

Diagnóstico do Sarampo com Captura EIA de IgM: O Momento Ótimo Para Coleta de Amostras após o Início do Exantema¹

Traduzido do original *Diagnosis of Measles with na IgM Capture EIA: The Optimal Timing of Specimen Collection after Rash Onset*, por *Edson Alves de Moura Filho*, Médico Sanitarista do Serviço de Fomento e Cooperação Técnica – Datasus/AL, Assessor Supervisor da Coordenação do Programa Nacional de Imunizações/CENEPI/FNS/MS.

Rita F. Helfand, Janet L. Heath, Larry J. Anderson, Edmond F. Maes, Dalya Guris e William J. Bellini

Departamento de Pediatria, Universidade Emory; Divisão de Doenças Virais e Rickettsiais, Centro Nacional de Doenças Infecciosas e Divisão de Serviços de Imunização e Divisão de Epidemiologia e Vigilância, Programa Nacional de Imunização, Centro de Controle e Prevenção de Doenças, Atlanta, Georgia.

O momento ótimo para coleta de uma simples amostra de soro para diagnóstico do sarampo pelo uso da captura monoclonal de anticorpo EIA foi avaliada. Os resultados do teste foram iguais as amostras de soro de 166 casos de sarampo em pelo menos 1 IgM-positivo das amostras que foram analisadas. Entre pessoas que tiveram uma Segunda amostra IgM-positiva, a taxa soropositividade para as primeiras amostras foi 77% quando coletada em 72 horas e 100% quando coletadas 4-11 dias após o clínico do exantema. Entre as pessoas não vacinadas cujas primeiras amostras foram IgM-positivas, a taxa para a positividade de IgM das segundas amostras declinou de 100% em 4 dias para 94% em 4 semanas após o início do exantema, então declinou mais para 63% em 5 semanas. Algumas pessoas previamente vacinadas tornaram-se IgM-negativas durante a terceira semana após o início do exantema. Em geral, uma simples amostra de soro coletada entre 72 hs e 4 semanas após o início do exantema pode ser usada para diagnosticar a maioria dos casos de sarampo com um captura EIA de IgM.

O sarampo continua sendo um grande problema de saúde em todo o mundo, com ~45 milhões de casos globalmente a cada ano [1]. A Organização Pan Americana de Saúde está trabalhando a fim de eliminar o sarampo da América Central e do Sul [2]. Estes esforços para eliminação têm renovado o interesse nos ensaios diagnósticos específicos e sensíveis que podem ser usados pelos país de todo o mundo para o diagnóstico de infecções por sarampo.

Atualmente, muitas técnicas sorológicas diferentes são usadas para o diagnóstico da doença; estas são baseadas na detecção de anticorpos IgM ou IgG [3,4]. Ensaios sorológicos que detectam anticorpos IgG, incluindo inibição da hemaglutinação, RIA, neutralização da redução de plaquetas e microneutralização, têm a desvantagem de necessitar amostras da fase aguda e convalescente para mensurar um aumento de anticorpos IgG. Os ensaios para detecção de anticorpos IgM, tais como RIAs e EIAs, freqüentemente podem ser usados para diagnosticar o sarampo pelo teste apenas de uma

¹ Artigo publicado no The Journal of Infectious Diseases, 1977;175:195-9

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

simples amostra de soro. Os RIAs são confiáveis porém têm a desvantagem de necessitar ambientes adequados para armazenar, usar e desprezar o material radioativo. A maioria dos kits EIA comercialmente disponíveis usam um formato indireto. Embora este formato seja relativamente simples de uso, seu risco aumentado de resultados falso-positivos [5] e mais baixa sensibilidade podem levar a um erro de classificação de casos individuais e surtos de sarampo como doença. Por exemplo, um ensaio teve uma sensibilidade e especificidade estimada de 86% e 81%, respectivamente [6].

Uma configuração EIA de captura de anticorpo para a detecção de IgM específica para o sarampo tem demonstrado mais sensibilidade e especificidade (97% e 99%, respectivamente) e reduz a chance de um resultado falso-positivo devido a fator reumatóide [7,8]. Em adição ao modelo do ensaio, a momento de coleta da amostra pode afetar a habilidade para detecção da infecção por sarampo de forma confiável. Neste relatório nós descrevemos o efeito que o momento de coleta da amostra após o início da doença exantemática tem na habilidade para detecção de resposta de anticorpo IgM para o sarampo através do uso de uma captura EIA de anticorpo.

Materiais e Métodos

Amostras de soro. Nós selecionamos um subconjunto de amostras de pacientes com infecção por sarampo. Este subconjunto foi identificado de >6000 amostras clínicas testadas no Laboratório de Sarampo, Centro de Controle e Prevenção de Doença, dos surtos ocorridos nos últimos cinco anos, inquéritos vacinais, estudos de doença exantemática e casos isolados de infecção presumida de sarampo. Os pacientes escolhidos atenderam as seguintes condições: disponibilidade de 2 amostras de soro, com ao menos 1 amostra IgM-positiva, data do início do exantema disponível, e o paciente sem história de vacinação contra o sarampo nas 8 semanas antes do início da doença exantemática.

Captura EIA. O ensaio IgM foi feito como descrito por Hummel et al. [8]. Os resultados EIA foram expressos como a diferença média nos valores de densidade óptica mensurados entre porções duplicadas de antígeno positivo (P) e cultura tissular negativa de antígeno controle (N) para cada amostra de soro. O valor de atalho foi calculado em >3 vezes a média do valor P – N para o soro controle anticorpo-negativo. Em adição, as taxas de P/N de ≥ 3 foram necessários para calcular o sinal de retorno alto nas amostras ocasionais. Se apenas uma destas condições foi atendida, a amostra foi considerada limítrofe.

Análise dos dados. Calculamos as taxas de positividade de IgM para as primeiras amostras pelo tempo após o início do exantema. Para fazer isto, limitamos nossa análise aos indivíduos dos quais o diagnóstico de infecção por sarampo puderam ser feito usando apenas a Segunda amostra. Também traçamos as taxas de declínio de positividade de IgM para as segundas amostras pelo tempo de início do exantema para todas as pessoas e pelo estado vacinal. Para isto, criamos as curvas de Kaplan-Meier e limitamos nossa análise aos indivíduos cujas primeiras amostras foram IgM-positivas. Os resultados fronteiros foram classificados como negativos quando identificamos eventos usado no cálculo das curvas de Kaplan-Meier. Comparamos então as curvas de Kaplan-Meier das pessoas vacinadas e não vacinadas usando o teste modificado de Wilcoxon [9]. Finalmente, comparamos as variáveis categóricas usando o teste χ^2 de Mantel-Haenszel e variáveis contínuas usando o teste estratificado de Wilcoxon [10].

Resultados

Estado vacinal dos pacientes. Incluímos amostras pareadas coletadas entre 1988 e 1995 de 166 pessoas. A idade mediana foi de 11 anos (variação, 0-56). A primeira amostra de sangue foi coletada em uma mediana de 3 dias (48-72 hs) após o início do exantema (variação 1-11 dias; n = 166) e a Segunda amostra de sangue foi coletada com média de 23 dias após o início do exantema (variação, 6-47; n = 160).

A informação sobre o estado vacinal estava disponível para 157 pessoas (95%); destas, 77 (49%) tinham sido vacinados previamente (5 tinham sido vacinados duas vezes). Estas pessoas previamente vacinadas os tinham sido com uma mediana de 13 anos antes do início da doença (variação, 15 semanas a 18 anos), n = 76). A data da vacinação não estava disponível estava disponível 1 pessoa, porém esta pessoa foi confirmada como caso de sarampo de um surto e presumivelmente não tinha sido vacinada imediatamente anterior a doença. A população previamente vacinada era mais idosa (idade mediana, 15 anos; variação, 1-26) que a população não vacinada (idade média, 1 ano; variação, 0-56; P = .0001, teste de Wilcoxon).

Razão de soropositividade. A primeira e segunda amostras de soro foram IgM positivas para 130 (78%) das 166 pessoas. Das primeiras amostras, 143 (86%) foram IgM positivas, 5 (3%) foram fronteiraços, e os 18 restantes (11%) foram IgM-negativos. Entre as segundas amostras, 153 (92%) foram IgM-positivos, 2 (1%) foram fronteiraços e 11 (7%) foram IgM-negativos.

Soropositividade das primeiras amostras quanto ao tempo. A Tabela 1 mostra os resultados de IgM das primeiras amostras por dia após o início do exantema por pessoas cujas segundas amostras foram IgM-positivas. A taxa de soropositividade foi 77% (77/100; Intervalo de confiança [CI] de 95%, 69%-85%) para as amostras coletadas no espaço de 3 dias (<72 h) após o início do exantema. O estado vacinal não afetou esta taxa de positividade de IgM (P = .229, χ^2 de Mantel-Haenszel, controle por dia após o início do exantema; n = 93). A taxa soropositividade foi 100% (53/53) para as primeiras amostras coletadas nos dias 4-11 após o início do exantema.

Soropositividade da segunda amostra quanto ao tempo. A Figura 1A mostra a taxa de declínio de positividade de IgM para as segundas amostras por tempo após o início do exantema para 137 das 143 pessoas cujas primeiras amostras de soro foram IgM-positivas (a data de coleta das segundas amostras esteve indisponível para 6 pessoas). A taxa de positividade de IgM caiu de 100% em 4 dias após o início do exantema para 90% para 4 semanas do início do exantema, então declinou para 65% durante a quinta semana após o início do exantema.

A seguir determinamos as taxas de positividade de IgM para as segundas amostras por semana após o início do exantema e por estado vacinal das pessoas cujas primeiras amostras foram IgM-positivas (tabela 1, figura 1B). Tivemos informação de vacinação para 130 das 137 pessoas citadas no parágrafo anterior. Para as 68 pessoas não vacinadas, a taxa de positividade de IgM declinou de 100% em 4 dias após o início do exantema para 94% para 4 semanas após o início do exantema. Para as 62 pessoas previamente vacinadas, a taxa de positividade de IgM atingiu <90% durante 3 semanas (figura 1B). A diferença nas taxas de declínio de positividade de IgM para vacinados comparada com as pessoas não vacinadas se aproximaram mais não alcançaram significância estatística (P = .09; teste

de Wilcoxon modificado). Os resultados de IgM fronteiros foram classificados como IgM-negativos quando identificamos eventos usados para calcular as curvas de Kaplan-Meier.

Tabela 1. Os resultados de IgM para as primeiras amostras por dia após o início do exantema de 153 pessoas cujas segundas amostras foram IgM-positivas e para as segundas amostras por semana após o início do exantema e por estado vacinal contra o sarampo de 130 de 137 pessoas cujas primeiras amostras foram IgM-positivas.

Amostra de soro	IgM+	IgM+/-	IgM-	Total	% IgM+
Primeira amostra, todas as pessoas					
Dia 1	20	3	5	28	71
Dia 2	37	1	8	46	80
Dia 3	20	1	5	26	77
Dia 4	24	0	0	24	100
Dia 5	20	0	0	20	100
Dia 6	2	0	0	2	100
Dia 7	5	0	0	5	100
Dia 8	1	0	0	1	100
Dia 11	1	0	0	1	100
Total	130	5	18	153	85
Segunda amostra, vacinados					
Semana 1-2	19*	E†	0	21	90
Semana 3	19	0	1	20	95
Semana 4	14	0	2	16	88
Semana 5	5	0	0	5	100
>5 semanas	0	0	0	0	NA
Total	57	2	3	62	92
Segunda amostra, não vacinados					
Semana 1-2	4‡	0	0	4	100
Semana 3	5	0	0	5	100
Semana 4	29	0	2	31	94
Semana 5	16	0	6	22	73
>5 semanas	6	0	0	6	100
Total	60	0	8	68	88

Nota. O estado vacinal do sarampo foi desconhecido para 7 pessoas. Dia 1, ≤24 h após o início do exantema; NA, não aplicável.

* Todas as amostras foram coletadas durante a semana 2.

† Coletadas nos 12 e 13 após o início do exantema.

‡ Amostras coletadas durante a semana 1.

Finalmente, tentamos avaliar se o período desde a vacinação ou tipo de vacina recebida estava associado com um declínio precoce da positividade da IgM (em 3 semanas após o início do exantema). Par isto, examinamos o subconjunto das pessoas previamente vacinadas cujas primeiras amostras foram IgM-positivas e cujas segundas amostras foram coletadas em 3 semanas após o início do exantema. Neste subconjunto, 3 de 41 pessoas tiveram resultados IgM fronteiros (2 na semana 2) ou negativo (1 na semana 3). Estas 3 pessoas todas receberam vacina contra o sarampo em ou após 1979 (um estabilizante aperfeiçoado para as vacinas contra o sarampo foi introduzido em 1979) e foram vacinados 1 ano, 12 anos e 4 meses previamente. As pessoas que foram vacinadas antes de 1979 (n = 29) foram mais prováveis de serem IgM-positivas nas 3 semanas após o início do exantema que as pessoas vacinadas em ou após 1979 (n = 12; P = .008 pelo χ^2 de Mantel-Haenszel,

controlado por semana da coleta da amostra). Também encontramos que pessoas cujas segundas amostras foram fronteiriças ou negativas em 3 semanas após o início do exantema foram mais prováveis de serem vacinadas mais recentemente que pessoas que foram IgM-positivas ($P = ;056$, teste estratificado de Wilcoxon, controlado por semana de coleta das amostras).

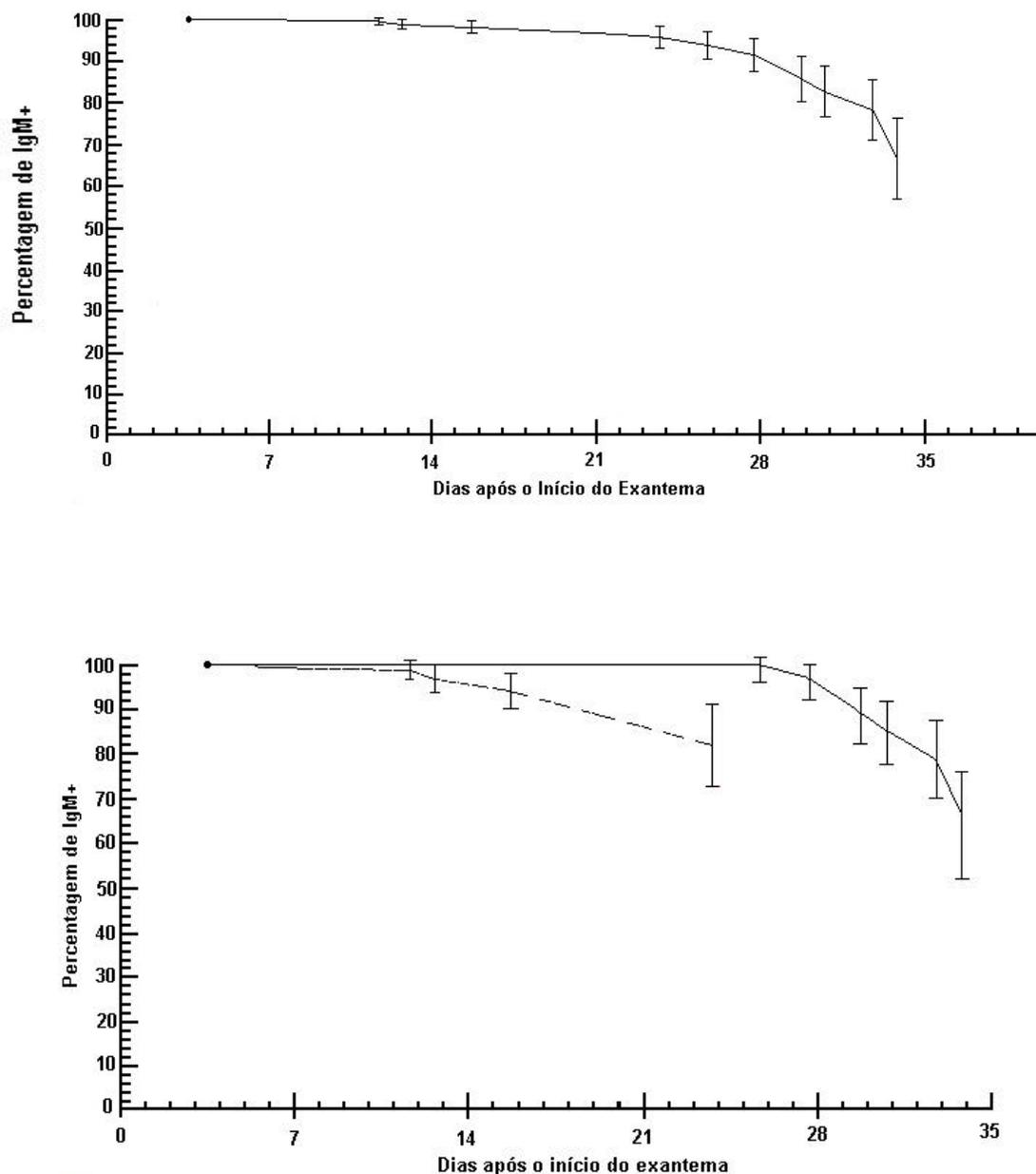


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier mostrando declínio taxas de positividade de IgM para as segundas amostras sobre o tempo (A) para todas as 137 pessoas cujas primeiras amostras foram IgM-positivas e pelo estado vacinal (B), incluindo 68 não vacinados linha sólida e 62 vacinados (linha interrompida) cujas primeiras amostras foram IgM-positivas. Os resultados fronteiriços foram classificados como IgM-negativos quando identificados os eventos usados para calcular as curvas.

Estas duas variáveis não são independentes; como se esperava, pessoas que foram vacinadas em ou após 1979 foram significante mais prováveis de terem sido vacinadas

mais recentemente que as pessoas que foram vacinas antes de 1979 ($P = .001$, teste estratificado de Wilcoxon, controlado por semana de coleta da amostra). Fomos incapazes de determinar qual desses fatores foi o predominante.

Discussão

Com base neste estudo, uma amostra simples de soro pode ser usada para diagnóstico da maioria dos casos de sarampo com uma captura EIA de anticorpo IgM se a amostra for coletada entre 72 h e 4 semanas após o início do exantema. Neste estudo, limitamos nossa análise a pares de amostras com no mínimo 1 amostra IgM-positiva. Esta definição exclui alguns casos de sarampo que não tiveram anticorpos IgM detectáveis na primeira ou Segunda amostras, porém podem Ter sido diagnosticados com base de um aumento de 4 vezes nos títulos de IgG. Considerando que rotineiramente não diagnosticamos casos de sarampo com base no aumento de títulos de IgG em 4 vezes, não temos uma coorte de pacientes diagnosticados dessa maneira para comparar com os resultados obtidos quando usamos o ensaio de IgM. Entretanto, os dados de Erdman e col [7,11] sugerem que a captura EIA de IgM é suficientemente sensível, mesmo em pessoas previamente vacinadas (907% [7] e 96% [11] e que os casos perdidos podem ser raros.

No presente estudo, todas as primeiras amostras coletadas entre 72 h e 11 dias após o início do exantema foram IgM-positivas: Nas primeiras 72 h após o início da doença exantemática, entretanto, apenas 77% das amostras foram IgM-positivas. Estes resultados são consistentes com aqueles de Lievens e Brunell [12], que encontraram que 3 das 4 amostras da fase aguda IgM-negativas de 25 casos de sarampo (todos tiveram um segundo soro que IgM-negativos) foram coletados nas primeiras 72 h após o início da doença exantemática. Nossos dados sugerem que o soro coletado durante os primeiros 3 dias após o início do exantema ainda permitirá detecção da maioria dos casos de infecção por sarampo. Esta observação é estimulante porque em algumas instâncias, a única oportunidade que o pessoal médico e de saúde pública tem para colher amostras clínicas de pessoas suspeitas de sarampo pode ser quando as pessoas procuram o centro de saúde, o que usualmente ocorre nas primeiras 72 hs do início do exantema. Entretanto, se a EIA for negativa nas primeiras 72 h após o início do exantema, os investigadores devem considerar a coleta de uma Segunda amostra mais tarde no curso da doença se for importante para o gerenciamento do controle de surto.

Os resultados de nossa revisão também prediz uma taxa de soropositividade de $\geq 90\%$ de todos os casos de sarampo com amostras que foram coletadas nas 4 semanas do início do exantema ($\geq 94\%$ de pessoas não vacinadas), com a taxa de soropositividade declinando em pessoas cujas amostras foram coletadas >4 semanas após o início do exantema (figura 1). Estes achados são consistentes com aqueles de Vuorimaa et al. [13], que demonstrou, usando uma RIA, que os anticorpos IgM tornam-se indetectáveis em 29 de 30 indivíduos com sarampo em 1-3 meses após o início do exantema. Similarmente, Arista et al. [14], demonstrou, usando um teste IFA, um EIA indireto, e a captura EIA, que as primeiras amostras IgM-negativas foram coletadas >30 dias após o início do exantema [14].

Encontramos que a taxa de positividade de IgM para 62 pessoas previamente vacinadas caiu abaixo de 90% durante a terceira semana após o início do exantema (figura 1B). Entretanto, a significância deste achado não é clara. Por um lado, podemos ter superestimado a taxa de declínio da positividade da IgM para estas pessoas previamente vacinadas. Classificamos as duas amostras fronteiriças coletadas durante a semana 2 como negativas quando identificamos os eventos usados para calcular as curvas de Kaplan-

Meier. Se estas amostras fronteiriças fossem consideradas IgM-positivas, poderia não haver diferença aparente nas taxas de positividade de IgM no tempo entre os grupos de vacinados e não vacinados (tabela 1); entretanto, o número de resultados IgM-negativos poderia ser muito pequeno (n=3) para gerar uma curva de Kaplan-Meier.

Por outro lado, podemos Ter subestimado a taxa de declínio da positividade de IgM para algumas pessoas previamente vacinadas. É possível que o tipo de vacina contra o sarampo recebida, o tempo desde a vacinação, ou o número de doses de vacina pode afetar a duração da positividade de IgM. Por exemplo, muitas vacinas produzidas no início de 1979 são mais estáveis ao calor devido a um estabilizador aperfeiçoado, o que pode resultar em um produto mais imunogênico [15]. Desta forma, as pessoas vacinadas antes de 1979 podem ser mais prováveis de Ter respostas a IgM similares àquelas de pessoas não vacinadas. É também factível que o tempo desde a vacinação pode afetar a duração da resposta de IgM a infecção por sarampo, possivelmente devido a imunidade fraca, com pessoas recentemente vacinadas tendo uma duração mais curta de positividade de IgM.

Nossos dados não permitiram diferenciar os efeitos que o tempo desde a vacinação e o tipo de vacina recebida poderia Ter na duração da positividade da IgM. Similarmente, não pudemos avaliar o efeito potencial que a recepção de uma Segunda dose de vacina poderia Ter na duração da resposta a IgM (apenas 5 pessoas em nosso estudo tinham recebido 2 doses de vacina contra o sarampo).

Mais estudos serão necessários para se entender melhor a taxa de declínio da positividade da IgM entre pessoas previamente vacinadas.

Em conclusão, nossos dados sugerem que, em geral, uma simples amostra de soro pode ser usada para diagnosticar a maioria dos casos de sarampo se coletada entre 72 h e 4 semanas após o início do exantema usando um captura de IgM do tipo EIA. Em pessoas vacinadas previamente, pode existir um pequeno aumento do risco de não detecção de uma resposta de IgM ao sarampo quando as amostras são coletadas >2 semanas após o início do exantema.

Agradecimentos

Agradecemos a Howard Gary, Jr., pelo apoio estatístico; James P. Alexander, Jr, John O'Connor, e Steve Redd pela sugestão editorial; Alberto Cohen-Abbo pela sua participação na condução de um dos estudos que forneceu amostras; Ciro de Quadros, Jean Marc Olivé e colegas da Organização Pan Americana de Saúde por facilitar um dos estudos que forneceu dados para este projeto; e as seguintes pessoas e instituições por fornecerem amostras e informação epidemiológica; Chuck Jennings, Jill McCready, Anthony Polloi, departamentos de estado da saúde de todos os Estados Unidos, ministérios da saúde participantes e os seguintes membros do Grupo de Trabalho da Doença Exantemática e Sarampo da Venezuela: Nely Barboza, Ruth Dtraglia, Airton Fischmann, Osvaldo Godoy, Laura Hernandez, Tulia Hernandez, Maria Luzardo, Gustavo Martinez, Evelyn Nino, Belquis Pinto e Jesus Querales.

Referências

1. World Health Organization. Expanded programme on immunization information system. Geneva: WHO, 1995; report no. 95.2:WHO/EPI/CEIS.
2. de Quadros CA, Olivé JM, Harsh BS, et al. Measles elimination in the Americas. Evolving strategies. *JAMA* 1996;275:224-9.
3. Bellini WJ, Rota PA. Measles (rubéola) virus. In: Lennette DA, ed. Diagnostic procedures for viral, rickettsial, and chlamydial infections. 7th ed. Washington, DC: American Public Health Association, 1996:447-54.
4. Cutts FT, Brown DWG. The contribution of field tests to measles surveillance and control: a review of available methods. *Rev Med Virol* 1995; 5:35-40.
5. Jenkerson SA, Beller M, Middaugh JP, Erdman DD. False positive rubeola IgM tests [letter]. *N Engl J Med* 1995;332:1103-4.
6. Mayo DR, Brennan T, Corimier DP, Hadler J, Lamb P. Evaluation of a commercial measles virus immunoglobulin M enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1991;29:2865-7.
7. Erdman D, Anderson L, Adams D, Stewart J, Markowitz L, Bellini W. Evaluation of monoclonal antibody-based capture enzyme immunoassays for detection of specific antibodies to measles virus. *J Clin Microbiol* 1991;29:1466-71.
8. Hummel K, Erdman D, Heath J, Bellini W. Baculovirus expression of the nucleoprotein gene of measles virus and utility of the recombinant protein in diagnostic enzyme immunoassays. *J Clin Microbiol* 1992;30: 2874-80.
9. Gehan EA. A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly-censored samples. *Biometrika* 1965;52:203-33.
10. Lehmann LE. Nonparametrics: statistical methods based on ranks. San Francisco: Holden-Day, 1975.
11. Erdman DD, Heath JL, Watson JC, Markowitz LE, Bellini WJ. Immunoglobulin M antibody following primary and secondary vaccination and natural virus infection. *J Med Virol* 1993;41:44-8.
12. Lievens AW, Brunell PA. Specific immunoglobulin M enzyme-linked immunosorbent assay for confirming the diagnosis of measles. *J Clin Microbiol* 1986;24:391-4.
13. Vuorimaa TO, Arstila PP, Ziola BR, Salmi AA, Hanninen PT, Halonen PE. Solid-phase radioimmunoassay determination of virus-specific IgM

antibody levels in a follow-up of patients with naturally acquired measles infections. *J Med Virol* 1978; 2:271 -8.

14. Arista S, Ferraro D, Cascio A, Vizzi. E, di Stefano R. Detection of IgM antibodies specific for measles virus, by capture and indirect enzyme immunoassays. *Res Virol* 1995; 146:225-32.
15. Markowitz LE, Katz SL. Measles vaccine. In: Plotkin SA, Mortimer EA, eds. *Vaccines*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994:229-76.

Este documento traduzido trata-se de uma contribuição da Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações – CGPNI/CENEPI/FUNASA/MS a todos que se dedicam às ações de imunizações.

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](#)