

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA ESPECIALIZADA
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL E NUTRIÇÃO

MARIA DAS DORES MEDINA-LOPES

TRANSMISSÃO MATERNO-INFANTIL DA DOENÇA DE CHAGAS.

Tese de Mestrado para o Curso
de Pós-Graduação em Medicina
Tropical.

Orientador: Profa. Vanize Macêdo

Este trabalho foi realizado, em parte,
com auxílio dos projetos nºs 2222.8.164480 do Programa
Integrado de Pesquisas em Doenças Endêmicas do Conselho
Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico -
(CNPq).

BRASÍLIA, 1983

"Assim, pois, existindo a herança da molestia, como parece, não deve mais surprehender a existência de poucos casos de infecção aguda ...".

Carlos Chagas, agosto/1911

Aos meus pais, incentivadores do meu trabalho desde a minha infância.

A Joaquim Roberto, esposo dedicado, amigo e companheiro de todas as horas.

A Venância, Vinícius e Silvio Roberto, pelos momentos de ausência na execução deste trabalho.

ã Professora Vanize Macêdo, que me ofereceu a oportunidade de realizar este mestrado. Orientou-me de maneira segura a amiga. Exemplo de competência e humanismo.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS

1. INTRODUÇÃO	1
2. MATERIAL E MÉTODOS	25
2.1. Estudo clínico-epidemiológico desen- volvido no Hospital Regional da Asa Sul	26
2.1.1. Inquérito soro-epidemiológico em gestantes atendidas no Hospital Regional da Asa Sul, durante o período de um ano.	27
2.1.2. Estudo clínico-epidemiológico de 115 gestantes selecionadas, cha- gásicas crônicas.	28
2.1.3. Estudo da transmissão da infec- ção pelo <u>T.cruzi</u> nos filhos de 115 chagásicas crônicas.	30
2.1.4. Investigação da transmissão da infecção pelo <u>T.cruzi</u> em uma mu- lher cuja fase aguda ocorreu du- rante a gestação.	35
2.2. Estudo experimental em camundongos, de- senvolvido no Núcleo de Medicina Tropi- cal e Nutrição da Universidade de Bra- sília.	36
2.2.1. Da transmissão da infecção das fêmeas para suas crias.	36
2.2.2. Pesquisa do <u>T.cruzi</u> nas secre- ções maternas, no líquido amnió- tico e no sangue de um recém-	

nascido, através da inoculação em camundongo.	42
3. RESULTADOS	45
3.1. Estudo clínico-epidemiológico desenvolvido no Hospital Regional da Asa Sul.	45
3.1.1. Inquérito soro-epidemiológico em gestantes atendidas no Hospital Regional da Asa Sul, durante o período de um ano.	45
3.1.2. Estudo clínico-epidemiológico de 115 gestantes selecionadas, chagásicas crônicas.	46
3.1.3. Estudo da transmissão da infecção pelo <u>T.cruzi</u> nos filhos de 115 chagásicas crônicas.	56
3.1.4. Investigação da transmissão da infecção pelo <u>T.cruzi</u> em uma mulher cuja fase aguda ocorreu durante a gestação.	79
3.2. Estudo experimental em camundongos, desenvolvido no Núcleo de Medicina Tropical e Nutrição da Universidade de Brasília.	88
3.2.1. Da transmissão da infecção das fêmeas para suas crias.	88
3.2.2. Pesquisa do <u>T.cruzi</u> nas secreções maternas, no líquido amniótico e no sangue de um recém-nascido, através da inoculação	

em camundongo.	94
4. COMENTÁRIOS	98
5. RESUMO	114
6. SUMMARY	118
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	122

1 - AGRADECIMENTOS

Ao Professor Aluizio Prata, líder incontestado na Medicina Tropical, fundador e coordenador do Núcleo de Medicina Tropical e Nutrição da Universidade de Brasília, onde se efetuam pesquisas que a comunidade científica no futuro agradecerá.

Ao Professor Philip D. Marsden. Uma vida dedicada à pesquisa. Exemplo de sabedoria, experiência e simplicidade. Acima de tudo um amigo.

Ao Dr. Edmundo Chapadeiro, pesquisador emérito. Incansável estudioso da Doença de Chagas. Executou cuidadosamente os estudos histopatológicos da parte experimental desde trabalho.

À Dra. Maria Ophélia Araújo, pioneira no estudo anatomopatológico da Doença de Chagas Congênita no D.F. pela realização do exame histopatológico das placentas.

Ao Dr. Mário Camargo, a quem agradeço a atenção pelas realizações dos exames sorológicos deste trabalho.

Aos amigos Drs. Rochael Ribeiro e Rosa Mariz, pela confiança e estímulo.

Aos Drs. Luiz Torreão Braz e José Jovita Melo, pelo entusiasmo e apoio demonstrado, quando candidatei-me ao mestrado.

À Direção do Hospital Regional da Asa Sul, nas pessoas dos Drs. Aderbal Jurema, Eduardo Mariz, Ernesto Silva e Luis Torquato de Figueiredo, pelo apoio na execução desta tese.

À Dra. Vânia de Araújo Soares, pela paciência e zelo na orientação do manuseio dos animais de laboratório.

À Dra. Aquilea Bittencourt. — Competência e dedicação à pesquisa da Doença de Chagas Congênita no Brasil. Ajudou-me na aquisição de vários exemplares incluídos nas referências bibliográficas desta tese.

Ao Dr. Gilney Guimarães, pela presteza e atenção no atendimento dos exames radiológicos e ecográficos de nossas pacientes.

À Iolanda Costa Teixeira, prima e irmã e Celiane Secunho, psicóloga e sobretudo amiga, pela assistência e carinho que dedicaram aos meus filhos, durante a realização desta tese.

Ao Professor Air Barreto pelos conhecimentos ministrados e aos Professores João Barberino, Cleudson N. de Castro, Liana L. Pires, Ronan Tanus e Élbio Gonzalez, pela amizade que me dedicaram.

Aos colegas Reynaldo Dietze, Lucy Vianna, Mbayo Kalumbu, Alejandro Llanos, Emanuel Silva, Lígia Robalinho Lima e Eucides B. da Silva, pelo convívio amigo durante os nossos anos de mestrado.

As equipes médicas das maternidades e berçários do Hospital de Base do D.F. e Casa de Saúde Santa Lúcia, pela acolhida quando das muitas vezes que tive que acompanhar gestantes e recém-natos nestes conceituados hospitais.

Aos médicos do quadro de "Staff", resi

dentes e internos das unidades de Pediatria e Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Regional da Asa Sul, pelo apoio recebido.

A Dra. Maria Amélia Iunes, por parte do material fotográfico deste trabalho.

Às enfermeiras Suely Jane Fávero, Paulina de Castro, Maria Tereza de Aguiar e demais funcionários da enfermagem do Hospital Regional da Asa Sul, pela contribuição prestada na realização do inquérito soroepidemiológico e acompanhamento dos recém-natos. Estendemos esses agradecimentos aos funcionários do Arquivo Médico, pela boa vontade demonstrada.

Ao senhor Joaquim Lima e Angélica Vidal pela colaboração na realização dos xenodiagnósticos e à Valéria Lima pelo cuidadoso trabalho datilográfico e aos demais funcionários deste querido Núcleo de Medicina Tropical, onde por quatro anos tenho convivido.

Aos amigos Elva Almeida e Edsel Sã, pelo assessoramento na computação dos dados.

E um especial agradecimento às mulheres chagásicas e seus filhos, peças fundamentais na realização deste trabalho.

INTRODUÇÃO

A Doença de Chagas é, habitualmente, adquirida através do triatomíneo. Contudo, a sua transmissão pode, ainda, ocorrer através da transfusão de sangue, pela via digestiva, acidentalmente no laboratório e, também, pela via transplacentária. Atualmente, a infecção pelas vias transfusional e transplacentária vêm assumindo crescente importância nos grandes centros urbanos, onde já se conseguiu o controle vetorial.

Os primeiros casos de Doença de Chagas Congênita foram relatados por Carlos Chagas (3, 9), em 1911, na conferência realizada na Academia Nacional de Medicina. Assim descreveu o autor: "Tratava-se de um parto triplo de uma mulher infectada. A primeira criança faleceu no 2º dia depois do parto sem que pudéssemos chegar a resultados demonstrativos; as duas outras faleceram no 6º e 8º dias, sendo praticadas as autópsias e inoculados cobaias que morreram com o desenvolvimento do parasita no pulmão". Depois desta comunicação, passaram-se quase quatro décadas sem que novos casos humanos fossem relatados.

Nesse hiato, porém, trabalhos experimentais de grande valia foram desenvolvidos. O primeiro foi realizado por Nagler (76), em 1913, que procurou, inutilmente, tripanossoma no sangue de fetos de dois camundongos fêmeas infectados.

No ano seguinte, Mayer e Rocha-Lima (71) encontraram ninhos do parasita na placenta de cobaias, porém não conseguiram documentar a infecção nos

seus conceptos.

Nattan-Larrier (82), em 1921, demonstrou a transmissão em crias de duas dentre 11 cobaias, estando as outras crias da mesma ninhada aparentemente livres da infecção. Documentou, também, a presença de T.cruzi no líquido amniótico de duas outras cobaias, mas não conseguiu demonstrá-lo nos fetos correspondentes. Em 1912, usando a mesma metodologia, Nattan-Larrier (80) não documentou a transmissão materno-fetal em cobaias grávidas inoculadas com outras espécies de tripanossomas. Em 1928, o mesmo autor (83) visualizou ninhos parasitários em placentas de cobaias, fato já relatado por Mayer e Rocha-Lima em 1914.

Também, Villela (127), em 1923, encontrou parasitas tanto em filhotes de duas cadelas, as quais tinham sido infectadas quando grávidas, como nas vilosidades coriais de um embrião desta mesma espécie animal.

Os estudos experimentais acima citados, foram todos desenvolvidos na fase aguda da infecção materna.

Foi Campos (114), em 1928, quem publicou o primeiro caso de transmissão materno-fetal experimental, estando a mãe na fase crônica da doença. Nesse trabalho, verificou a presença de T.cruzi em uma das seis crias de uma cadela chagásica, a qual não apresentava sinais de doença, nem T.cruzi ao exame periférico. Essa cadela transmitiu novamente a infecção para um dos seus filhotes na gestação subsequente. Um ano mais tarde, este autor verificou a

transmissão da infecção a todas as três crias de uma outra cadela na fase crônica da doença (115).

Somente em 1948 foi reiniciada a fase de estudos "in homo", quando Dao (43) descreveu o primeiro caso clínico de Doença de Chagas Congênita diagnosticado em vida. Tratava-se de uma gestante que teve a fase aguda da infecção no sexto mês de gravidez, tendo o recém-nascido, cuja idade gestacional era de 36 semanas e seis dias, apresentado no segundo dia de vida, pesquisa positiva para T.cruzi no sangue periférico.

Em 1950, Pedreira de Freitas (9) acompanhou uma gestante cardiopata crônica até o óbito. Apesar da paciente ter xenodiagnóstico positivo, não foram visualizados parasitas no exame histopatológico dos tecidos maternos e fetais.

A presença de formas amastigotas em recém-nascidos com Doença de Chagas Congênita foi publicada pela primeira vez em 1953, por Jorg e por Gavaller. Jorg (58) encontrou parasitas nas fibras cardíacas de um recém-nascido aos 17 dias de vida. Por outro lado, Gavaller (50) descrevendo a necrópsia de gêmeos prematuros que faleceram horas após o nascimento, encontrou formas amastigotas no miocárdio e pulmões de ambos e, em musculatura abdominal de um e, no cérebro de outro. Assim, pela primeira vez, configurou-se o quadro anatomopatológico desta forma da doença.

Em 1957, Howard et alii (54) descreveram detalhadamente o quadro clínico de três crianças com Doença de Chagas Congênita. Tratavam-se de três pre

maturous, dois deles gêmeos entre si. Todos apresentavam hepatoesplenomegalia e pesquisa de T.cruzi positiva no sangue periférico. Em dois, havia, também, meningoencefalite. Uma criança apresentava dois chagomas, um dos quais ulcerou e levou a perfuração do palato. Essa criança também apresentou hidrocele com a presença do parasita no líquido do derrame.

Auchter de Manero (13), em 1958, diagnosticou a forma assintomática da infecção congênita pelo T.cruzi, mediante o achado do agente no sangue do cordão umbilical de um recém-nascido, o qual foi acompanhado até os sete meses de idade, permanecendo assintomático.

Nesse mesmo ano, Rassi et alii (96) descreveram "in homo" as lesões placentárias na porção materna e, no trofoblasto, o qual estava repleto de formas amastigotas, em uma gestante cuja fase aguda da Doença de Chagas foi iniciada na 36^a semana. Apesar da infecção placentária, inclusive comprometendo o trofoblasto, não houve transmissão ao concepto e, a criança teve o seu desenvolvimento normal, enquanto acompanhado, até a idade de um ano e oito meses.

Em 1959, Jorge de Rezende et alii (99) encontraram pela primeira vez lesões no estroma placentário, "com formas de leishmanias e de flagelados". O feto, macerado, pesava 620g e, nele foram visualizados "macrófagos" provavelmente parasitados.

Em 1960, Lisboa (63) documentou, irrefutavelmente, a transmissão pela via placentária quando

demonstrou formas amastigotas ao exame histopatológico de dois fetos e, nas respectivas placentas.

Pifano (93), na Venezuela, também em 1960, comunicou pela primeira vez, em humanos, a transmissão em duas gestações sucessivas, sendo a mãe, uma primigesta que adquiriu a Doença de Chagas entre o terceiro e o quarto mês de gravidez. O parasita foi encontrado no sangue do cordão umbilical e, também, no sangue periférico do recém-nascido a termo. Dois anos depois, a paciente transmitia essa parasitose, novamente, para o seu segundo filho, também nascido a termo. A mãe, nas duas gestações, foi tratada com "cruzon", prednisolona e primaquina. As crianças, até quando puderam ser acompanhadas, estavam bem do ponto de vista clínico, radiológico e eletrocardiográfico, apesar dos xenodiagnósticos persistirem positivos.

Coube a Howard (55), em 1962, estudar detalhadamente o quadro clínico, laboratorial e anatomicopatológico desta forma de doença. na sua monografia sobre a Doença de Chagas Congênita.

O conhecimento sobre os aspectos anatomicopatológicos foi ampliado pela descrição de Rubio e Howard (108) de nove casos e, Bittencourt et alii (25) caracterizaram dois tipos histopatológicos: um em que o parasitismo é quase exclusivamente do sistema retículo-histiocitário e, outro em que o parasitismo está predominantemente, no tecido muscular. Bittencourt (26) também descreveu as lesões inflamatórias da pele em 18 casos, considerando o quadro histológico como intermediário entre os observados nas esquizotripânides e nos chagomas metastáticos.

Vários autores descreveram diversas alterações clínicas nos recém-nascidos com a Doença de Chagas Congênita.

Os chagomas, a hepatoesplenomegalia e a meningoencefalite, foram relatados inicialmente por Howard et alii (54), em 1957. As alterações oculares tiveram a sua primeira descrição realizada por Atias et alii (10), em 1961 e, dezoito anos mais tarde, Atias et alii (12) relataram o encontro destas alterações em nove crianças com a Doença de Chagas Congênita.

Quanto ao envolvimento neurológico, o quadro da meningoencefalite foi inicialmente observado por Howard et alii (54), em 1957. O recém-nascido estudado por Jorg (58), em 1953, apresentou crises convulsivas desde o segundo dia do nascimento até o óbito. Schilling et alii (110), em 1961, observaram tremor fino nas quatro extremidades e ausência dos reflexos próprios do recém-nascido em uma criança.

As sequelas neurológicas foram relatadas por Howard (57), em 1975. Baseado em "follow-up" de 10 anos, ele observou que a maioria dos sobreviventes da forma congênita da Doença de Chagas, apresentava deficiência mental ou distúrbio de conduta e dificuldade de aprendizado. Vieira et alii (126) relataram o quadro de paralisia cerebral como seqüela de forma congênita da Doença de Chagas. Recentemente, em 1962, Pehrson et alii (92) descreveram a associação de Doença de Chagas Congênita e calcificações intracranianas.

A presença de megaesôfago relacionada com

esta forma de doença foi observada inicialmente por Atias et alii (11), em 1962, em um lactante de 11 meses de idade cuja sintomatologia iniciou-se aos três meses de vida extrauterina. Posteriormente, Bittencourt et alii (19, 27) e Tafuri et alii (122) novamente registraram esta associação.

Megacolon e megassigmoide foram descritos recentemente, em 1979, na forma congênita por Antelo (125).

Vários estudos têm sido desenvolvidos, procurando determinar a prevalência da Doença de Chagas em gestantes. Também a transmissão ao conceito tem sido, frequentemente, investigada, quer seja através da pesquisa de tripomastigotas em recém-nascidos, como pela procura de amastigotas em estudos histopatológicos.

No Chile, Rubio et alii (107) realizaram a reação de fixação de complemento para Doença de Chagas em 100 mães de prematuros e encontraram três delas (3%) com sorologia positiva e, em um prematuro em que ocorreu a transmissão intrauterina. Howard (55) mostrou 12 prematuros com Doença de Chagas Congênita entre 2.360 internados, representando uma frequência de 0,5% de infecção chagásica.

Na Venezuela, Espiñal (49) encontrou 11,4% de prevalência de Tripanossomose Americana entre 500 gestantes. De 57 chagásicas grávidas, 23 foram acompanhadas, havendo um só caso de transmissão (4,3%).

Na Argentina, a prevalência da infecção chagásica tem variado nas diversas regiões. Guillerón

(51) encontrou a maior prevalência, 58,2%, entre 200 gestantes, no Chaco, enquanto que Bonet (29), em Córdoba, entre 6.247 gestantes obteve prevalência de 28%. Lugones (66), entre 1867 gestantes em Santiago Del Estero, mostrou prevalência de 18% e Barouse (15), entre 4.220 gestantes em Buenos Aires, achou 4,4% de positividade de sorologia para Doença de Chagas.

Nesse país, muitos pesquisadores têm investigado a Doença de Chagas Congênita, em diversas regiões: em Tucumán, Saleme et alii (109), em 425 prematuros encontraram 10 (2,3%) positivos. A frequência encontrada de transmissão entre os filhos de chagásicas, foi 5,06%, no Chaco (51); em Córdoba, variou de 0,15% a 2,52% (28, 29, 41, 52); em Santiago Del Estero, obteve índice de 2,4% (66) e, na Capital Federal variou de 0,56% a 3,5% (15, 60. 121).

No Brasil, a Doença de Chagas Congênita tem sido investigada em várias localidades.

Na cidade de São Paulo, Passos (89), entre 2.919 gestantes estudadas sorologicamente, encontrou 60 (2,05%) positivas, porém nenhuma transmitiu a infecção aos seus filhos. Rem Ribeirão Preto, Carvalheiro et alii (35) realizaram xenodiagnóstico em 82 recém-nascidos de mães sorologicamente reagentes para Doença de Chagas, com resultados negativos em todos eles e, Trindade et alii (124), em Botucatu, mostraram 5,7% de positividade sorológica em recém-nascidos. As 90 crianças soropositivas foram submetidas a hemocultura para T.cruzi, com resultados negativos.

Em Belo Horizonte, Celso Rezende et alii (98) identificaram 10 (6,3%) gestantes com sorologia reagente para Doença de Chagas, dentre 157 pesquisadas. Acompanharam oito recém-nascidos, filhos destas chagásicas, através de reações sorológicas e, não conseguiram documentar a transmissão em nenhum deles. Em Bambuí, Dias (45) encontrou prevalência sorológica para a infecção chagásica entre gestantes de 25,2%, mas não evidenciou transmissão congênita entre 14 recém-nascidos pesquisados. No Triângulo Mineiro, Oliveira et alii (87) estudaram 106 chagásicas em 511 gestações mas não demonstraram a transmissão.

Em Salvador - Bahia, Bittencourt et alii investigaram a transmissão congênita em partos prematuros (23) e a termo (24). Documentaram a transmissão em 2% dos primeiros, ou seja, em 10,5% dos 93 partos prematuros de chagásicas, não detectando entretanto a transmissão aos filhos de 327 gestantes cujos partos foram a termo. Mota et alii (75), em 91 nativos de 103 mães sorologicamente positivas, encontraram somente um recém-nascido com Doença de Chagas Congênita e, Ribeiro Filho et alii (105) mostraram maior casuística de transmissão (1,6%), isto é, três recém-nascidos com Doença de Chagas Congênita entre 186 filhos de chagásicas, sendo que a prevalência de sorologia positiva para Doença de Chagas entre gestantes foi 5,8%.

Alguns estudos anatomatológicos de placentas, fetos e neomortos têm sido realizados com o objetivo de demonstrar a infecção materno fetal.

Barcellos (14) em 147 placentas de parturientes residentes no município de Bambuí (MG), das quais 50 provinham de gestações de chagásicas em nenhuma observou placentite específica.

Lisboa (63) publicou um estudo anatomopatológico de 220 necrópsias de fetos e recém-nascidos encontrando seis casos de transmissão. Posteriormente, este autor (20), em 296 necrópsias de fetos e, 232 de recém-nascidos, proveniente de duas maternidades de Salvador - Bahia, encontrou uma incidência de transmissão de 2,77% em uma maternidade e, 1,29% em outra. O diagnóstico da Doença de Chagas materno foi realizado posteriormente e, a maior incidência ocorreu na maternidade que atende à população de menores condições sócio-econômicas da capital. Bittencourt e Barbosa (21) analisaram anatomopatologicamente, 300 abortos cujos conceptos tinham peso igual ou menor que 400g e mediam menos que 28 cm. Demonstraram três casos de transmissão, ou seja, 6,2% das causas de abortamento, considerando-se apenas as gestantes chagásicas.

Lopes et alii (64), no Triângulo Mineiro, analisaram 50 placentas de chagásicas, não mostrando parasitas em nenhuma delas, enquanto que, estudando 186 restos placentares e/ou placentas, detectaram um caso de transmissão, visualizando o parasita tanto na placenta como nas fibras musculares do feto (65).

Recentemente, em 1982, Araújo et alii (8) descreveram 28 casos de Doença de Chagas Congênita em Brasília, diagnosticados através de estudo anatomo-

mopatológico.

Quanto à incidência da transmissão congênita em crias de animais de laboratório, estudos experimentais muitas vezes não conseguiram demonstrá-la (3, 6, 14, 38, 71, 76, 104, 113). Alguns deles, entretanto, acharam o parasita em órgãos genitais e/ou placentas (3, 6, 14, 38, 71).

No entanto, outros autores registraram a transmissão em animais de laboratório (44, 48, 68, 73, 83, 112, 114 - 116). Sherlock e Muniz (112) mostraram a transmissão sucessiva, em três gerações de cobaias Cavia pocellus, sem que houvesse a participação de triatomíneos. Mello e Borges (73) registraram 2,2% de positividade ao exame direto de sangue e, no xenodiagnóstico de 90 crias de Calomys callosus.

O percentual de transmissão congênita em animais de laboratório portanto, ainda não está definido.

A Doença de Chagas materna tem sido responsabilizada como causa de abortamento, partos prematuros e natimortalidade.

Oliveira (85) encontrou mais abortamentos entre as gestantes chagásicas de que nas controles, de diferentes níveis sócio-econômicos. Oito anos mais tarde, Oliveira et alii (86) pesquisaram abortamentos entre 67 chagásicas e 133 não chagásicas, do mesmo nível sócio-econômico, encontrando resultados semelhantes nos dois grupos. Posteriormente,

Oliveira et alii (87) insistiram que a incidência de abortamento nas chagásicas se superpõe a das não chagásicas.

Passos (89) afirmou que o abortamento é raro em consequência da Tripanossomíase Americana e, Teruel e Nogueira (123), em 1970, entrevistaram 576 mulheres com vistas a perdas fetais, em uma área endêmica de São Paulo; as gestantes chagásicas não apresentaram maior incidência de abortamento ou de natimortalidade em relação às não chagásicas. Macêdo (informação pessoal) realizando um inquérito em São Felipe - Bahia, área endêmica para Doença de Chagas, não encontrou diferença entre abortamento, natimortalidade e prematuridade entre o grupo de 1.290 gestações de chagásicas pareado com 699 gestações de não chagásicas e, Lessa (61) encontrou idênticas taxas de natimortalidade e mortalidade neonatal entre chagásicas e não chagásicas.

Carvalho et alii (35) identificaram quatro natimortos entre 100 filhos de chagásicas, percentual este semelhante ao da população em geral e, Chapadeiro et alii (40), em 100 conceptos de chagásicas, encontraram cinco natimortos e, seis entre 180 de não chagásicas. A diferença observada não foi estatisticamente significativa.

Nattan-Larrier (82), em 1921, foi o primeiro a assinalar a alta frequência de abortamentos entre diversos animais em fase gestacional infectados com T.cruzi. De 26 experiências, ele registrou 19 abortamentos, afirmando que eles se produzem com igual frequência em todos os períodos da gestação,

porém, mostrou sua maior frequência no período de incubação da doença e no início da fase parasitêmica. Em um caso, o feto foi expulso no mesmo dia da inoculação.

Delgado e Santos-Buch (44), inocularam T. cruzi e dióxido de torio em um grupo de camundongos fêmeas grávidas, durante a segunda semana de gestação, T. cruzi e solução salina, em outro grupo e, dióxido de torio e salina em um grupo controle, também no mesmo período gestacional. Todo este procedimento repetiu-se em outros camundongos fêmeas grávidas, porém, na terceira semana de gestação. Os autores registraram maior mortalidade fetal no grupo inoculado na segunda semana que naquele inoculado na terceira semana de gravidez. Referem que o manuseio e as múltiplas injeções, mesmo de solução salina estéril, durante os estágios iniciais da gravidez conduzem a maior perda fetal.

Em relação à prematuridade, os trabalhos da literatura mostraram resultados controversos.

Pedreira de Freitas (91) refere maior frequência de interrupção de gravidez entre as chagásicas do que entre as não chagásicas, considerando-se o mesmo grupo sócio-econômico.

A associação entre prematuridade e Doença de Chagas materna não foi observada por Castilho e Silva (37), em estudo pareado entre 249 prematuros nascidos vivos e igual número de recém-nascidos a termo e, Alonso et alii (1) parearam 100 recém-nascidos de chagásicas com igual número de filhos de não chagásicas não observando associação destas du

as patologias.

Oliveira et alii (87) referem apenas oito partos prematuros entre 511 gestações de 106 chagásicas e, Passos (89) não encontrou maior percentual de prematuridade entre filhos de chagásicas; esta mesma observação é compartilhada por Barouse (15).

Da revisão da literatura, encontramos que apesar da transmissão congênita da Doença de Chagas ter sido relatada em abortos, natimortos e prematuros (9, 22-24, 56, 62, 109), a infecção pelo T.cruzi parece não ser responsável por maior frequência de abortamentos, natimortalidade e prematuridade, do que aquela encontrada na população em geral, porém o assunto não está definitivamente esclarecido.

Não são conhecidos, até o momento, quais os fatores que seriam capazes de influenciar a transmissão transplacentária da Doença de Chagas. Alguns deles têm sido relatados, como sejam: a parasitemia materna, a cepa T.cruzi e as alterações placentárias.

Em relação à parasitemia, sabemos que ela é mais intensa na fase aguda e, Andrade (3) só demonstrou placentite chagásica nesta fase. Em estudo experimental, Werner e Kumert (128) encontraram uma relação direta entre a intensidade da parasitemia na mãe e a transmissão placentária.

Até o momento, só foram descritos seis casos na literatura em que se detectaram parasitas no exame direto durante a gestação ou na sua proximida

de (9, 43, 72, 93, 96, 106). No relato de Assini et alii (9) a gravidez iniciou-se dentro do primeiro mês da infecção e nos demais, a positividade no exame direto foi detectada após o início da gravidez. A gestante estudada por Rassi et alii (96) não transmitiu a Tripanosomose Americana e a criança mostrou-se livre da infecção até a idade de um ano e oito meses. No caso estudado por Mazza et alii (72) o exame direto do sangue do recém-nascido, aos dez dias de vida, foi negativo, mas positivo aos três meses de idade, sendo a doença adquirida pelo leite materno, no qual foram encontrados três flagelados; as demais gestantes transmitiram congenitamente a sua infecção.

Das seis gestações em fase aguda da Doença de Chagas, em apenas uma não houve transmissão ao filho. Contudo, devido à pequena amostra não é possível se estabelecer conclusões definitivas.

A maioria das gestantes que transmite a infecção ao concepto, desconhece a sua patologia (31, 56, 109, 121) e não apresenta sintomatologia, encontrando-se na fase crônica assintomática da doença (23, 31, 49, 52, 56, 109, 121), a qual apresenta maior prevalência nos estudos epidemiológicos (36, 69). Porém, os estudos realizados em gestantes na fase crônica têm mostrado baixos índices de transmissão ou não têm conseguido demonstrá-la (14, 20, 24, 35, 45, 49, 52, 64, 66, 89, 121, 124).

Na fase crônica da Doença de Chagas, a relação entre parasitemia e transmissão tem sido investigada através do xenodiagnóstico aplicado nas

as patologias.

Oliveira et alii (87) referem apenas oito partos prematuros entre 511 gestações de 106 chagásicas e, Passos (89) não encontrou maior percentual de prematuridade entre filhos de chagásicas; esta mesma observação é compartilhada por Barouse (15).

Da revisão da literatura, encontramos que, apesar da transmissão congênita da Doença de Chagas ter sido relatada em abortos, natimortos e prematuros (9, 22-24, 56, 62, 109), a infecção pelo T.cruzi parece não ser responsável por maior frequência de abortamentos, natimortalidade e prematuridade, do que aquela encontrada na população em geral, porém o assunto não está definitivamente esclarecido.

Não são conhecidos, até o momento, quais os fatores que seriam capazes de influenciar a transmissão transplacentária da Doença de Chagas. Alguns deles têm sido relatados, como sejam: a parasitemia materna, a cepa T.cruzi e as alterações placentárias.

Em relação à parasitemia, sabemos que ela é mais intensa na fase aguda e, Andrade (3) só demonstrou placentite chagásica nesta fase. Em estudo experimental, Werner e Kumert (128) encontraram uma relação direta entre a intensidade da parasitemia na mãe e a transmissão placentária.

Até o momento, só foram descritos seis casos na literatura em que se detectaram parasitas no exame direto durante a gestação ou na sua proximida

de (9, 43, 72, 93, 96, 106). No relato de Assini et alii (9) a gravidez iniciou-se dentro do primeiro mês da infecção e nos demais, a positividade no exame direto foi detectada após o início da gravidez. A gestante estudada por Rassi et alii (96) não transmitiu a Tripanosomose Americana e a criança mostrou-se livre da infecção até a idade de um ano e oito meses. No caso estudado por Mazza et alii (72) o exame direto do sangue do recém-nascido, aos dez dias de vida, foi negativo, mas positivo aos três meses de idade, sendo a doença adquirida pelo leite materno, no qual foram encontrados três flagelados; as demais gestantes transmitiram congenitamente a sua infecção.

Das seis gestações em fase aguda da Doença de Chagas, em apenas uma não houve transmissão ao filho. Contudo, devido à pequena amostra não é possível se estabelecer conclusões definitivas.

A maioria das gestantes que transmite a infecção ao concepto, desconhece a sua patologia (31, 56, 109, 121) e não apresenta sintomatologia, encontrando-se na fase crônica assintomática da doença (23, 31, 49, 52, 56, 109, 121), a qual apresenta maior prevalência nos estudos epidemiológicos (36, 69). Porém, os estudos realizados em gestantes na fase crônica têm mostrado baixos índices de transmissão ou não têm conseguido demonstrá-la (14, 20, 24, 35, 45, 49, 52, 64, 66, 89, 121, 124).

Na fase crônica da Doença de Chagas, a relação entre parasitemia e transmissão tem sido investigada através do xenodiagnóstico aplicado nas

mulheres que transmitiram sua infecção ao concepto. Os resultados mostraram-se positivos em todas as mães das crianças com Doença de Chagas Congênita, diagnosticadas por vários autores (31, 49, 52, 56, 125), enquanto outros, como Barcellos (14) e Bitten court et alii (23) não encontraram relação entre a parasitemia materna e a transmissão da infecção.

Ainda não está esclarecido se a gestação poderia exacerbar a parasitemia e, deste modo, influenciar a transmissão. Biocca e Sequeira (17) realizando xenodiagnósticos seriados em mulheres chagásicas durante e após a gravidez, notaram maior positividade fora da gestação. Entretanto, Storni e Bolsi (119) chegaram a diferente conclusão. Carvalheiro et alii (35) encontraram apenas cinco mulheres (6,2%) com xenodiagnóstico positivo entre 81 chagásicas submetidas a estes exames logo após o parto, enquanto que Espiñal (49), realizando xenodiagnóstico em 23 chagásicas três meses após o parto, só encontrou três delas (13%) positivas. Trindade (124) evidenciou apenas duas (2,2%) hemoculturas positivas para T.cruzi entre 90 gestantes chagásicas pesquisadas.

Portanto, o comportamento da parasitemia no curso da gestação de chagásicas crônicas e o seu papel na transmissão congênita, ainda não está esclarecido.

Especula-se sobre a importância que teria a cepa de T.cruzi na transmissão transplacentária. São poucos os trabalhos existentes e, os resultados contraditórios.

Estudo experimental em camundongos foi realizado por Andrade et alii (73), com amostras de T.cruzi, provenientes de cinco gestantes chagásicas, das quais duas transmitiram a infecção aos conceptos. O padrão da parasitemia e as alterações histopatológicas produzidas no animal experimental não diferiram entre as cinco amostras de T.cruzi. Entretanto, o pique parasitêmico e a mortalidade foram mais baixos nos camundongos inoculados com amostras provenientes das gestantes que transmitiram a enfermidade, o que foi atribuído pelo autor a uma menor virulência destas amostras. Recentemente, em 1982, Andrade (2) observou diferentes percentuais de infecção placentária quando utilizava diferentes cepas de T.cruzi na infecção de camundongos fêmeas grávidas, mas não demonstrou a transmissão aos fetos. O maior percentual de placentite chagásica (98%) foi observado com a cepa menos virulenta, a colombiana (Tipo II) e, o menor (13,2%), com a cepa Honorina (Tipo II). As cepas Y e a peruana (Tipo I, a mais virulenta), infectaram, respectivamente, 17% e 18,4% das placentas. Andrade sugere que a cepa de T.cruzi pode ser um importante fator na transmissão congênita dessa infecção.

Porém, Delgado e Santos-Buch (44), em 1978 estudaram duas cepas de T.cruzi em camundongos documentando a transmissão em sete de 151 fetos cujas mães foram inoculadas com a "cepa patogênica Maria Cristina". Em nenhum dos 91 fetos provindos de mães inoculadas com outra cepa menos virulenta, "cepa não patogênica José Cardoso", foi encontrada transmissão sugerindo uma relação direta entre patogeni

cidade da cepa e a transmissão congênita do T.cruzi.

Discute-se a influência das alterações placentárias na passagem do T.cruzi ao feto. Werner e Kumert (128), em 1958, relacionaram a transmissão intrauteriana com alterações placentárias produzidas por injeção de aminofilina em ratas grávidas. Observaram vacuolização do sincício placentário produzida pela aminofilina e, supuseram que a função protetora do sincício, fosse deste modo afetada, permitindo que os parasitas atravessassem a barreira placentária.

Apt e Diaz (6), em 1965, observaram a relação entre a transmissão intrauterina e o uso da talidomida. observaram parasitas em placentas, inclusive no estroma vilositário, apenas quando as ratas inoculadas com T. cruzi fizeram uso da talidomida.

Era pensamento de Apt (7) que, para ocorrer a enfermidade de Chagas congênita, seria necessária a existência de alterações morfológicas ou funcional da placenta (com ou sem solução de continuidade). Bittencourt et alii (25), por outro lado, acreditavam que a penetração do parasita nas vilosidades coriais seria ativa, não sendo necessária le são prévia do epitélio trofoblástico. Esta penetração ativa explica a ocorrência da transmissão ao conceito antes do quarto mês de gestação quando o trofoblasto é mais espesso.

O trabalho de Delgado e Santos-Buch (44), em 1978, além de tentar correlacionar a transmissão congênita com a cepa de T.cruzi tenta também correlacioná-la com deficiência de integridade imunológica

ca da placenta. Os autores estudaram dois grupos de camundongos fêmeas grávidos. Em um, a fagocitose foi bloqueada injetando-se 0,1ml de dióxido de torio a 25%, endovenosamente, durante dias consecutivos, antes da inoculação com T.cruzi. Em outro grupo, este procedimento não foi utilizado. Dos 126 fetos provindos das fêmeas incluídas no primeiro grupo, sete contraíram a infecção. No segundo grupo não houve transmissão em nenhum dos 116 fetos sendo esta diferença estatisticamente significativa. Não se encontraram parasitas nem sinais inflamatórios em nenhuma das placentas. Os autores sugeriram que a transmissão se efetuou pela passagem direta de tripomastigotas, através das placentas, devido a falta de evidências morfológicas de infestação das mesmas e, concluem que a capacidade fagocitária placentar deficiente é determinante na produção da Doença de Chagas Congênita, sugerindo que essa deficiência predispõe ao maior índice de infecção fetal.

Também "in homo", há poucos trabalhos na literatura acerca de fatores capazes de lesar a placenta e, conseqüentemente, facilitar a transmissão congênita da Doença de Chagas. Espiñal (49) relatou um caso de transmissão congênita em que a mãe apresentou eclâmpsia, fator conhecido de hipoxia útero-placentária, ocasionando lesões necróticas do trofoblasto (84). E, Urioste Antelo et alii (125), documentaram a associação com polihidrâmnio em dois dos três recém-nascidos estudados por eles. É sabido que o polihidrâmnio tem como consequência lesões anóxicas útero-placentárias (77).

Outro fator que predispõe a infecção in-

trauterina é a amniocentese (100). Lautrec et alii (60), que registraram um dos mais altos percentuais de transmissão, tinham submetido as chagásicas, no sétimo mês de gestação, a este procedimento.

Permaneceram ainda obscuros os fatores que favoreceram a transmissão. Além da carga parasitária que provavelmente desempenha um papel importante, a virulência da cepa e as alterações placentárias não têm o seu papel definido.

Provavelmente, existem fatores ainda desconhecidos que interferem na transmissão. Chama a atenção a frequência de transmissão em partos múltiplos. A transmissão em parto gemelar foi encontrada por Gavaller, (50), Hoff et alii (53), Howard (55), Szarfman et alii (121) e Bittencourt et alii (25), sendo que Bittencourt et alii documentaram a transmissão em dois partos gemelares. Chagas (39) documentou a transmissão em parto triplo. Saleme et alii (109), em sua casuística, em 6,1% dos prematuros gemelares e, em 1,86% dos prematuros não gemelares. Dos dez recém-nascidos portadores de Doença de Chagas Congênita estudados por eles, três eram gemelares, sendo dois irmãos entre si.

A possibilidade de maior frequência de Doença de Chagas Congênita em partos múltiplos fica reforçada pela alta proporção de crianças com esta patologia, nascidas de parto múltiplo em relação ao total de casos descritos, sabendo-se que o percentual de gemelaridade na população em geral é pequeno (78). Entre as gestantes chagásicas, Carvalhei-

ro et alii (35) observaram um parto gemelar dentro de 99 e esta frequência é semelhante à encontrada na população em geral.

Outro fato que chama a atenção é a transmissão repetida em uma mesma gestante, encontrada independentemente por Rubio, relatado pessoalmente a Apt (7), Biocca et alii (17), Bittencourt et alii (19) e Pifano (93), o que leva a pensar da possibilidade que fatores especiais presentes nestas mães favorecem a transmissão. Esta observação já havia sido registrada em animais de laboratório (116).

Por outro lado, a ausência de transmissão em irmãos de crianças com Doença de Chagas Congênita relatada por alguns autores (19, 55) nos leva a crer que ou fatores ligados à gestação em si e/ou as características próprias do feto também interferiram na transmissão. Reforça esta última hipótese, a transmissão em estudo experimental para umas crias, estando as demais livres da infecção na mesma gestação (82, 114, 128).

A presença de T. cruzi em leite de camundongo na fase aguda da infecção foi observada por Nattan Larrier (81). Disko e Krampitz (46) novamente documentaram este fato, mas concluíram que o T. cruzi não conseguia penetrar na mucosa oral. Posteriormente, Milles (74) redocumentou a presença deste parasita no leite de camundongos na fase aguda e a transmissão pela via oral. A transmissão pelo leite com outras espécies de tripanossomas já tinha sido relatada anteriormente por Lanfranchi (59), em 1915, em estudo experimental.

Apesar do encontro deste parasita no leite de camundongos, por várias vezes, apenas uma vez foi registrado em leite humano, por Mazza et alii (72), em 1936.

Outros autores têm pesquisado T.cruzi no leite humano, todos porém com resultados negativos. Romãna et alii (103) procuraram parasitas no leite de duas mulheres que contraíram a Doença de Chagas enquanto amamentavam. Os métodos utilizados foram o direto, a inoculação em ratos e, o xenodiagnóstico. Rassi et alii (96) examinaram por seis vezes, entre lâminas e lamínula, o leite de uma puérpera que tinha adquirido a Doença de Chagas três meses antes do parto, enquanto Oliveira (85) desenvolveu sua pesquisa no leite materno de sete puérperas chagásicas crônicas. E, Lugones et alii (67) investigaram a presença do T.cruzi no leite de mães tanto na fase aguda como crônica da doença.

Muitos estudos têm sido desenvolvidos com o intuito de esclarecer a transmissão congênita da Doença de Chagas. Entretanto, a diversidade de metodologias empregadas não permitem que muitos aspectos sejam definitivamente esclarecidos.

Apesar da prevalência da transmissão congênita ser baixa, esta tem variado nas diversas localidades. Talvez pelas diferentes metodologias empregadas ou devido às diferentes cepas de T.cruzi .

A transmissão da infecção através do leite foi documentada uma única vez, por Mazza et alii (72) porém, a doença tinha se manifestado no 8º mês

de gestação e quando este autor diagnosticou a infecção na criança, a mãe ainda tinha sintomatologia de fase aguda. Alguns autores (55, 74) entretanto, chamam a atenção para o fato de que no relato de Mazza et alii (72) a transmissão placentar e a transmissão por vetores naturais não foram satisfatoriamente excluídas. Howard (55), que até o momento diagnosticou e tratou o maior número de crianças com a forma congênita da Doença de Chagas, citou em sua tese: "Los elementos de juicio para afirmar la existencia de la transmisión de la enfermedad de Chagas por intermedio de la leche materno son débiles, de tal modo que no se justifica la contraindicación de la lactancia por una madre que sufre la enfermedad de Chagas ...".

Vários autores, (67, 85, 96, 103) tentaram, sem sucesso detectar a presença do T.cruzi no leite, inclusive estando a mãe na fase aguda da doença.

Acreditamos porém, que o número de lactantes investigados ainda seja pequeno e que o acompanhamento de filhos de chagásicas crônicas, inclusive após o desmame poderia nos dar maiores informações para que possamos nos posicionar quanto à amamentação ao seio da chagásica crônica.

Não encontramos na literatura nenhum trabalho prospectivo em que fosse realizado a pesquisa da transmissão congênita logo após o nascimento e em que as crianças, inclusive as parasitologicamente negativas, fossem acompanhadas por um longo período, mesmo após o desmame. Por outro lado, só conhecemos um

estudo da transmissão congênita em animais de laboratório utilizando cepa de T.cruzi obtida de crianças com a forma congênita da Doença de Chagas, realizado por Andrade et alii (3).

Esta tese tem por objetivo estudar os aspectos epidemiológicos e clínicos da Doença de Chagas Congênita; acompanhar os recém-nascidos de chagásicas por um longo período e, investigar a transmissão congênita experimentalmente em camundongos, utilizando cepa de T.cruzi obtida de recém-nascido com a forma congênita da Doença de Chagas.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi desenvolvido no Hospital Regional da Asa Sul, Brasília-DF e, no Núcleo de Medicina Tropical e Nutrição da Universidade de Brasília, no período de fevereiro de 1981 a outubro de 1983. O Hospital Regional da Asa Sul é o Hospital materno-infantil que realiza o maior número de partos anualmente no Distrito Federal, cuja população estimada em 31.12.80, era de 1.197.041 habitantes (81). As gestantes atendidas neste hospital procedem, em grande parte, dos vários municípios dos estados próximos do Distrito Federal, como sejam: Minas Gerais, Goiás e Bahia conhecidamente endêmicas para Doença de Chagas.

O Distrito Federal, está dividido em oito regiões administrativas (RA I a RA VIII), divisão esta baseada na situação geoeconômica local. A primeira (RA I), abrange Brasília, parte central do Distrito Federal, Guarã I e II e, Núcleos Rurais; as regiões (RA II, III, IV, V e VI), também chamadas "cidades satélites", são, respectivamente, Gama, Taguatinga, Brazlândia, Sobradinho e Planaltina, todas possuindo também seus núcleos rurais. Quanto às regiões RA VII e VIII, são respectivamente, Paranoá e Jardim. Estas duas localidades não possuem administração regional própria, englobando ainda pequenas localidades e núcleos rurais.

A assistência médico-hospitalar no Distrito Federal é quase em sua totalidade realizada pela Fundação Hospitalar, a qual, em 1981, possuía 40 cen

tros de saúde e nove hospitais, distribuídos nas diversas regiões.

Esta tese teve o apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), através do Plano Integrado de Doenças Endêmicas (PIDE), processo nº 2222.8.164/80 e a colaboração da Fundação Hospitalar do Distrito Federal (HRAS).

Este trabalho foi dividido em duas partes: Estudo clínico-epidemiológico desenvolvido no Hospital Regional da Asa Sul e, um experimental em camundongos, desenvolvido no Núcleo de Medicina Tropical e Nutrição da Universidade de Brasília.

2.1. Estudo clínico-epidemiológico desenvolvido no Hospital Regional da Asa Sul.

O estudo clínico-epidemiológico compreende:

2.1.1. Inquérito soro-epidemiológico em gestantes atendidas no Hospital Regional da Asa Sul, durante o período de um ano;

2.1.2. Estudo clínico-epidemiológico de 115 gestantes selecionadas, chagásicas crônicas;

2.1.3. Estudo da transmissão da infecção pelo T.cruzi nos filhos de 115 chagásicas crônicas e,

2.1.4. Investigação da transmissão da infecção pelo T.cruzi em uma mulher cuja fase aguda ocorreu durante a gestação.

2.1.1. Inquérito soro-epidemiológico em gestantes atendidas no Hospital Regional da Asa Sul, durante o período de um ano.

Foram incluídas neste inquérito as 3.068 gestantes matriculadas no programa materno-infantil durante o período de um ano, de 14.04.81 a 13.04.82.

As gestantes que procuraram o Hospital Regional da Asa Sul com até seis meses de gestação eram matriculadas no Programa Materno-Infantil e, neste momento marcada uma consulta com o ginecologista - obstetra, quando então recebia os seguintes pedidos de exames laboratoriais de rotina: exame sumário de urina; exame parasitológico de fezes; determinação do grupo sanguíneo e do fator Rh; hemograma completo e reação sorológica para lues (VDRL).

Com a finalidade da realização do inquérito sorológico para Doença de Chagas entre gestantes, incluímos na rotina a reação de fixação de complemento.

Posteriormente, conseguimos analisar 2.603 prontuários do arquivo médico, transportando para fichas individuais, padronizadas, os dados de identificação: procedência, endereço, idade e, os resultados dos exames laboratoriais: grupo sanguíneo, fator Rh, VRDL e reação de fixação de complemento para Doença de Chagas.

As gestantes que apresentavam reação de fixação de complemento para Doença de Chagas reagente, ao retornarem para a consulta obstétrica, eram

encaminhadas pela enfermagem do Programa Materno-Infantil ao ambulatório de Doença de Chagas, especialmente criado para atender a esta investigação e sob a responsabilidade do médico autor deste trabalho.

2.1.2. Estudo clínico-epidemiológico de 115 gestantes, selecionadas, chagásicas crônicas.

Foram incluídas neste estudo 33 gestantes do inquérito soro-epidemiológico, que compareceram ao ambulatório de Doença de Chagas, assim como 82 outras chagásicas encaminhadas por outros serviços. Elas eram entrevistadas por um só médico, o autor deste trabalho, que as esclarecia sobre a pesquisa ao tempo em que recebiam indicação dos endereços e telefones que deveriam contactar tão logo entrassem em trabalho de parto ou mesmo se tivessem abortamento.

Após a internação das parturientes, à época do parto, realizávamos os seguintes procedimentos:

- de cada gestante sororeagente era preenchida uma ficha padronizada para o estudo, onde se registravam:

- a) dados de identificação: nome, registro hospitalar, número no estudo, procedência e tempo de residência em cada localidade, assinalando a presença ou não do triatomíneo, endereço atual, data do nascimento, cor, nível de instrução e renda familiar;
- b) os antecedentes patológicos e a sintomatologia atual;
- c) os antecedentes obstétricos e o estado atual dos seus filhos e
- d) os dados sobre a gestação atual: data da última menstruação, intercorrências clínicas no cur

so desta gestação, medicamentos utilizados, ganho ponderal, início e evolução dos movimentos fetais;

- anotávamos os dados obtidos do seu prontuário médico relativos às intercorrências e exames laboratoriais realizados durante o pré-natal;

- coletávamos então 10ml de sangue de cada gestante, logo após o parto. O soro era separado e dividido em duas alíquotas, as quais eram acondicionadas em vidros hermeticamente fechados e conservados a +4°C. Uma alíquota era encaminhada sob refrigeração, ao Dr. Mário Camargo, no laboratório do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, onde era submetido a três reações sorológicas para Doença de Chagas: hemaglutinação indireta utilizando o antígeno protéico e o polissacarídeo, imunofluorescência indireta utilizando anticorpos fluorescentes anti IgM e anti IgG e reação de fixação de complemento (33). O resultado das reações sorológicas nos eram enviadas em termos quantitativos. A outra alíquota de soro era estocada congelada para possível utilização posterior;

- ao mesmo tempo, investigávamos a parasitemia materna através do xenodiagnóstico (32). Utilizávamos quatro caixas contendo cada uma delas dez ninfas de primeiro estágio de Dipetalogaster maximus (70), tendo o repasto, a duração de 30 minutos.

As ninfas eram examinadas no 30º e 60º dias após o repasto, em "pools" de cinco triatomíneos. No primeiro exame, as fezes das ninfas foram recolhidas em lâminas, por compressão do intestino posterior, diluídas em solução salina a 0,9% e recobertas por lamínulas. Eram examinadas com aumento de 400x

e durante cerca de 20 minutos. Quando o exame mostrava-se positivo, as fezes das ninfas daquele "pool" eram examinadas individualmente. Os triatomíneos que se mostravam infectados eram realimentados em camundongos saudáveis e conservados para possível utilização em estudo posterior. Os triatomíneos negativos no primeiro exame eram reexaminados no 60º dia após o repasto, sendo dissecado o intestino posterior. O material obtido era diluído em solução salina a 0,9% e, examinado entre lâmina e lamínula;

- posteriormente, no puerpério, as mulheres eram submetidas a exame eletrocardiográfico. Seis puerpêras que apresentavam disfagia ou constipação de duração igual ou maior que cinco dias, foram também submetidas a um estudo radiológico contrastado do esôfago e do colon.

2.1.3. Estudo da transmissão da infecção pelo T. cruzi nos filhos de 115 chagásicas crônicas.

Foram investigados os filhos de 115 chagásicas crônicas, assim como, foram estudados histopatologicamente os anexos fetais. Duzentos e quarenta filhos de chagásicas crônicas foram submetidas a exame clínico-sorológico. Em 105 recém-nascidos foi feita a pesquisa parasitológica pelo xenodiagnóstico e/ou pelo método direto. Em quatro foram realizados estudos histopatológicos, um dos quais tinha se submetido aos demais procedimentos.

- Estudo clínico.

De cada recém-nascido era realizado nas

e durante cerca de 20 minutos. Quando o exame mostrava-se positivo, as fezes das ninfas daquele "pool" eram examinadas individualmente. Os triatomíneos que se mostravam infectados eram realimentados em camundongos sadios e conservados para possível utilização em estudo posterior. Os triatomíneos negativos no primeiro exame eram reexaminados no 60º dia após o repasto, sendo dissecado o intestino posterior. O material obtido era diluído em solução salina a 0,9% e, examinado entre lâmina e lamínula;

- posteriormente, no puerpério, as mulheres eram submetidas a exame eletrocardiográfico. Seis puerpêras que apresentavam disfagia ou constipação de duração igual ou maior que cinco dias, foram também submetidas a um estudo radiológico contrastado do esôfago e do colon.

2.1.3. Estudo da transmissão da infecção pelo T. cruzi nos filhos de 115 chagásicas crônicas.

Foram investigados os filhos de 115 chagásicas crônicas, assim como, foram estudados histopatologicamente os anexos fetais. Duzentos e quarenta filhos de chagásicas crônicas foram submetidas a exame clínico-sorológico. Em 105 recém-nascidos foi feita a pesquisa parasitológica pelo xenodiagnóstico e/ou pelo método direto. Em quatro foram realizados estudos histopatológicos, um dos quais tinha se submetido aos demais procedimentos.

- Estudo clínico.

De cada recém-nascido era realizado nas

primeiras horas de vida um exame clínico e os resultados anotados em uma ficha junto aos dados de identificação e, de caracterização do parto: nome da mãe, número no estudo, data e hora do nascimento, tipo de parto, características do líquido amniótico e score de Apgar (5). Registravam-se ainda o sexo, peso ao nascer, altura, perímetro cefálico, torácico e abdominal, idade gestacional, calculada pelo método de Capurro (34). Durante o período de hospitalização, os recém-nascidos eram submetidos a exames clínicos diários. Após a alta hospitalar, o acompanhamento era realizado mensalmente, por um período que variou de um mês a dois anos. Eram investigadas as intercorrências médicas ocorridas entre aquele momento e a última consulta, a dieta em uso, o desenvolvimento psicomotor e imunizações realizadas, repetindo-se o exame clínico detalhado anteriormente. As mães eram orientadas quanto à dieta, imunizações e cuidados gerais com as suas crianças, sendo recomendadas para procurar o médico, tão logo seus filhos apresentassem qualquer anormalidade.

Na hipótese de ser diagnosticada uma criança com Doença de Chagas Congênita, estava prevista a investigação do comprometimento dos diversos aparelhos e o tratamento com uma droga tripanossomicida, sendo então o seu acompanhamento realizado diariamente.

Os outros filhos de chagásicas crônicas nascidos anteriormente eram investigados sobre o tempo de aleitamento, o contato com triatomíneo e o tempo era coletada amostra de sangue para estudo sorológico.

gico.

- Estudo parasitológico.

A investigação da infecção no recém-nascido, foi realizada através da pesquisa de T.cruzi pelo xenodiagnóstico e/ou pelo método direto executada em 105 recém-nascidos.

Na pesquisa de tripomastigotas pelo método direto realizada em 105 recém-nascidos, utilizouse o método inicialmente descrito por Strout (120), no qual introduzimos algumas modificações.

Logo após o parto eram colhidos 10ml de sangue do cordão umbilical, ou através de punção de uma veia periférica do recém-nascido. Após a retração completa do coágulo, realizávamos a centrifugação deste material em centrífuga de 15cm de raio considerando-se o fundo do tubo e, a uma velocidade de 500 r.p.m., durante cinco minutos, resultando em G_{max} 40 x 5' (47). Desprezávamos o grumo de hemácias depositadas no fundo do tubo e o soro era novamente pipetado e centrifugado desta vez a G_{max} 1000, durante dez minutos. Imediatamente após cessados os movimentos da centrífuga, o soro era pipetado cuidadosamente e reservado para provas sorológicas, à exceção da última gota, a qual era colocada entre lâmina e lamínula e submetida ao exame microscópico. Eram examinados cuidadosamente no mínimo 200 campos de médio aumento (ocular de 10x e objetiva de 40x).

Noventa e oito recém-nascidos foram também submetidos ao exame de xenodiagnóstico antes da alta hospitalar, independentemente dos resultados do

exame direto para T.cruzi. Eram aplicadas duas caixas, contendo cada uma delas dez ninfas do primeiro estágio de Dipetalogaster maximus, durante 30 minutos e o exame obedeceu a mesma metodologia empregada no xenodiagnóstico materno.

- Estudo sorológico.

O soro reservado, quando da busca de tripomastigotas, era encaminhado para realização de reações sorológicas, utilizando-se a mesma metodologia descrita para sorologia da mãe.

Durante a avaliação clínica mensal e, com o consentimento materno, eram colhidos de cada criança 3ml de sangue para realização das mesmas provas sorológicas para Doença de Chagas. Este procedimento era suspenso tão logo a sua sorologia se tornasse não reagente. Posteriormente, após o desmame, era coletada nova amostra de sangue para realização das mesmas provas sorológicas.

Os filhos das chagásicas que foram vistos por nós após o período neo-natal, submeteram-se também a investigação sorológica para Doença de Chagas, através das três reações sorológicas já mencionadas e utilizando a mesma metodologia. Aquelas crianças que nasceram antes do início do nosso trabalho e foram vistas por nós somente após o desmame, submeteram-se a uma só investigação sorológica com a finalidade de investigarmos a transmissão da infecção nos filhos de gestações anteriores.

- Estudo dos natimortos e dos neomortos.

Dois natimortos e dois neomortos, foram en

caminhados ao Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Regional da Asa Sul, onde foram necropsiados pela Dra. Maria Ophelia Galvão de Araújo, seguindo-se a metodologia preconizada por Potter (95). Foram retirados fragmentos da pele e de todos os órgãos e fixados em formol a 10%. Após fixação, foram preparados cortes sobre lâminas, que corados pela hematoxilina e eosina e realizado o exame microscópico.

- Exame histopatológico das placentas e demais anexos fetais de chagásicas crônicas.

Imediatamente após o parto, as placentas e demais anexos foram recolhidos, identificados e encaminhados ao Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Regional da Asa Sul e guardados em refrigerador a cerca de +4°C. O exame macroscópico foi realizado dentro das primeiras 24 horas, seguindo a técnica de Benirschke (16) modificada, obedecendo a rotina do serviço. Em seguida, a placenta e demais anexos foram colocados em formol a 10%, para fixação.

Após fixação no mínimo durante 24 horas, foram retirados fragmentos do cordão, das membranas e da placenta, para exames microscópicos em preparações sobre lâminas. Do cordão, foram retirados fragmentos da extremidade distal, proximal e parte mediana e das membranas, fragmentos de cada faixa enrolada. Da placenta, colhia-se um fragmento de cada fatia de 1cm. A coloração usada nas preparações em lâminas foi a de rotina, ou seja, hematoxilina-eosina.

O exame microscópico foi realizado minuciosamente, inclusive com objetiva de imersão, bus

cando-se amastigotas e/ou processo inflamatório. Foram examinados uma média de 40 cortes por anexos fetais, de uma gestação.

2.1.4. Investigação da transmissão da infecção por uma gestante com a fase aguda da Doença de Chagas.

Uma gestante com a forma aguda da Doença de Chagas foi estudada clinicamente no final do último trimestre da sua gestação e acompanhada por quatro meses após o parto. Foram realizadas repetidas pesquisas de T.cruzi através do método direto e do xenodiagnóstico antes e depois do parto. Suas secreções foram inoculadas em camundongos cuja metodologia será descrita na parte experimental.

O líquido amniótico e o sangue fetal, além de pesquisados pelo método direto, também foram inoculados em camundongos, fazendo parte do estudo experimental.

A placenta foi submetida a pesquisa parasitológica através do xenodiagnóstico e, a exames histopatológicos, assim como os demais anexos fetais.

Sua filha foi exaustivamente investigada sob o ponto de vista parasitológico e vem sendo acompanhada clinicamente.

2.2. Estudo experimental em camundongos, desenvolvido no Núcleo de Medicina Tropical e Nutrição da Universidade de Brasília.

O estudo experimental teve como objetivos investigar a transmissão da infecção de camundongos para suas crias, utilizando-se a cepa isolada de um recém-nascido, portador de Doença de Chagas congênita assim como pesquisar a presença de T.cruzi em secreções maternas, líquido amniótico e sangue fetal a través de inoculação em camundongos.

2.2.1. Da transmissão da infecção das fêmeas para suas crias.

Utilizamos neste estudo uma única cepa de T.cruzi obtida dos xenodiagnósticos realizados no recém-nascidos com Doença de Chagas congênita incluído na parte 2.1.3. Esta cepa foi por nós denominada de NS. Para manutenção da cepa, foram inoculadas as fezes dos triatomíneos em camundongos, por via intraperitoneal, os quais foram posteriormente submetidos aos xenodiagnósticos e, assim sucessivamente.

Os animais utilizados foram camundongos brancos, fêmeas, da linhagem Charles River cepa CD-1, mantidos no Laboratório do Núcleo de Medicina Tropical e Nutrição da Universidade de Brasília.

Devido à dificuldade de trabalharmos com um número muito grande de animais, realizamos quatro experimentos sucessivos. Estes experimentos foram denominados A, B, C e D. No experimento A utilizamos 21 camundongos e, para o experimento B, outro lo

TABELA I - ESTUDO EXPERIMENTAL DA TRANSMISSÃO CONGÊNITA EM CAMUNDONGOS COM
A CEPA NS.

EXPERIMENTO	NÚMERO DE CAMUNDONGOS	Nº DE FORMAS INOCULADAS	TEMPO DE ACASALAMENTO EM RELAÇÃO AO DIA DA INOCULAÇÃO	DIA DO SACRIFÍCIO DO CAMUNDONGO	
				APÓS 1º DIA ACASALAMENTO	APÓS 1º DIA INOCULAÇÃO
A	21	22.100	15 - 22	25	39
B	34	14.950	11 - 19	21	30
C	6	22.100	73 - 86	22	95
D	19	14.950	38 - 48	90 - 120	120 - 150

te de 34 camundongos. As fêmeas que sobreviveram nos experimentos A (seis fêmeas) e B (19 fêmeas), foram aproveitadas para a realização dos experimentos C e D, respectivamente. Como grupo controle tomamos um lote de dez camundongos fêmeas grávidas.

A esquematização destes experimentos é mostrada na tabela I.

Experimentos A e B.

Para inoculação das fêmeas do experimento A foram utilizados quatro triatomíneos infectados com T.cruzi, cujos intestinos posteriores foram dissecados e, as fezes diluídas e homogeneizadas em 2,5 ml de solução salina a 0,9%. Tomamos 5mm^3 desse material e, realizamos contagem das epimastigotas e tripomastigotas pelo método de Pizzi (94), modificado por Brener (30). Foram encontradas 1.105 formas de parasitos em 5mm^3 . Utilizamos 0,1ml da diluição do homogeneizado, o correspondente a 22.100 formas e, inoculamos em cada uma das 21 fêmeas de 60 dias de vida, por via intraperitoneal, utilizando-se seringa e agulha da tuberculina.

Para inoculação das fêmeas do experimento B, foram utilizados oito triatomíneos infectados com T.cruzi, sendo as fezes colhidas através de dissecação do intestino posterior, diluídas e homogeneizadas em solução salina a 0,9% q.s.p. 2ml. Deste homogeneizado, tomamos 5mm^3 e realizamos contagem das epimastigotas e das tripomastigotas como no experimento A. Foram encontradas 1.495 formas do parasito em

5mm³. Retiramos 0,05ml da diluição, o correspondente a 14.950 formas, utilizando seringa e agulha de tuberculina e inoculamos por via intraperitonal em cada uma das 32 fêmeas de 43 dias de vida e em duas de 139 dias.

Todas as fêmeas inoculadas foram submetidas à pesquisa de T.cruzi pelo método direto. Após seccionar a extremidade da cauda do animal, coletamos o seu sangue através de micro-pipetas tipo Gilson, graduada para 5mm³. O exame desta amostra de sangue foi realizado entre lâmina e lamínula, obedecendo à técnica de Pizzi, modificada por Brener (94,30). As leituras da parasitemia foram efetuadas nos dois experimentos A e B, entre os dias 11º e 16º da infecção, baseados em experimento anterior, utilizando a mesma cepa de camundongo e de T.cruzi, no qual observamos que só neste período a parasitemia era patente.

Aquelas fêmeas em que não se conseguiu parasitemia pelo método direto, foram submetidas a um xenodiagnóstico no dia do sacrifício. Para tal, utilizamos cinco ninfas do primeiro estágio de Dipetalogaster maximus, sendo as caixas aplicadas por 30 minutos. Cada fêmea foi colocada em um cone de cartolina ajustado para o seu tamanho; um pequeno orifício no ápice, permitia a sua respiração e outro na superfície, possibilitava que as ninfas as sugassem. A leitura dos xenodiagnósticos foi realizada 30 dias após o repasto, por compressão do intestino posterior dos triatomíneos. Todas as fêmeas mostraram-se positivas.

As fêmeas do experimento A foram acasala-

das do 15º ao 22º dias de infecção. As grávidas foram sacrificadas no 25º dia, contados do primeiro dia do acasalamento, ou seja, no 39º dia da infecção, enquanto que as fêmeas do experimento B foram acasaladas entre o 11º ao 19º dia da infecção e as grávidas sacrificadas no 21º dia contados do primeiro dia do acasalamento, ou sejam no 30º dia de infecção.

Imediatamente após serem sacrificadas, foram retirados os úteros, contendo os filhos ainda vivos e os fragmentos dos principais órgãos maternos, os quais foram fixados em formol a 10%. Após fixação procedeu-se a abertura do saco amniótico. Cada feto era identificado junto com sua placenta e membranas, a seguir era medido o seu comprimento, clivado ao meio e incluído em parafina em um só bloco, junto com fragmento uterino contíguo. Os órgãos maternos também foram incluídos em parafina e posteriormente preparados cortes sobre lâminas, dos blocos maternos e fetais, os quais foram corados pela hematoxilina-eosina. De cada feto e anexos foram preparados dois cortes sobre lâminas e, de cada fêmea no mínimo 10 cortes, os quais foram submetidos a exames histopatológicos.

Experimentos C e D.

Para o experimento C, foram acasaladas seis fêmeas com idade de quatro meses e 13 dias, durante 13 dias, cuja inoculação se realizou dois meses e 13 dias antes do acasalamento. No 22º dia, contados a partir do primeiro dia do acasalamento, as fêmeas

foram sacrificadas, utilizando-se a mesma metodologia descrita para os experimentos A e B.

No experimento D, foram acasaladas 19 fêmeas com idade de 62 dias, durante 20 dias, e que tinham sido inoculadas um mês e oito dias antes do primeiro dia do acasalamento. Cada filhote, nascido de parto normal, foi submetido a um xenodiagnóstico dentro dos três primeiros dias de vida, utilizando-se três espécimes de D.maximus, do primeiro estágio aplicados durante 30 minutos. Para realização destes xenodiagnósticos, colocamos cada cria dentro da caixa contendo as ninfas. A leitura foi efetuada 30 dias após.

Estes filhotes foram amamentados por suas mães e submetidos a novos xenodiagnósticos com cerca de 30 dias de vida. Para cada cria foi utilizada uma caixa contendo cinco espécimes de D.maximus estágio I e procedeu-se a leitura 30 dias após. Posteriormente, foram sacrificados e submetidos aos exames histopatológicos.

Durante estes experimentos, todos os animais que morreram foram necropsiados e submetidos a exames histopatológicos pelo Prof. Edmundo Chapadeiro.

Utilizamos um lote de dez fêmeas normais com 40 dias de vida, como grupo controle. Estas fêmeas foram acasaladas por oito dias e, ao final da gestação submetidas à mesma metodologia já descrita.

2.2.2. Pesquisa do T.cruzi nas secreções maternas, no líquido amniótico e no sangue de um recém-nascido, através da inoculação em camundongos.

Em uma gestante que teve a fase aguda da Doença de Chagas incluída no estudo clínico-laboratorial, buscamos o parasita em amostras de sua saliva, urina, colostro e leite e, também no líquido amniótico, assim como no sangue do seu recém-nascido. Para tal, utilizamos camundongos brancos fêmeas da linhagem Charles River cepa C.D-1 com 30 dias de vida.

Foi retirada amostra do colostro quatro dias antes do parto e amostras de leite no 3º, 4º, 7º, 8º, 50º e 62º dias após o parto. As amostras foram submetidas a exame direto entre lâminas e lamínula e inoculadas em camundongos por via oral e intraperitoneal, como mostra a tabela II.

No exame direto procurou-se visualizar todos os campos microscópicos, com aumento de 400x.

Para obtenção do centrifugado do leite, colocamos 12ml deste em um tubo de centrífuga, a qual foi acionada durante 10 minutos, a 2.500 r.p.m. ($G_{max} 1.000 \times 10'$). Retiramos a gordura sobrenadante, pipetamos cuidadosamente o leite, colocando-se em outro recipiente. Os últimos 0,7ml em depósito no tubo foram utilizados para inoculação em camundongos, sendo a última gota colocada entre lâmina e lamínula e, submetida a exame microscópico com aumento de 400 vezes tendo sido visualizados todos os campos micros

cópicos.

As amostras de urina e saliva maternas, assim como o líquido amniótico e o sangue do cordão do recém-nascido foram inoculados em camundongos somente por via intraperitoneal, sendo a amostra de urina da mãe tomada quatro dias antes do parto e a da saliva quatro dias após o parto, conforme mostra a tabela II. O líquido amniótico e o sangue do cordão também foram submetidos a pesquisa de T.cruzi pelo método de Strout modificado.

Dos camundongos inoculados foram realizados xenodiagnósticos entre 15 e 30 dias após o inóculo, utilizando-se cinco ninfas de D.maximus de primeiro estágio e aplicando-se durante 30 minutos. As leituras dos xenodiagnósticos foram efetuadas 30 e 60 dias após o repasto. No primeiro exame, as fezes dos triatomíneos foram coletadas por compressão do intestino posterior e no segundo por dissecação do mesmo.

2.2.3. Análise do material : Os resultados foram apurados e analisados manualmente.

TABELA II - ESTUDO EXPERIMENTAL: METODOLOGIA UTILIZADA NA INOCULAÇÃO EM CAMUNDONGOS DAS SECREÇÕES DE UMA GESTANTE COM A FORMA AGUDA DA DOENÇA DE CHAGAS E, DO LÍQUIDO AMNIÓTICO E DO SANGUE DO CORDÃO DE SEU RECÉM-NASCIDO

DIAS EM RELAÇÃO AO PARTO	INÓCULO POR CAMUNDONGO	VIA	MATERIAL INOCULADO	NÚMERO DO CAMUNDONGO INOCULADO
<u>ANTES</u>				
4	0,2 ml	I.P.	Urina	2
4	0,2 ml	I.P.	Colostro	2
0	0,2 ml	I.P.	Líquido amniótico	7
0	0,2 ml	I.P.	Sangue do cordão	2
<u>APÓS</u>				
3	0,2 ml	I.P.	Centrifugado do leite	3
4	0,2 ml	I.P.	Saliva	3
4	0,2 ml	I.P.	Centrifugado do leite	3
7	0,5 ml	I.P.	Leite sem centrifugação	37
8	0,4 ml	I.P.	Leite sem centrifugação	13
59	0,5 ml	I.P.	Leite sem centrifugação	11
62	0,5 ml	I.P.	Leite sem centrifugação	14
62	0,5 ml	V.O.	Leite sem centrifugação	9

V.O. = Via Oral

I.P. = Via Intraperitonal

3 - RESULTADOS

3.1. Estudo clínico-epidemiológico desenvolvido no Hospital Regional da Asa Sul.

3.1.1. Inquérito soro-epidemiológico em gestantes atendidas no Hospital Regional da Asa Sul, durante o período de um ano.

Das 1.737 gestantes em que foram realizadas a reação de fixação de complemento para Doença de Chagas, 1.634 (94,1%) foram soro-negativas e 103 soro-positivas, sendo o índice de prevalência da Doença de Chagas de 5,9%.

Da análise dos 2.602 prontuários, pudemos determinar a procedência de 428 gestantes incluídas no inquérito soro-epidemiológico. A maior parte delas procedia dos Estados de Minas Gerais (20,8%), Ceará (11,2%) e, Bahia e Piauí, ambas com 8,4%. As demais eram originárias das outras unidades federativas.

O endereço de 2.321 gestantes foi registrado e, 1.209 (52,1%) residiam, no período do inquérito, no Distrito Federal, na região administrativa nº 1 (Brasília). Seiscentos e dezoito (26,6%) residiam em Taguatinga, 360 (15,5%) nas demais regiões administrativas e, 134 (5,8%) em outras unidades federativas.

As gestantes residentes na região administrativa nº 1 apresentaram o menor percentual de positividade sorológica, de 5,2%. Nas que residiam em

Taguatinga e no Gama esse percentual foi, respectivamente, de 5,7 e de 6,7. E por fim, nas demais regiões do Distrito Federal e em outras Unidades Federais esse índice variou de 10,2% a 33,3%.

Analizando 2578 prontuários de acordo com a faixa etária das gestantes, observamos que 1532 (59,4%) delas se encontravam entre 20 e 29 anos e 776 (30,1%), agrupavam-se entre 30 e 39 anos, e as demais estavam incluídas na faixa etária menor que 20 ou maior que 39 anos. A gestante de menor idade tinha 13 anos e a mais idosa 48.

Identificamos na Tabela III uma correlação positiva entre a idade das mulheres e a sorologia para Doença de Chagas, ou seja, o aumento da idade das mulheres está associado ao maior percentual de positividade sorológica para Doença de Chagas.

O percentual de positividade sorológica para lues investigado em 1937 gestantes foi de 2,5% não havendo relação com a soropositividade para Doença de Chagas.

Da mesma maneira o grupo sanguíneo e, o fator Rh também não mostraram correlação com a soropositividade para Doença de Chagas.

3.1.2. Estudo clínico-epidemiológico de 115 gestantes selecionadas, chagásicas crônicas.

Foram acompanhadas, visando o estudo da transmissão congênita, 115 gestantes selecionadas crônicas. Estas eram provenientes de 68 diferentes municípios de nove estados. Cinquenta e três (46,1%)

TABELA III - DISTRIBUIÇÃO DE 1.720 GESTANTES DE ACORDO COM A SOROLOGIA PARA DOENÇA DE CHAGAS E A FAIXA ETÁRIA.

FIXAÇÃO DE COMPLEMENTO	F A I X A E T Á R I A (A N O S)								
	< 20		20 - 29		30 - 39		> 40		T O T A L
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº
REAGENTE	2	(1,9)	41	(4,0)	51	(9,8)	8	(14,3)	102
NÃO REAGENTE	106	(98,1)	996	(96,0)	468	(90,2)	48	(85,7)	1618
T O T A L	108	(100)	1037	(100)	519	(100)	56	(100)	1720

eram naturais de Goiás, 41(35,6%) de Minas Gerais, 10(8,7%) da Bahia, sendo as outras 11 procedentes, em pequena porcentagem, do Piauí, Paraíba, Ceará, Paraná, São Paulo e Pernambuco (Tabela IV).

Das 106 gestantes em que se conseguiu de terminar o local de nascimento, constatamos que 99 (93,4%) tinham nascido na área rural e as outras, inclusive aquelas que não sabiam informar o local de nascimento, tinham residido, em alguma época na área rural.

Noventa e quatro das 115 gestantes (81,7%), tinham migrado para o Distrito Federal, enquanto as demais residiam à época do estudo nos municípios circunvizinhos dos Estados de Goiás, Minas Gerais e Bahia. Dezenove (16,5%) gestantes ainda residiam em área endêmica para Doença de Chagas ou as frequentavam assiduamente, enquanto que as demais tinham se afastado destas áreas há tempo variável, com a média de afastamento de 11 anos, como poderá ser visto na Tabela V.

Na Tabela VI, encontramos a distribuição destas gestantes de acordo com a faixa etária. A mulher mais jovem tinha 18 anos e a de maior idade 43 anos, sendo que na faixa etária de 30 a 39 anos se encontrava o maior número de gestantes (54,8%). Esse percentual foi superior àquele encontrado nas gestantes da população em geral, que é de 20 a 29 anos. Também no inquérito soro-epidemiológico a maioria das gestantes chagásicas tinha idade igual ou maior que 30 anos.

As gestantes se distribuíam em relação à

TABELA IV - PROCEDÊNCIA DE 115 GESTANTES CHAGÁSICAS
CRÔNICAS.

ESTADO	NÚMERO	PERCENTUAL
GOIÁS	53	46,1
MINAS GERAIS	41	35,6
BAHIA	10	8,7
PIAUI	3	2,6
PARAIBA	3	2,6
CEARÁ	2	1,7
PARANÁ	1	0,9
SÃO PAULO	1	0,9
PERNAMBUCO	1	0,9
T O T A L	115	100,0

TABELA V - DISTRIBUIÇÃO DE 115 GESTANTES CHAGÁSICAS
CRÔNICAS DE ACORDO COM O TEMPO DE AFASTA-
MENTO DA ÁREA ENDÊMICA

TEMPO DE AFASTAMENTO DA ÁREA	NÚMERO	
< 1	19	16,5
1 a 5 anos	23	20,0
6 a 10 anos	15	13,0
11 a 20 anos	37	32,2
> 20 anos	19	16,5
NÃO MENCIONADO	2	1,7
T O T A L	115	100,0

Média de afastamento da área endêmica = 11 anos

TABELA VI - DISTRIBUIÇÃO DAS 115 GESTANTES CHAGÁSICAS
CRÔNICAS DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA.

FAIXA ETÁRIA	NÚMERO	PERCENTUAL
≤ 20	1	0,9
20 a 29	42	36,5
30 a 39	63	54,8
> 40	9	7,8
T O T A L	115	100,0

cor em 63(54,8%) brancas, 46(40%) pardas e seis(5,2%) pretas.

A avaliação do grau de instrução, realizada em 104 gestantes mostrou que, oito(6,8%) eram analfabetas, 70(67,3%) tinham como nível de instrução o primeiro grau incompleto, 15(14,4%) e 10(9,6%) tinham respectivamente, o primeiro e o segundo grau completos e, apenas uma (1%) era de nível superior.

O levantamento econômico avaliado em 108 gestantes demonstrou que 10(19,3%) percebiam menos que um salário mínimo, 70(64,8%) entre um e três e 28(25,9%) mais que três salários mínimos.

Nos antecedentes epidemiológicos constatamos que, de 113 gestantes, 66(58,4%) conheciam o triatomíneo, e destas, apenas 18(27,3%), lembraram ter sido picadas por eles. Contudo, mais da metade das gestantes, 61 de 113(54,0%), desconheciam ser portadoras de infecção chagásica.

Na história obstétrica estas 115 chagásicas relataram 552 gestações com uma média de 4,8 gestações por mulher (Tabela VII).

Analisando as mulheres em relação ao número de gestações, observamos que apenas 15 (13,0%) eram primigestas. Trinta e cinco (30,4%) estavam no curso da segunda ou terceira gestação, 31(27,0%) estavam no curso da quarta ou quinta gestação e 34 (29,6%) tinham engravidado pelo menos pela sexta vez sendo que uma mulher encontrava-se no curso de sua 17ª gestação.

A evolução destas gestações será apresen

TABELA VII - DISTRIBUIÇÃO DAS 115 CHAGÁSICAS DE ACORDO
COM O NÚMERO DE GESTAÇÕES

Nº DE GESTAÇÕES	Nº GESTANTES	%	TOTAL GESTAÇÕES
1	15	13,0	15
2 - 3	35	30,4	94
4 - 5	31	27,0	136
6 - 17	34	29,6	307
T O T A L	115	100,0	552

tada na parte 3.1.3, que trata dos estudo da transmissão da infecção pelo T.cruzi nos filhos de 115 chagásicas crônicas.

Quanto a sintomatologia, 61(53,0%) das 115 chagásicas não apresentavam queixas de qualquer doença, enquanto que 32(27,8%) tinham manifestações cardíacas, 12(10,4%) apresentavam constipação intestinal de duração igual ou maior que cinco dias, 11 (9,6%) delas relatam disfagia e 14(12,2%) outras queixas (hipertensão, epilepsia, doença mental, sequelas de acidente vascular cerebral, diabetes e icterícia crônica) (Tabela VIII). Em cinco mulheres houve associação de manifestações cardíacas e digestivas e em duas, de disfagia e constipação.

O grupo sanguíneo predominante entre 101 chagásicas foi o do grupo O encontrado em 44(43,6%) mulheres, seguindo do grupo A e B registrados respectivamente em 38(37,6%) e 16(15,8%) sendo o grupo AB encontrado em somente 3(3%) destas gestantes. Oitenta e sete (86,1%) eram fator Rh positivo e 14 (13,9%) fator Rh negativo. Esses resultados são concordantes com os observados no inquérito sorológico.

As reações de imunofluorescência indireta, hemaglutinação e fixação de complemento foram concordantes nas 115 chagásicas desse estudo. Outras 24 gestantes estudadas, cuja reação de fixação de complemento tinha sido reagente na gestação, foram excluídas devido à não concordância com as três reações sorológicas realizadas posteriormente.

A investigação de parasitemia na época do

TABELA VIII - SINTOMATOLOGIA DE 115 GESTANTES CHAGÁSICAS
CRÔNICAS.

SINTOMATOLOGIA	NÚMERO	%
AUSENTE	61	53,0
MANIFESTAÇÕES CARDÍACAS	32	27,8
CONSTIPAÇÃO \geq 5 DIAS	12	10,4
DISFAGIA	11	9,6
OUTRAS QUEIXAS	14	12,2

parto através do xenodiagnóstico, foi realizado somente em 58 das 115 chagásicas devido às condições técnicas. Destas, apenas 15, ou seja, 25,9% apresentaram resultados positivos, conforme podemos observar na Tabela IX.

Oitenta e quatro chagásicas deste estudo estavam classificadas nas seguintes formas clínicas: 35(41,7%) encontravam-se na forma indeterminada, 28 (33,3%) na forma cardíaca, cinco(6,0%) na forma digestiva e um (1,2%) apresentava associação de cardiopatia e megaesôfago. Outras seis (7,1%) apresentavam cardiopatia associada a manifestações digestivas, porém sem comprovação radiológica e as nove restantes (10,7%) apresentavam eletrocardiogramas normais mas eram suspeitas de comprometimento digestivo (Tabela X).

3.1.3. Estudo da transmissão da infecção pelo T.cruzi nos filhos de 115 chagásicas crônicas.

As 115 gestantes deste trabalho engravidaram 552 vezes. Quatrocentos e trinta e sete gestações foram anteriores a este estudo e 115 evoluíram no decorrer da realização da pesquisa. Setenta gestações (12,7%) terminaram em aborto, 36(6,5%) em parto a termo, conforme mostra a tabela XI.

O índice de natimortalidade mostrado no grupo estudo foi de 22,58 : 1.000. Dos 11 natimortos seis eram prematuros e cinco a termo. Dois natimortos puderam ter estudo histopatológico.

Um feto estava macerado com idade gestacional de 23 semanas e quatro dias, e o quadro his

TABELA IX - RESULTADOS DOS XENODIAGNÓSTICOS REALIZADOS
EM 58 GESTANTES CHAGÁSICAS.

RESULTADOS DOS XENOIAGNÓSTICOS	NÚMERO DE GESTANTES	%
POSITIVO	15	25,9
NEGATIVO	43	74,1
T O T A L	58	100,0

TABELA X - FORMA CLÍNICA DE 84 GESTANTES CHAGÁSICAS
CRÔNICAS

FORMA CLÍNICA	Nº	%
INDETERMINADA	35	41,6
CARDIOPATIA	28	33,3
MEGAESÔFAGO	04	4,8
MEGAESÔFAFO + MEGACOLON	01	1,2
CARDIOPATIA + MEGAESÔFAGO	01	1,2
CARDIOPATIA + SUSPEITA DE COMPROMETIMENTO DIGESTIVO	06	7,2
SUSPEITA DE COMPROMETIMENTO DIGESTIVO	09	10,7
T O T A L	84	100,0

TABELA XI - EVOLUÇÃO DAS 552 GESTAÇÕES DE 115 CHAGÁSICAS CRÔNICAS

EVOLUÇÃO DA GESTAÇÃO	Nº GESTAÇÕES	Nº RECÉM-NASCIDOS
ABORTO	70 (12,7%)	-
PARTO PREMATURO	36 (6,5%)	-
COM NATIVIVOS	31**	33
COM NATIMORTOS	5*	6
PARTOS A TERMO	446 (80,8%)	-
COM NATIVIVOS	441**	443
COM NATIMORTOS	5	5
T O T A L	552 (100%)	487

* Um parto gemelar

** Dois partos gemelares

topatológico era sugestivo de infecção bacteriana ascendente. Não foram encontrados amastigotas em 40 cortes examinados. Os anexos fetais mostraram maceração grau III e o diagnóstico foi de corioamni_onite aguda, vilosite, intervilosite e funisite. O outro natimorto foi referido pela mãe como tendo a Doença de Chagas Congênita como a causa do óbito, sendo o diagnóstico anatomopatológico realizado na Unidade de Anatomia Patológica do H.R.A.S. pela Dra. Maria Ophélia Galvão de Araújo. Este natimorto será descrito no relato do caso 3.

Onze dos 476 nascidos vivos faleceram dentro do período neonatal, o que confere um índice de mortalidade neonatal de 23,10 : 1.000. A Doença de Chagas Congênita como causa de óbito neonatal foi relatada por uma dentre as 11 mães de neomortos. O prontuário deste recém-nascido tinha laudo anatomopatológico confirmando o relato materno. Este caso será descrito como caso número 1.

Outro neomorto faleceu após o ingresso da gestante em nosso trabalho. O diagnóstico de Doença de Chagas Congênita foi feito logo após o nascimento, e a criança, tratada com droga tripanossomicida, veio a falecer 14 dias após. O quadro clínico e histopatológico deste recém-nascido estão descritos como caso número 2.

Entre os 487 nascimentos, 39 (8,0%) foram prematuros e destes, três (7,7%), eram portadores de Doença de Chagas Congênita.

Em resumo, entre 115 chagásicas crônicas, pudemos confirmar que apenas três (2,6%) delas transmi

tiram congenitamente a infecção em uma de suas gestões. Provavelmente, outras transmissões poderiam ter ocorrido, porém não nos foi possível comprovar.

Caso número 1.

Filho de J.A.A., feminino, nasceu em 30.10.77, de parto pélvico, gravemente enfermo, após 34 semanas e quatro dias de gestação. Pesou 1.300 gramas e mediu 42cm. O perímetro cefálico, torácico e abdominal mediram, respectivamente, 28, 23 e 26cm. No exame físico detectou-se que o fígado e o baço ultrapassavam o rebordo costal em 3cm e havia fratura do braço direito.

A criança evoluiu com hipoatividade, distensão abdominal e 24 horas antes do óbito, o qual ocorreu aos 12 dias de vida, apresentou bradicardia, com a frequência variando em torno de 40 batimentos por minuto.

Os exames laboratoriais realizados revelaram hemoglobulina de 12,6g% e hematócrito 41%. A contagem de plaquetas foi de 100.000/mm³. A reação de inibição de hemaglutinação para rubéola mostrou abaixo de 1:10, a pesquisa de células de inclusão citomegálica foi negativa e o raio X dos ossos longos revelou metafisite.

Dados da necrópsia - No exame macroscópico registraram-se as seguintes anormalidades: crepitações pulmonares diminuídas, diminuição do timo, fígado a três e baço a 2cm dos rebordos costais, de consistência amolecida. Havia exudato purulento na

base e nos lobos parietais do cérebro.

Ao exame microscópico, diagnosticou-se a Doença de Chagas Congênita pelo achado de amastigotas no miocárdio, timo e muscular própria do esôfago e do intestino (Figura 1). Apresentava também infiltrado linfoplasmocitário tendo sido configurado meningoencefalite, pneumonia, miocardite, hepatite, timite, pancreatite, esofagite, enterite e nefrite intersticial.

Na história obstétrica prévia da mãe deste recém-nascido, havia relato de três abortos e um parto a termo, cujo recém-nascido era distrófico, pesando 1.800g. ao nascer.

A mãe, desconhecia ser portadora de infecção chagásica apesar de se encontrar na forma crônica cardíaca e não tinha feito nenhuma consulta prenatal nessa gestação.

Dos 105 recém-nascidos investigados parasitologicamente apenas em um foi encontrado T. cruzi, tanto pelo exame direto como pelo xenodiagnóstico, conferindo um percentual de transmissão entre nascidos vivos de chagásicas de 1%. O estudo desse recém-nascido será descrito como caso nº 2.

Caso número 2.

Filho de N.S., masculino, pardo, nasceu na Casa de Saúde Santa Lúcia, às 13:30 horas do dia 21 de abril de 1982.

Sua mãe, de 23 anos, nasceu em Unaí (MG),

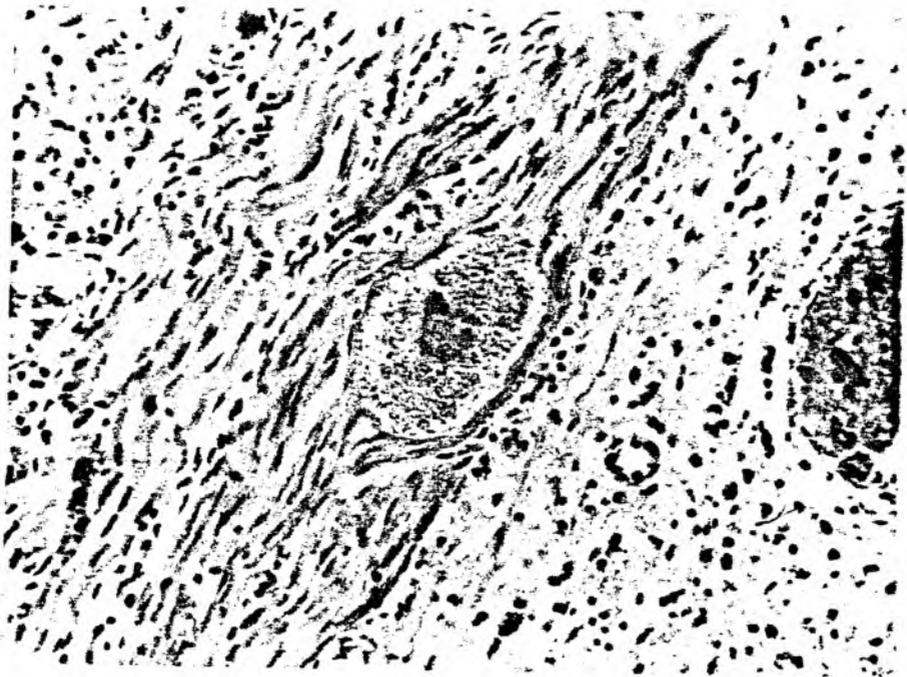


FIGURA 1 - Ninho de formas amastigotas do T. cruzi na muscular do trato digestivo do filho de JAA. HE. 400x

região endêmica para Doença de Chagas, onde viveu até a idade de quatro anos. Transferiu-se então para o Distrito Federal, residindo até essa época em Taguatinga. Desconhecia o triatomíneo e o fato de ser sororreagente para Doença de Chagas, negou transfusões sanguíneas. Seu nível de instrução era o primeiro grau completo, sendo sua renda familiar de três salários mínimos regionais. Não apresentava queixas cardíacas ou digestivas.

Esta foi a sua terceira gestação. As duas anteriores foram normais, a termo, e as crianças eram aparentemente saudáveis. Como intercorrência no curso da gravidez, relatou infecção urinária no último mês da gestação, tendo febre irregular durante três semanas e usado ampicilina por via oral durante mais ou menos uma semana. Apresentou um pico febril de 39,5°C. no dia do parto.

Sempre fumou cerca de uma carteira de cigarros por dia, mesmo no período gestacional. Os movimentos fetais diminuíram no 5º mês e quase desapareceram no 6º.

Aumentou apenas de 4kg de peso durante toda a gestação e sua tensão arterial era sempre 100 x 60mm de Hg. A sorologia para lues era não reagente e tinha duas reações sorológicas para toxoplasmo se positivas em títulos de 1:64. O eletrocardiograma era normal estando na fase indeterminada da Doença de Chagas.

Apresentou amniorrexe prematura três dias antes do parto, tendo a placenta acreta sido extraída manualmente fragmentada.

O xenodiagnóstico realizado no terceiro dia pós parto foi positivo. A pesquisa de T.cruzi pelos métodos diretos, nos centrifugados do leite e soro maternos, obtidos respectivamente oito e doze dias após o parto mostrou-se negativa.

O recém-nascido nasceu deprimido, com "score" de Apgar de três no primeiro minuto e sete no quinto minuto. Foi submetido a manobras de reanimação e encaminhado entubado à Unidade de Terapia Intensiva neonatal.

Ao exame físico tinha idade gestacional pelo método de Capurro, avaliada em 32 semanas e três dias. Pesava 1.030 gramas e media 37cm de comprimento, sendo portanto, um prematuro, pequeno para a idade gestacional. O perímetro cefálico media 25 cms e o torácico 20cms. Apresentava-se corado, ativo, com dispnéia acentuada, frequência respiratória de 60 incursões por minuto, murmúrio vesicular diminuído em todo campo pulmonar e frequência cardíaca de 140 batimentos por minuto, sem alterações à ausculta.

Evolução: Quarenta e quatro horas após o nascimento foi feita a pesquisa de T.cruzi no sangue periférico, cujo resultado foi positivo tanto pelo exame direto como pelo xenodiagnóstico. No exame direto, tripomastigotas foram visualizadas dentro do primeiro minuto e no xenodiagnóstico, cuja leitura foi efetuada 18 dias após, todos os 20 triatomíneos examinados, um a um, mostraram-se positivos.

A quantificação da parasitemia aos três

dias de vida revelou um parasita por mm^3 , porém foi negativo o exame direto entre lâmina e lamínula efetuado dois dias após. A pesquisa de T.cruzi pelo método de Strout realizada com seis dias de vida foi positiva, mas negativa aos 10 dias. O centrifugado do liquor pesquisado para T.cruzi com 12 dias de nascido mostrou-se negativo.

O recém-nascido como se apresentava grave, com acidose respiratória mista, apesar de entubado e sob oxigenação em Hood, foi colocado sob ventrículo assistida pouco tempo após o nascimento. O raio X do torax revelou, então, broncograma aéreo bilateral, sendo o quadro radiológico compatível com membrana hialina grau IV, ao tempo em que foram vistas imagens radiológicas de metafisite em ossos longos (Figura 2). O seu hematócrito era de 38%, sendo transfundido com 20ml de sangue total fresco. O doador J.S., tinha repetidas sorologias negativas para Doença de Chagas.

No dia seguinte, pela manhã, o exame do abdomen revelou fígado a 3cm do rebordo costal direito e o baço a quatro cms do rebordo costal esquerdo. A diurese era boa. Foi iniciada então a alimentação oral com leite materno, 5ml a cada 3 horas, utilizando bomba de infusão contínua.

Com 44 horas de vida, apresentava fígado palpável na cicatriz umbilical e o baço estendia-se a fossa ilíaca. Neste mesmo dia, como diagnóstico de Doença de Chagas Congênita, foi iniciado benzonidazol 15mg/kg/dia, divididos em duas doses com o in

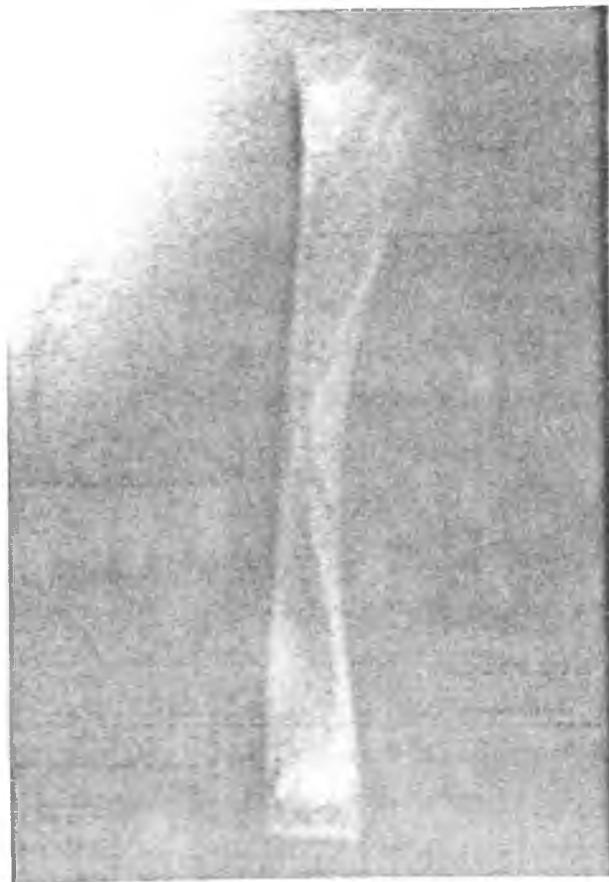


FIGURA 2 - Metafisite em fêmur do filho de NS portador de Doença de Chagas Congênita.

tervalo de 12 horas.

Aos três dias de vida o eletrocardiograma foi normal. Com oito dias, foi retirado do respirador e suspenso antibioticoterapia, procedimentos estes, aos quais tinha se submetido desde o primeiro dia de vida. Nesse dia ocorreu pico febril de 39°C. Com nove dias de vida apresentou episódio de bradicardia e, nesse mesmo dia foi transferido para o Hospital Regional da Asa Sul, apresentando ainda dispnéia, retrações intercostais e subdiafragmáticas associados a diminuição difusa do murmúrio vesicular.

No 9º dia do tratamento, a dose de benzonidazol foi reduzida para 10mg/kg/dia. Neste dia, houve piora do quadro respiratório. A dispnéia era acentuada, com importante retração esternal. Registrou-se 70 incursões respiratórias por minuto e a frequência cardíaca era de 160. O murmúrio vesicular estava bastante diminuído e auscultaram-se estertores subcrepantes difusos. O exame radiológico do tórax revelou condensações em ambos pulmões, compatível com bronco pneumonia. Ingressou então na Unidade de Terapia Intensiva do HRAS, reiniciou antibioticoterapia e foi colocado em Hood. Com a instituição da terapia antibacteriana houve melhora progressiva do quadro respiratório.

Aos 13 dias apresentava melhora clínica e o baço tinha regredido para 4,5cm do rebordo costal. Porém, às 22:15 horas desse dia, desenvolveu bradicardia, com frequência de 80 batimentos por minuto, e nove e meia horas após ocorreu assistolia e ôbi-

to.

A contagem de leucócitos logo ao nascer era de $10.900/\text{mm}^3$, com predomínio de neutrófilos e acentuado desvio para a esquerda, evidenciando granações tóxicas em neutrófilos. No decorrer dos dias, houve queda do número de neutrófilos, com subida relativa de linfócitos. A série vermelha revelou anemia e o sumário de urina mostrou incontáveis hemácias. As enzimas séricas, transaminase glutâmico-pirúrica e gamaglutamil foram normais. A eletroforese de proteína revelou baixos níveis de albumina e de alfa 1 - globulina. A pesquisa de células de inclusão citomegálica e o teste de inibição da hemaglutinação para rubéola mostraram-se negativos.

Os anticorpos para Doença de Chagas foram pesquisados no 2º, 6º e 10º dias de vida com resultados idênticos. A imunofluorescência indireta IgM específica foi negativa, porém a IgG específica e a hemaglutinação indireta foram positivas até a diluição de 1:40 enquanto que, a fixação de complemento foi reagente na diluição de 1:8. Os títulos maternos foram bastante superiores aos do recém-nascido, encontrando-se a imunofluorescência e a hemaglutinação indiretas positivas em títulos de 1:320 e a fixação de complemento reagente em títulos de 1:32.

Estudo anatomopatológico: A necrópsia foi registrada sob nº 112/82.

Macroscopia: Ao exame externo a pele apresentava equimoses. Os pulmões tinham crepitação diminuída. O timo era pequeno. O coração discretamente dilatado, sendo o miocárdio pardacento, amolecido e o ventrí

culo direito dilatado e flácido, o septo e as cavidades estavam íntegras.

A cavidade abdominal continha moderada quantidade de líquido amarelo citrino, transparente. O fígado estava a quatro cm abaixo do rebordo na linha hemiclavicular direita e, a cinco cm ao nível do apêndice xifoide, sua coloração era pardacenta escura, com tonalidade esverdeada aos cortes. O baço excedia rebordo costal esquerdo em 4,5cm. Os rins, com lobulação fetal apresentavam pelve edemaciada e amarelada. Os demais órgãos não apresentavam anormalidades (Figura 3).

No estudo histopatológico foram encontrados parasitos degenerados nos rins e nos espaços portais. Infiltrados inflamatórios de mononucleares foram vistos nas meninges, no miocárdio, nos septos alveolares e nos espaços portais. A congestão era generalizada e o timo, apresentava depressão linfocitária.

O segmento de placenta examinada exibia placentite com necrose trofoblástica e ninhos de amastigotas no estroma vilositário.

Dos 105 recém-nascidos investigados parasitológicamente ao nascer, 83 encontravam-se em acompanhamento aos dois meses de idade e em um, detectamos a forma aguda da Doença de Chagas. A mãe desta criança tinha transmitido congenitamente a infecção em gestação anterior e ela e seus filhos estão incluídos no estudo do caso 3.

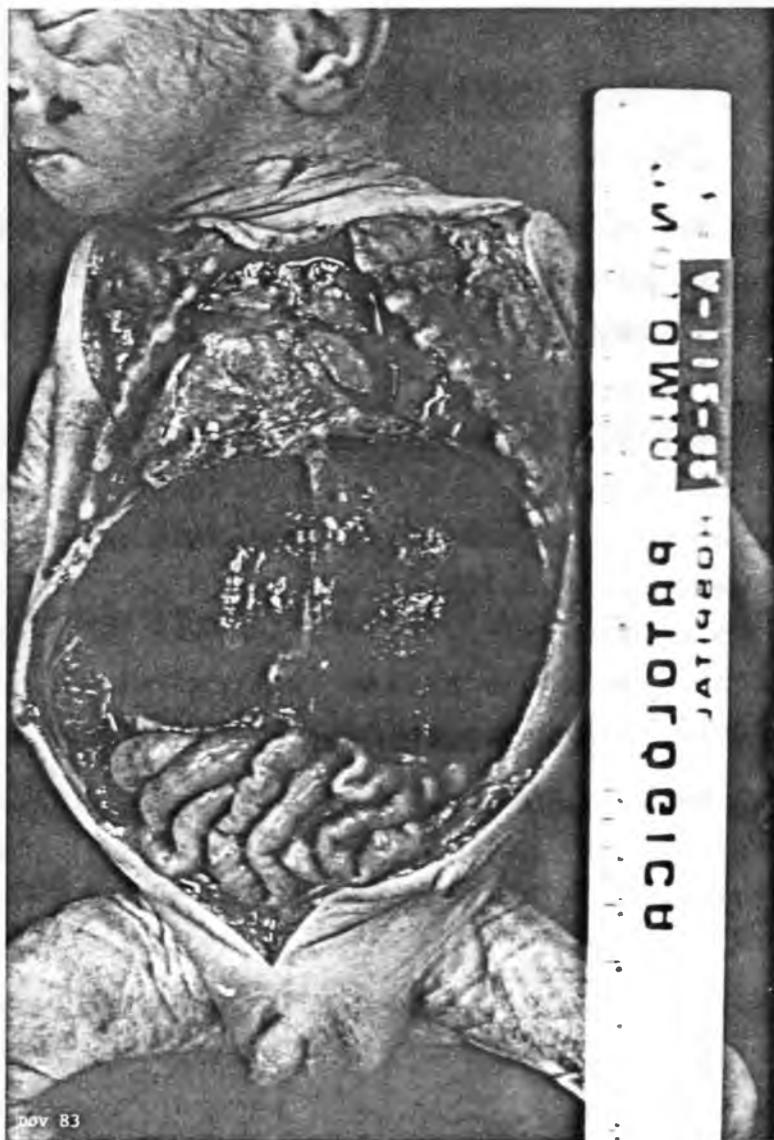


FIGURA 3 - Filho de NS, portador de Doença de Chagas Congênita, mostrando volume sa hepatoesplênomegalia.

Caso número 3.

Relato da transmissão da Doença de Chagas por uma chagásica crônica aos produtos de duas de suas três gestações.

O.C.O.S., parda, natural de Formosa do Rio Preto-Bahia, nasceu na área rural, em 25.03,48, onde permaneceu até aos 17 anos de idade, transferindo-se então para o Distrito Federal, porém voltava anualmente àquela localidade até o ano de 1979. Em Formosa do Rio Preto residia em casa de tijolos com frestas, nas quais haviam triatomíneos e lembrou ter sido picada por eles.

Negou uso de transfusões sanguíneas antes do segundo parto. Seu nível de instrução é do 1º grau incompleto, e a renda familiar de um salário mínimo.

A menarca ocorreu aos 12 anos, sendo os ciclos menstruais de duração de 20 a 25 dias por 5 a 7 dias. Teve as viroses próprias da infância e malária no passado. Relata infecção urinária de repetição a partir dos 12 anos de idade.

1a. Gestação.- 1979

Sua primeira gestação terminou em 25.6.79, à termo, de cujo parto por via abdominal, nasceu uma menina pesando 3.740g. Alimentou-se de leite materno até a idade de seis meses, sendo seu desenvolvimento normal até aos quatro anos de idade e, a sorologia para Doença de Chagas negativa.

2a. Gestação - 1981

A gravidez evoluiu normalmente, os movimentos fetais surgiram no quarto mês de gestação nas diminuíram e em seguida paralisaram no curso do 6º mês gestacional. Durante toda a gestação queixou-se de vômitos e fez uso de antieméticos e vitamínicos. Em 06.03.81 apresentou febre e em 16.03.81 foi extraído um matimorto de 29 semanas e um dia.

O feto macerado, do III grau, masculino, mediu 33 cm e pesou 1.150 gramas e ao exame microscópico não foram encontradas amastigotas.

A placenta apresentava-se também macerada grau III. O exame histopatológico mostrou vilosidades coriárias volumosas, revestidas por uma camada contínua de células trofoblásticas. O estroma evidenciava infiltrado linfocitário difuso de per_umeio a numerosas amastigotas. Os vasos poucos encontrados encontravam-se obliterados. Algumas vilosidades mostravam áreas de necrose com destruição do trofoblasto e calcificações. A decídua não apresentou infiltrado inflamatório nem amastigotas.

No âmnio visualizou-se vacuolização das células epiteliais e no cório, discreto infiltrado de polimorfonucleares e mononucleares com pequenas e numerosas amastigotas dispostos em ninhos.

Logo após o diagnóstico de Doença de Chagas Congênita, essa paciente foi encaminhada para participar deste estudo em possíveis gestações posteriores. Estava na forma indeterminada da Doença

de Chagas, e a parasitemia era positiva aos três xe
nodiagnósticos realizados naquela época.

3a. Gestação - 1983

Como intercorrência sofreu infecção urinári
a no curso da gestação, tendo feito uso de sulfa
em várias séries. Os movimentos fetais surgiram no
quarto mês e evoluíram normalmente. A tensão arteri
al manteve-se em torno de 110 x 70mm de Hg. A dete
rminação do seu grupo sanguíneo e do fato Rh reve
lou ser a paciente do grupo A, fator Rh positivo.
A sorologia para lues investigada através do VDRL
foi negativa. Três xenodiagnósticos realizados ness
a gestação mostraram-se positivos.

O parto ocorreu em 08.08.83, com 39 semana
s e quatro dias de gestação, por via abdominal.
Por ter transmitido a infecção na segunda gestação,
realizamos xenodiagnóstico da placenta logo após a
sua extração, o qual foi negativo. O exame histológi
co dos anexos fetais não mostraram sinais inflamató
rios nem amastigotas.

O recém-nascido feminino, pardo, pesou
2.950 gramas e mediu 40 cm de comprimento. O períme
tro cefálico, torácico e abdominal mediram 34, 32
e 30, respectivamente. Não apresentava anormalidade
s ao exame físico. A pesquisa de T.cruzi realizada
no sangue do cordão foi negativa. O xenodiagnósti
co realizado no dia seguinte também foi negativo.
Teve alta hospitalar junto a mãe, sem alterações ao
exame.

Com um mês e sete dias de vida, pesava

4.250 gramas e media 53cm, não apresentando qualquer anormalidade ao exame. Aos dois meses e cinco dias de idade, voltou para controle. Apresentava diarreia há 24 horas, fezes líquidas com muco, sem sangue. A mãe negava febre e vômitos. Pesou 5.100 g. Ao exame físico, apresentava-se hidratada, ativa, eupnéica. Notamos palidez cutâneo mucosa de ++/++++ e palpamos o fígado a 2cm abaixo do rebordo costal direito na linha médio clavicular. O restante do exame físico mostrou-se normal. Instituímos hidratação oral apenas de manutenção e a criança retornou à sua residência.

Uma semana após voltou a consulta por persistir a diarreia. Nas últimas 24 horas tinha evacuado cerca de 10 vezes, fezes líquidas, esverdeadas, porém sem muco ou sangue. Referia a mãe que a criança nos últimos dias chorava quando urinava e há três dias apresentava febre. Havia aumentado 300 gramas desde a última consulta. A temperatura axilar media 38,3°C. Ao exame mostrava-se hidratada, eupnéica, ativa e persistia a palidez cutâneo mucosa. O fígado tinha crescido para 4cm abaixo do rebordo costal direito ao nível da linha médio clavicular e o baço, antes impalpável, situava-se a 1,5cm do rebordo costal esquerdo. Suspeitamos então da infecção aguda pelo T.cruzi, cuja pesquisa pelo método de Strout foi positiva em quase todos os campos.

A hemoglobina foi de 7,2g% e o hematócrito de 22%. A contagem de leucócitos de 8.000 por mm³, com 7% de eosinófilos e de bastões, 12% de segmentados, 66% de linfócitos e 8% de monócitos. O e-

xame sumário de urina, as dosagens de bilirrubinas séricas, transaminases e eletroforese de proteínas, foram normais.

Imediatamente após a pesquisa de T.cruzi, a criança foi internada e iniciado o tratamento com benzonidazol na dose de 75mg/dia (13,8mg/kg/dia). No dia seguinte realizamos punção lombar. O liquor era límpido, normal quanto à bioquímica e negativo para T.cruzi pesquisado no centrifugado entre lâmina e lamínula. Amostra de liquor foi inoculada em camundongo. Nesse mesmo dia, a criança foi submetida a exame radiológico de ossos longos e do coração e vasos da base e, eletrocardiograma, cujos resultados foram todos normais. A febre persistiu apenas dois dias e o estado geral manteve-se bom.

No 11º dia após o diagnóstico o fígado tinha diminuído para 2cm abaixo do rebordo costal, o baço era impalpável e a concentração de hemoglobina tinha subido para 10,6 g%. O leucograma mostrava 19.300 leucócitos por mm³ e na contagem diferencial encontravam-se 4% de eosinófilos, 5% de segmentados e 91% de linfócitos com 15% de atípia. O eletrocardiograma repetido nesse dia mostrou-se normal e negativa a pesquisa de T.cruzi.

No 14º dia de tratamento novamente foi negativa a pesquisa do T.cruzi e no dia seguinte foi diminuída a dose de benzonidazol para 50mg/dia. Teve alta hospitalar em uso de droga tripanossomicida.

Como antecedentes epidemiológicos, essa criança tem como dados positivos ser filha de mãe

chagásica crônica que já transmitiu anteriormente a sua infecção e ter se alimentado do leite materno, exclusivamente, até a idade de dois meses e cinco dias, momento em que foi realizado o diagnóstico da fase aguda da Doença de Chagas. Na primeira semana de vida, enquanto mamava, a mãe apresentou pequeno sangramento mamilar.

Essa criança só havia habitado em duas localidades até aquele momento: no Hospital Regional da Asa Sul, onde nasceu, e na residência de seus pais, casa de construção sólida, com seis cômodos, sem frestas. Sua residência foi investigada para presença de triatomíneos pelo professor Philip D. Marsden, em 26.10.83, não tendo sido encontrados vestígios desses insetos.

Realizamos a pesquisa de parasitas no sangue materno pelo método de Strout, com resultado negativo. O leite dessa mulher foi inoculado em camundongos os quais foram submetidos à xenodiagnóstico, que serão lidos após um mês da aplicação.

Em 105 recém-nascidos nos quais a primeira sorologia havia sido realizada quando da pesquisa do T.cruzi, a soropositividade apresentou títulos semelhantes aos maternos, com variação máxima de dois títulos, à exceção de dois recém-nascidos: um com a forma congênita da Doença de Chagas, no qual as três reações sorológicas realizadas por três vezes mostraram títulos de 1:40 na imunofluorescência e na hemaglutinação indireta, enquanto sua mãe

apresentava títulos de 1:320 nessas reações. Em outro recém-nascido o sangue do cordão evidenciava títulos na imunofluorescência indireta de 1:320 enquanto a positividade materna era de 1:40 nessa reação, porém no sangue periférico seus títulos eram semelhantes aos maternos.

Nenhum recém-nascido apresentou anticorpos para T.cruzi de categoria IgM.

Os títulos sorológicos das crianças caíram progressivamente de sorte que, entre 175 filhos de chagásicas crônicas investigados sorologicamente com idade maior que três meses, encontramos apenas 11 positivos. Um, aos três meses e 25 dias cuja sorologia repetida aos seis meses mostrou-se negativa. Outro, aos oito meses e meio apresentava três reações sorológicas positivas. Não havia entrado em contato com triatomíneos e, apresentava-se sem alterações ao exame clínico. Alimentara-se de leite materno até aos oito meses e a investigação parasitológica realizada no primeiro dia de vida através da pesquisa de parasitas pelo método de Strout e pelo xenodiagnóstico tinham sido negativas. Esta criança deverá novamente ser investigada parasitologicamente. Quatro crianças maiores de um ano possuíam somente uma sorologia positiva e com títulos baixos, as quais serão repetidas posteriormente e cinco outras, apresentaram três reações sorológicas positivas mas haviam visitado áreas endêmicas para Doença de Chagas.

Exame histopatológico de 49 anexos fetais de chagá-

sicas crônicas.

Devido à perda dos anexos fetais encaminhados de outros hospitais, só nos foi possível estudar macro e microscopicamente 48 deles, sendo que um outro fragmento de placenta foi estudada somente microscopicamente em virtude de apenas esta porção ter sido enviada para estudo.

Em 34 dos 49 anexos de chagásicas crônicas (69,4%) foram encontrados infiltrados inflamatório e/ou em cório, âmnio, vilosidades, espaço interviloso e cordão umbilical. Em uma placenta (2,0%), foram visualizadas amastigotas, a qual corresponde ao estudo do caso nº 2.

3.1.4. Investigação da transmissão da infecção pelo T.cruzi em uma mulher cuja fase aguda ocorreu durante a gestação.

A paciente M.P.P., 22 anos, parda, casada, nascida em Ólhos D'Água, município de Cotegipe, no Estado da Bahia, onde residiu até o presente. Tinha renda familiar menor que um salário mínimo e, so brevivía da lavoura de subsistência.

Há cerca de quatro anos, frequentava assiduamente um sítio próximo a Ólhos D'Água, onde pernoitava em casa de pau-a-pique, com muitos triatomíneos.

Relatou a paciente, que na terceira semana do mês de março de 1983, notou um "caroço" na fase posterior da perna direita, pruriginoso de cor escura, o qual foi aumentando progressivamente de

tamanho, até cerca de 4cm de diâmetro. Cinco dias após, apresentou febre alta, vespertina, com duração de até duas a três horas e nessa mesma época no tou a presença de nódulos inguinais a direita, sem sinais inflamatórios. Queixou-se ainda de cefaléia e tosse seca frequente.

Como os sintomas persistissem, procurou um médico em Barreiras, o qual fez o diagnóstico de fase aguda de Doença de Chagas pelo encontro do T. cruzi no exame direto e então a encaminhou ao Hospital Presidente Médici, em Brasília, onde se internou para tratamento específico.

Nos antecedentes familiares, teve um primo com a fase aguda da Doença de Chagas.

Na história progressa, relata apenas viroses próprias da infância. Menarca aos 13 anos, ciclos menstruais regulares com intervalo de 30 dias e duração de cinco dias e atividades sexuais a partir dos 19 anos. Nunca usou contraceptivos e fez tratamento para engravidar, por mais de um ano. Refere banhos em rios onde haviam caramujos.

Na história obstétrica, constatamos ser a paciente primigesta. A gravidez evoluiu sem intercorrências até o início da doença atual, na 3a. semana do mês de março de 1983, quando a idade gestacional, calculada pela data da última menstruação, era de 33 semanas.

O exame físico mostrou bom estado geral, temperatura axilar de 37°C, tensão arterial de 90 x 50mm/hg. A pele apresentava cloasma gravídico e le

são hipercrônica na face posterior da perna direita, a qual media 5 x 5cm, o centro era claro, com 3 cm de diâmetro, a periferia de cor castanho com bordos mal definidas, de consistência aumentada. Palpamos na região inguinal direita, um ganglio de \pm 0,7cm de diâmetro, outro de \pm 0,5cm e alguns menores, todos aumentados em relação aos ganglios inguinais à esquerda. A frequência cardíaca era de 102 batimentos por minuto, bulhas rítmicas normofonéticas. Ausência de sopros. Palpamos o fígado a 0,5cm do rebordo costal e o baço sob o rebordo costal esquerdo.

O útero grávido continha feto único, longitudinal, dorso à esquerda, apresentação cefálica, flutuante. O fundo uterino distava 31cm da sínfise púbica e os batimentos cardíaco-fetais tinham frequência de 160 por minuto, audíveis no quadrante inferior esquerdo. O toque vaginal revelou colo apagado em 60%, dilatado de uma polpa digital, posterior, estando o feto no primeiro plano de Hodge. Os demais dados do exame físico foram normais.

Realizou então eletrocardiogram, hemograma completo, exame sumário de urina e dosagens sanguíneas de glicose, proteínas, colesterol, bilirrubinas e transaminases com resultados normais. O grupo sanguíneo foi A, o fator Rh positivo, o VDRL não reagente e o parasitológico de fezes negativo.

A ecografia mostrou a placenta inserida na parede antero-lateral direita do útero e avaliou-se a gravidez em torno de 34/35 semanas. Foi decidido então o término espontâneo da gravidez para ser iniciado o tratamento específico da mãe.

Quatro dias antes do parto, submetemos o colostro à exame direto, não tendo sido visualizado parasitas. Contudo a inoculação desta amostra em dois camundongos conseguiu infectá-los, conforme relatado na parte experimental. Também foram inoculados no mesmo dia, em camundongos amostras de urina da paciente com resultados negativos.

Doze horas antes do parto apresentou discreta perda de líquido amniótico transvaginal. Oito horas mais tarde a paciente foi submetida à colheita amniótica transcervical com obtenção de líquido amniótico claro. Dez ml desse líquido, foram centrifugados à G_{max} 1.000 por 10 minutos a fim de pesquisarmos parasitas. O exame da última gota em depósito mostrou-se negativo. Foram inoculados 0,2ml de líquido amniótico, sem centrifugação, em cada um de sete camundongos, cujos resultados posteriores para T.cruzi foram negativos.

O parto foi normal em 22.04.83, cefálico, com episiotomia realizada imediatamente antes da expulsão. A ligadura do cordão foi precoce.

O recém-nascido, feminino, apresentou "score" de Apgar de 8 no 1º minuto e de 9 no 5º minuto. Imediatamente após o nascimento, foi limpo cuidadosamente, não tendo o sangue materno entrado em contato com suas mucosas.

Da extremidade do cordão ligado à placenta foram colhidos 10ml de sangue em tubo de ensaio, para pesquisa de T.cruzi que foi negativa. Também do cordão foram colhidos cerca de 2ml de sangue com anticoagulantes, para inoculação em camundongos, que

não se infectaram.

Na placenta, aplicamos imediatamente após o parto duas caixas contendo 10 ninfas de Dipetalogaster maximus durante 30 minutos na face fetal. No exame posterior todos triatomíneos estavam infectados pelo T.cruzi.

No estudo anatomopatológico a placenta mostrou aspecto normal, pesando 320 gramas e medindo 18 x 17 x 1,5cm. Ao exame microscópico encontraram-se áreas de necrose com fibrina e infiltrado inflamatório de polimorfonucleares e mononucleares no espaço interviloso e nas vilosidades. As amastigotas, pequenas e numerosas, dispunham-se em ninhos no espaço interviloso, circundando as vilosidades ou dentro do trofoblasto. Em algumas ocasiões identificaram-se vilosidades com trofoblasto substituído por amastigotas e, raramente, vilosidades destruídas por necrose com amastigotas dentro do estroma vilositário, soltos ou em ninhos (Figura 4). A decídua apresentava áreas focais de infiltrado linfocitoplasmocitário, porém não foram vistos parasitos. O cordão e as membranas não mostraram parasitas nem infiltrado inflamatório.

A paciente evoluiu bem no puerpério. Três dias após o parto realizamos pesquisa do parasita no sedimento do centrifugado de 12ml do leite com resultado negativo, porém a inoculação em camundongos de amostra de leite tomado nesse mesmo dia, com posterior realização do xenodiagnóstico nesses camundongos mostrou-se positivas.

No 4º dia puerperal a inoculação em camun

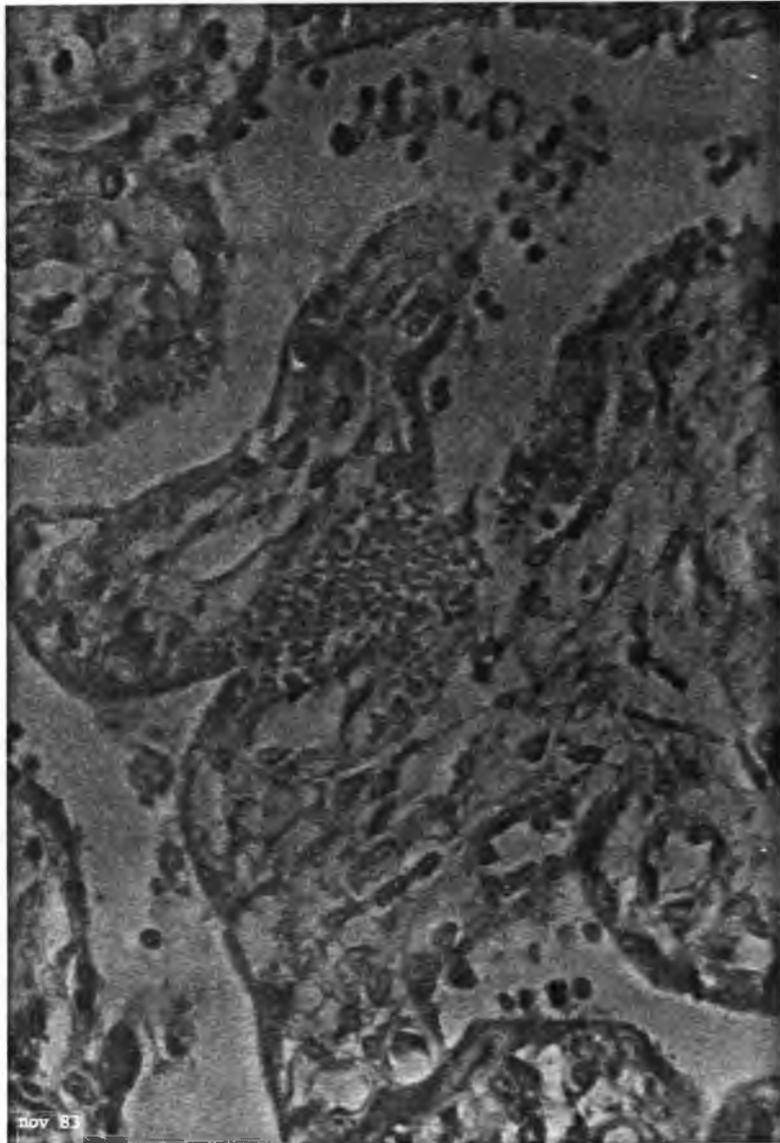


FIGURA 4 - Placentite chagásica. Ninhos de formas amastigotas do T.cruzi no estroma vilositário da placenta de MPP, na fase aguda da Doença de Chagas. HE. Aumento 400x.

dongos da amostra de leite e saliva não conseguiu infectá-los. Nesse dia o exame direto do sangue da paciente, entre lâminas e lamínula, revelou 12,6 T. cruzi por mm^3 de sangue.

Seis dias após o parto a paciente apresentava-se aparentemente bem e seu peso era de 65kg. O chagoma involuindo, a frequência cardíaca de 88 e a tensão arterial de 90 x 50mmHg. O fígado foi palpado então a 3cm do rebordo costal mas não se conseguiu palpar o baço. O útero media cerca de 5cm da sínfise púbica. Transferida para a clínica médica, iniciou neste dia o uso de benzonidazol na dose de 10mg/kg/dia.

Sete dias após o parto, amostra de leite conseguiu infectar um de 37 camundongos inoculados. O mesmo ocorreu com amostras obtidas com 8, 59 e 62 dias após o parto.

Aos seis dias de terapêutica, 12º dia puerperal, ainda foram encontradas parasitas no sangue. No dia seguinte, os exames laboratoriais de controle mostraram-se normais exceto o exame sumário de urina, que apresentou albuminúria e hemoglobinúria e as proteínas séricas, com inversão serino globulina.

Decorridos do parto quatorze dias, não se encontraram mais parasitas no sangue e esse resultado foi concordante com pesquisas posteriores.

No 17º dia puerperal a dose de benzonidazol foi reduzida para 7mg/kg/dia. Como efeito colateral da droga a paciente referiu perda do paladar

e o tratamento foi suspenso no seu 42º dia.

A pesquisa de parasita no leite materno pela inoculação em camundongos repetida 59 e 62 dias após o parto mostrou-se negativa e, os xenodiagnósticos realizados essa paciente dois e quatro meses decorridos do nascimento da criança mostraram-se negativos.

O recém-nascido, feminino, pesou ao nascer, 2.620g e mediu 34cm. Seu perímetro cefálico foi de 34cm, os torácicos e abdominais de 31cm. No primeiro exame foi constatado que a idade gestacional calculada pelo método de Capurro era de 36 semanas e 5 dias. Apresentava-se ativo, corado, reflexos próprios do recém-nascido presentes e vivos. A frequência cardíaca era de 140 batimentos por minuto e a respiratória de 52 incursões por minuto. O fígado media 0,5cm do rebordo costal ao nível da linha médio clavicular, estando normal os demais dados do exame físico. Ainda no dia do parto, foi submetido a um xenodiagnóstico, cujo resultado foi negativo. As dosagens de cálcio, glicemia e eletroforese de proteínas foram normais. Seu grupo sanguíneo A e o fator Rh negativo. Do sangue do cordão foi realizada a pesquisa de T.cruzi e inoculação em camunodongo, tendo sido negativas as duas investigações.

A amamentação no seio materno foi proscrita no momento do nascimento. Usou leite de outras puérperas e leite artificial.

No 2º dia de vida apresentou ictêricia em níveis fisiológicos e novamente foi negativa a pes

quisa de parasitas pelo método direto e pelo xenodiagnóstico. A icterícia desapareceu aos sete dias e no 13º constatou-se ao exame físico, conjutivite purulenta e monlíase oral.

Aos 19 dias nova pesquisa pelo método direto mostrou-se negativa e o xenodiagnóstico realizado em um total de seis vezes entre^o nascimento e quatro meses de idade foram todos negativos

A reação de imunofluorescência indireta IgG para Doença de Chagas mostrou-se positiva na diluição de até 1:160, dois títulos aquém dos maternos, e aos dois meses de idade o soro era somente positivo até a diluição de 1:40, um título abaixo do materno. A imunofluorescência indireta IgM realizada por três vezes na criança, entre o parto e os dois meses de idade, mostrou-se negativa enquanto que esta mesma pesquisa na mãe, mostrou títulos de: 1640 / na época do parto e negativa dois meses mais tarde.

O seu desenvolvimento pondoestatural e psicomotor mostrou-se normal até a época da última consulta. Aos três meses e 26 dias, pesava 5550g. e media 61cm. A circunferência craniana era de 39 cm e a torácica e a abdominal de 38 e 37 cm, respectivamente. Essa criança deverá ser acompanhada por um longo período.

3.2. Estudo Experimental em camundongos, desenvolvido no Núcleo de Medicina Tropical e Nutrição da Universidade de Brasília.

3.2.1. Da transmissão da infecção das fêmeas para suas crias.

No experimento A, detectamos apenas cinco gestações entre as 21 fêmeas acasaladas. Duas fêmeas pariram antes que fossem cesariadas e obtivemos 14 crias; das outras três resultaram 15 crias e seus anexos fetais. No experimento B, das 34 fêmeas, 15 tiveram gravidez e obtivemos 127 crias e seus anexos fetais. No experimento C, de seis, em três constatamos gravidez, do que resultou 15 crias e seus anexos fetais. No experimento D, de 19 fêmeas sete mostraram-se grávidas e 52 crias foram obtidas. No grupo controle todas as fêmeas engravidaram e obtivemos 138 crias. As fêmeas do grupo controle engravidaram mais que as infectadas ($p < 0,05$).

A média de crias por gestação, nos quatro experimentos, variou de 5 a 8,5, conforme a Tabela XII. O grupo controle mostrou maior média de crias por fêmea grávida, de 13,2.

Nas crias nascidas por cesárea observamos que a maioria daquelas, de uma mesma ninhada, apresentava comprimento semelhante entre si. Este comprimento variou de 0,7cm a 2,5cm. Porém, encontramos diversas crias muito pequenas de tamanho igual ou inferior a 0,5cm de comprimento que não nos permitiam visualizar suas estruturas; estas crias foram por nós denominadas de atroficas (Figura 5). A pro

TABELA XII - ESTUDO EXPERIMENTAL: RELAÇÃO ENTRE FÊMEAS GRÁVIDAS/TOTAL DE FÊMEAS ACASALADAS E MÉDIA DE CRIAS POR FÊMEA GRÁVIDA

EXPERIMENTO	Nº DE FÊMEAS QUE ENGRAVIDARAM/TOTAL DE FÊMEAS ACASALADAS	%	Nº DE CRIAS	MÉDIA DE CRIAS POR FÊMEA GRÁVIDA
A	5/21	23,8	29	5,8
B	15/34	44,1	127	8,5
C	3/6	50,0	15	5,0
D	7/19	36,8	52	7,4
GRUPO CONTROLE	10/10	100	138	13,2

Prova de Fisher $p < 0,05$

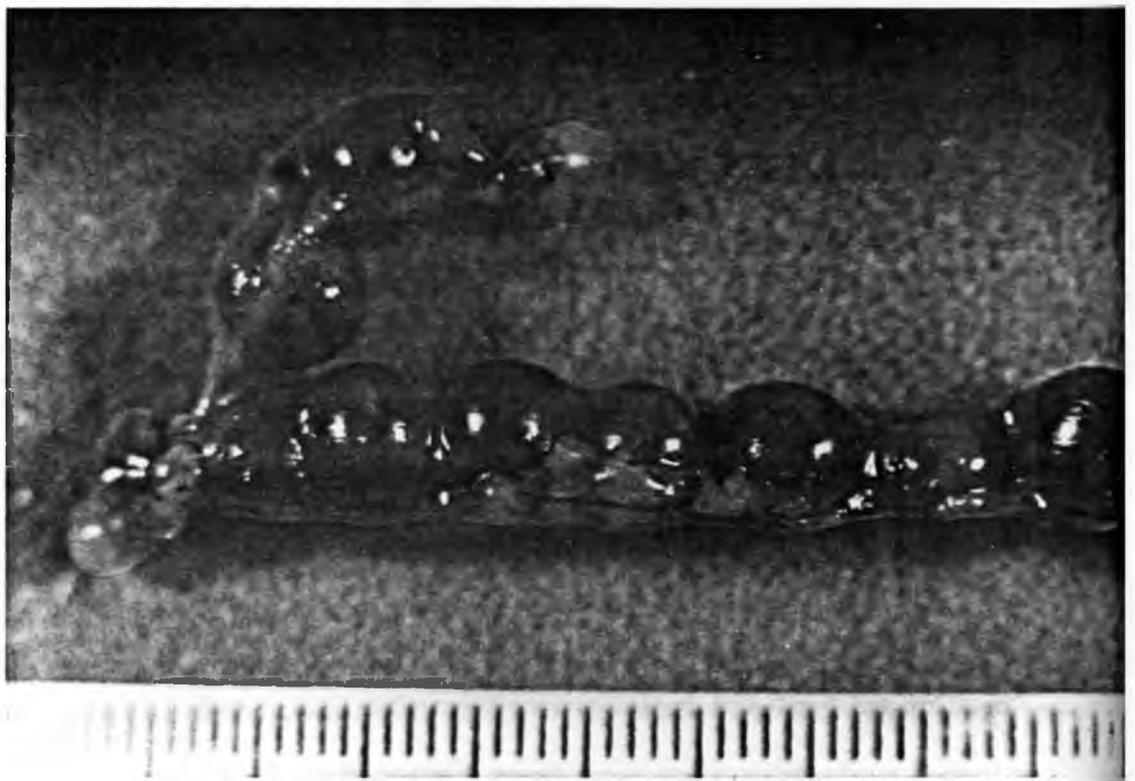


FIGURA 5 - Estudo experimental. Cria atrófica de camundongo.

porção de crias atróficas por experimento está esquematizada na Tabela XIII e não houve diferença entre a proporção de crias atróficas encontradas nos três experimentos e no grupo controle. ($p > 0,05$).

No estudo histopatológico verificamos que apesar de todas as fêmeas parasitologicamente positivas para T.cruzi, fato comprovado pelo exame direto ou pelo xendiagnóstico, em nenhuma foram vistos amastigotas nos cortes histológicos examinados, porém, 28 das 29 fêmeas dos experimentos A e B, sacrificadas respectivamente no 39º e no 30º dias após a inoculação, apresentavam infiltrado inflamatório de células mononucleares, em focos, principalmente no miométrio, no miocárdio, em torno dos arteríolos do perimétrio e endomísio dos músculos estriados e na muscular própria e no plexo mioentérico do esôfago, estômago e intestinos.

Das oito fêmeas sacrificadas entre três e cinco meses após a inoculação, em sete encontraram-se infiltrados inflamatórios de mononucleares, porém acometiam poucos órgãos e distribuíam-se em raros focos.

O envolvimento do sistema fagocítico mononuclear foi discreto ou não ocorreu.

Entre as 157 crias obtidas através de cesárea, em nenhuma o exame histopatológico demonstrou parasitas e nem sinais inflamatórios. Não encontramos placentite, porém dois ninhos de amastigotas foram achados na decídua basal de uma placenta de uma das 11 crias de uma fêmea do experimento B (Fi-

TABELA XIII- ESTUDO EXPERIMENTAL: NÚMERO DE CRIAS ATRÓFICAS EM RELAÇÃO AO TOTAL DE CRIAS.

EXPERIMENTO	Nº DE CRIAS ATRÓFICAS TOTAL DE CRIAS*	%
A	0 / 15	0,0
B	10 / 127	7,9
C	1 / 15	6,7
GRUPO CONTROLE	7 / 138	5,1

* Obtidas de cesáreas
 Teste do χ^2 $p > 0,05$

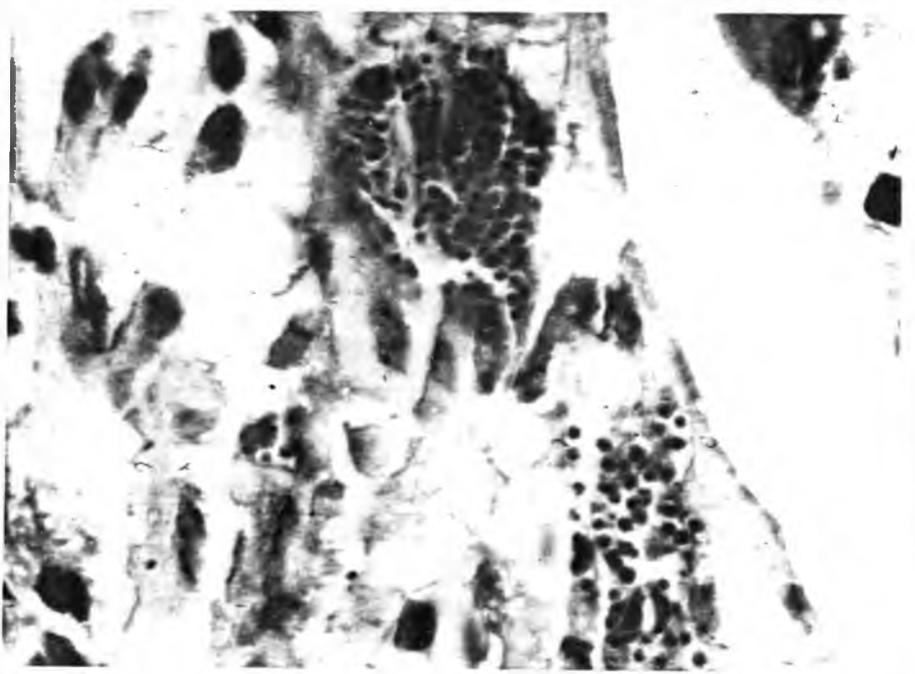


FIGURA 6 - Ninhos de forma amastigotas do T.cruzi nas células da decídua basal de placenta de camundongo. Hematoxilina-eosina. Aumento 1000x.

gura 6). Esta fêmea tinha se mostrado negativa no exame direto, mas positiva no xenodiagnóstico. A cria correspondente à placenta infectada apresentava-se sem alterações ao exame histopatológico.

Encontramos portanto no estudo experimental uma incidência de placentite chagásica de 0,6%. (Tabela XIV).

Em 61 das 66 crias nascidas de parto normal foi realizado xenodiagnóstico dentro dos três primeiros dias de vida cujos resultados foram todos negativos. Entretanto, os triatomíneos não sugaram bem. Cinco das 66 crias tinham sido devoradas vivas por sua mãe logo após o nascimento, antes de serem examinadas.

Das 61 crias submetidas ao primeiro xenodiagnóstico, em 39 delas realizamos um segundo exame, após o desmame e em todos o resultado foi negativo.

O exame histopatológico em 41 das 61 crias submetidas ao primeiro xenodiagnóstico (treze outras tinham sido devoradas por ratos e as demais autolizaram) não evidenciou parasitas em nenhuma delas e, em apenas uma, encontraram-se focos de infiltrado mononuclear nos ventrículos.

3.2.2. Pesquisa do T.cruzi nas secreções maternas, no líquido amniótico e no sangue de um recém-nascido, através da inoculação em camundongos.

A pesquisa de T.cruzi no colostro e leite da paciente na fase aguda da Doença de Chagas atra

TABELA XIV - ESTUDO EXPERIMENTAL: PESQUISA DE T. CRUZI
PELO HISTOPATOLOGIA EM 157 CRIAS OBTIDAS
DE PARTO ABDOMINAL E EM SUAS PLACENTAS

ESTUDO HISTOPATOLÓGICO	Nº	POSITIVA <u>T. CRUZI</u> Nº	%
PLACENTA	157	1	0,6
CRIAS	157	0	0,0

vês do exame direto mostrou-se sempre negativa, porém, a inoculação em camundongos infectou alguns de les conforme pode ser observado na Tabela XV.

A amostra de colostro obtida quatro dias antes do parto e de leite obtido três dias após, infectou todos os cinco camundongos inoculados o que foi demonstrado pelo xenodiagnóstico. Não conseguimos documentar a presença de T.cruzi na amostra de leite obtida quatro dias após o parto: dos três camundongos inoculados, um faleceu precocemente e autolizou, sem que tivéssemos realizado o estudo parasitológico; os outros dois, apresentaram xenodiagnóstico negativo. Dos 50 camundongos inoculados sete e oito dias após o parto, apenas um se infectou, porém, dois faleceram antes do exame e a paciente tinha iniciado uso de benzonidazol no sexto dia pós-parto.

As demais amostras de leite, a urina e a saliva não conseguiram infectar os camundongos. Também mostraram resultados negativos as amostras de líquido amniótico e o sangue do cordão.

Os triatomíneos utilizados no xenodiagnóstico dos animais que se infectaram, foram examinados um a um e todos mostraram-se positivos.

TABELA XV - ESTUDO EXPERIMENTAL: INOCULAÇÃO EM CAMUNDONGOS DAS SECREÇÕES DE UMA GESTANTE COM A FORMA AGUDA DA DOENÇA DE CHAGAS E DO LÍQUIDO AMNIÓTICO E DO SANGUE DO CORDÃO DO RECÉM-NASCIDO.

MATERIAL INOCULADO	CAMUNDONGOS POSITIVOS/ CAMUNDONGOS EXAMINADOS	% DE CAMUNDONGOS QUE SE INFECTARAM
COLOSTRO (4 dias antes do parto)	2 / 2	100,0
LEITE (3 dias após o parto)	3 / 3	100,0
LEITE (4 dias após o parto)	0 / 2	0,0
LEITE (7 dias após o parto)	1 / 36	2,8
LEITE (8 dias após o parto)	0 / 12	0,0
LEITE (59 e 62 dias após o parto)	0 / 34	0,0
URINA E SALIVA	0 / 5	0,0
LÍQUIDO AMNIÓTICO	0 / 7	0,0
SANGUE DO CORDÃO	0 / 2	0,0

4. COMENTÁRIOS

Apesar do grande número de trabalhos existentes na literatura sobre a transmissão congênita da Doença de Chagas, muitos aspectos ligados à passagem da infecção da mãe ao filho permanecem ainda obscuros.

A transmissão materno-infantil da Doença de Chagas pode ocorrer de vários modos. A via transvilositária é a mais mencionada na literatura (8, 63). Há, ainda, a possibilidade da infecção da mãe para o filho ocorrer intra útero pela geléia de Wharton e pelo líquido amniótico (, 82), ou através o contato do sangue materno com as suas mucosas, quer seja intra útero como durante e após o parto. O conceito pode também adquirir a infecção através o leite materno, registrado uma só vez por Mazza (72) e pelo colostro, só agora documentado e pela amamentação através das fissuras mamilares.

Contudo essas maneiras de transmissão nunca foram descritas.

A frequência com que as crianças de uma determinada população adquirem a infecção de suas mães, certamente está diretamente relacionada à prevalência da infecção chagásica entre gestantes nesta população. Obviamente, o risco de transmissão é mais alto nas áreas rurais onde essa prevalência é mais elevada do que nos grandes centros urbanos. Nas áreas urbanas, entretanto, na ausência do vetor, a transmissão da infecção da mãe para o filho está adquirindo atualmente um importante papel.

No Distrito Federal, por exemplo, até o momento não foi descrita a transmissão da Doença de Chagas através do triatomíneo porém, já foram relatados 28 casos de Doença de Chagas Congênita (8). Este achado é justificado pela migração de mulheres chagásicas das localidades circunvizinhas, conhecidas e endêmicas para essa parasitose. Assim sendo, entre 428 gestantes atendidas no Hospital Regional da Asa Sul no ano de 1981, apenas 18 (4,2%) eram autóctones, sendo as demais procedentes das diversas Unidades Federativas, principalmente dos Estados de Minas Gerais, Goiás, Ceará, Bahia e Piauí.

Na maternidade do Hospital Regional da Asa Sul do Distrito Federal que atendeu 3068 gestantes durante o ano do inquérito sorológico encontramos 5,9% delas sororreagentes para Doença de Chagas. Esta prevalência, contudo, poderá não ser a real, visto que, a maioria das gestantes incluídas no estudo residia na Região Administrativa nº 1, Plano Piloto, onde é menor a prevalência de infecção chagásica.

Neste trabalho, a prevalência sorológica encontrada entre gestantes apresentou uma relação direta com a idade, alcançando 14,3% entre as mulheres com idade igual ou maior que 40 anos. A explicação que encontramos para este achado é a possibilidade da migração que ocorre em uma faixa de maior idade.

Os percentuais de abortamento nas mulheres pesquisadas, de 12,7%, assim como o de partos prematuros, de 6,5%, foram semelhantes àqueles relatados na literatura, na população em geral (42, 101).

Da mesma maneira, o índice de natimortalidade de 22:58:1000 foi próprio àquele registrado no Distrito Federal durante o ano de 1981, de 19,60:1000 (4).

Neste trabalho a infecção chagásica em gestantes não foi causa de maior índice de abortamento, prematuridade e natimortalidade, fato já registrado na literatura (1, 15, 35, 37, 40, 61, 86, 87, 89, 123).

A incidência de transmissão congênita nos filhos de chagásicas tem variado nos diversos relatos de 0 a 5% (15, 24, 28, 29, 41, 49, 51, 52, 60, 66, 87, 89, 105, 121, 124). Entre 105 nascidos vivos de chagásicas crônicas, por nós pesquisados parasitologicamente para T.cruzi, apenas um foi positivo.

Considerando-se que durante o ano de 1981, o número de nascidos vivos em hospitais do Distrito Federal foi de 33.916 e, a prevalência de soropositividade entre gestantes foi calculada em pelo menos 5,9%, podemos estimar que neste mesmo ano, nasceram vivas 20 crianças no Distrito Federal com a Doença de Chagas Congênita, uma vez que a percentagem de nascidos vivos infectados detectada por nós foi de 1%.

Se analisarmos somente, a incidência de Chagas Congênita entre os prematuros de mães chagásicas, o percentual por nós encontrado de 7,7% está próximo à quele registrado por Bittencourt (23).

No Brasil, a Doença de Chagas Congênita vem sendo diagnosticada a maioria das vezes pelos estudos anatomopatológicos (8, 25). O caso de transmis-

são congênita, relatado como nº 1 nesse trabalho, é um exemplo do que deve ocorrer inúmeras vezes nas diversas maternidades do país. Essa criança, prematura, apresentava um quadro compatível com a infecção intrauterina, tendo sido investigada a infecção para lues, toxoplasmose, citomegalia, rubéola, mas não sendo pensada na Doença de Chagas. O diagnóstico foi firmado após o óbito, decorridos 12 dias de vida.

Sabendo-se que nem sempre se encontram amastigotas no estudo histopatológico de crianças com a Doença de Chagas Congênita (108), é possível que muitos casos em que o diagnóstico não se fez em vida também possam passar despercebidos mesmo no estudo anatomopatológico.

O estado de alerta do médico para esta patologia nos permitiu o diagnóstico precoce do caso número 2. O quadro clínico do recém-nascido foi semelhante à maioria daquelas registradas na literatura (25,56, 109). A metafisite foi constatada em ossos longos tanto nessa criança como naquela relatada no caso número 1. Em ambas, foram afastadas outras causas de metafisite, como sejam: sífilis, rubéola e toxoplasmose (97).

A presença de metafisite nesta forma de doença foi registrada pela primeira vez.

No caso número 3, a transmissão congênita em tudo se assemelha a outros relatos presentes na literatura. O natimorto de chagásica crônica apresentou avançado grau de maceração, porém não foram en

contrados amastigotas. Estas foram visualizadas apenas no estroma vilositário, caracterizando a transmissão congênita. Em muitos dos relatos na literatura como de transmissão congênita, o achado de amastigotas limitou-se ao estroma vilositário (8, 25).

O quadro clínico da Doença de Chagas Congênita se superpõe em muitos pontos às demais infecções intrauterinas. As lesões oftálmicas, as calcificações intracranianas, o retardo mental, antes sugestivos de toxoplasmose e citomegalia já foram relatados nessa doença (12, 57, 92).

A diferenciação clínica da Doença de Chagas Congênita com as demais infecções intrauterinas é mais fácil quando se encontra megaeosôfago e megacolon, achados estes que são raríssimos (11, 19, 27, 122).

Em uma criança com suspeita clínico da infecção intrauterina deve ser feito o diagnóstico diferencial com Doença de Chagas Congênita, mesmo na ausência de antecedentes epidemiológicos materno e independentemente do nível sócio-econômico das mães. O nosso argumento é baseado no achado de que 61 das 113 (54%) chagásicas de nosso estudo desconhecem a sua infecção e, no encontro de mães chagásicas com bom nível sócio-econômico. Assim sendo, uma dentre 104 delas tinha nível de instrução superior. O fato de algumas mulheres terem se afastado da área endêmica quando ainda crianças favorece o desconhecimento de infecção. Assim, encontramos um tempo médio de 11 anos de afastamento da área endêmica.

Procuramos analisar possíveis fatores re

lacionados com a transmissão congênita tais como a forma clínica materna da infecção chagásica, a parasitemia materna, possíveis alterações placentárias, imunodeficiência do concepto e cepa do T. cruzi.

A forma clínica da infecção pelo T. cruzi mais encontrada entre as gestantes foi a indeterminada e foi semelhante à registrada nas áreas endêmicas nos estudos longitudinais (36, 69) de São Felipe e Mambai. Não nos parece haver uma relação entre a forma clínica e o risco de transmissão. Das três mulheres que transmitiram, duas estavam na forma indeterminada, a terceira tinha cardiopatia chagásica.

Essas três mulheres não voltavam à área endêmica por 2 anos, 7 e 19, respectivamente, quando transmitiram a infecção congenitamente.

Pensamos que o grau de parasitemia encontrado entre as mulheres chagásicas crônicas tenha relação com a transmissão. Não houve nenhum caso de transmissão congênita entre as 43 xenonegativas mas entre as 15 xenopositivas, duas (13,3%) transmitiram congenitamente a infecção.

A parasitemia parece ser um fator importante para que ocorra a transmissão congênita. Entretanto, outros fatores devem interferir, haja visto que, até mesmo na fase aguda da doença a transmissão pode não ocorrer, conforme relatado na parte 3.1.4. do nosso estudo e, anteriormente por Rassi et alii (96).

Sem dúvida a placenta desempenha um papel protetor eficiente. No caso estudado por Rassi et

alii (96), o trofoblasto estava repleto de amastigotas as quais não conseguiram chegar ao estroma vilositário. No caso por nós estudado, em algumas ocasiões observamos que as amastigotas se encontravam dentro do estroma vilositário, porém, provavelmente, os vasos fetais não foram atingidos visto que o recém-nascido não se infectou.

As vilosidades coriais têm origem ovular e fazem parte dos anexos fetais (79). Apesar do trofoblasto ser parte integrante das vilosidades e constituir-se na sua camada celular limitante mergulhada no sangue materno, a infecção trofoblástica pelo T. cruzi não tenha sido considerada como transmissão congênita. Nos estudos anatomopatológicos, tanto a presença de amastigotas no estroma vilositário, como em órgãos fetais, são descritos como transmissão congênita (25).

Se a infecção do estroma vilositário estivesse sempre associada a infecção ao conceito o termo transmissão congênita estaria claro. Entretanto, registramos neste trabalho a infecção do estroma vilositário na ausência de infecção do recém-nascido e por isto, achamos melhor que sejam usadas as expressões transmissão congênita placentar e transmissão congênita ao conceito.

O papel protetor da placenta pode ser afetado por alteração na sua integridade morfológica e/ou funcional. Pensamos que no caso nº 2 esta função de proteção estava comprometida. Tendo havido necessidade de secundamento manual em virtude do acretismo placentar, o delivramento deu-se de maneira frag

mentada. Entendemos que a penetração das vilosidades além da camada compacta, estendendo-se consequentemente até a esponja, como acontece na placenta acreta, modifica a intimidade útero placentar podendo as sim estar implicada numa maior possibilidade de trans missão congênita. Este fato merece confirmação pos terior.

Além da anormalidade anatômica da placenta, no caso nº 2, é provável que também estivesse presente imunodeficiência tanto placentar como do recém-nascido. Pois, ao que parece, a doença estava evoluindo há algum tempo intraútero, e a criança não apresentou anticorpos da categoria IgM específicos para Doença de Chagas, em três análises.

Entretanto, nós não sabemos ainda o real significado da presença ou não de anticorpos IgM específicos em recém-nascidos com a Doença de Chagas congênita haja visto, estes anticorpos estarem presentes em todas as crianças estudadas por Stagno e por Barousse (15, 118) porém ausentes nas crianças investigadas por Hoff, por Lautrec e por Szarfman (53, 60, 121).

Por outro lado, os anticorpos de categoria IgG, transferidos ativamente da mãe para filho através da placenta, apresentaram-se bem inferiores àqueles títulos encontrados na mãe. Como a porção fetal da placenta é a responsável pela passagem dos anticorpos ao concepto (102), acreditamos que estas duas possíveis deficiências, a placentar e a do recém-nascido, estejam interligadas.

É possível que além da deficiência imuno-

lógica humoral, ele apresentasse imunidade celular de ficiente, visto que a necrópsia mostrou depleção lim focitária do timo, fato este também observado no ca so n° 1.

Sabemos que a transmissão de anticorpos ma ternos para o conceito se faz principalmente no últi mo trimestre da gravidez, entretanto, não acredita - mos que a prematuridade tenha sido a responsável pe los baixos níveis de anticorpos específicos nesse re cém-nascido. Corrobora esta afirmação o fato que em outros dois prematuros, filhos de chagásicas, com semelhante idade gestacional, os títulos de anticor pos eram semelhantes aos maternos.

É provável que a cepa de T.cruzi tenha de sempenhado algum papel na transmissão congênita.

No estudo experimental, em camundongos com a cepa NS de T.cruzi, nós pudemos observar amastigotas no exame histopatológico, apenas, na decídua basal de uma placenta das 157 crias. Saliente-se, que de cada placenta, realizamos apenas dois cortes. Por outro lado, não conseguimos visualizar amastigotas ao estudo histopatológico de 37 fêmeas parasitológica - mente positivas, em que pese terem sido realizados pelo menos 10 cortes de cada animal. Entretanto, es ses números não nos permitem conclusões definitivas.

Detectamos menor índice de gestação e de crias por gestações nos animais infectados em rela ção ao grupo controle. Não sabemos qual o significa do desses achados em relação à transmissão congênita. O menor índice de gestação detectado nessas fêmeas po deria ser devido a abortamento em fase inicial da ges tes

tação, sem que essa fosse detectada, ou a baixos índices de fecundação. Esses animais, sendo canibais, devoram as placentas e os natimortos logo após o parto e, somente um estudo utilizando outra metodologia nos permitiria uma conclusão definitiva.

A presença de tripomastigotas no leite humano: s̄o foi relatada uma vez por Mazza, em 1936, na Argentina, não havendo outro relato na literatura.

Nós pudemos comprovar a presença do T.cruzi no colostro e leite humanos de uma paciente com a forma aguda da Doença de Chagas através da inoculação de amostras dessas secreções em camundongos com posterior realização do xenodiagnóstico nesses camundongos.

As amostras de leite não foram igualmente infectantes para camundongos. A maior infectibilidade foi observada naquela obtida próximo ao parto e no colostro antes do mesmo.

A transmissão de infecção pelo T.cruzi através do colostro e leite materno, pela própria fisiologia da lactação é teoricamente, muito fácil de ocorrer. O T.cruzi é um protozoário cuja multiplicação é obrigatoriamente intracelular e, apesar de não conhecermos estudos mostrando a sua presença em glândula mamária humana, pensamos que ele aí se multiplique já que tem sido relatada a sua presença em outras glândulas e, em quase todos os órgãos, durante a fase aguda da infecção.

A glândula mamária perde parte do citoplas

ma celular do ácino na lactação. Desde que a multiplificação do parasita é intracitoplasmática, se esta estiver ocorrendo na glândula mamária nada mais lógico do que a possibilidade do seu derramamento nos ácinos e daí aos ductos. Por outro lado é possível que o parasita chegue às secreções lácteas através dos espaços intercelulares da glândula mamária.

Um fato que reforça maior facilidade do T.cruzi contaminar o colostro e o leite humano é o nosso achado da presença deste agente nessas secreções e, a sua ausência na urina e saliva maternas, no estudo da paciente com a forma aguda da Doença de Chagas, empregando a mesma metodologia.

Na fase aguda da infecção materna vários autores têm pesquisado sem êxito o T.cruzi no leite. Acreditamos que a metodologia de pesquisa tenha influenciado na negatividade destes resultados. O exame direto entre lâminas por nós realizado mostrou-se negativo mesma quando se fez centrifugação prévia do leite, na tentativa de concentrar os hemoflagelados. A maioria dos autores que têm pesquisado T.cruzi no leite o fez pelo método direto, o qual achamos insuficiente para assegurar a ausência de parasitas. Nós só conseguimos demonstrar a presença de T.cruzi no colostro e no leite humano pela inoculação em camundongos seguida do xenodiagnóstico nestes animais. A maioria desses continua viva até o momento e aparentemente sem alterações.

É provável que essas secreções lácteas com T.cruzi infectaram o recém-nascido, caso ele tivesse sido amamentado ao seio materno.

Nós tivemos a oportunidade de observar a transmissão através da amamentação em uma criança com dois meses de idade. O quadro clínico foi discreta e poderia a fase aguda ter passado despercebida. As manifestações clínicas apresentadas foram menos intensas que aquelas relatadas no caso observado por Mazza et alii (72), entretanto, nós tivemos oportunidade de surpreender e tratar o lactente logo na fase inicial da sua doença, sendo o parasita visualizado facilmente no exame microscópico.

É possível que a criança adquirindo a infecção através da amamentação, ainda apresentando anticorpos específicos adquiridos passivamente, apresente a fase aguda oligossintomática e siga para a fase crônica, sem que a aguda tenha sido diagnosticada, como pensou Carlos Chagas (39) em relação à transmissão congênita.

Nesta criança a transmissão transplacentária e pelo triatomíneo acreditamos tenha sido convenientemente afastada.

Nós excluimos a transmissão congênita baseados em que as pesquisas parasitológicas através do método de Strout e do xenodiagnóstico mostraram-se negativas no primeiro dia de vida. A placenta não mostrava sinais inflamatórios e a transmissão através da contaminação de suas mucosas com o sangue materno extravasado no ato do parto, acreditamos pouco provável.

A mãe desta criança referiu sangramento milar durante a primeira semana pós-parto, fato este, muito comum entre lactantes e que poderia levar à in

fecção do recém-nascido devido a possibilidade de tri pomastigotas presentes nesse sangue se misturarem com colostro ou leite a contaminarem o trato digestivo do lactente. Por outro lado, nós já tínhamos comprovado que o próprio colostro e leite humano na ausência de sangramento pode conter o T.cruzi, fato relatado anteriormente por Mazza et alii (72) em relação ao leite. O leite dessa paciente está sendo investigado experimentalmente; amostras estão sendo inoculadas em camundongos, alguns dos quais já foram submetidos aos xenodiagnóstico que serão lidos posteriormente.

Chama à atenção o fato dessa gestante ter transmitido a infecção congenitamente em gestação anterior seguida da transmissão pelo leite, em uma criança hígida. O comportamento desta cepa de T. cruzi em camundongos fêmeas grávidas também será estudado no futuro.

Além desse caso de transmissão pela contaminação detectamos soropositividade em três reações sorológicas em uma criança clinicamente normal, com oito e meio meses de idade.

Esta criança tinha sido investigada parasitológicamente no dia do nascimento com resultados negativos, nunca tendo saído do Distrito Federal.

Nas demais crianças do nosso estudo só demonstramos anticorpos de origem materna até no máximo a idade de três meses e 25 dias, fato concordante com os dados da literatura. (15, 35, 49, 55, 98, 117).

Supomos que o risco de uma criança adqui

rir a infecção chagásica de sua mãe é muito maior através da amamentação do que intraútero. A nossa opinião baseia-se no fato de que a paciente gestante na fase aguda, anteriormente descrita, não transmitiu o T.cruzi congenitamente ao concepto, em que pese a presença desse parasita ter sido detectada no colostro e leite.

Para o parasita chegar aos capilares fetais tem que ultrapassar as estruturas vilositárias e, estando dentro da célula acinal, chega ao ducto pela simples excreção do leite. Além do mais, estando o trofoblasto íntegro não existe espaço intercelular para que o T.cruzi passe já que essas células formam um sincício enquanto que, na glândula mamária existe um espaço intercelular.

O risco de exposição à transmissão congênita é de poucos meses visto que, até o momento não se tem relatado a infecção intraútero nas primeiras semanas de gestação. O menor concepto infectado de que temos conhecimento já media 24cm e pesava 250 gramas (21).

Entretanto, o período de exposição e consequentemente o risco à infecção pelo leite materno é muito maior, visto que muitas vezes a amamentação se prolonga, encontrando-se muitas crianças ainda aos dois anos com alimentação mista.

É provável que, casos relatados até o momento como congênitos tenham sido adquiridos pelo colostro ou leite humano pois muitas vezes o diagnóstico da infecção no filho de chagásica só foi efetuado após alguns meses de vida. Howard (55) cita qua

tro casos de Doença de Chagas Congênita em que a sintomatologia iniciou-se entre 31 e 90 dias de vida. Muitas mães que afirmam não terem amamentado seus filhos, todavia na tentativa de aleitamento mesmo sem sucesso, poderiam através o colostro, infectar esses recém-nascidos, fazendo com que muitas crianças por tadoras da Doença de Chagas supostamente congênita, tenham adquirido a sua infecção através do colostro materno.

Naquelas crianças cujo diagnóstico da infecção chagásica se realize muitos dias após o nascimento, para que se afaste a possibilidade de transmissão pela amamentação, é necessário que nenhuma vez ela tenha sugado o leite materno. Por outro lado, em recém-nascidos amamentados ao seio, com quadro agudo de infecção chagásica, para responsabilizarmos a amamentação, é necessário que se afaste com segurança a transmissão congênita, além das demais formas de transmissão. Baseados neste raciocínio, acreditamos que muitas vezes a diferenciação destes dois modos de transmissão seja impossível.

Que atitude tomarmos agora quanto à amamentação ao seio da chagásica?.

É nossa opinião que a mulher com a forma aguda da Doença de Chagas não deve amamentar, qualquer que sejam as circunstâncias. Afortunadamente a forma aguda da Doença de Chagas em gestantes e lactantes não é frequente, visto que, o risco da infecção aguda, é maior nos dez primeiros anos de vida.

Quanto à chagásica crônica, pensamos que a decisão quanto ao aleitamento materno deve ser ana

lizada individualmente, medindo os riscos "versus" benefícios da amamentação ao seio da chagásica. Deve ser levado em consideração as chances de desnutrição severa e suas implicações imediatas e mediatas na ausência do aleitamento materno (88). A partir do conhecimento do T. cruzi no colostro e no leite humano, o risco do lactente adquirir a infecção por essa via, precisa ser definido em termos quantitativos, o que tentaremos fazer com a ampliação do nosso estudo.

Achamos temerosa a tão difundida amamentação de uma criança ao seio de outra lactente que não sua mãe. Nas maternidades do nosso país é corriqueiro o uso de bomba elétrica para retirada do leite de puérperas, leite este que posteriormente é distribuído a várias crianças da maternidade. O filho da não chagásica presumivelmente estará mais vulnerável a adquirir a infecção, cujo curso seria teoricamente mais grave.

É possível, que os anticorpos presentes ao nascimento, nos filhos das chagásicas crônicas exerçam alguma proteção contra a aquisição de infecção através do leite materno, contribuindo para que esta seja inaparente. O papel dos anticorpos adquiridos passivamente pode interferir benéficamente no curso da infecção, como já foi provado em animais de laboratório (113) e assim, levar às vezes a infecção a assumir um caráter leve ou abortivo.

5. RESUMO

O objetivo desta tese é estudar a transmissão materno-infantil da Doença de Chagas no Distrito Federal.

O trabalho foi dividido em duas partes: A- Estudo clínico epidemiológico e B- Estudo experimental.

A - O estudo clínico epidemiológico, realizado no Hospital Regional da Asa Sul, constou de: a) inquérito sorológico, b) exame de mulheres chagásicas, c) exame de crianças de mães chagásicas, d) exame de natimortos e neomortos, e) exame de placentas e f) acompanhamento de chagásica na fase aguda.

a) Inquérito sorológico através da reação de Machado Guerreiro em 1737 gestantes, dentre 3068 atendidas no período de um ano, com 5,9% de reações positivas.

b) Cento e quinze gestantes, com três reações sorológicas positivas para Doença de Chagas, foram acompanhadas e inquiridas sobre a evolução de suas 437 gestações anteriores (média de 4,8 por mulher). A frequência de abortamento (12,7%), partos prematuros (6,4%) e natimortalidade (22,58:1000) neste grupo foi igual a da população em geral. Entretanto, a Doença de Chagas Congênita foi causa de natimortalidade, prematuridade e baixo peso ao nascer.

Três mulheres transmitiram congenitamente a infecção: duas aos conceptos e outra à placenta.

c) De 243 filhos resultantes de 552 gestações das 115 chagásicas, 105 foram pesquisadas parasitológicamente através do xenodiagnóstico e/ou do

método de Strout modificado, dentro dos cinco primeiros dias de vida. Foi diagnosticada a Doença de Chagas Congênita em apenas um recém-nascido (1%).

Em 83 que se encontravam em acompanhamento aos dois meses de idade foi detectada a fase aguda da Doença de Chagas em uma delas (1,2%). Esta criança tinha tido pesquisa negativa para T.cruzi ao nascer, através do método de Strout e pelo xenodiagnóstico. Sua placenta teve xenodiagnóstico negativo e exame histológico normal. Com um mês de vida a criança era clinicamente normal, morava em casa livre de triatomíneo, na periferia do Distrito Federal e, só se alimentava de leite materno. Sua mãe já havia transmitido a infecção em gestação anterior há dois anos.

Foram realizadas reações sorológicas nos 105 e em outros 135 filhos das 115 mulheres chagásicas crônicas. Ao nascimento havia anticorpos específicos para Doença de Chagas em títulos semelhantes aos maternos, com variação máxima de duas diluições, exceto aquele com a Doença de Chagas Congênita, que apresentavam títulos de 1/40 na hemaglutinação e na imunofluorescência indireta enquanto em sua mãe esses títulos eram de 1:320.

Após os quatro meses de idade havia 10 (5,7%) dos filhos com reações positivas. Um deles, aos oito e meio meses de idade, amamentado ao seio até aos oito meses, nunca tinha saído do Distrito Federal e ao nascer tinha Strout e xenodiagnóstico negativos. Também nos outros nove, maiores de um ano de idade, não pudemos determinar o modo de aquisição da

infecção, apesar de cinco deles já terem ido a áreas endêmicas para Doença de Chagas.

d) Dois natimortos e dois neomortos foram estudados histopatologicamente. Três deles eram portadores de Doença de Chagas Congênita e em um outro, natimorto, foi diagnosticada infecção bacteriana ascendente.

e) Quarenta e nove placentas puderam ser estudadas histopatologicamente e formas amastigotas do T.cruzi foram encontradas em uma delas.

f) Uma gestantes na fase aguda da Doença de Chagas adquirida no 8º mês foi acompanhada durante cinco meses. As pesquisas parasitológicas na criança até os quatro meses foram negativas. O xenodiagnóstico e o exame histopatológico de placenta evidenciaram o T.cruzi.

Foram inoculados em camundongos, a urina, a saliva, o colostro e o leite materno e, o líquido amniótico e o sangue do cordão do recém-nascido. Os animais inoculados com colostro e o leite no 3º e 7º dias após o parto se infectaram.

B - No estudo experimental, foram inoculados 80 camundongos fêmeas da linhagem Charles River, cepa CD1, com a cepa NS do T.cruzi, isolado de criança com a forma congênita da Doença de Chagas. Estas fêmeas foram posteriormente acasaladas e apenas 30 (37,7%) delas engravidaram. Vinte e uma foram cesareadas e as 157 crias resultantes e as placentas, foram estudadas histopatologicamente. Sessenta e uma crias das nove fêmeas que pariram naturalmente

foram submetidas a xenodiagnóstico e em 41 também foram feitos estudos histopatológicos. Nenhuma cria mostrou-se positiva para T.cruzi. Em uma das 157 placentas foram encontradas amastigotas do T.cruzi na decídua.

Pela primeira vez foi descrita a presença de metafisite associada à Doença de Chagas Congênita, observada nos dois recém-nascidos infectados intra útero. Também a transmissão da infecção através da amamentação ao seio de uma chagásica na fase crônica indeterminada da doença e a presença do T.cruzi no colostro humano. E, ainda, a infecção pelo T.cruzi no estroma vilositário, estando o concepto livre de infecção.

6. SUMMARY

The objective of this thesis is to study the maternal transmission to the infant of Chagas'disease in the Federal District.

The work was devided into two parts:(A) an clinico-epidemiological study and (B) an experimental study.

A. The clinico-epidemiological study was done in the regional hospital of the South wing of Brasília. It consisted of a) a serological survey; b) examination of chagasic mothers; c) examination of children of chagasic mothers; d) examination of neonates dying at or shortly after birth; e) examination of the placenta; f) follow up of an acute phase Chagas'disease patient.

a) The complement fixation test (Machado Guerreiro) in 1737 pregnant women, among the 3068 seen during a year, was positive in 5.9%.

b) One hundred and fifteen pregnant women, with three positive serological reactions for Chagas'disease, were accompanied or their records studied relating to their 437 previous pregnancies (mean 4.8 pregnancies). The frequency of miscarriage (12.7%) premature births (6.4%) and death in the neonatal period (22.58:1000) was equal to the general population. However congenital Chagas'disease was a cause of neonatal death, prematurity and low birth weight.

The women trasmitted the infection congenitally two the foetus and one to the placenta.

c) Of 243 children the result of 552 pregnancies in 115 chagasics,105 were examined parasitologically by

xenodiagnosis and/or a modified Strout method during the first five of life. Congenital Chagas'disease was diagnosed in only one neonate (1%).

In 83 infants followed up for two months after birth the acute phase of Chagas'disease was detected in one (1.2%). This child was negative for T.cruzi infection at birth on xenodiagnosis and by the method of Strout. The placenta was negative on xenodiagnosis and its histology normal. At one month of age the child was clinically normal, lived in a house free of triatomine bugs on the periphery of the Federal District and was only fed on maternal milk. The mother had already transmitted the infection in a previous pregnancy two years before.

Serological tests were done in 105 plus a further 135 children of the 115 mothers with chronic Chagas'disease. At birth they had titres similar to the mother with a maximum variation of two dilutions, with the exception of the congenital Chagas'disease case. Here the baby had a 1/40 positive titre for haemagglutination and indirect immunofluorescence while the mother had titres of 1:320.

After four months of age 10(5.7%) of the children had positive serology. One of these at 8 1/2 months of age, fed on the breast until 8 months of age, had never the Federal District and at birth had a negative Strout and xenodiagnosis. Also in the other nine, one to twenty years of age, we could not determine the mode of acquisition of infection, although five of them had been in endemic areas of Chagas'disease.

d) The two still births and the two neonatal deaths

were studied histologically. Three were carriers of congenital Chagas'disease while the other death was associated with an ascending bacterial infection.

e) Forty-nine placentas were studied histopathologically and amastigotes of T.cruzi found in one of them.

f) A pregnant woman acquired acute Chagas'disease in the 8th. month of her pregnancy and was followed for five months. Until the fourth month of age parasitological examinations of the child were negative. Xenodiagnosis and histological examination of the placenta showed T.cruzi.

Samples of urine, saliva, colostrum, maternal milk, amniotic fluid and cord blood were inoculated into mice. Further samples of colostrum and milk were inoculated on day 3 and day 7 after parturition. T.cruzi was isolated in mice receiving colostrum.

B. In the experimental study 80 female mice of the CDI Charles river strain were inoculated with T.cruzi strain NS isolated from the child with congenital Chagas'disease. These females were exposed to males afterward and 30(37.7%) became pregnant. Twenty-one were examined by cesarian section and 157 progeny and their placentas examined histologically. Sixty-one progeny of nine females born naturally were examined by xenodiagnosis and in 41 histopathological studies were done. No foetus or neonate was positive for T.cruzi. In one of the 157 placentas amastigotes of T.cruzi were found in the decidua.

For the first time we record metaphysitis associated with congenital Chagas'disease in two

neonates infected in utero. Also the transmission of infection by breast feeding in a chagasic in the chronic indeterminate phase and the presence of T.cruzi in colostrum. Also T.cruzi in the villous stroma when the live conceptus was free of infection.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 01 - ALONSO, M.T.; OLIVEIRA, F.C; LOPES, E.R; CHAPADEIRO, E; PEREIRA, F.E.L.; PACHECO, H.R.; ANDRADE, R.M. V. & MIZIARA, L.J. Doença de Chagas e Gravidez. III - Ocorrência de prematuridade entre filhos de chagásicas crônicas. Pediatr. Prat. 38:23-35, 1967.
- 02 - ANDRADE, S.G.; BITTENCOURT, A.L.; FIGUEIRA, R. M; CARVALHO, M.L. Estudo experimental de amostras do Trypanosoma cruzi isolada de gestantes chagásicas. Rev. Patol. Trop. 2-3:301-310, 1973.
- 03 - ANDRADE, S.G. The influence of the strain of Trypanosoma cruzi in placental infections in mice. Trans. R.Soc. Trop. Med. & Hyg. 76(1):123-128, 1982.
- 04 - ANUÁRIO ESTATÍSTICO DO DISTRITO FEDERAL. Governo do Distrito Federal. CODEPLAN, 1982.
- 05 - APGAR, V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. Anesthesiol. Analg. 32: 360-367, 1953.
- 06 - APT, W; DIAZ, M. Hallazgo de Trypanosoma cruzi en estroma de las vellosidades coriales de ratones. Bol. Chil. Parasitol. 20:52-53, 1965.
- 07 - APT, W. Transmisión congénita de protozoos parásitos. Bol. de la Of. Sanit. Panam. 72:517-546, 1972.
- 08 - ARAÚJO, M.O.G; JÁCOMO, K.H. & YUNES, M.A.F. Doença de Chagas Congênita em Brasília - Apresentação de 28 casos. An. XV Congr. Bras. Patol.

- 09 - ASSINI, M T T; OTERO, G O; BERTONA, C. Transmision transplacentaria de la enfermedad de Chagas. Demonstración histopatológica. Rev. Bras. Pesqu. Med. e Biol. 3(3-4):45-49, 1970.
- 10 - ATIAS, A; RUBIO, M; LOLIC, M; VELENZUELA, R. Un nuevo caso de enfermedad de Chagas congénita. Bol. Chil. Parasitol. 16:42-44, 1961.
- 11 - ATIAS, A; ALMONTE, C. Megaesófago en un lactante con enfermedad de Chagas probablemente congénita. Bol. Chil Parasitol. 17:46-48, 1962.
- 12 - ATIAS, A; MORALES, M; MUÑOZ, P; BARRÍA, M; VALENZUELA, R. El compromiso ocular en la enfermedad de Chagas congénita. Experiencia en 9 casos. Resúmenes des trabajos. II Simp. Inter. de Enfer. de Chagas. FLAP. Buenos Aires, 1979.
- 13 - AUCHTER DE MANERO, A. Enfermedad de Chagas congénita. Rev. Med. Cordoba. 46:325-328, 1958.
- 14 - BARCELLOS, J M. Contribuição à patogenia da Doença de Chagas congénita. Tese. Esc. Med. e Cir. Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 1960.
- 15 - BAROUSSE, A P; EPOSTO, M O; MANDEL, S; MARTINEZ, FS. Enfermedad de Chagas congénita en area no endémica. Med. (Buenos Aires). 38:611-615, 1978.
- 16 - BENIRSCHKE, K; STRAUSS, F; DRISCOLL, S G. Handbuch der speziellen pathologischen anatomie und histologie - placenta. Springer-Verlag, 1967.
- 17 - BIOCCA, A; SEQUEIRA, H. Prevalencia da infeccion chagásica en embarazadas. 1º Congr. Argent. Parasitol, Buenos Aires. Soc. Argent. Parasitol. (CEFEN). 6:43, 1972.
- 18 - BITTENCOURT, A L. Placentite chagásica e transmis

são congênita da doença de Chagas. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo. 5(2):62-67, 1963.

- 19 - BITTENCOURT, A L; GOMES, M C. Gestações sucessivas de uma paciente chagásica com ocorrência de casos de transmissão congênita da doença. Gaz. Med. Bahia. 67(3):166-172, 1967a
- 20 - BITTENCOURT, A L. Transmissão congênita da doença de Chagas. Gaz. Med. Bahia. 67(1):39-64, 1967b.
- 21 - BITTENCOURT, A L; BARBOSA, H S. Incidência da transmissão congênita em abortos. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo. 14(4):257-259, 1972a.
- 22 - BITTENCOURT, A L; BARBOSA, H S. A importância do estudo do feto macerado para o diagnóstico da forma congênita da doença de Chagas. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo. 14(4):260-263, 1972b.
- 23 - BITTENCOURT, A L; BARBOSA, H S; ROCHA, T; SODRÉ, I; SODRÉ, A. Incidência da transmissão congênita da doença de Chagas em partos prematuros na Maternidade Tsylla Balbino (Salvador-Bahia). Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo. 14(2):131-134, 1972c.
- 24 - BITTENCOURT, A L; BARBOSA, H S; SANTOS, I; RAMOS, M E A. Incidência de transmissão congênita da doença de Chagas em partos a termo. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo. 16(4):197-199, 1974.
- 25 - BITTENCOURT, A L; SADIGURSKY, M; BARBOSA, H S. Doença de Chagas congênita. Estudo de 29 casos. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo. 17(3):146-159, 1975a.
- 26 - BITTENCOURT, A L. Aspectos anátomo-patológicos da pele na doença de Chagas congênita. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo. 17(3):135-139, 1975b.
- 27 - BITTENCOURT, A L; VIEIRA, G O; TAVARES, H C; MOTA,

- E; MAGUIRE, J. Esophageal involvement in congenital Chagas' disease. Report of a case with megaoesophagus a publice.
- 28 - BLANCK, B; BONET, A H; CICHERO, J A; ORTÍZ, S; DEL BOCA, J; VILLAGRA, L E; MOSQUERA, J; PAOLASSO, E R W. La infección chagásica fetoneonatal en relación con la infección materna. Rev. Soc.Ginecol. Obstet. Buenos Aires. 50:324, 1971
- 29 - BONET, A H. Epidemiologia de la enfermedad de Chagas en la Republica Argentina. An. Simp. Inter. Enferm. Chagas. Buenos Aires, 1972.
- 30 - BRENER, Z. Contribuição ao estudo da terapêutica experimental da Doença de Chagas. Tese Livre Do cência. Belo Horizonte, 1961.
- 31 - BRONSTEIN, R; CELORIA, G; AMERIO, N; NIEDFELD, A M. Enfermedad de Chagas congénita. Primera observación en nuestro medio. Arch. Argent. Pediatr. 63: 473-476, 1965.
- 32 - BRUMPT, E. O xenodiagnóstico. Aplicação ao diagnóstico de algumas infecções parasitárias e em particular a trypanosomose de Chagas. An. Paul. Med. Cir. 3:97-102, 1914.
- 33 - CAMARGO, M E; TAKEDA, G K F. Diagnóstico de laboratorio. In: Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas. Brener Z. & Andrade Z. (ed). Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. 175-198, 1979.
- 34 - CAPURRO, H; KONICHEZKY, S; FONSECA, O; CALDEYRO-BARCIA, R. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. J. Pediatr. 93:120, 1978.
- 35 - CARVALHEIRO, C D G; FAVERO, M; DUARTE, G G. Estudo

da transmissão de Chagas da mãe ao filho. Rev. do CARL e do HC da Fac. Med. Rib. Preto da USP. 7:11-16, 1974.

- 36 -- CASTRO, C.N. Influência da parasitemia no quadro clínico da Doença de Chagas. Tese de Mestrado. UnB, Brasília, 1979.
- 37 - CASTILHO, E.A; SILVA, G.R. Maternal Chagas'infection and prematurity. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo. 18:258-260, 1976.
- 38 - CAVANAGHI, U. Presença do Schistotrypanum cruzi (Chagas, 1909) em órgãos genitais da camundonga. Transmissão maternofetal. Cienc. & Cult. 9(3): 139, 1957.
- 39 - CHAGAS, C. Moléstia de Carlos Chagas. Segunda conferência realizada na Academia Nacional em agosto de 1911. In: Coletânea de Trabalhos Científicos. Coleção de Temas Brasileiros. Vol. 6. Editora Universidade de Brasília 1981.
- 40 - CHAPADEIRO, E; OLIVEIRA F.C; LOPES, E.R; ALONSO, M. T.; PEREIRA, F.E.L; BONATELLI, A.P.F. & HIAL, W. Doença de Chagas e gravidez. IV-Ocorrência de natimortalidade entre filhos de chagásicas crônicas. O Hosp. 71(4):63-65, 1967.
- 41 - CHICERO, J.A. In: SCHMUÑIS, G.A.; SZARFMAN, A. La enfermedad de chagas congénito. Med. (B. Aires) 37:47-53, 1977.
- 42 - CORREA, M.D. Parto prematuro. In: Obstetricia. Jorge de Rezende. 4a. Edição. Guanabara Koogan, 1982.
- 43 - DAO, L.L. Otros casos de enfermedad de Chagas en

- el estado Guárico (Venezuela). Formas agudas y crónicas. Observación sobre enfermedad de Chagas congénita. Rev. Policlin. Caracas. 17:17-32, 1949.
- 44 - DELGADO, M.A; SANTOS-BUCH, C.A. Transplacental transmission and fetal parasitosis of Trypanosoma cruzi in outbred white Swiss mice. Am. J. Trop. Med. & Hyg. 27(6):1108-1115, 1978.
- 45 - DIAS, J.C.P.; CHIARI, C.A; CHIARI, E. Informações preliminares sobre a transmissão congênita da doença de Chagas humana em uma área endêmica sob controle da transmissão vetorial (Bambuí, MG., Brasil). XIV Congr. Soc. Bras. Med. Trop, J. Pessoa, 1978.
- 46 - DISKO, R.; KRAMPITZ, H.E. Das auftreten von Trypanosoma cruzi in der Milch infizierter Mäuse. Zentralbl. Tropenmed. Parasitol. 22:56-66, 1971
- 47 - DOLE, V.P.; COTZIAS, G.C. A nomogram for the calculation of relative centrifugal force. Sci. 113: 552,553, 1951.
- 48 - EBERHARD, M; D'ALESSANDRO, A. Congenital Trypanosoma cruzi infection in a laboratory-born squirrel monkey, Saimiri sciureus. Am. J. Trop. Med, & Hyg. 31(5):931-933, 1982.
- 49 - ESPINHAL, L.F. La enfermedad de Chagas congénita. Arch. Venez. Med. Trop. y Parasitol. Med. 4(2): 234-264, 1962.
- 50 - GAVALLER, G. Enfermedad de Chagas congénita. Observación anátomo-patológica em gemelos. Bol.Matern. Concep. Palacios. 4:59-64, 1953.

- 51 - GUILLERÓN, C; GORODNER, J.O; PAEZA, E; ALONSO, J.M.
Características de la infección chagásica em
gestantes y recién nacidos de la localidad de
Castelli (Chaco-Argentina). I Congr. Bras. Infect.
- 52 - GONZALEZ, O. Chagas congénita. An. Simp. Inter.
Enferm. de Chagas. Buenos Aires. 101-108, 1972.
- 53 - HOFF, R; MOTT, K.E; MILANESE, M.L; BITTENCOURT, A.
L. & BARBOSA, H.S. Congenital Chagas'disease in
an urban population: Investigation of infected
twins. Trans. R. Soc. Trop. Med. & Hyg. 72(3):
247-250, 1978.
- 54 - HOWARD, J.E.; RIOS, C; EBENSPERGER, I.; OLIVOS, P.
Enfermedad de Chagas congénita. Bol. Chil.
Parasitol. 12(3):42-45, 1957.
- 55 - HOWARD, J.E. La enfermedad de Chagas congénita. Te
se. Santiago, Univ. de Chile, 1962.
- 56 - HOWARD, J.E; RUBIO, M. Congenital Chagas'disease.
I. Clinical and epidemiological study fo thirty
cases. Bol. Chil. Parasitol. 23:107-112, 1968.
- 57 - HOWARD, J.E. Clinical aspects of congenital Chagas'
disease. International Symposium. New Approaches
American Trypanosomiasis Research. PAHO. Sci.
Publ. 318, Belo Horizonte, 212-215, 1975.
- 58 - JORG, M.E. Trypanosomiasis cruzi congénita mortal
en lactante de 17 días de vida. 1ª Conf. Nac.
de la Enferm. de Chagas, Buenos Aires. 205-
216, 1953.
- 59 - LANFRANCHI, A. Sur le passage des trypanosomes
dans le lait. Bull. Soc. Pathol. Exot. 8:438-
411, 1915.

- 60 - LAUTREC, J C; MARTINEZ, F S; MARCHESE, C A; VOTTA, R A. Estudio de recién nacidos hijos de madres chagásicas. Obstet. Ginecol. Lat. 33: 83-87, 1975.
- 61 - LESSA, I. Perdas fetais de chagásicas: estudo controlado. Tese. Universidade Federal da Bahia. Salvador, Bahia, 1976.
- 62 - LINK, A; TOPELPERG, S; BAEZA, F; CASSORLA, E. Enfermedad de Chagas congénita en un lactante. Bol. Chil. Parasitol. 18:105-106, 1963.
- 63 - LISBOA, A C. Sobre a forma congênita da doença de Chagas. Estudio anátomo-patológico de 6 casos. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo. 2(6):319-334, 1960.
- 64 - LOPES, E R; CHAPADEIRO, E; OLIVEIRA, F C; ALONSO, M T; PEREIRA, F E L; ALMEIDA, H O; HIAL, W. Doença de Chagas e gravidez. V - Estudio de 50 placentas de gestantes chagásicas crônicas. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo. 9(6):393-396, 1967.
- 65 - LOPES, E R; CHAPADEIRO, E; CUNHA, M B R; FONSECA, M A. Doença de Chagas congênita no Triângulo Mineiro. Relato de um caso. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo. 19(3):165-169, 1977.
- 66 - LUGONES, H S; LEDESMA, O S; JOZAMI, L B; MARTELEUR, A E A; JOZAMI, A; JOZAMI, J; JOZAMI, S; COSTAS, M; AILAN, M; MARBIERI, G; BARBERO, A; SMITH, E. Enfermedad de Chagas en la embarazada y Chagas congénito. Resúmenes de trabajos. II Simp. Intern. Enferm. de Chagas. FLAP. Buenos Aires. 1979a.
- 67 - LUGONES, H S; LEDESMA, O S; PERALTA, F A; MARTELEUR,

- A.E.A; VOZZA, P; FALENDYS, Z; BARBIERE, G. Enfermedad de Chagas. In: Parasitosis. An. Nestlé. 132:124-135, Buenos Aires, 1979b.
- 58 - LUSHBAUGH, C.C; HUMASON, G; GENGOZIAN, N. Intrauterine death from congenital Chagas'disease in laboratory-bred marmosets (Saguinus fuscicollis lagonotus). Am. J. Trop. Med. & Hyg. 18(5):662-665, 1969.
- 59 - MACÊDO, V.O. Influência de exposição e reinfecção na evolução da Doença de Chagas. Tese. Salvador, Bahia, 1973.
- 70 - MARSDEN, P.D.; BARRETO, A.C; CUBA, C.C; GAMA, M.B.; & ACKERS, J. Improvements in routine xenodiagnosis with first instar Dipetalogaster maximus (Uhler 1894) (Triatiminae). Am.J. Trop. Med. & Hyg. 28(4):649-652, 1979.
- 71 - MAYER, M; ROCHA-LIMA, H. Zumverhahen von S. cruzi in warnblutern und arthaopoden. In: HOWARD, J.E. La enfermedad de Chagas congénita. Tese. Santiago. Universidad de Chile, 1962.
- 72 - MAZZA, S; MONTAÑA, A; BENITEZ, C; JANZI, E.A. Transmisión de Schizotrypanum cruzi, al niño por leche de la madre con enfermedad de Chagas. Publ. MEPRA. 28:41-46, 1936.
- 73 - MELLO, D.A; BORGES, M.M. Neonatal transmission of T.cruzi in Calomys callosus (Rodentia). Trans. R. Soc. Trop. Med. & Hyg. 75(5):754, 1981.
- 74 - MILES, M.A. Trypanosoma cruzi - milk transmission of infection and immunity from mother to young. Parasitol. 65:1-9, 1972

- 75 - MOTA, E; BITTENCOURT, A.L; MAQUIRE, J.H.; SANTANA, R; TODD, C.W & SCHERLOCK, I. Estudo da transmissão congênita da Doença de Chagas. XVIII Congr. Soc. Bras. Med. Trop. Ribeirão Preto-SP. Resumos 1-6, 1982.
- 76 - NAGLER, K. Experimentelle studien uber die passage von S.cruzi durch einheimische tiere. Centrable f. Bakter I, Abt ori. 71:202-206, 1913.
- 77 - NAHOUM, J.C. Patologia do sistema amniótico. Poli-dramnia. Oligodramnia. In: Obstet. Jorge de Rezende. 4a. Ed. Guanabara Koogan, p. 665-680, 1982.
- 78 - NAHOUM, J.C. Gemelidade. In: Obstetrícia. Jorge de Rezende. 4a. Edição. Guanabara Koogan. pgs. 699-718, 1982.
- 79 - NAHOUM, J.C & BARCELLOS, J.M. Placenta. Cordão Umbilical. Sistema Amniótico. In: Obstetrícia. Jorge de Rezende. 4a. Edição Guanabara Koogan. Pgs. 25-35, 1982.
- 80 - NATTAN-LARRIER, M.L. Non-transmission des trypanosomiasés de la mère au foetus. Bull. Soc. Pathol. Exot. 5:550-556, 1912.
- 81 - NATTAN-LARRIER, M.L. Sur le passage des trypanosomes dans le lait. R. Pathol.. Comp. 13:282-285, 1913.
- 82 - NATTAN-LARRIER, M.L. Hérité des infections expérimentales à Schizotrypanum cruzi. Bull. Soc. Pathol. Exot. 14:232-238, 1921.
- 83 - NATTAN-LARRIER, M.L. L'hérité de la maladie de Chagas. Bull. Acad. Med. 99:97-99, 1928.
- 84 - NEME, B. & MATIAS, L. Toxemias tardia da Prenhez

Preeclampsia. Eclampsia. In: Obstetrícia. Jorge de Rezende. 4ed. Guanabara Koogan. p. 550-562, 1982.

- 85 - OLIVEIRA, F.C. A doença de Chagas no ciclo grávido puerperal. Tese. Faculdade de Medicina Universidade do Brasil. Uberaba, 1958.
- 86 - OLIVEIRA, F.C.; CHAPADEIRO, E; ALONSO, M.T; LOPES, E. R. & PEREIRA, F.E.L. Doença de Chagas e gravidez. I - Incidência de tripanosomíase e abortamento espontâneo em gestantes chagásicas crônicas. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo. 8(4):184-185, 1966.
- 87 - OLIVEIRA, F.C; LOPES, E.R; ALONSO, M.T; SALUM, R; BILHARINHO, M.R. & CHAPADEIRO, E. Doença de Chagas e gravidez. Considerações sobre a conduta obstétrica. A F. Med. 56(4):165-177, 1968.
- 88 - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE LA SALUD. Modalidades de la lactancia natural en la actualidad. Informe sobre el estudio en colaboración de la OMS acerca de la lactancia natural. Gráficas Reunidas. Spain, 1981.
- 89 - PASSOS, E.M.C. Moléstias de Chagas na clínica obstétrica. Tese. Faculdade Nacional de Medicina. Universidade do Brasil., Rio de Janeiro, 1960.
- 90 - PEDREIRA DE FREITAS, J.L.; LIMA, F.X.P. Sobre a transmissão intrauterina da infecção pelo Trypanosoma cruzi. Rev. Hosp. Clin. S. Paulo. 5(1): 1-8, 1950.
- 91 - PEDREIRA DE FREITAS, J.L. Moléstias de Chagas como problema de saúde pública no Brasil. Rev. Assoc. Med. Bras. 11(11):513-521, 1965.

- 92 - PEHRSON, P; WAHLGREN, M; BENGTSSON, E. Intracranial calcifications probably due to congenital Chagas' disease. Am.J.Trop. Med. & Hyg. 31(3):449-451, 1982.
- 93 - PIFANO, C.F. Alguns aspectos de la enfermedad de Chagas em Venezuela. An. Congr.Inter. Chagas , Rio de Janeiro. 4:1185-1216, 1963.
- 94 - PIZZI, T. Imunoloia de la enfermedad de Chagas. Tese. Universidad de Chile, Santiago, 1957.
- 95 - POTTER, E.L. Pathology of the fetus and the infant. Third Edition. Year Book Med. Publ., 1975.
- 96 - RASSI, A; BORGES, C; KOEBERLE, F; PAULA, O.H. Sobre a transmissão congênita da doença de Chagas. Rev. Goiana Med. 4(4):319-332, 1958.
- 97 - REMINGTON, J.S & KLEIN, J.O. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. W.B. Saunders Company, 1976.
- 98 - REZENDE, C.L; CANELAS, A; BRENER, Z. & PELEGRINO, J. Sobre a transmissão transplacentária da infecção chagásica humana. J. Pediatr. 19(1):21-26, 1954.
- 99 - REZENDE, J; BARCELLOS, J.M; SANTOS, A.S. Placentite chagásica. Um caso provável de transmissão placentária de esquizotripanose humana. Rev. Ginecol. Obstet. 105(6):9-20, 1959.
- 100 - REZENDE, J. Amniocentese. In: Rezende, J. Obstetrícia. 4a. ed. Guanabara Koogan. p. 215-222, 1982.
- 101 - REZENDE, J.; MONTENEGRO, C.A.B. & BARCELLOS, J.M. Abortamento. In: Obstetrícia. Jorge de Rezende. 4a. ed. Guanabara Koogan. p. 563-584, 1982.

- 102 - REZENDE, J.; NAHOUM, J.C. & MONTENEGRO, C.A.B.
Trocas materno-ovulares. In: Obstetrícia. Jorge de Rezende. 4a. Ed. Guanabara Koogan. p. 75-86, 1982.
- 103 - ROMAÑA, C; VASVARI, J. & ROTHE, A. Probable caso congénito de enfermedad de Chagas. An. Inst. Med. Reg. Tucumán. 3(3):241-244, 1953.
- 104 - ROMAÑA, C. Falta de transmisión hereditaria de Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi en Didelphis Paraguayense y comentario sobre herencia del parásito en otros mamíferos. An. Inst. Med.Reg. Tucumán. 4(2):149-154, 1955.
- 105 - RIBEIRO FILHO, R; MOTA, E; FERNANDEZ, L; ALMEIDA, P.R; SHERLOCK, I & BITTENCOURT, A.L. Doença de Chagas Congênita na Bahia. Resumos dos Trabalhos. XXIII Congr. Soc. Bras. Ped.70. Salvador, 1983.
- 106 - RUBIO, M; GALECIO, R. & HOWARD, J. Dos casos de enfermedad de Chagas congénita. Bol. Chil. Parasitol.16:15-18, 1961.
- 107 - RUBIO, M; EBENSBERGER, I; HOWARD, J; KNIERIN, F. & NAQUIRA, F. Búsqueda de enfermedad de Chagas en 100 madres de prematuros, con hallazgo de un caso de enfermedad de Chagas congénita. Bol. Chil. Parasitol. 17:13-16, 1962.
- 108 - RUBIO, M & HOWARD, J. Congenital Chagas'disease. II - Pathological findings in nine cases. Bol. Chil Parasitol. 23:113-121, 1968.
- 109 - SALEME, A; YANICELLI, G.L.; IÑIGO, L.A; VALPERGA, S.M; ALONSO, E; ERIMBAUE, A.P; MORENO, A; ZERDAN,

- A.C; HATEM, J. & TORO, A.G. Enfermedad de Chagas - Mazza congênita em Tucumán. Arch. Argent. Pediatr. 69(4):162-169, 1971.
- 110 - SCHILLING, E; GALLEGOS, R; GALLO, A; LOLIC, M; ATIAS, A; NAQUIRA, N. & VALENZUELA, R. Tres casos de enfermedad de Chagas congênita. Rev. Chil. Pediatr. 32:671-676, 1961.
- 111 - SCHMUÑIS, G.A. & SZARFMAN, A. La enfermedad de Chagas congênito. Med. (B. Aires) 37:47-53, 1977.
- 112 - SHERLOCK, I. A. & MUNIZ, T.M. Transmissão do Trypanosoma cruzi em três gerações de Cavia porcellus sem a participação de triatomíneos. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 10(1):27-29, 1976.
- 113 - SIQUEIRA, L.A. Investigação imunopatológica em crias nascidas de camundongos infectados com Trypanosoma cruzi. Tese. Faculdade de Medicina. Universidade Federal da Bahia. Salvador, 1975.
- 114 - SOUZA CAMPOS, E. DE. Transmissão intrauterina do Trypanosoma cruzi na infecção experimental do cão. An. Fac. Med. S. Paulo. 3:35-39, 1928.
- 115 - SOUZA CAMPOS, E. DE. Trypanosomiase americana congênita experimental. Bol. Biol. S. Paulo. 15: 28-33, 1929a.
- 116 - SOUZA CAMPOS, E. DE. Moléstia de Chagas congênita experimental (2a. comunicação). Bol. Soc. Med. Cir. S. Paulo. 13:290-291, 1929c.
- 117 - SOUZA, L.M.; TRINDADE, C.E.P; PERACOLI, T; ZULIANI, A. & SOGAYAR, R. Comportamento de reação de Machado-Guereiro, hemocultura para Trypanosoma cruzi e imunoglobulina desde o nascimento até

- os 6 meses de idade. An. Congr. Nac. Pediatr. Brasília. p. 24-25, 1979.
- 118 - STAGNO, S. & HURTADO, R. Enfermedad de Chagas congénita. Estudio inmunológico y diagnóstico mediante inmunofluorescencia con anti IgM. Bol. Chil. Parasitol. 26:20-27, 1971.
- 119 - STORNI, P. & BOLSI, F.L. Embarazo y parasitismo por Trypanosoma cruzi. Med. Buenos Aires. 39:193-197, 1979.
- 120 - STROUT, R.G. A method for concentrating hemoflagellates. J. Parasitol. 48(1):100, 1962.
- 121 - SZARFMAN, A; COSSIO, P.M; ARANA, R.M; URMAN, J; KREUTZER, E; LAGUENS, R.P.; SEGAL, A. & COARASA, L. Immunologic and immunopathologic studies in congenital Chagas' disease. Clin. Immunol. Immunopathol. 4:489-499, 1975.
- 122 - TAFURI, W.L; LOPES, E.R. & NUNAN, B. Doença de Chagas congênita. Estudo clínico-patológico de um caso com sobrevivida de seis meses. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo. 15(5):322-330, 1973.
- 123 - TERUEL, J.R. & NOGUEIRA, J.L. Perdas fetais em área de alta prevalência de molestia de Chagas crônica. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo. 12(4):239-244, 1970.
- 124 - TRINDADE, C.P; MOTTA, N.G; SOUZA, L.M.S; RUDGE, M. C.V. & CURI, P.R. Determinação de Machado-Guereiro, hemocultura e imunoglobulina em mães e recém-nascidos. An. Congr. Nac. Pediatr. Brasília. p. 24, 1979.
- 125 - URIOSTE ANTELO, J.G; VALDIVIA, J; ZUNA, H; AZOQUE,

- E; ROMERO, A; BERMUDEZ, H. & CABRERA, H. Primeiros casos de Chagas Congênita em Santa Cruz de La Sierra (Bolívia). An. II Simp. Inter. Enferm. de Chagas. FLAP. Buenos Aires. p. 343, 1979.
- 126 - VIEIRA, G.O; MAGUIRE, J; BITTENCOURT, A.L. & FONTES, J.A.S. Doença de Chagas congênita. Apresentação de um caso com paralisia cerebral. A publicar.
- 127 - VILLELA, E. A transmissão intrauterina da molestia de Chagas. Encefalite congênita pelo Trypanosoma cruzi. Nota Prêvia. A F. Méd. 4:41-43, 1923.
- 128 - WERNER, H. & KUNERT, H. Ueber die ursache von congenitalen protozoen infectiounen. Ztschr. Tropenmed Parasitol. 9:17-21, 1958