo. Jones J, Lopez A, Willson M 2003. Congenital Toxoplasmosis. *Am Fam Physician* 10: 2131-2138.

Dean AG, Dean JA, Coulombier D, Brendel KA, Smith DC, Burton AH, Dicker RC, Sullivan K, Fagan RF, Arner, TG 1994. EpiInfo, version 6.0: a word processing, database, and statistics program for epidemiology on microcomputers. CDC and Prevention, Atlanta, Georgia, USA.

Duarte G 2004. *Diagnóstico e Conduta nas Infecções Ginecológicas e Obstétricas*. 2nd ed., Funpec, Ribeirão Preto, 233p.

Dubey JP, Shen SK 1991. Rat model f congenital toxoplasmosis. *Infect and Immunity.* 3301-3302.

Dubey JP 1994. Parasit and Epidemiology Laboratry, Liverstock and Poultry Sciences Institute, Agricultural Research Service, USDA, Beltsville agricultural Research Center, Beltsville. Disponível em: <http://www.arvma.org/reference/ zoonosois/zntoxopl.asp>. Acesso em: 28/07/2008.

Dubey JP. 1998. Refinement of pepsin digestion method for isolation of *Toxoplasma gondii* from infected tissues. Veterinary Parasitology 74: 75-77.

Dubey JP 2004. Toxoplasmosis a waterborne zoonosis. Veterinary *Parasitol* 126 (1-2): 57-72.

Ecochard R, Landdrivon G, Colin C, Creac'h P, Wallon M, Gandilhon F, Pyeron F, Matillon Y 1996. Analyse de decision dans la toxoplasmose congenital en l'absence de connaissance exacte des bénéfices et effets secondaires de La thérapeutique. *Rev Epidemiol Santé Publique* 44: 145-154.

FDA - United State Food and Drug Administration 1997. Public Health Advisory: Limitations of *Toxoplasma* IgM Commercial Test Kits. Jul 25.

Feitosa MF, Krieguer H 1991. An appraisal of the epidemiology of *Trypanosoma cruzi* serology in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 86: 159-167.

FIGO - Federation International of Gynecology and Obstetrics 1977. Modifications of Who Perinatal Definitions. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. *Acta Obstet Gynecol Scand* 57: 247-253.

Figueiró-Filho EA, Lopes AHA, Senefonte FRA, Souza Júnior VG, Botelho CA, Figueiredo MS, Duarte G 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.

Figueiró-Filho EA, Senefonte FRA, Lopes AHA, Morais OO, Souza Júnior VG, Maia TL, Duarte G 2007. Frequência das infecções pelo HIV-1, rubéola, sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes simples, hepatite B, hepatite C, doença de Chagas e HTLV I/II em gestantes, do Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* 40: 181-187.

Filisett D, Candolfi E 2004. Immune response to Toxoplasma gondii. *Ann Ist Super Sanità* 40: 71-80.

Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, Decoster A, Lappalaine M, Pinon JM ; Jenum PA, Hedman K, Naessens A 1999. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Ginecol* 180: 410-415.

Foulon W, Naessens A, Ho-Yen D 2000. Prevention of congenital toxoplasmosis. *J Perinat Med* 28: 337-345.

Fowler KB, Stagno S, Pass RF 1992. The outcome of congenital cytomegalovirus onfection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 326: 663-667.

Freij BJ, Sever JL 1991. Toxoplasmosis. *Rev Pediatr* 12: 227-36.

Freilij H, Altcheh J, Storino R 1994. Chagas Congenito. In Storino R, Freilij H eds, *Enfermedad de Chagas*, Doyma, Argentina. 67-278.

Frenkel JK 1986. La inmunidad en La toxoplasmosis. Boletin de La Oficina Sanitária Panamericana (OSP) 100: 283-299. Disponível em: <http://www.library.paho.org?spanish?BOL/v100n3p283.pdf>. Acesso em 18/05/08.

Fuchs AP, Fioratti NL, Mello VA, Boainain E 1980. Diagnóstico na doença de Chagas. Estudo comparativo de diferentes técnicas. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 22: 24-245.

Fuentes I, Rubio JM, Ramirez C, Alvar J 2001. Genotypic characterization of *Toxoplasma gondii* strains associated with human toxoplasmosis in Spain: direct analysis from clinical samples. *J Clin Microbiol* 4: 1566-1570.

Galván-Ramírez ML, Mondragón RF 2001. Toxoplasmosis humana. Guadalajara: Ediciones Cuellar, 196 pp.

Garnett GP, Sevgi OA, Hoyle DV, Cates Jr. W, Anderson RM 1997. The natural history of syphilis. Implications for the transmission dynamics and control of infection. *Sex Transm Dis* 24: 185-98.

Gaytant MA, Galama JM, Semmekrot BA, Melchers WJ, Sporken JM, Oosterbaan HP, van Dop PA, Huisman A, Merkus HM, Steegers EA 2005. The incidence of congenital cytomegalovirus infections in the Netherlands. *J Med Virol* 76: 71-5.

Gontijo ED, Andrade GMQ, Santos SE, Galvão LMC, Moreira EF, Pinto FS, Dias JCP, Januário JN 2009. Triagem neonatal da infecção pelo *Trypanosoma cruzi* em Minas Gerais, Brasil: transmissão congênita e mapeamento das áreas endêmicas. *Epidemiol Rev Saúde* 18: 243-254.

Grupo Curumim 1995. Aborto: você já conversou sobre isso? 1nd ed. Recife, 45 p.

Guarnera EA, La Grega A, Alvarez M, Gay R, Gavagnaro N 1984. Aislamiento de *Toxoplasma gondii* en material de aborto incompleto espontâneo. *Prensa Méd. Argent*. 71: 559-561.

Harrison 2006. Sección 18. Capítulo 198. Disponível em: <http: www.//harrison medicina.com/popup.aspx?aID=78038&print=yes>. Acesso em 10/06 /2008.

Hemlin J, Moller B 2001. Manual vacuum aspiration, a safe and effective alternative in a early pregnancy termination. *Acta Obstet Gynecol Scand* 80: 563-567.

Hennequin C, Dureau P, N'Guyen N, Thulliez P, Gagelin B, Dufier JL 1997. Congenital toxoplasmosis acquired from an immune woman. *Pediatr Infect Dis* J 16:75-7.

Hira SK, Bhart G, Chikamata DM, Nkowane B, Tembo G, Perine PL, Meheus A 1990. Syphilis intervention in pregnancy: Zambian demonstration project. Genitourin Med 66: 159-64.

Jacobs L 1963. Toxoplasma and toxoplasmosis. *Ann. Rev. Microbiol* 17: 429-450.

Jobim EM, Silva JEP 2004. Toxoplasmose, uma doença congênita. *Saúde* 30: 50-56.

Jones JL, Kruszon–Moran D, Mcquillan G, Navin T, Mcauley JB 2001. *Toxoplasma gondii* in the United States: Soroprevalence and risk factores. Am J Epidemiol 154: 357-365.

Kasper LH 2002. Infecção por toxoplasma. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. Harrison medicina interna, McGraw-Hill, Rio de Janeiro, p. 1294-1298.

Kawazoe U 2005. *Toxoplasma gondii*. In Neves DP, Melo AL, Linardi PM, Vitor RWA eds, *Parasitologia Humana*, Atheneu, São Paulo. p. 163-172.

Kimbal AC, Kean BH, Fuchs F 1971. Congenital toxoplasmose: a prospective study of 4.048 obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 111: 211.

Lana AMA 2000. Patologia Placentária, Fetal e da Gravidez. In Brasileiro Filho G ed, *Bogliolo Patologia*, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. p. 563-576.

Lana M, Tafuri WL 2005. *Trypanosoma cruzi* e Doença de Chagas. In Neves DP, Melo AL, Linardi PM, Vitor RWA eds, *Parasitologia Humana*, Atheneu, São Paulo, p. 85-108.

Lappalainen M, Hedman K 2004. Serodiagnosis of toxoplasmosis. The impacto f measurement of IgG avidity. *Ann Ist Super Sanità* 40: 81-88.

Lazzarotto T, Gabrielli L, Lanari M 2004. Congenital cytomegalovirus infection: recent advances in the diagnosis of maternal infection. *Humman Immunol* 65: 410-452.

Lebech M, Joynson DH, Seitz HM, Thulliez P, Gilbert RE,Dutton GN, Ovlisen B, Petersen E 1996. Classification system and case definitions of *Toxoplasma gondii* infectionin immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 15: 799-805.

Lee JY, Bowden DS 2000. *Rubella virus* replication and links to teratogenicity. *Clin Microbiol* Rev 13: 571-87.

Leme VM, Mtimavalye LA, Thole GC, Mvula MT 1997. The impact of the manual vacuum aspiration (MVA) technique on health care services at Queen Elisabeth Central Teaching Hospital, Blantyre, Malawi. S Afr Med J 87: 218-22, 224.

Levinson W, Jawetz E 2008. *Microbiologia médica e imunologia*, Artmed, Rio de Janeiro. p. 250-256.

Liesenfeld O, Press C, Montoya JG, Gill R, Isaac-Renton JL, Hedman K 1997. False-positive results in immunoglobulin M (IgM) *Toxoplasma* antibody tests and importance of confirmatry testing: the Platelia Toxo IgM test. *J Clin Microbiol* 35: 174-178.

Lisbôa AC 1960. Sobre a forma congênita da doença de Chagas. Estudo anátomo-patológico de 6 casos. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2: 319-334.

Lorca MH, Bahamonde MI, García A, Tassara R, Urarte E, Contreras MDC 2005. Infección materna y transmisión transplacentaria del *Trypanosoma cruzi* em Chile: diagnóstico, tratamiento y control. *Rev Soc Bras Med Trop* 38: 46-48.

Lukman HY, Pogharian D 1996. Management of incomplete abortion with manual vacuum aspiration in comparison to sharp metallic curette in an Ethiopian setting. *East Afr Med J* 73: 598-603.

Magotti RF, Munjinja PG, Lema RS, Ngwalle EK 1995. Cost-effectiveness of managing abortions: manual vacuum aspiration (MVA) compared to evacuation by curettage in Tanzania. *East Afr Med J* 72: 248-51.

Martins M G 2009. Abortamento. Disponível: <www.huufma.br/site/web /servicos/servico.../abortamento.pdf>. Acesso em 21/03/2009.

Martun FC 2004. Toxoplasmosis congenital. Una enfermedad com demasiados interrogantes. Disponível: <http://db.doyma.es/ cgibin/ wdbcgi.exe/doyma/ mrevista. pubemed_ full?inctrl=05ZI0103>. Acesso em 22/04/2009.

McCabe RE, Remington J.S 1988. Toxoplasmosis: the time has come. *N. England J Med* 318: 313-5.

Meirelles Filho J 1985. Toxoplasmose e gravidez: inquérito sorológico em gestantes e seus recém-nascidos na Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro. *J Bras Ginecol* 95: 393-401.

MS - Ministério da Saúde – Brasil 2003. Número de casos confirmados de Sífilis Congênita: Brasil e grandes regiões. Disponível em <http://www.aids.gov.br.>. Acesso em: 28/11/08.

MS - Ministério da Saúde 2006. Manual Técnico Pré–Natal e Puerpério Atenção Qualificada e Humanizada Série Direitos Sexuais e Direitos Reprodutivos – Caderno nº 5 19/09/06. indd 1 11/1/06 7:03:26 PM. Brasília-DF.

Minkoff H, Remington JS, Holman S, Ramirez R, Goodwin S, Landesman S 1997. Vertical transmission of *Toxoplasma* by human imunodeficiency vírus-infected women. *Am J Obstet Gynecol* 176: 555-559.

Montoya JG, Lisenfeld O 2004. Toxoplasmosis. *Lancet* 363: 1965-1976.

Moron AF, Carvalho FHC, Santana RM 2003. Toxoplasmose. In Schor N ed. *Guia de obstetrícia*, Manole, São Paulo. p. 485-489.

Muñoz BC, Guardià LC, Juncosa MT, Viñas DL, Sierra SM, Sanfeliu SI 2004. Toxoplasmosis y embarazo. Estúdio multicêntrico realizado em 16.362 gestantes de Barcelona. *Méd Clin* 123: 12-16.

Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA 2006a. *Treponema*, *Borrelia* e *Leptospira*. In Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA eds, *Microbiologia Médica*, Elsevier, Rio de Janeiro. p. 419-432.

Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA 2006b. *Togavírus* e *Flavivírus*. In Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA eds, *Microbiologia Médica*, Elsevier, Rio de Janeiro. p. 623-634.

Nascimento ILO, Carvalho S, Asfora S, Freire SM, Simões JM, Schaer R 2002. Estudo da prevalência de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* em mulheres grávidas no Estado da Bahia. *Rev Cienc Med Biol* 1: 12-15.

Neto VA, Ramos JLA 1978. Toxoplasmose. In Marcondes E ed. Pediatria Básica, Sarvier, São Paulo, 89pp.

Nisida IVV, Amato Neto V, Braz LMA, Duarte MIS, Umezawa ES 1999. A survey of congenital Chagas disease, carried out at three health institutions in São Paulo city, Brazil. *Rev Inst Med Trop* 41: 305-311.

Nóbrega MC, Magalhães V, Albuquerque Y, Magalhães C, Arcoverde C 1999. Toxoplasmose em gestantes e em seus recém-nascidos, atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. RBM Cad Ginecol Obstet. 56: 23-29.

Olinto MTA, Moreira-Filho, Carvalho D 2006. Fatores de risco e preditores para o aborto induzido: estudo de base populacional. Cad. Saúde Pública 22: p.365-375.

Offor JUE, Onakewhor FE, Okonofua E 2000. Maternal and neonatal seroprevalence of human immunodeficiency virus antibodies in Benin City, Nigeria. *J Obstet Gynaecol* 20: 589-599.

OMS - Organización Mundial De La Salud 1978. Aborto Provocado. Informe de un grupo científico de la OMS. Série de Informes Técnicos, 623, 70 p.

OMS - Organização Mundial da Saúde 2005. Aborto Incompleto Manual para professores de Enfermagem Obstétrica. Dados Internacionais de Catalogação da Publicação (CIP) - Biblioteca da OMS Organização Mundial da Saúde. Educação para uma maternidade segura: módulos de educação. – 2ª ed. 1-180.

OPAS - Organizacion Panamericana de la Salud 2001. El control de las enfermedades transmisibles. Chin J, organizador. Washington.

Pass RF 1996. Immunization strategy for prevention of congenital cytomegalovirus infection. *Infect Agents Dis* 5: 240-244.

Pepén LC, Morales REV, Lora JAA, Abréu RAM, Duval RAV 1983. La toxoplasmosis como causa de aborto en La maternidad Nuestra Senora de La Altagracia. *Acta Méd Dominicana* 5: 175-177.

Petersson K, Stray-Pedersen B, Malm G, Forsgren M, Evengard B 2000. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* among pregnant women in Sweden. *Acta Obstet Gynecol* Scand 79: 824-829.

Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P 2000. Treatments for toxoplasmsis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD001684.

Rassi A, Neto VA, Rassi GG, Amato VS, Júnior AR, Luquetti AO 2004. Busca retrospectiva da transmissão maternal da infecção chagásica em pacientes na fase crônica. *Rev Soc Bras Med Trop* 37: 485-489.

Raynor DB 1993. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Semin Perinatol* 17: 394-402.

Reef SF, Plotkin S, Cordero JF, Katz M, Cooper L, Schwartz B, Zimmerman-Swain L, Danovaro-Holliday MC, Wharton M 2000. Preparing for elimination of congenital rubella syndrome (CRS): summary of a workshop on CRS elimination in the United States. *Clin Infect Dis* 31: 85-95.

Reiche EMV, Inouye MM, Bonametti AM, Jankevicius JV 1996. Doença de Chagas congenital: epidemiologia, diagnóstico laboratorial, prognóstico e tratamento. *J Ped* 72: 125-132.

Reiche EMV, Morimoto HK, Farias GN, Hisatsugu KR, Geller L, Gomes ACLF, Inoue HY, Rodrigues G, Matsuo 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.

Reis MM, Tessaro MM, D'Azevedo PA 2006. Perfil sorológico para toxoplasmose em gestantes de um hospital público de Porto Alegre. *Rev Bras Ginecol Obstet* 28: 158-64.

Remington JS, Mcleod R, Thulliez P, Demonts G 2005. Toxoplasmosis. In Remington JS, Klein JO eds, *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, WB Saunders, Philadelphia. p. 947-1091.

Rey L 2002. Tripanossomíase por *Trypanosoma cruzi:* Doença de Chagas. In Rey L ed, *Bases da Parasitologia Médica*, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. p. 27-41.

Rezende J 2002. Doenças Infecciosas e Parasitárias Patogenia das formas congênitas. In Rezende J ed, *Obstetrícia*, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. p. 551-594.

Rezende J, Montenegro CAB 2005. Abortamento. In Rezende J ed, Obstetrícia, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. p. 716-738.

Ribeiro Gilberto Gomes 2009. Abortamento. Disponível:http://www.meac.ufc.br/obstetricia/manual_meac/abortamento.pdf>. Acesso em 01/05/2009.

Roizen N, Swisher CN, Stein MA, Hopkins J, Boyer KM, Holfels E 1996. Neurologic and developmental outcome in treated congenital toxoplasmosis. *Pediatrics* 96: 11-20.

Sáfadi MAP, Farhat CK 1999. Toxoplasmose. In Farhat CK, Carvalho ES, Carvalho LHFR, Succi RCM eds, *Infectologia pediátrica*, Atheneu, São Paulo. p. 612-619.

Sáfadi MAP, Berezin EM, Farhat CK, Carvalho ES 2003. Clinical presentation and follow up of children with congenital toxoplasmosis in Brasil. *Braz J Infect Dis* 7: 325-331.

Sancovski, M 1994. Consulta pré-natal. In Zugaib M, Sancovski M eds, *O pré-natal*, Atheneu, São Paulo. p. 13-20.

Santana RM, Andrade FM, Moron AF 2003. Infecções TORCH e gravidez. In Prado FC, Ramos J, Ribeiro do Valle J eds, *Atualização terapêutica, Artes Médicas*, São Paulo. p. 1111-1112.

Santos JI, Lopes MAA, Deliege-Vasconcelos E, Couto Fernandez JC, Patel BN, Barreto ML, Ferreira Junior OC, Galvao Castro B 1995. Seroprevalence of HIV, HTLV I/II and other perinatally-transmitted pathogens in Salvador- Bahia. *Rev Inst Med Trop de São Paulo* 37:343-348.

Santos DVV, Souza MMR, Gonçalves SHL, Cotta ACS, Melo LAO, Andrade GMQ, Brasileiro-Filho Geraldo 2000. Congenital cytomegalovirus infection in a neonatal intensive care unit in Brazil evaluated by PCR and association with perinatal aspects. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 42: 129-32.

Saraceni V, Leal MC 2003. Avaliação da efetividade das campanhas para eliminação da sífilis congênita na redução da morbimortalidade parinatal. Município do Rio de Janeiro, 1999-2000. *Cad. de Saúde Pública* 19: 120-125.

Sarasúa WM 1993. Detection de la transmision congenita de La enfermedad de Chagas en Artigas - Uruguay. *Rev Soc Bras Med Trop* 26: 28.

Schmunis GA, Zicker F, Del Pozo A, Segura E 2000. Blood transmited infections diseases in Argentina, 1995 trough 1997. *Transfus* 40: 1048-1053.

Silva RRF 2000. Rubéola. In Farhat CK, Carvalho ES, Weckx LY, Carvalho LHFR, Succi RCM. Imunizações: fundamentos e práticas. Atheneu, São Paulo. p. 389-402.

Smiley L, Huang ES 1990. Citomegalovirus as a sexually transmitted infection. In Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF eds, Sesually transmitted disease. p. 415-23.

Spalding SM, Amendoeira MRR, Coelho JMC, Angel SO 2002. Otimização da reação de polimerase em cadeia para detecção de *Toxoplasma gondii* e sangue venoso e placenta de gestantes. 38: 105-110.

Spalding SM, Amendoeira MRR, Ribeiro LC, Silveira C, Garcia AP, Camillo-Coura Léa 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.

Spano LC, Gatti J, Nascimento JP, Leite JP 2004. Prevalence of human cytomegalovirus infection in pregnant and non-pregnant women. *Journal of Infectology* 48: 213-220.

Steibel G, Milan C, Steibel JAP, Cunha Filho EV, Torrens MC, Stucky JM 2007. Prevalência de anticorpos IgG para rubéola em gestantes do Hospital São Lucas da PUCRS, Porto Alegre, Brasil. *Sci Med* 17: 115-118.

Stirrat GM 1990. Recurrent miscarriage. I. Definition and epidemiology. Lancet 336: 673-675.

Suarez Rincon AE, Arévalo Lagunas I, Cerpa Batres MG, Díaz Rodriguez MC 2000. Validación diagnóstica de la aspiración manual endouterina para La detección de hiperplasia y cáncer de endométrio en pacientes com sangrado uterino anormal. *Ginecol Obstet Méx* 68: 1-6.

SYROCOT - The Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis study group 2007. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients data. Lacent 369: 115-122.

Suzuki LA, Rocha RJ, Rossi CL 2001. Evaluation of sorological markers for the immunodiagnosis of acute acquired toxoplasmosis. *J Med Microbiol* 50: 62-70.

Szpeiter N 2000. Considerações sobre o Diagnóstico Laboratorial da Toxoplasmose. *Rev Laes & Haes* 126: 182-200.

Takahashi EEH, Rossi CL 1997. IgM and IgA Antibody Responses in12 Cases of Human Acquired Toxoplasmosis. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 39: 150-154.

Takei K, Yamamoto YI 2001. Rubéola. In Ferreira AW, Ávila SLM eds, *Diagnóstico Laboratorial das Principais Doenças infecciosas e Auto-imunes*. Guanabara Kooagan, Rio de Janeiro. p. 116-130.

Teixeira ARL 1987. Doença de Chagas e outras doenças por tripanossomas. Editora Universidade de Brasília. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico-Brasília:161.

Tjalma W, Rossi CL 1998. Discordant prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis in a dizygotic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 79: 107-108.

Urribarrí RS, Soto ST 1985. Relacion entre aborto y serologia positiva para *Toxoplasma*. Kasmera 13: 67-75.

Viana LC 1990. Abortamento. In Halbe HW ed, *Tratado de Ginecologia*, Roca São Paulo. p. 633-639.

Vinhaes MC, Dias JCP 2000. Doença de Chagas no Brasil. *Cad Saúde Pub* 16: 7-12.

Vitor RWA 2005. Protozoa. In Neves DP, Melo AL, Linardi PM, Vitor RWA eds, Parasitologia Humana, Atheneu, São Paulo. p. 85-108.

Westfall JM, Sophocles A, Burggraf H, Ellis S 1998. Manual vacuum aspiration for first-trimester abortion. *Arch Fam Med* 7: 559-562.

WHO - World Health Organization, FIGO - Federation International of Gynecology and Obstetrics 1976. Recomended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths: modifications recommended by FIGO as amended. October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand*; 56: 247-53.

WHO - World Health Organization 2005. Seventeenth Programme Report, Special Programme and Training in Tropical Diseases Research (TDR) Progress 2003-2004. p. 30-34.

Wilson CB 1980. What can be done to prevent congenital toxoplasmosis? *Am J Abstet Gynecol* 138: 357-363.

Wong SY, Remington JS 1994. Toxoplasmosis in pregnancy. *Clin Infect Dis* 18: 853-62.

Zufiarre NG, Hernandez JS, Muños S 2004. Seroprevalencia de anticuerpos frente a *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, virus de la rubéola, virus de la hepatitis B y C y VIH en mujeres gestantes. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 22: 512-516.

11- Anexos

Anexo 1 - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal do Hospital das Clínicas

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DO DESPORTO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
HOSPITAL DAS CLÍNICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA MÉDICA HUMANA E ANIMAL

PROTOCOLO CEPMHA/HC/UFG Nº 036/08 **Goiânia, 21/05/2008**

INVESTIGADOR (A) RESPONSÁVEL (IES):
Orientadora: *Prof. Dra. Ana Maria de Castro*
Orientanda: *Aline Almeida Barbaresco*

TÍTULO: *"Análise histopatológica em tecidos abortivos correlacionado aos resultados sorológicos das infecções de transmissão vertical de mulheres atendidas no Hospital das Clínicas em Goiânia-Goiás"*

Área Temática: *Grupo III*
Área de Conhecimento: *Ciências Biológicas - Parasitologia*
Local de Realização: *IPTSP/UFG-Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública e Hospital das Clínicas/UFG*

Senhor Pesquisador,

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, após análise das adequações solicitadas, **aprovou** o projeto de acima referido, e o mesmo foi considerado em acordo com os princípios éticos vigentes.

➔ **Não há** necessidade de aguardar o parecer da CONEP- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa para iniciar a pesquisa.

➔ **Após inicio da pesquisa, o pesquisador responsável deverá encaminhar ao CEPMHA/HC/UFG, relatórios trimestrais do andamento da pesquisa, data de encerramento, conclusão(ões) e publicação(ões).**

➔ O CEPMHA/HC/UFG pode, a qualquer momento, fazer escolha aleatória de estudo em desenvolvimento para avaliação e verificação do cumprimento das normas da Resolução 196/96 (*Manual Operacional Para Comitês de Ética em Pesquisa – Item 13*)

Farm. José Mário Coelho Moraes
Coordenador do CEPMHA/HC/UFG

1ª AVENIDA, S/Nº, SETOR LESTE UNIVERSITÁRIO - CEP: 74 605-050 - FONE: 3269 8338 - FAX: 3269 8426
GOIÂNIA - GOIÁS

2

Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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

Meu nome é Aline Almeida Barbaresco, sou biomédica e responsável (sob orientação da Profª Drª Ana Maria de Castro), desta pesquisa. Nossa área de atuação é em saúde. Após ler com atenção este documento, e estar esclarecida sobre as informações necessárias, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final do documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é da pesquisadora responsável. Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato (Aline Almeida Barbaresco), nos telefones: 3209-6120 ou 9196-0850. 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) 3269-8338 ou 3269-8426.

INFORMAÇÕES IMPORTANTES SOBRE A PESQUISA

O título da pesquisa é "Análise dos resultados sorológico, anatomopatológico e parasitológico de material abortivo para infecções com risco de transmissão vertical com ênfase na toxoplasmose". Este trabalho será desenvolvido pela biomédica e mestranda Aline Almeida Barbaresco e os materiais serão colhidos de duas maneiras e em ocasiões diferentes:

- A amostra de sangue venoso será coletado em 5 ml de sangue venoso sem anti-coagulante nas pacientes que sofreram aborto espontâneo completo e/ou incompleto, para exames sorológicos. Serão processados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas HC/UFG;

- A amostra dos restos ovulares (material placentário ou endometrial da cavidade uterina) será coletado durante a curetagem (é um procedimento médico realizado em unidade hospitalar, sob anestesia geral, que objetiva retirar os restos ovulares por um instrumento) é realizado pelo médico (obstetra) e encaminhada aos Laboratórios de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas e do Laboratório Silvio Pinheiro.

- A voluntária será entrevistada por um questionário relacionado à pesquisa.

Esta pesquisa tem o objetivo de correlacionar os resultados sorológicos, anatomopatológicos e parasitológicos das infecções que se transmitem da mãe para o filho, realizadas no material abortivo, com ênfase na toxoplasmose.

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

Os prováveis riscos na coleta do material sanguíneos 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 consequentes da coleta sanguínea (por nervosismo da paciente).

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

Sua participação será importante, pois poderá contribuir nas ações de promoção e prevenção da saúde da futura mamãe e para próximas gestações.

CONSETIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO DA PESQUISA

Eu, _____,

RG: _____. CPF: _____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo "Análise dos resultados sorológico, anatomopatológico e parasitológico de material abortivo para infecções com risco de transmissão vertical com ênfase na toxoplasmose", como sujeito. Fui devidamente informada e esclarecida pela biomédica Aline Almeida Barbaresco sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantida que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/assistência/tratamento. Foi-me garantindo também sigilo e privacidade de meus resultados e dados pessoais.

Local e Data: _____.

_____
Nome e Assinatura do sujeito ou responsável

_____
Nome e Assinatura da Pesquisadora Responsável

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimento sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar.
Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):
Nome: _____.
Nome: _____.

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

Anexo 3 – 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

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

Anexo 4 – Normas adotadas pelo Periódico: Memórias do Instituto Oswaldo Cruz

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 / 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 I*ndex 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 Medial 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/unifreqr/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.

12- Apêndice

Apêndice 1 – Questionário

"Análise dos resultados sorológico, anatomopatológico e parasitológico de material abortivo para infecções com risco de transmissão vertical com ênfase na toxoplasmose".

N°do Registro_____ .**Data:** _____ /_____ /_____.

1. Cidade onde mora? _____.

Secção 1 – Características sócio - demográficas das mulheres

2. Qual a sua idade na época da curetagem? _____anos. DN: _____.

3. Qual a sua escolaridade na época da curetagem? _____.

Secção 2 – Classificação de status socioeconômico

4. Qual o último ano de escola que você cursou?
( ) não estudou ( ) primário completo ( ) primário incompleto ( ) ensino fundamental completo ( ) ensino fundamental incompleto ( ) ensino médio completo ( ) ensino médio incompleto ( ) superior completo ( ) superior incompleto

Secção 3 – Características reprodutivas das mulheres
Idade gestacional do aborto: I_____I _____I Semanas.

5. Quantas vezes a senhora ficou grávida?
( ) 1 ( ) 4
( ) 2 ( ) 5
( ) 3 ( ) ≥6

6. Quantos partos a senhora teve?
( ) 0 ( ) 3
( ) 1 ( ) 4
( ) 2 ( ) ≥5
7. Quantos abortos a senhora teve? Esse foi o primeiro? ? ( )SIM( )NÃO
( ) 1 ( ) 3 ( ) 2 ( ) ≥4
8. Você fez a consulta do pré-natal em todas as gestações? ( )SIM( )NÃO Quantas vezes você foi?_____.
9. Você fez o teste da mamãe? ( )SIM( )NÃO _____.
10. O teste da mamãe (sorológico) deu algum resultado positivo? ( )SIM( )NÃO Qual? Toxoplasmose ( ) Chagas ( ) Sífilis ( ) Rubéola ( ) Citomegalovírus ( ) Outros_____.

Secção 4 – Fatores de risco associados com a toxoplasmose
11. Você teve contato com gato? ( )SIM ( ) NÃO
12. Você teve contato com cão? ( )SIM ( ) NÃO
13. Você consome água filtrada? ( )SIM ( ) NÃO
14. Você consome carne cozida? ( )SIM ( ) NÃO
15. Você lava os vegetais inadequadamente, somente na água corrente?
( )SIM ( ) NÃO

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