

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Instituto de Biologia
Departamento de Microbiologia e Parasitologia
Programa de Pós-Graduação em Microbiologia e Parasitologia



Tese

Agentes infecciosos em gestantes e pacientes neoplásicos de um hospital público da região sul do Brasil

Wesley Douglas da Silva Terto

Pelotas, 2020

Wesley Douglas da Silva Terto

Agentes infecciosos em gestantes e pacientes neoplásicos de um hospital público da região sul do Brasil

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Microbiologia e Parasitologia do Instituto de Biologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências Biológicas com concentração de conhecimentos em Parasitologia.

Orientadora: Prof^a. Dra. Maria Elisabeth Aires Berne

Co-orientador: Prof. Dr. Marcos Marreiro Villela

Pelotas, 2020

T332a Terto, Wesley Douglas da Silva

Agentes infecciosos em gestantes e pacientes neoplásicos de um hospital público da região sul do Brasil / Wesley Douglas da Silva Terto ; Maria Elisabeth Aires Berne, orientadora; Marcos Marreiro Villela, coorientador.

— Pelotas, 2020.

71 f.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em Parasitologia, Instituto de Biologia, Universidade Federal de Pelotas, 2020.

1. Gestante. 2. Câncer. 3. Agentes infecciosos. I. Berne, Maria Elisabeth Aires, orient. II. Villela, Marcos Marreiro, coorient. III. Título.

Wesley Douglas da Silva Terto

Agentes infecciosos em gestantes e pacientes neoplásicos de um hospital público da região Sul do Brasil

Tese aprovada, como requisito parcial, para obtenção do grau de Doutor em Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Microbiologia e Parasitologia, da Universidade Federal de Pelotas.

Data da defesa: 25/09/2020 às 14:00h.

Banca examinadora:

Profa. Dra. Maria Elisabeth Aires Berne (Orientadora)

Doutora em Parasitologia pela Universidade Federal de Minas Gerais

Prof. Dr. Marcos Marreiro Villela (Co-orientador)

Doutor em Ciências da Saúde pelo Instituto Oswaldo Cruz

Prof. Dr. Carlos James Scaini

Doutor em Biotecnologia pela Universidade Federal de Pelotas

Dra. Micaele Quintana de Moura

Doutora em Ciências Biológicas (Parasitologia) pela Universidade Federal de Pelotas

Dra. Natalia Berne Pinheiro

Doutora em Ciências Biológicas (Parasitologia) pela Universidade Federal de Pelotas

Profa. Dra. Marilene Maria de Lima

Doutora em Ciências Veterinárias (Medicina Preventiva) pela Universidade Federal Rural de Pernambuco

**Dedico este trabalho aos meus pais, irmãos,
familiares, ao meu amor e aos meus amigos.**

AGRADECIMENTOS

A Deus que por fé me conduz em todos os meus caminhos.

Agradeço a minha mãe (Míriam Terto), que é uma grande amiga e ao meu pai (Heronides Terto) que sempre me deu todo o apoio necessário. Também não posso deixar de agradecer aos meus irmãos (Williana e William) por toda parceria.

A minha família, de modo geral, que sempre me incentivou.

Agradeço a Allyne por todo incentivo, amor e compreensão nesse período.

Imensa gratidão a minha orientadora, Prof^ª. Dr^ª. Maria Elisabeth Aires Berne, que esteve totalmente disponível para me ajudar, ouvir os meus anseios... A Beth se tornou uma mãe para mim e, com certeza, para todos os integrantes do Laboratório XII.

Ao meu professor e amigo Dr. Marcos Marreiro Villela, pela disponibilidade e incentivos diante de todos os entraves enfrentados no período dos estudos, gratidão.

Aos meus amigos, que entenderam a minha ausência nos momentos dedicados ao estudo.

Aos meus colegas e parceiros do laboratório XII: Micaele, Natália, Gabriela, Carol, Adriane, Tairan, Leonardo e demais colegas que conheci na cidade de Pelotas. Foram diversos momentos compartilhados que ficarão guardados no meu coração.

A Universidade Federal de Pelotas, Instituto de Biologia, pela oportunidade de ingressar no Programa de Pós-graduação em Microbiologia e Parasitologia (PPGMPAR).

Ao Laboratório de Análises Clínicas e Patológicas, do Hospital Escola – Universidade Federal de Pelotas (HE-UFPel-EBSERH).

Aos professores do departamento de Biologia e do PPGMPAR que contribuíram de alguma forma para a minha formação.

Muito Obrigado!

**Bem-aventurado o homem que acha
sabedoria, e o homem que adquire
conhecimento. (Provérbios 3:13 – Bíblia
Sagrada**

Resumo

TERTO, Wesley Douglas da Silva. **Agentes infecciosos em gestantes e pacientes neoplásicos de um hospital público da região Sul do Brasil**. 2020. 71f. Tese (Doutorado em Parasitologia) - Programa de Pós-Graduação em Microbiologia e Parasitologia. Instituto de Biologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2020.

Os agentes infecciosos apresentam grande importância em saúde pública. As infecções causadas por tais agentes podem ter um curso de infecção sintomática ou assintomática, dependendo de fatores como a imunidade do hospedeiro. Neste contexto, existem grupos de indivíduos que podem apresentar uma maior susceptibilidade às infecções, dentre os quais pacientes com câncer e gestantes. Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi verificar as taxas de registro de exames solicitados para agentes infecciosos em gestantes e pacientes neoplásicos atendidos em um hospital público do extremo sul do Brasil. Tratou-se de estudos retrospectivos e transversais que foram realizados nos anos de 2017 e 2018 utilizando dados relacionados aos aspectos sócio econômicos e exames sorológicos obtidos através dos sistemas *ADS-hospitalar* (Análise e Desenvolvimento de Software – hospitalar) e *AGHU* (Aplicativos de Gestão para Hospitais Universitários). Para o estudo conduzido com foco em gestantes (n=653) foram pesquisados resultados de exames para: *Toxoplasma gondii* (IgG e IgM), citomegalovírus (IgG e IgM), vírus da imunodeficiência humana (HIV), *Treponema pallidum* (Sífilis - VDRL), vírus da hepatite C (HCV) e vírus da hepatite B (HBV). Também foram averiguados resultados de sífilis nos neonatos das gestantes positivas. Para toxoplasmose, HCV e HBSAg mais de 90% destas foram avaliadas. Já para sífilis e HIV estes foram de 28,01% e 23,12%, respectivamente. Para citomegalovírus este foi expressivamente inferior (2,14%). Os principais resultados da soropositividade das gestantes foram: toxoplasmose (IgG 51,6%, IgM 0,5%), CMV (IgG 92,9%, IgM 7,7%), HCV (0,5%). Sobre o estudo com foco nos pacientes oncológicos (n=81), os tipos de cânceres mais frequentes foram: intestino (14,8%), mama (8,6%) e próstata (7,4%). Quanto aos resultados dos exames laboratoriais, os mais solicitados foram anti-HCV (n=27, 33,33%), HBSAg (n=26, 32,09%), Toxoplasmose (IgG e IgM) (n=18, 22,22%) e Epstein-Baar (IgG e IgM) (n=16, 19,75%). Dos pacientes positivos nos exames, 53,1% eram portadores de linfomas e leucemias. Conclui-se que os principais exames recomendados foram realizados na população estudada, entretanto, é necessário aumentar as taxas de solicitações, visto que o período gestacional requer cuidados específicos para a saúde da mulher, do feto, e posteriormente do neonato. É importante a adoção de critérios que possibilitem o acompanhamento de todas as fases da gestação, incluindo o parto, pela mesma equipe de saúde que realizou o pré-natal, e se possível, que sejam inclusos em apenas uma ferramenta tecnológica de fácil acesso ao histórico de saúde da gestante. É de suma importância a realização do diagnóstico sorológico e acompanhamento clínico de todos os pacientes com câncer, pois existem diversos agentes biológicos que são oncogênicos e outros que podem ser reativados. Apesar das limitações do estudo, devido à ausência de resultados em vários prontuários, o mesmo possibilita ampliar a visão referente à presença dos agentes infecciosos, bem como o desenvolvimento de novos estudos visando a atenção à saúde das gestantes e dos pacientes oncológicos.

Palavras-chave: Gestante. Câncer. Agentes infecciosos

Abstract

TERTO, Wesley Douglas da Silva. **Infectious agents for pregnant women and neoplastic patients at a public hospital in southern Brazil**. 2020. 71f. Thesis (PhD in Parasitology) - Programa de Pós-Graduação em Microbiologia e Parasitologia. Instituto de Biologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2020.

Infectious agents are of great importance in public health. Infections caused by such agents can have a course of symptomatic or asymptomatic infection, depending on factors such as host immunity. In this context, there are groups of individuals who may be more susceptible to infections, including cancer patients and pregnant women. In view of the above, the objective of this study was to verify the registration rates of tests requested for infectious agents in pregnant women and neoplastic patients seen at a public hospital in the extreme south of Brazil. These were retrospective and cross-sectional studies that were carried out in the years 2017 and 2018 using data related to socio-economic aspects and serological tests obtained through the ADS-hospital (Software Analysis and Development - hospital) and AGHU (Management Applications for University Hospitals). For the study conducted with a focus on pregnant women (n = 653) test results were searched for: *Toxoplasma gondii* (IgG and IgM), cytomegalovirus (IgG and IgM), human immunodeficiency virus (HIV), *Treponema pallidum* (Syphilis - VDRL), hepatitis C virus (HCV) and hepatitis B virus (HBV). Syphilis results in neonates of positive pregnant women were also investigated. For toxoplasmosis, HCV and HBSAg more than 90% of these were evaluated. For syphilis and HIV, these were 28.01% and 23.12%, respectively. For cytomegalovirus this was significantly lower (2.14%). The main results of seropositivity of pregnant women were: toxoplasmosis (IgG 51.6%, IgM 0.5%), CMV (IgG 92.9%, IgM 7.7%), HCV (0.5%). Regarding the study focusing on cancer patients (n = 81), the most frequent types of cancers were: intestine (14.8%), breast (8.6%) and prostate (7.4%). As for the results of laboratory tests, the most requested were anti-HCV (n = 27, 33.33%), HBSAg (n = 26, 32.09%), Toxoplasmosis (IgG and IgM) (n = 18, 22, 22%) and Epstein-Baar (IgG and IgM) (n = 16, 19.75%). Of the positive patients on the exams, 53.1% had lymphomas and leukemias. It is concluded that the main recommended exams were performed in the studied population, however, it is necessary to increase the rates of requests, since the gestational period requires specific care for the health of the woman, the fetus, and later the neonate. It is important to adopt criteria that allow the monitoring of all stages of pregnancy, including childbirth, by the same health team that performed the prenatal care, and if possible, that they are included in only one technological tool with easy access to the history health of the pregnant woman. It is extremely important to perform the serological diagnosis and clinical follow-up of all cancer patients, as there are several biological agents that are oncogenic and others that can be reactivated. Despite the limitations of the study, due to the lack of results in several medical records, it makes it possible to broaden the view regarding the presence of infectious agents, as well as the development of new studies aimed at the health care of pregnant women and cancer patients.

Keywords: Pregnancy. Cancer. Infectious agentes

Sumário

1 Introdução	10
2 Objetivos	12
2.1 Objetivo Geral	12
2.2 Objetivos Específicos	12
3 Revisão de Literatura	13
3.1 Imunodepressão gestacional	13
3.3 Doenças Infecciosas na Transmissão Vertical	19
3.3.1 Citomegalovírus	20
3.3.2 Vírus herpes simples	21
3.3.3 Hepatites	22
3.3.4 HIV	25
3.3.5 Sífilis	27
3.3.6 Toxoplasmose	29
3.4 Ocorrência de agentes infecciosos e parasitários em pacientes com câncer	32
4 Manuscritos	35
4.1 Artigo 1	35
4.2 Manuscrito 1	46
5 Conclusões Finais	55
Referências	57
Anexos	66

1 INTRODUÇÃO

As enfermidades infecciosas apresentam vasta prevalência na contemporaneidade, mesmo com os avanços existentes nos últimos anos, no que se refere a saneamento básico e distribuição de água potável (PEREIRA, ALVES-SOUZA, VALE, 2015, WALDMAN e SATO, 2016; SOUZA, 2017).

Eventos fisiológicos e patológicos podem causar alterações na resposta imune (SOUZA *et al.*, 2010), contribuindo para o aparecimento e reincidências de algumas patologias, como os distúrbios imunitários e cânceres (BRAZ *et al.*, 2015). Infecções que geralmente são autolimitantes em pacientes saudáveis podem desencadear em doença em pacientes imunossuprimidos através da infecção ou reativação dos agentes biológicos oportunistas (RADIN *et al.*, 2015; ALEIXO, 2015). Portanto, é importante que, pacientes susceptíveis sejam diagnosticados para agentes infecciosos e parasitários, com o intuito de melhoria no prognóstico e adoção de tratamentos adequados (BRASIL, 2010). São muitos os fatores que levam um paciente a ser imunologicamente mais vulnerável às infecções, como doenças pré-existentes, a utilização de medicamentos imunossupressores ou mesmo fases da vida em que ficam naturalmente menos competentes em suas defesas. Dentre estes, serão destacadas duas condições que são mais frequentes em nossa sociedade, os pacientes oncológicos e as gestantes. Nas neoplasias a relevância dos cuidados se dá tanto pela própria doença, como por causa dos tratamentos que são agressivos ao organismo. No período gestacional ocorrem mudanças fisiológicas devido a alterações hormonais, que tornam a mulher mais suscetível a diversos agentes infecciosos, sendo assim, o diagnóstico/tratamento é essencial para a manutenção da saúde materno-fetal reduzindo o risco de morte secundária (LOURENÇO *et al.*, 2011).

Em pacientes oncológicos o diagnóstico para agentes infecciosos tem grande importância, não somente relacionada a possíveis complicações que esses possam apresentar no curso do tratamento, mas também porque diversos destes agentes são oncogênicos e podem estar presentes no organismo de pacientes (MACEDO e ROCHA, 2003).

A realização de exames que investigam a positividade para agentes infectoparasitários solicitados nas instituições de saúde é importante também no que se refere à obtenção das prevalências gerais para estes agentes pesquisados. A obtenção de tais resultados auxiliam as tomadas de decisão para os tratamentos, permitindo discussão de medidas de prevenção que eventualmente, possam ser adotadas, na prevenção e promoção da saúde (ESCOSTEGUY; PEREIRA; MEDRONHO, 2017).

Na Região Sul do Brasil poucos trabalhos foram feitos com o intuito de determinar a prevalência para agentes infecciosos em pacientes (VILLELA *et al.*, 2003; ALMEIDA; BERNE; VILLELA, 2012). Desta forma, torna-se de grande relevância a realização deste estudo. Sendo assim, este trabalho objetivou verificar as taxas de registro de exames solicitados e sua soropositividade para agentes infecciosos em gestantes e pacientes neoplásicos atendidos no extremo sul do Brasil.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Investigar as taxas de registros de exames sorológicos e de soropositividade para agentes infecciosos em gestantes e pacientes oncológicos atendidos no extremo sul do Brasil.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever o perfil dos pacientes atendidos e os possíveis fatores associados à soroprevalência de agentes infecciosos, através do prontuário eletrônico;
- Investigar a soropositividade para agentes infecciosos em gestantes e pacientes oncológicos atendidos no extremo sul do Brasil.
- Obter dados sobre os tipos de neoplasias mais prevalentes na população estudada, associando os resultados dos exames sorológicos com os tipos de cânceres.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Imunodepressão gestacional

Robinson e Klein (2012) enfatizam que as gestantes não são imunossuprimidas, contudo, suas respostas imunes são direcionadas para um fenótipo anti-inflamatório que influencia não apenas o resultado da gravidez, mas também a patogênese da doença. Configura-se, assim, um estado imunodeprimido. Ainda que imunodepressão e imunossupressão sejam termos de origens semelhantes, seus significados não são idênticos. Rey (2003) apresenta a imunodepressão como um tema mais abrangente, enquanto imunossupressão se refere a uma situação mais específica. Isto é, a imunodepressão indica uma atenuação das reações imunitárias do organismo, possivelmente em decorrência de uma patologia ou de uma técnica de imunossupressão. Doutro modo, imunossupressão indica um bloqueio involuntário do sistema imune, sendo uma modificação natural do organismo ao interagir com certos antígenos (REY, 2003). Tendo em vista essa diferença discreta, mas importante, até mesmo a literatura científica, em certas ocasiões, confunde esses termos, como pode ser visto em diversos artigos científicos (BOELKE, 1999; SILVA *et al.*, 2001; CARVALHO e PETROIANU, 2003; GARCIA *et al.*, 2004).

Em analogia ao transplante, a gestação apresenta um paradoxo do sistema imune. O período gestacional causa diversas alterações fisiológicas no organismo, que envolvem a interação com o feto e a própria resposta celular, de maneira que as desordens do sistema imune e o desenvolvimento de doenças autoimunes são prevalentes nesse período (DAHER e MATTAR, 2009).

Daher e Mattar (2009) destacam que o sucesso gestacional é mediado pela interação e resposta imunológica através de diversos mecanismos não

completamente conhecidos, embora dependa da interação de diversos genes e fatores imunológicos de origem materno-fetal.

Portanto, o sucesso fetal perpassa uma intrincada rede de mediadores e tipos celulares, de maneira que a imunodepressão temporária ocorre para tornar viável a sobrevivência fetal. Todo esse conjunto de interações é importante para evitar abortos, más formações ou respostas inadequadas aos antígenos apresentados pelo feto (DAHER e MATTAR, 2009).

A tolerância materna, nesse sentido, pode ser usada como sinônimo de imunomodulação, já que é necessária para a manutenção gestacional sem riscos. Parte dessa tolerância acontece em função da expansão de células Treg independente da estimulação alo-antigênica, ainda que sofra influência dos hormônios sexuais produzidos durante a gestação, quais sejam, estrogênio e progesterona (BEAGLEY e GOCKEL, 2003).

Ainda, conforme Beagley e Gockel (2003), esse aumento das células Treg explicaria, em certo sentido, a tolerância materna apenas aos antígenos paternos e somente durante a gravidez, caracterizando um período de imunodepressão. De outro lado, Viglietta *et al.* (2004) argumentam que, apesar do aumento das células Treg, do aumento de citocinas anti-inflamatórias e diminuição das citocinas pró-inflamatórias, não necessariamente isso implica em um estado imunocomprometido. Isso porque as células Treg seriam responsáveis apenas a estímulos próprios, autoimunes, sem tornar-se irresponsável a antígenos exógenos.

O fato dessa inversão imunológica ocorrer durante a gestação é notável principalmente pelo fato de a incidência da maioria das doenças autoimunes serem mais presentes em mulheres que em homens. Não obstante, durante a gravidez, muitas doenças autoimunes entram em remissão, apenas para inflamar novamente no período inicial pós-parto. Destarte, a gravidez bem-sucedida requer que o sistema imunológico feminino tolere a presença de enxerto semialogênico por nove meses, como apresenta Beagley e Gockel (2003).

Em relação aos hormônios femininos e às mudanças imunológicas, chama-se atenção para o fato de que durante os três trimestres da gravidez, há uma mudança no equilíbrio de respostas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. No terceiro trimestre, as respostas anti-inflamatórias, incluindo a atividade dos macrófagos M2, células Th2 e células T reguladoras, são elevadas e as respostas inflamatórias, incluindo a

atividade das células NK, dos macrófagos M1 e das células Th1, são reduzidas (ROBINSON e KLEIN, 2012). Alterações nas concentrações de esteroides sexuais, incluindo estradiol, estriol e progesterona, levam a alterações imunológicas durante a gravidez.

Ressalta-se, portanto, que como a mãe permite a implantação prolongada do feto, seu sistema imunológico encontra células fetais que expressam moléculas de histocompatibilidade não reconhecidas pelo sistema imune, ou seja, o aloantígeno. Portanto, os organismos placentários enfrentam um desafio ambíguo, na medida em que têm, ao mesmo tempo, um número elevado de aloantígenos sendo apresentados e um potencial para o reconhecimento de aloantígenos (SILIGER, RITZ, FERRONE, 2006).

Confrontados com esse desafio completamente novo ao sistema imunológico, os fetos de animais placentários desenvolveram duas estratégias para reduzir o risco de gerar respostas aloantígenas. Eles tentam evitar a detecção pelo sistema imunológico materno, conseguindo inibir ou eliminar células maternas que detectam aloantígenos fetais, principalmente através de células Treg, como apresentam Aluvihare, Kallikourdis, Betz (2004).

Em contraste, a expressão das moléculas clássicas do MHC classe I HLA-A e HLA-B é suprimida no trofoblasto. Essas duas moléculas são indiscutivelmente as principais protagonistas na apresentação de antígenos às células T citotóxicas. A estratégia de escapar da detecção pelo sistema imune adaptativo constitui uma estratégia de evasão imune bem reconhecida, alvo de estudos antigos como o de Tafuri *et al.* (1995).

A infecção por muitos vírus também leva à regulação negativa de HLA - A e HLA - B, ao mesmo tempo em que estimula a expressão de HLAs não-clássicos para impedir a detecção por células NK (SILIGER, RITZ, FERRONE, 2006). Apesar dos esforços do feto para se esconder do sistema imunológico materno, o feto é detectado (TAFURI *et al.*, 1995; ALUVIHARE, KALLIKOURDIS, BETZ, 2004). Além disso, está claro que o sistema imunológico materno mantém uma capacidade potente de atacar aloantígenos, incluindo aqueles expressos pelo feto.

Deste modo, discute-se que a expansão e a função melhorada das Tregs maternas não conduzem necessariamente a um estado imunodeprimido. Como

discutido acima, antígenos específicos ativam Tregs para suprimir respostas autoimunes e alogênicas (SAKAGUCHI, 2004).

Portanto, independentemente de os Tregs expandidos serem específicos de auto ou aloantígeno, não se espera que suprimam respostas a antígenos exógenos. De fato, experimentos medindo a capacidade supressora *in vivo* de células T policlonais transduzidas com Foxp3 confirmam que essas células não suprimem a autoimunidade específica de órgão sob condições fisiológicas (JAECKEL, VON BOEHMER, MANN, 2005). Portanto, apesar do potencial hipotético para a supressão relacionada, as populações policlonais não podem inibir indiscriminadamente respostas imunológicas específicas.

Em consequência, as alterações hormonais e exposição a antígenos fetais durante a gravidez distorcem o sistema imunológico materno em direção a respostas anti-inflamatórias mais altas e longe de respostas pró-inflamatórias, especialmente durante o terceiro trimestre. Estas alterações imunológicas são necessárias para uma gravidez bem sucedida, mas também afetam o resultado de alguma doença autoimune ou imunodependente que preexista (ROBINSON e KLEIN, 2012).

A importância desses eventos, além da segurança fetal, também está na maior susceptibilidade à certas doenças durante a gestação, mesmo que a tolerância seja, de certa forma, seletiva aos aloantígenos paternos apresentados pelo feto. Uma das patologias importantes nessa fase é a toxoplasmose, como será tratado adiante.

Se as gestantes forem infectadas precocemente pelo *Toxoplasma gondii* durante a gravidez, antes da distorção anti-inflamatória da resposta imune, a transmissão de parasitos para a prole é baixa. A infecção no início da gravidez, no entanto, pode resultar em produção excessiva de IFN- γ , apoptose de células da placenta e reabsorção fetal. Se as gestantes são infectadas durante os estágios posteriores da gravidez, quando as respostas inflamatórias são baixas, a transmissão congênita é provável que ocorra (ROBINSON e KLEIN, 2012).

Observando todos os exemplos apresentados, a imunodepressão na gestação acontece através de diversas vias, envolvendo os hormônios sexuais femininos, a evasão imune fetal através da eliminação de linfócitos maternos, à ação do plasma seminal e à implantação. Além disso, foi apresentada a importância das células Treg nesse funcionamento, essencial para a tolerância materna aos

aloantígenos paternos expressos pelo feto. Todos esses mecanismos evitam uma agressão imune em relação ao feto, suprimindo uma reação potencialmente nociva.

3.2 Exames sorológicos na gestação

As recomendações do Ministério da Saúde são semelhantes às orientações mundiais. O objetivo dos testes sorológicos, além de prover segurança ao feto, é permitir o rastreamento de doenças comuns e o tratamento precoce, necessário à saúde pública. Frischknecht *et al.* (2011) avaliaram se as orientações para os testes sorológicos na gravidez são seguidas e os resultados estão disponíveis no momento do parto em diversos países. As sorologias avaliadas incluem testes para rubéola, toxoplasmose, hepatite B, sífilis, HIV, varicela, infecção por citomegalovírus (CMV) e parvovírus B19.

No Brasil, os exames de rotina a serem realizados na gestação são definidos pelo Ministério da Saúde, principalmente para guiar o acompanhamento das gestantes na atenção primária. O cronograma dos exames sorológicos inclui momentos como o planejamento da gravidez, o diagnóstico da gestação, o início do pré-natal, entre a 14^a e 27^a semana, 28^a e 30^a semana, 31^a a 41^a semana e puerpério. A sequência lógica é feita para englobar as principais patologias e vulnerabilidades de cada período (BRASIL, 2012).

Para o planejamento da gravidez, baseado na história clínica e os exames padrões, recomenda-se sempre a solicitação de um hemograma e glicemia de jejum, que deve ser reiterada em pacientes com síndrome metabólica e prevenção dos fatores de risco. Os demais exames incluem tipagem sanguínea (ABO/RH), pesquisa de anticorpos, Coombs indireto para gestantes Rh negativas e parceiro Rh positivo ou desconhecido, sorologia para toxoplasmose (IgM e IgG), HIV, HBsAg, Anti HCV e sorologia para sífilis - VDRL ou RPR (BRASIL, 2012).

Em todas essas situações, deve ser realizado acompanhamento pré e pós-teste para aconselhar corretamente a mulher que planeja uma gestação, expondo riscos e possíveis tratamentos, no caso de positividade. Para mulheres de grupos de risco, o acompanhamento deve ser mais próximo, como em usuárias de drogas, com histórico de parceiros múltiplos, infecções sexualmente transmissíveis (IST) e antecedentes transfusionais. No caso de positividade em relação a qualquer

sorologia, devem-se solicitar exames de função hepática e notificar a vigilância epidemiológica.

Uma vez realizado o aconselhamento pré-gestacional, o diagnóstico sorológico da gravidez deve ser feito com o Beta HCG, que é o exame de escolha, desde que o resultado não ultrapasse uma semana e com o teste imunológico de gravidez (TIG), em mulheres com amenorreia até 16 semanas quando não for possível realizar o Beta HCG. Após 16 semanas, o diagnóstico torna-se majoritariamente clínico (BRASIL, 2012).

Em seguida, no início da gestação, pressupõe-se a solicitação de hemograma, glicemia de jejum (repetido posteriormente na gestação se não houver fatores de risco e primeira glicemia menor que 85 mg/dL, teste de tolerância à glicose se incerteza diagnóstica, pesquisa de anticorpos (solicitado também no momento do parto), sorologia para toxoplasmose (IgM e IgG repetido trimestralmente), HIV (repetido durante a gestação), sorologia para sífilis (repetido na metade da gestação e no momento do parto), exame quantitativo de urina, urocultura com antibiograma (deve-se repetir depois de 28 semanas), protoparasitológico e bacterioscopia de secreção vaginal (PEIXOTO, 2014). Outros exames, como pesquisa para rubéola ou outras doenças específicas variam conforme a situação e suspeita clínica, as orientações locais e os dados epidemiológicos, sendo esses exames a recomendação básica do Ministério da Saúde para o pré-natal de baixo risco (PEIXOTO, 2014).

Frischknecht *et al.* (2011) verificaram em estudo realizado na Suíça, que as sorologias para rubéola e toxoplasmose estavam ausentes em 1,66% dos casos, hepatite B em 2,77%, sífilis em 12,72% e HIV em 30,57%. Os testes sorológicos para varicela, CMV e parvovírus B19 foram realizados em apenas 10% das pacientes, já os testes sorológicos para rubéola, toxoplasmose e hepatite B foram realizados em quase todas as mulheres grávidas. Todavia, o autor destaca o fato de que a alta taxa de mulheres não rastreadas para a infecção pelo HIV contradiz claramente as recomendações internacionais, indicando a necessidade de aumentar a educação dos médicos em relação às gestantes.

Em suma, o objetivo dos exames pré-natais é certificar a saúde da mãe e da criança em todo período gestacional, diminuindo as chances de desfechos

desfavoráveis. Amorim e Melo (2009) propuseram um esquema com os exames a serem recomendados às gestantes e o grau recomendação.

- Sífilis: Grau de recomendação A - VDRL. É importante avaliar para evitar transmissão vertical, prevenir complicações no conceito e prover tratamento precoce.
- Toxoplasmose: Grau de recomendação C – IgG e IgM. Como essa parasitose é endêmica, é importante avaliar infecções agudas para evitar malformações.
- Citomegalovírus: Grau de recomendação C. Quanto mais precoce a infecção do feto, maior o risco de malformações e pior o prognóstico.
- Rubéola: Grau de recomendação B. Embora geralmente tenha um curso benigno, aumenta o risco de sequelas auditivas do feto. Considerando o programa de imunização de cada país, em muitos não há rastreamento.
- Hepatite B: Grau de recomendação A. A pesquisa do antígeno de superfície (AgHBs) reduz consideravelmente a transmissão vertical e o desenvolvimento de hepatite crônico pelo recém-nascido.
- HIV: Grau de recomendação A. A transmissão pode ocorrer em diversos momentos da gestação. A redução da carga viral praticamente reduz a zero a chance de transmissão.
- Infecção urinária: Grau de recomendação A. A bacteriúria assintomática não é infrequente e pode influenciar o baixo peso ao nascer e parto prematuro.

3.3 Doenças Infecciosas na Transmissão Vertical

As doenças infecciosas na transmissão vertical compõem um compilado de patologias com relevância principalmente para a saúde pública e para o diagnóstico e tratamento precoce. Isso porque essas patologias implicam em uma taxa de morbimortalidade tanto à mãe quanto ao feto. O contexto infeccioso na gestação inclui fatores epidemiológicos, imunização, idade gestacional, modo de aquisição (CLAP, 2010).

Rayburn (2014) destaca a importância da epidemiologia, patogênese, triagem, diagnóstico e do tratamento de uma doença infecciosa durante a gestação. Enquanto certas infecções, como do trato urinário, infecção da ferida e mastite, estão entre as principais preocupações da mãe, enquanto outras, como infecções

por estreptococos do grupo B, *Herpes simplex* e citomegalovírus, representam um risco principalmente para o feto ou recém-nascido.

Outras condições, como infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, hepatite viral, suspeita de corioamnionite, micoplasma e *Ureaplasma*, e sífilis, podem ser mais complexas e podem levar a uma séria morbidade tanto para a mãe quanto para o feto ou a criança (RAYBURN, 2014).

3.3.1 Citomegalovírus

Uma das infecções mais importantes, considerando sua prevalência, é a do Citomegalovírus (CMV). O CMV congênito é a infecção intrauterina mais comum e a principal causa não genética da perda auditiva neurossensorial. Em todo o mundo, a incidência ao nascer é estimada em 7 por 1000, com as taxas mais altas observadas em países em desenvolvimento, de modo que a alta transmissão intrauterina e o risco de sequelas do neurodesenvolvimento estão associados a infecções maternas primárias (RAWLINSON *et al.*, 2017).

A transmissão ocorre com menos frequência após infecções maternas não primárias devido à reativação ou reinfecção. Ainda assim, os bebês assintomáticos ao nascer podem desenvolver sequelas no desenvolvimento neurológico tardio, sendo a perda auditiva neurossensorial a consequência tardia mais comum (RAWLINSON *et al.*, 2017).

Portanto, como destaca Rawlinson *et al.*, (2017), o diagnóstico pré-natal, neonatal e o retrospectivo pode ser um desafio para a saúde pública. O tratamento precoce dos recém-nascidos sintomáticos com o medicamento antiviral ganciclovir pode reduzir as sequelas de longo prazo do desenvolvimento neurológico. Ainda, o tratamento com imunoglobulina por CMV não deve ser rotineiramente administrado para infecção por CMV fetal, de modo que terapia antiviral de rotina para tratar a infecção fetal por citomegalovírus durante a gravidez não é recomendada (FOWLER e BOPPANA, 2018).

Em relação ao diagnóstico, o rastreio do CMV em gestantes é indicado apenas como parte da avaliação diagnóstica de uma doença semelhante à mononucleose. Isto é, solicita-se somente quando uma anomalia fetal sugestiva de

CMV é detectada em um exame de ultrassonografia pré-natal ou se a mulher solicitar o exame (FOWLER e BOPPANA, 2018).

3.3.2 Vírus herpes simples

As taxas de soroprevalência de infecção pelo vírus herpes simples (HSV) HSV-1 e -2 variam significativamente dependendo da idade, sexo, raça e distribuição geográfica. A relevância do tipo na gestação decorre do fato de que o HSV-2 é reativado mais no trato genital do que o HSV-1, aumentando assim as chances de transmissão para o neonato (PINNINT e KIMBERLIN, 2013).

Estima-se que a soroprevalência do HSV-2 entre gestantes seja de 20 a 30%, e aproximadamente 10% das mulheres soronegativas para HSV-2 têm parceiro soropositivo e, portanto, correm risco de contrair infecção genital pelo HSV-2 durante a gestação. A maioria das infecções genitais causadas pelo HSV-1 ou -2 são assintomáticas (cl clinicamente inaparentes), com dois terços das mulheres que adquirem a infecção genital pelo HSV durante a gravidez sendo assintomáticas ou com sintomas inespecíficos (PINNINT e KIMBERLIN, 2013).

As infecções pelo HSV neonatal são divididas em 3 categorias: conforme a pele localizada, olhos ou boca; sistema nervoso central localizado e infecções disseminadas. O aciclovir parenteral, agente farmacológico de escolha, é usado no tratamento de todos os tipos de infecção. No entanto, as estratégias de dosagem e duração da terapia podem variar com base na gravidade do estado da doença, apresentação e características do paciente. O aciclovir oral pode ser usado como terapia supressora após o término do tratamento agudo em populações neonatais específicas, reduzindo os resultados adversos a longo prazo do neurodesenvolvimento e futuras erupções cutâneas. A taxa de mortalidade permanece alta mesmo com o tratamento, de acordo com como apresenta Stephenson-Famy e Gardella (2014).

As estratégias de prevenção incluem terapia supressiva antiviral durante a gravidez em mulheres com herpes genital recorrente, iniciando com aciclovir / valaciclovir na 36ª semana de gestação, além da vacina contra o HSV, apesar de atualmente nenhuma vacina ter sido eficaz para prevenir a aquisição de HSV-1 ou HSV-2, como apresenta Stephenson-Famy e Gardella (2014). Ainda, como a

transmissão ocorre principalmente durante o parto vaginal, o parto cesariano pode prevenir a transmissão vertical em mulheres com herpes genital recorrente.

Os fatores de risco incluem o tipo de infecção materna, o estado sorológico materno para o HSV, o modo de parto (vaginal e cesariana), a duração da ruptura das membranas e uma cesariana que também pode gerar transmissão, o rompimento da barreira cutânea (uso de eletrodos no couro cabeludo fetal e outros instrumentos), além do sorotipo do HSV (WANG, WOHRLEY, ROSEBUSH, 2017).

Das infecções virais por transmissão vertical, a causada por HSV, apesar de rara, é uma condição séria e potencialmente letal. Reduzir o atraso no início do tratamento com aciclovir pode melhorar os resultados, além do uso do aciclovir empírico em pacientes apropriados. Destarte, a otimização de estratégias de tratamento e prevenção é imperativa para melhorar os cuidados e resultados de recém-nascidos infectados com o HSV. Em suma, o manejo do HSV inclui a redução da transmissão neonatal, o tratamento de infecções agudas e a limitação de resultados adversos no desenvolvimento neurológico e futuros surtos cutâneos após infecções agudas (WANG, WOHRLEY, ROSEBUSH, 2017).

3.3.3 Hepatites

Além do CMV, do HSV, as hepatites possuem uma relevância indiscutível. Em relação à hepatite C, estima-se que 1% a 2,5% das mulheres grávidas nos Estados Unidos estejam infectadas com o vírus da hepatite C (HCV), que tem aproximadamente 5% de risco de transmissão vertical (SMFM, 2017).

A gravidez parece ter um efeito benéfico no curso da infecção materna crônica pelo HCV. No entanto, está associado a um aumento do risco de desfechos fetais adversos, incluindo restrição do crescimento fetal e baixo peso ao nascer, e pode ser transmitido ao bebê no útero ou durante o período periparto (SMFM, 2017).

De acordo com a Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) dos Estados Unidos, não há intervenção perinatal para reduzir o risco de transmissão vertical, embora algumas intervenções possam aumentar esse risco (SMFM, 2017). Até o momento, nenhum esquema terapêutico para o HCV foi aprovado para uso na gravidez, mas os novos esquemas antivirais de ação direta sem ribavirina estão sendo usados com alta eficácia fora da gravidez.

A infecção pelo HCV é geralmente assintomática e é descoberta através do rastreamento de pacientes de alto risco ou durante a avaliação de níveis elevados de aminotransferases. A infecção aguda por HCV durante a gravidez tem sido relatada apenas raramente, e a maioria das mulheres grávidas infectadas tem doença crônica sem efeito na gravidez ou no feto (FLOREANI, 2013).

O fator de risco mais importante para a infecção pelo HCV é o uso de drogas injetáveis seja no passado ou atualmente. Fatores de risco adicionais são semelhantes aos de pacientes não grávidas e não há vacina ou imunoglobulina para prevenção. Por fim, a infecção pelo HCV não deve influenciar o modo de parto e não é uma contraindicação ao aleitamento materno (FLOREANI, 2013).

Em contrapartida, ao HCV, o parto cesariano em pacientes infectadas com o vírus da Hepatite B (HBV) pareceu diminuir o risco de transmissão vertical em uma metanálise recente (YANG *et al.*, 2017). Em contraste, o parto cesáreo não é recomendado pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA ou pelo Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (American College of Obstetricians and Gynecologists), porém amamentação é encorajada se a criança recebeu imunoprofilaxia apropriada (ACOG, 2007; CDC, 2016).

A transmissão vertical do HBV pode ocorrer durante os períodos antes do parto, no momento e após o parto, ainda que na maioria das vezes ocorre durante o período intraparto no momento do parto. Sem imunoprofilaxia do recém-nascido, o risco de transmissão de mãe para filho pode chegar a 90% se a mãe for positiva para o antígeno da hepatite B e tiver uma carga viral maior que 10⁶ cópias/mL. Todavia, com imunoprofilaxia ativa e passiva, o risco diminui substancialmente (MOKAYA *et al.*, 2019).

Todas as mulheres grávidas devem ser testadas quanto ao antígeno de superfície da hepatite B durante o primeiro trimestre ou a qualquer momento, se os testes iniciais não foram feitos, mesmo se a mulher for vacinada antes de engravidar (KAR e MISHRA, 2016).

Ressalta-se, todavia, que a infecção pelo HBV deve ser melhor prevenida antes da gravidez, vacinando a mulher ou, após o parto, vacinando o recém-nascido. A vacinação universal de recém-nascidos tem sido o padrão de atendimento desde a década de 1990. Portanto, todas as mulheres grávidas devem ser testadas no início da gravidez, de modo que mulheres não vacinadas ou não infectadas e com alto

risco de adquirir HBV (devido a contatos sexuais ou uso de drogas intravenosas, por exemplo) devem ser vacinadas (KAR e MISHRA, 2016).

A vacina contra o HBV é aprovada pela FDA (Food and Drug Administration) para prevenção da infecção pelo HBV e pode ser administrada durante a gravidez e amamentação (RAC e SHEFFIELD, 2014). Todas as crianças devem ser vacinadas para o HBV ao nascimento e todas as crianças nascidas de mães com teste positivo para o antígeno da hepatite B devem receber a vacina contra o HBV dentro de 12 a 24 horas após o parto. A série de vacinas deve ser concluída dentro de 6 meses, diminuindo, assim, a taxa de infecção neonatal (RAC e SHEFFIELD, 2014).

Os principais objetivos do tratamento da infecção crônica pelo HBV na gravidez são manter a função hepática estável na mãe e prevenir a infecção neonatal, na medida em que a infecção crônica desde o nascimento pode causar cirrose e carcinoma hepatocelular, contribuindo para a carga global da doença. Portanto, DNA materno do HBV e os níveis de aminotransferases devem ser testados regularmente durante a gestação (KAR e MISHRA, 2016).

As diretrizes atuais da Associação Americana para o Estudo das Doenças Hepáticas sugerem terapia antiviral para reduzir o risco de transmissão perinatal do HBV em mulheres grávidas com um nível de DNA do HBV maior que 200.000 IU/mL ou maior que 106 cópias/mL (TERRAULT *et al.*, 2016).

Durante o tratamento, a amamentação não é contraindicada porque os medicamentos antivirais são minimamente excretados no leite materno e não são susceptíveis de causar toxicidade. No entanto, os dados são insuficientes quanto à segurança em longo prazo para o recém-nascido quando a mãe toma esses medicamentos durante a gestação e durante a amamentação (TERRAULT *et al.*, 2016).

Os níveis de alanina aminotransferase e DNA-HBV devem ser monitorados no pós-parto devido à possibilidade de um surto de hepatite. Nesse cenário, prefere-se o uso de tenofovir. Para as mães em terapia por causa de cirrose ou uma característica histológica avançada, a terapia antiviral deve ser continuada durante a gravidez para evitar a progressão e descompensação da doença (MOKAYA *et al.*, 2019).

Não raro, a coinfeção com o HIV e as hepatites, considerando que os fatores de risco são semelhantes. A prevenção da transmissão vertical do HIV é de alta

relevância, pois a eficácia da terapia anti-retroviral tem alta eficácia na prevenção da transmissão vertical do vírus.

3.3.4 HIV

O HIV 1 é responsável pela maioria das infecções por HIV em todo o mundo, enquanto o HIV 2 é geralmente restrito à África Ocidental e tem uma virulência e transmissão muito menor. Após a infecção, a replicação viral e a integração resultam numa perda gradual da contagem de linfócitos CD4, causando imunodeficiência, indicada por uma contagem de células inferior a 350 células/mm³ (NYAMEYA *et al.*, 2013). Isso pode tornar um paciente vulnerável a uma variedade de infecções oportunistas ou, subsequentemente, um risco de desenvolver AIDS. O tempo necessário para desenvolver a AIDS a partir da soroconversão é muito variável, variando de meses a mais de uma década (SILVA *et al.*, 2010).

Após 26 anos, quando foi introduzida a primeira terapia anti-retroviral (TARV), 76% das mulheres gestantes HIV positivas recebem a terapia ao redor do mundo. Este número é o resultado de sucessos no aumento universal da TARV em países em que a população tem baixa ou média renda, diminuindo a transmissão vertical do vírus (WEDI, 2016).

Apesar dos benefícios sem precedentes relacionados à TARV para a saúde materno-infantil, os desafios permanecem relacionados à adesão à TARV, à retenção nos cuidados e ao acesso desigual à TARV. Os mecanismos biológicos subjacentes às associações observadas entre o TARV pré-natal e desfechos adversos na gravidez e nascimento não são completamente compreendidos, sendo necessárias novas pesquisas, bem como o fortalecimento dos sistemas para avaliar a segurança dos medicamentos anti-retrovirais para a mãe e para a criança exposta ao HIV (WEDI, 2016).

A infecção por HIV não tratada na gravidez está associada ao aumento do risco de vários desfechos adversos, incluindo prematuridade, baixo peso ao nascer, bebês nascidos pequenos para a idade gestacional e natimortos, com maior risco entre mulheres com doença avançada por HIV ou imunossupressão (WEDI *et al.*, 2016).

Todavia, existem várias lacunas no conhecimento sobre o uso seguro da TARV na gravidez para novos medicamentos anti-retrovirais. Além disso, os dados relativos à utilização em mulheres não grávidas também são limitados, devido à predominância de participantes do sexo masculino em ensaios clínicos de novos medicamentos antirretrovirais e regimes, com apenas um quarto dos pacientes em tais estudos sendo do sexo feminino (ZASH *et al.*, 2016).

Assim como o desenvolvimento da terapia anti-retroviral (TARV) revolucionou o tratamento do HIV, o uso da TARV na gravidez tem sido fundamental na redução da transmissão vertical. Inicialmente, a monoterapia com zidovudina (AZT) era administrada durante a gravidez, de modo que o período intraparto e o recém-nascido foram a base do tratamento (ZASH *et al.*, 2016).

O sucesso dessa estratégia foi demonstrado pelo estudo ACTG 076, onde o uso do AZT levou a uma redução de 67,5% no risco relativo de transmissão (CONNOR, 1994). Após a constatação de que a supressão viral do HIV requer uma TARV combinada, essa estratégia tem sido cada vez mais usada na gravidez com grande sucesso.

Em 2002, um grande estudo de coorte prospectivo relatou taxas de transmissão de 10,4% para mulheres recebendo monoterapia com AZT, 3,8% para aquelas recebendo terapia dupla e 1,2% para aquelas com TARV combinada (COOPER, 2002). Consequentemente, o uso de monoterapia com AZT foi amplamente substituído pela TARV combinada, tornando a transmissão vertical bastante improvável. Por isso, a transmissão vertical do HIV geralmente está condicionada a uma má adesão ao tratamento e falta de suporte familiar.

Assim, os recém-nascidos expostos ao HIV no útero devem receber profilaxia anti-retroviral pós-exposição e serem submetidos a testes de diagnóstico sorológico do HIV entre 14 e 21 dias de vida, 1 a 2 meses de idade e 4 a 6 meses de idade. A dosagem infantil do ZDV é de 4 mg / kg / dose a cada 12 horas ou 2 mg / kg / dose a cada 6 horas por 6 semanas. O tratamento com a ZDV por 4 semanas pode ser considerado se a carga viral materna foi suprimida com o uso consistente de TARV combinada durante a gravidez (ABERG, 2013).

Em relação à zidovudina, deve ser iniciada o mais próximo possível da hora do parto, preferencialmente dentro de 6 a 12 horas após o parto, em doses apropriadas para a idade gestacional. Além disso, é importante que, ainda assim, de

15% a 29% das crianças podem ser infectadas se houver amamentação, de maneira que o suporte social e familiar é indispensável (CDC, 2013).

3.3.5 Sífilis

Assim como o HIV, outra doença passível de transmissão vertical, porém bacteriana, é a sífilis, não sendo incomum a coinfeção por ambos patógenos. A proporção de pacientes com HIV concomitante é substancial, variando de um terço a quase dois terços dos pacientes com diagnóstico de sífilis há alguns anos (SALADO-RASMUSSEN, 2015).

Dado que a sífilis facilita a transmissão e a aquisição do HIV, as duas doenças sexualmente transmissíveis são de grande importância para a saúde pública. Além disso, a sífilis tem um impacto negativo na infecção pelo HIV, resultando no aumento das cargas virais e diminuição da contagem de células CD4 durante a infecção de sífilis. Da mesma forma, o HIV tem um impacto no curso clínico da sífilis. Ademais, pacientes com HIV concomitante correm maior risco de complicações neurológicas e falha no tratamento (SALADO-RASMUSSEN, 2015).

Treponema pallidum causa sífilis por exposição sexual ou via transmissão vertical durante a gravidez. *T. pallidum* tem capacidade de invasão e evasão imunológica, além do que suas manifestações clínicas resultam de respostas inflamatórias locais às espiroquetas replicantes e muitas vezes simulam o quadro clínico de outras doenças (TSIMIS e SHEFFIELD, 2017).

A espiroqueta tem um longo período de latência durante o qual os indivíduos não apresentam sinais ou sintomas, mas podem permanecer infecciosos. Apesar da disponibilidade de testes diagnósticos simples e da eficácia do tratamento com uma dose única de penicilina de ação prolongada, a sífilis está ressurgindo como um problema de saúde pública global, particularmente entre homens que fazem sexo com homens (TSIMIS e SHEFFIELD, 2017).

De acordo com uma revisão sistemática e meta-análise estimou-se que 66,5% das mulheres grávidas infectadas com sífilis tiveram complicações graves na gravidez, como natimorto, perda fetal, morte neonatal, além de evidência clínica de sífilis, prematuridade e baixo peso ao nascer (GOMEZ *et al.*, 2013).

As gestações que não geram natimortos ou morte neonatal usualmente não mostram sinais visíveis da doença no momento do nascimento, de maneira que podem passar semanas antes que as características clínicas se tornem evidentes, mesmo que a maioria começa a mostrar alguns sintomas até 2 meses após o nascimento (GOMEZ *et al.*, 2013).

O diagnóstico definitivo de sífilis congênita é feito com visualização direta e identificação de espiroquetas do *T. pallidum*, que podem ser detectadas por microscopia de campo escuro ou por coloração imunofluorescente de lesões exsudativas, incluindo corrimento nasal, outras lesões mucocutâneas, aspirações de linfonodos, líquido amniótico, placenta, umbilical ou amostras de cordão (HERREMANS, KORTBEEK, NOTERMANS, 2010).

Os resultados variam com a qualidade da amostra coletada, de forma que um resultado negativo não consegue excluir o diagnóstico de sífilis congênita. O teste de reação em cadeia da polimerase pode ser realizado em líquido amniótico, soro neonatal ou líquido neonatal, embora esses testes não sejam facilmente acessíveis e são limitados principalmente a laboratórios de pesquisa (HERREMANS, KORTBEEK, NOTERMANS, 2010).

Desde o final da década de 1990 tem havido um ressurgimento da sífilis em países desenvolvidos e em desenvolvimento, de modo que a OMS estima que pelo menos meio milhão de bebês morrem de sífilis congênita a cada ano, sendo assim um problema global que atingem todas as classes sociais (WHO, 2005).

O próprio Ministério da Saúde, mesmo com subnotificação, relatou aumento em 5.000 vezes os casos de sífilis no Brasil, de 1998 a 2017. Os dados do Boletim Epidemiológico de Sífilis – 2018, indicam crescimento do *T. pallidum* em todos os cenários possíveis. Em comparação ao ano de 2016, observou-se aumento de 28,5% na taxa de detecção em gestantes, 16,4% na incidência de sífilis congênita e 31,8% na incidência de sífilis adquirida. Só no ano de 2016, foram notificados 87.593 casos de sífilis adquirida, 37.436 casos de sífilis em gestantes e 20.474 casos de sífilis congênita, resultando em 185 óbitos (BRASIL, 2017).

Ainda mais importante que isso, o documento relatou que o esquema de tratamento da gestante com sífilis foi inadequado em pelo menos 58,1%, além do que 26,5% não receberam tratamento e apenas 4,1% receberam o tratamento adequado, representando uma taxa preocupante para a saúde pública.

Adicionalmente, quando houve o tratamento da gestante, em 62,2% dos casos o parceiro não foi tratado e apenas 15,2% fizeram o tratamento adequado (BRASIL, 2017).

O tratamento de escolha para sífilis congênita é a penicilina G parenteral, devido à sua eficácia documentada e efeitos colaterais mínimos. As duas formas disponíveis são penicilina cristalina intravenosa (IV) aquosa G e penicilina procaína intramuscular (IM) G. A formulação intravenosa é prescrita a 50.000U/kg por dose e deve ser administrada a cada 12 horas durante a primeira semana de vida, depois aumentada para cada 8 horas após a primeira semana de vida para um curso de 10 dias (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS., 2012; WORKOWSKI e BERMAN, 2010).

A formulação intramuscular pode ser administrada uma vez ao dia, apesar de atingir uma menor concentração no líquido. Não obstante, ambas as terapias são tratamentos aceitos para sífilis neurológica congênita, já que falhas no tratamento não ocorreram com a penicilina procaína. Se mais de 24 horas de terapia for perdida, todo o tratamento deve ser reiniciado, além do que nos bebês que têm ou desenvolvem alergia à penicilina devem ser dessensibilizados para completar o tratamento com penicilina (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2012; WORKOWSKI e BERMAN, 2010).

3.3.6 Toxoplasmose

A toxoplasmose é a infecção causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, afetando 30% das pessoas em todo mundo, embora a prevalência da infecção possa variar de 10% a 80%, dependendo da região (REMYINGTON *et al.*, 2006).

Os critérios para pesquisa da infecção variam conforme o risco, dado que pode haver presença de coinfeções, como citomegalovírus, rubéola, sífilis, parvovírus e coriomeningite viral, de modo que é importante realizar pesquisa sorológica em todas as gestantes. Estudos realizados por Moncada e Montoya (2012) consideram que o diagnóstico de toxoplasmose utilizando líquido amniótico e analisando por PCR deve ser reservado àquelas mães cujo suspeita de infecção aguda seja alta ou anormalidades fetais sugestivas de toxoplasmose congênita

tenham sido encontradas no ultrassom em mulheres infectadas cronicamente, em que possa ter ocorrido reativação da infecção latente devido imunossupressão.

Ainda mais grave é a coinfeção por *T. gondii* o HIV, conforme demonstrando pela série de casos publicada por Campos *et al.* (2014). Esse estudo mostrou prevalência de 60% de soropositivas IgG entre gestantes, de modo que em pacientes HIV positivos, a maioria dos casos resultam da reativação de uma infecção latente, conferindo um risco adicional ao feto, podendo ocorrer parasitemia crônica ou intermitente. O diagnóstico nesses pacientes é um desafio, pois usualmente associa-se com baixo IgG e ausência de IgM.

A manifestação mais comum da toxoplasmose congênita é através de lesões oculares, de modo que coriorretinite é bem descrita na literatura (MELAMED *et al.*, 2010). Essas lesões podem estar presentes no momento do nascimento ou apresentar-se depois. O envolvimento ocular é preocupante porque na maioria das vezes envolve a região macular. Além da coriorretinite, pode ocorrer microftalmia, atrofia do nervo óptico, anormalidades na íris, catarata e estrabismo.

O estudo de Wallon *et al.* (2014) acompanhou 477 crianças com toxoplasmose congênita por uma média de 10.5 anos. 29.8% dessas crianças desenvolveram no mínimo uma alteração ocular. Desses, em 69% a lesão foi unilateral, e a perda de visão aconteceu em 80.6% dos que tiveram manifestações oculares. Em 33.8% de todas as crianças desenvolveram novas alterações oculares após os 12 anos de idade.

É também necessário diagnosticar a infecção materna aguda pelo *T. gondii* de forma inequívoca, para não submeter a gestante a tratamentos teratogênicos. A espiramicina é um antibiótico macrolídeo que é ativo contra o parasito, sendo reportada diminuição na frequência de transmissão vertical, se iniciado precocemente (REMYINGTON *et al.*, 2006).

O principal problema da espiramicina é atingir altos níveis intraplacentários, sendo recomendada apenas quando há diagnóstico de infecção aguda durante as primeiras 18 semanas de gestação ou brevemente antes da concepção até a amniocentese ser realizada, e, confirmado os resultados da infecção por PCR (KRAVETZ, 2013).

A espiramicina deve ser continuada quando persiste infecção materno, pelo fato de o líquido amniótico poder ser negativo por PCR na presença de infecção

materna quando esta ainda não alcançou o feto ao momento da amniocentese (KRAVETZ, 2013).

Apesar da literatura divergir sobre o uso de espiromicina, Moncada e Montoya (2012) sugerem o uso de espiromicina nas primeiras 18 semanas de gestação, podendo ser combinado com pirimetamina, sulfadiazina e ácido fólico, na tentativa de iniciar um tratamento fetal precoce, apesar da pirimetamina ser evitada na primeira metade da gestação, em função dos seus efeitos teratogênicos. Esse tratamento combinado diminui os sinais de toxoplasmose congênita, incluindo hidrocefalia, manifestações oculares e calcificações intracranianas.

O uso adicional de drogas anti-*Toxoplasma* como Trimetopim e Sulfametoxazol ou Clindamicin para o tratamento de infecção fetal pode ser usado, apesar de não existir consenso (VALENTINI *et al.*, 2009). Até que sejam feitos estudos mais conclusivos, as crianças infectadas devem ser tratadas por um ano, para aqueles com o diagnóstico feito durante a gestação, independentemente de a mãe ter recebido ou não tratamento, ou para aqueles cujos sinais sugestivos de toxoplasmose congênita aguardando resultados confirmatórios. Para os neonatos sem sinais clínicos e com resultados sorológicos inconclusivos, o tratamento pode aguardar um diagnóstico definitivo (KRAVETZ, 2013).

No Brasil, como indicado por Dubey (2010), a prevalência de toxoplasmose em gestantes e crianças é a mais alta do mundo, variando entre 36-92%. Recentemente, um estudo no Paraná identificou 59% de prevalência de anticorpos para imunoglobulina (Ig) G contra *Toxoplasma gondii* (FEREZIN, BERTOLINI, DEMARCHI, 2013). No Pará, em um estudo realizado com 1.000 recém-nascidos mostrou soroprevalência de 10 caso a cada 10.000 nascidos vivos (BICHARA *et al.*, 2012), sendo a prevalência na população geral 78% e a incidência 5,1%. Em um estudo realizado em 2011 na Bahia identificou soroprevalência de 56.4% para IgG e negativa para IgM em mulheres em idade fértil (REBOUÇAS *et al.*, 2011).

Ainda mais grave é a coinfeção do *T. gondii* com o vírus da imunodeficiência humana ou Human Immunodeficiency Virus (HIV), conforme demonstrando pela série de casos publicada por Campos *et al.* (2014). Esse estudo mostrou prevalência de 60% de soropositivas IgG entre gestantes, de modo que em pacientes HIV positivos, a maioria dos casos resultam da reativação de uma infecção latente, conferindo um risco adicional ao feto, podendo ocorrer parasitemia crônica ou

intermitente. O diagnóstico nesses pacientes é um desafio, pois usualmente associa-se com baixo IgG e ausência de IgM.

Apesar de serem solicitadas geralmente sorologias para toxoplasmose IgG e IgM, em função do custo-benefício, o padrão ouro para o diagnóstico da infecção é o PCR, que amplifica as sequências de DNA do *Toxoplasma*, permitindo uma acurácia considerável. A sensibilidade do teste é de 87% e especificidade de 99% (OLIVEIRA, 2016).

A infecção materna também pode ser confirmada quando há aumento significativo de IgG concomitantemente com altos níveis de IgM. Entretanto, considerando o trabalho de Emelia *et al.* (2014), é possível afirmar que, mesmo o IgM sendo utilizado por muito tempo como um marcador de infecção aguda, a detecção dessa imunoglobulina específica produz resultados não confiáveis na detecção da infecção pelo *T. gondi*, principalmente pelo fato do IgM persistir no soro após anos da infecção.

O resultado falso positivo pode levar a tratamentos desnecessários que podem induzir um efeito teratogênico. O estudo supracitado determinou o estado de anticorpos anti-*Toxoplasma* no soro de 281 gestantes em vários trimestres de gestação, de modo que mostrou-se a afinidade de IgG como uma ferramenta mais importante para determinar infecção aguda.

Assim, se a mulher tem um IgG com alta afinidade no início da gestação, independente do resultado de IgM, o feto não está em risco para toxoplasmose congênita. Esse resultado acima de 16 semanas indica que a infecção foi adquirida entre 12^a-16^a semanas de gestação, ocasião em que a probabilidade de transmissão pela mãe é baixa, mas as possíveis consequências para o feto são mais drásticas. Além disso, o IgM pode persistir por mais de um ano seguido após a infecção aguda (EMELIA *et al.*, 2014).

3.4 Ocorrência de agentes infecciosos e parasitários em pacientes com câncer

As neoplasias são doenças de notificação compulsória no país (BRASIL, 2018) e estão associadas a diversos fatores. Os riscos para estas doenças aumentam muito quando os indivíduos têm o hábito de fumar, mantém uma

alimentação inadequada, consomem bebidas alcoólicas em excesso, exposição a raios ultravioletas, radiação ionizante, agentes químicos, sexo desprotegido (INCA, 2013).

A prevalência do câncer no Brasil e no mundo é muito abundante, dados recentes publicados através do portal do INCA (2018) mensuram que, por exemplo, a prevalência do câncer de próstata no país é estimada em 96,85/100 mil na Região Sul, 69,83/100 mil na Região Sudeste, 66,75/100 mil na Região Centro-Oeste, 56,17/100 mil na Região Nordeste e 29,41/100 mil na Região Norte. O câncer de próstata é o primeiro câncer mais diagnosticado em homens nos países desenvolvidos e o quarto nos países em desenvolvimento com relação à taxa de incidência. É também o terceiro tipo de câncer incidente em homens no Irã, tendo sido relatado há poucos anos cerca de 10.000 casos (MOGHADAM, TAHERI, PEIRAVIAN, 2018).

Os tratamentos para os cânceres, de modo geral, são realizados por meio de fármacos (quimioterapia) ou exposição do paciente à radiação (radioterapia) como também através da junção de ambos os tratamentos. Aliados a estes, também importante são as mudanças de hábitos que devem ser adotadas pelos pacientes durante todo o tratamento, incluindo dieta alimentar, a prática de exercícios físicos, o repouso, a meditação e outros tratamentos auxiliares que são recomendados através das práticas integrativas de saúde que foram instituídas no Brasil (KALIKS *et al.*, 2017; INCA, 2019; CASTRO FILHA *et al.*, 2016; TREVISANA *et al.*, 2019).

As doenças oncológicas por si, já produzem diversas reações imunopatológicas que podem comprometer a saúde e bem-estar da população geral que é afetada por estas moléstias (SILVA, 2006; INCA, 2006). No entanto, pacientes que apresentam essas enfermidades, uma vez que sejam portadores de outros agentes biológicos capazes de causar infecção, podem ser afetados gravemente, devido à baixa atividade do sistema imunológico (BORGES, REAL, SCHREINER, 2019; COBUCCI, 2011).

Além da susceptibilidade apresentada pelos pacientes oncológicos às infecções, sabe-se que 15% a 20% da formação inicial dos cânceres em geral são induzidos por meio de agentes infecciosos prévios presente nos organismos dos pacientes, isto é, existem agentes biológicos que são carcinogênicos, destacando-se, portanto, os vírus oncogênicos (MACEDO e ROCHA, 2003).

A importância de determinar a soropositividade de diversos agentes biológicos nos pacientes com câncer relaciona-se não somente a possíveis complicações que estes pacientes podem apresentar no curso do seu tratamento, mas, apesar de não ser o principal motivo da origem do câncer, os agentes biológicos oncogênicos estão presentes no organismo destes pacientes e sim, podem aumentar muito a chance de desenvolvimento tumoral (MACEDO e ROCHA, 2003).

A relação das neoplasias com as doenças infecciosas é evidenciada na literatura. Estudos realizados por Rodríguez *et al.* (2019) comprovaram que 100% das pacientes portadores de neoplasia intraepitelial cervical grau II (câncer do colo do útero- NIC II), apresentaram infecção por HPV, número significativo de pacientes com câncer de fígado apresentam hepatites virais crônicas, sabe-se que o HIV está muito relacionado com a formação de alguns tipos de linfoma e tumores (INCA, 2018), o Epstein-Baar Vírus (VEB) é o mais potente vírus que induz transformação e crescimento celular conhecido, sendo capaz de imortalizar linfócitos B humanos, estando relacionado com o linfoma de Burkitt, o carcinoma nasofaríngeo e outros tipos de neoplasia (MACEDO e ROCHA, 2003).

Além dos vírus, estudos já relatam a atuação de protozoários como promotores oncogênicos, como o *Toxoplasma gondi* (THIRUGNANAM, ROUT, GNANASEKAR, 2013; MOSTAFA *et al.*, 2018).

Estudos realizados na Região do Sul do Rio Grande do Sul por Jeske *et al.* (2018) evidenciaram que 61,6% de amostras de fezes analisadas de pacientes com câncer estavam positivas por agentes biológicos parasitários, incluindo o *Strongyloides stercoralis*, que pode ter um curso de infecção muito grave em pacientes imunologicamente susceptíveis (LUNA *et al.*, 2007).

Apesar dos avanços nos tratamentos para as doenças infecto-parasitárias não é incomum encontrar relatos de casos em pacientes oncológicos, vasta exposição dos pacientes aos agentes e a condição imunológica causada através dos severos tratamentos, bem como a prevalência destas enfermidades no Brasil (ABDEL MALEK *et al.*, 2018; GUERRA, GALLO, MENDONÇA, 2005).

Abdel Malek *et al.* (2018) inferiram que houve diferença estatística quando comparou-se infecção por diversos agentes em grupos de pacientes com câncer

com uma população saudável, mostrando a importância da realização diagnósticos para tais agentes biológicos.

4 MANUSCRITOS

4.1 ARTIGO 1

Artigo Aceito - Revista Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR

Normas da revista disponíveis em:

<https://www.mastereditora.com.br/master_editora-37-251>. Acesso em abril de 2020.

TEMPLATE PADRÃO - Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR - Vol.31,n.3,pp.07-12 (Jun – Ago 2020) - ISSN (2317-4404) - Terto *et al.* / Braz. J. Surg. Clin. Res.

SEROLOGIC PROFILE FOR INFECTIOUS AGENTS AMONG PREGNANT WOMEN SEEN AT A PUBLIC HOSPITAL IN SOUTHERN BRAZIL

**PERFIL SOROLÓGICO PARA AGENTES INFECCIOSOS DE GESTANTES
ATENDIDAS EM UM HOSPITAL PÚBLICO DO SUL DO BRASIL**

WESLEY DOUGLAS DA SILVA **TERTO**^{1*}, MICAEL QUINTANA DE **MOURA**², NATÁLIA BERNE **PINHEIRO**², LEONARDO MORTÁGUA DE **CASTRO**³, ADRIANE LEITES **STROTHMANN**⁴, LETÍCIA **NARDINI**⁵, DOUGLAS BENTO DAS **CHAGAS**⁶, MARILENE MARIA DE **LIMA**⁷, MARCOS MARREIRO **VILLELA**⁸, MARIA ELISABETH AIRES **BERNE**⁸

1. Biologist. PhD student, Graduate Program in Microbiology and Parasitology, Federal University of Pelotas; 2. Biologist. PhD in Biological Sciences, Federal University of Pelotas; 3. Veterinarian. PhD in Biological Sciences, Federal University of Pelotas; 4. Veterinarian. PhD in Sciences, Federal University of Pelotas; 5. Undergraduate student in Biology, Federal University of Pelotas. 6. Technician in Clinical Analysis of HE/ UFPel/ EBSERH. 7. Nurse. Master's student in Health Sciences, Federal University of Pelotas; 8. Veterinarian. Professor, Department of Biology, Federal Rural University of Pernambuco; 9. Biologist. Professor, Graduate Program in Microbiology and Parasitology, Federal University of Pelotas; 10. Veterinarian. Professor, Graduate Program in Microbiology and Parasitology, Federal University of Pelotas.

* Travessa Andre Dreyfuss, Federal University of Pelotas, Campus: Capão do Leão - Department of Microbiology and Parasitology, Laboratory 12, S/N, Capão do Leão, Rio Grande do Sul, Brazil, ZIP CODE: 96010-900. wesley.terto.bio@gmail.com

Received: 06/14/2020. Accepted: 07/17/2020

ABSTRACT

The objective of this study was to verify the seropositivity rates and registration of exam requests for infectious agents for pregnant women seen in the extreme south of Brazil. The study was carried out at HE-UFPel-EBSERH. The data search was carried out between the years 2017-2018, in the ADS-Hospitalar and AGHU systems. Test results were searched for the following infectious agents: *Toxoplasma gondii* (IgG and IgM), cytomegalovirus (IgG and IgM), human immunodeficiency virus (HIV), *Treponema pallidum* (Syphilis - VDRL), hepatitis C virus (HCV), hepatitis B virus (HBV). In addition to tests for syphilis in neonates of positive pregnant women. It is concluded that the recommended exams were performed, however, these were not in all pregnant women. For toxoplasmosis, HCV and HBSAg more than 90% of these were evaluated. For syphilis and HIV, these were 28.01% and 23.12%. For cytomegalovirus this was significantly lower, 2.14%. Although neonates were not followed up in the present study, these infections can be transmitted vertically. It would be important to have criteria that enable the monitoring of all

stages of pregnancy, including delivery, by the same health team that performed the prenatal care and, if possible, that the health history of the pregnant woman be included in a single technological tool with easy access.

KEYWORDS: Pregnancy; Diagnosis; Sorology.

1. INTRODUCTION

Pregnancy is a physiological event intrinsic to women, corresponding to the period before delivery¹. In that phase, several changes take place, including dietary alterations/restrictions and susceptibility to infections, which may occur due to gestational immunosuppression^{2,3,4}.

Since women are vulnerable to acquire infectious and parasitic diseases during this period, tracking several diseases is required to assess whether they have had contact with some infectious agent and/or potential vector prior to or during pregnancy so as to ensure they receive the needed care and prevent maternal and child morbidity-mortality^{5,6,7}.

Therefore, irrespective of social class, marital status, or age, pregnant women must follow a care program recommended by the Ministry of

Health, which comprise medical visits and routine exams, including serologic tests⁸.

Such tests should be performed periodically to detect antibodies against HIV, syphilis and hepatitis (B and C), *Toxoplasma gondii* and cytomegalovirus as proposed by the Ministry of Health in Brazil. Thus, these tests are highly relevant, as these biological agents can cause irreversible damage to the mother and the fetus. In the case of a positive diagnosis for potential biological agents, pregnant women should be evaluated clinically and, when necessary, treated appropriately^{9,2,10}.

In face of that, this study aimed to investigate the registration rate of serological tests of the main infectious diseases and their respective seropositivity in pregnant women attended in Southern Brazil.

2. MATERIAL AND METHODS

Data from the information service of the Teaching Hospital of the Federal University of Pelotas (HE-UFPel), where the study was carried out, were obtained through the descriptive cross-sectional model^{11,12}; aiming to collect information on hospitalized pregnant patients. The hospital, located in the city of Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil, is a reference center in healthcare in the southern portion of the state and receives patients from 28 municipalities of the region exclusively through SUS (Public Healthcare System).

Sociodemographic data and the results of laboratory tests of all pregnant women seen between 2017 and 2018 were acquired from the ADS-hospitalar (Software Analysis and Development – hospitals) and AGHU (Management Applications for University Hospitals) systems. The ADS-hospitalar system

features, among other information, test results and patient evolution, whereas the AGHU system has sociodemographic data and medical records.

Test results for *Toxoplasma gondii* (IgG and IgM), cytomegalovirus (IgG and IgM), human immunodeficiency virus (HIV), *Treponema pallidum* (syphilis – VDRL) hepatitis C virus (HCV), and hepatitis B virus (HBV) were surveyed. Results of syphilis tests in newborns from positive mothers were also investigated.

Authorization for data collection from the HE-UFPel systems was sought through a letter of intent sent to the Teaching and Research Management (GEP) of the hospital and, after approval, the project was forwarded to the Research Ethics Committee involving humans of the Medical School of UFPel, where it was approved under protocol 2.692.075

Data statistical analysis was performed in the software IBM SPSS® version 22 for Windows® (IBM Corp. Released 2013) to compare the quantitative parameters of two, three, or more independent groups, study the correlation of quantitative parameters, and assess the significance of the association among variables (serology associated with age group and skin color) using p-value below 0.05 as the significance threshold.

3. RESULTS

The sample comprised 653 women between 14 and 47 years old. The subjects were split into categories, with the age groups between 19 and 28 years old (46.1%) and 29 to 38 years old (37.5%) being the most prevalent. Mean age was 29.1±7.1 years old (Table 1). Most patients (80.4%) self-reported having white skin (Table 1).

Table 1 - Data on age and skin color of pregnant women seen at the HE-UFPe (2017-2018).

VARIABLES	CATEGORIES	*N (%)
Age	14-18	56 (8.6)
	19-23	150 (23)
	24-28	151 (23.1)
	29-33	122 (18.7)
	34-38	123 (18.8)
	39-43	45 (6.9)
	44-47	6 (0.9)
Total		653 (100)
Skin color*	White	448 (80.4)
	Black	90 (16.2)
	Pardo**	19 (3.4)

* 96 (14.7%) of the medical records were unfilled for skin color.

** Official term used by the Brazilian census, meaning dark-skinned.

About three quarters (78.6%) of the pregnant women seen at the hospital were from Pelotas, as shown in Table 2.

It is noteworthy that some laboratory tests were not performed or their results were entered into the information system at the hospital. Thus, only one record (0.2%) was present for toxoplasmosis (IgG avidity), whereas cytomegalovirus status (IgG and IgM) was recorded for 14 patients (2.1%). HIV and syphilis data were present for 151 (23.1%) and 183 (28%) patients, respectively. The tests performed in over 90% of the women were toxoplasmosis IgG (99.4%), toxoplasmosis IgM (98.3%), anti-HCV (94.3%), and HBsAg (91.1%) (Table 3).

The correlations between test results for different agents and age were obtained through Spearman's coefficient. The results obtained in the

analyses were close to zero and non-significant ($p > 0.05$), which indicated no significant correlation between age and any of the parameters assessed.

Table 2 - Municipality of residence of pregnant women seen at the HE-UFPe (2017-2018).

Municipality	Number of patients	Percentage
1. Pelotas	513	78.6
2. Capão do Leão	58	8.9
3. Canguçu	15	2.3
4. Morro Redondo	10	1.5
5. Arroio Grande	7	1.1
6. Pinheiro Machado	6	0.9
7. Piratini	6	0.9
8. São Lourenço	6	0.9
9. Herval	6	0.9
10. Cristal	4	0.6
11. Jaguarão	4	0.6
12. Others*	18	2.8

*Santana da Boa Vista, Turuçu, Arroio do Padre, Cerrito, Pedro Osório, Amaral Ferrador, Bagé, Caxias do Sul, Pedras Altas, Rio Grande, Santa Vitória do Palmar.

Table 3 - Results of tests for infectious and parasitic agents among pregnant women seen at the HE-UFPe (2017-2018).

Serology*	N	N (%)		
		Non-Reagent	Undetermined	Reagent
Toxo IgG	649	301 (46.4%)	13 (2%)	335 (51.6%)
Toxo IgG – Avidity	1	-	-	-
Toxo IgM	642	639 (99.5%)	-	3 (0.5%)

CMV IgG	14	1 (7.1%)	-	13 (92.9%)
CMV IgM	14	11 (78.6%)	2 (14.3%)	1 (7.1%)
Anti-HIV	151	151 (100%)	-	0
Syphilis	183	169 (92.3%)	-	14 (7.7%)
Anti-HCV	616	613 (99.5%)	-	3 (0.5%)
HBsAg	595	595 (100%)	-	0
*Toxo (Toxoplasmosis), (Cytomegalovirus)				CMV

Result values for the correlation between positive syphilis seroreactivity and age (mean age of 25.9 years) were slightly lower than non-reagent results (mean age of 28.1 years), but with non-significant differences ($p = 0.293$).

Significant differences were found among the skin colors for toxoplasmosis IgG results ($p < 0.001$). Women of black skin color (average 63.35) had significantly higher mean IgG values than those of white (average 31.53) and *pardo* color (average 35.68).

No significant differences were found for the other variables in relation to skin color ($p > 0.05$).

The percentages of women with non-reagent results for syphilis were 94.6% among white, 93.1% among black, and 85.7% among *pardo* subjects. Chi-squared test results showed no significant association between skin color and syphilis ($p = 0.619$).

A predominance of titration was observed regarding syphilis in mothers and newborns, with prevalences of 1:2 (46.2%) among mothers and 1:1 (46.2%) among newborns.

Table 4 shows that 11 newborns from 13 mothers (84.6%) also exhibited reagent results for

syphilis. One newborn had fetal death (as per the hospital records) and one had non-reagent result. Matching syphilis reagent titration was observed in seven (63.6%) mothers and their respective newborns (values highlighted in Table 4).

All subjects tested for cytomegalovirus serology had positive results for IgG and/or IgM, of whom ten (71.4%) had positive results only for IgG antibodies. Only one subject (7.1%) had positive results for both IgG and IgM.

Table 5 presents the distribution of the test results for IgG anti-*T. gondii* antibodies for each age group. The chi-squared test showed the differences among groups are close to statistical significance ($p = 0.071$). Only three subjects, all in the age group of 14 to 28 years, had positive results for IgM anti-*T. gondii* antibodies.

Table 4 - Association of syphilis seroreactivity between mothers and their newborns at the HE-UFPel (2017-2018).

TITRATION								
MOTHER		NEWBORN						
T		1:1	1:2	1:4	1:16	F.D.	N.R.	Total
I	1:1	2	0	0	0	0	1	3
T	1:2	4	2	0	0	0	0	6
R	1:8	0	0	1	0	0	0	1
A	1:32	0	0	0	2	0	0	2
T	1:64	0	0	0	0	1	0	1
Total		6	2	1	2	1	1	13

N.R.: non-reagent; F.D.: fetal death

Table 5 - Serology for toxoplasmosis IgG by age group among pregnant women seen at the HE-UFPel (2017-2018).

Age	N (%)			
	Non-	Undetermined	Reagent	Total

(years)	reagent			
14-18	26 (46.4%)	1 (1.8%)	29 (51.8%)	56
19-23	79 (53.4%)	1 (0.7%)	68 (45.9%)	146
24-28	75 (50.3%)	3 (2.0%)	71 (47.7%)	147
29-33	46 (37.7%)	2 (1.6%)	74 (60.7%)	12
34-38	58 (47.2%)	4 (3.3%)	61 (49.6%)	123
39-43	16 (35.6%)	1 (2.2%)	28 (62.2%)	45
44-47	01 (16.7%)	1 (16.7%)	4 (66.7%)	6
Total	301 (46.4%)	13 (2.0%)	335 (51.6%)	649
$p = 0.071$				

4. DISCUSSION

Most subjects were between 19 and 28 years old. That differs from the estimated standard for Brazil in recent years, as observed by Silva *et al.* (2015)¹³, of over 20% of pregnant women being adolescents. In 2012, the Ministry of Health reported that 32% of the births that took place in SUS were by adolescents¹⁴. The present results showed a lower percentage of adolescent pregnancy, which accounted for 8.6% of the 653 cases. These figures confirm the estimates that Rio Grande do Sul has one of the lowest percentages of adolescent pregnancy in Brazil. In 2015, 14.54% of live births in the state were from mothers below 20 years old, whereas the Brazilian average was 18.15%¹⁵.

Nonetheless, nearly 10% of pregnancies occurring among adolescent mothers is important since age may be a contributing factor for morbidities and mortality during gestation^{16,17,18}. Younger patients may be at higher risk of clinical

intercurrences as they still have immature reproductive organs and incomplete formation of skeletal musculature, which increases the odds of miscarriages, preterm births, and low weight at birth¹⁸.

Pregnancies after 35 years old are considered late while mothers delivering after 45 years old are considered as having very advanced age. After that age group, women have a higher incidence of chronic diseases and are more likely to develop conditions that may hinder successful gestation such as obesity, gestational diabetes, and high blood pressure¹⁹. In the present study, the likelihood of the mothers studied presenting such issues was low since only six (0.9%) were at advanced gestational age.

Despite 14.7% of the subjects failing to self-report their skin color, over 80% stated being white, which is interesting for the region of the city of Pelotas since, unlike other municipalities in Rio Grande do Sul, the city has a large number of black persons. According to data from the Brazilian Institute of Geography and Statistics, 39% of the population in the region is composed of black people²⁰. Records by the Ministry of Health emphasize that pregnant women may present different pathologies according to their ethnicity, e.g., issues related to high blood pressure are more common among black mothers. Moreover, the literature reports higher risk of diseases for the black population^{21,22,23}.

Studies have shown that skin color is a risk factor for infections. Although color by itself does not define the diseases, such differences are often associated with socioeconomic inequalities in the country. In Brazil, black persons tend to have lower schooling and income, to live in underprivileged communities, and to be excluded from many social rights²⁴.

The serology tests surveyed revealed positive

results for all agents except for HIV and HBV. Records of the toxoplasmosis avidity test was only found for one case (0.2%) despite three patients showing positive results for the IgM antibody. Likewise, data on serologic tests for cytomegalovirus IgG and IgM existed for only 14 women (2.1%). For toxoplasmosis IgG, toxoplasmosis IgM, anti-HCV, and HBsAg, results were present for over 90% of the subjects. Such inconsistencies in medical records, which can be considered a shortcoming of the present research, have also been detected in other evaluations. Baumgarten *et al.* (2011)²⁵, in a study also carried out in southern Brazil, reported that 68.1% of the medical records of pregnant women had results for HIV test; 87.2%, for hepatitis B; and 75.8% for toxoplasmosis. However, those authors did not collect data on cytomegalovirus or hepatitis C, which are reported for the South region of Brazil for the first time in this study. Despite the great importance of adopting and performing prenatal tests, the present study found a low incidence of requests. Depending on results, it is highly important to confirm disease diagnoses through complementary laboratory tests associated with the clinical evaluation of the patient. Allied to medical care in the follow-up of pregnant women, that allows identifying and minimizing many health issues that often affect mothers and their newborns²⁶.

Carrying out serologic tests during the gestational period is key to ensure healthy terms both for the mother and for the fetus under formation. Frischknecht *et al.* (2011)²⁷, found that serology tests among pregnant women for rubella and toxoplasmosis, hepatitis B, syphilis, and HIV were missing in 1.66%, 2.77%, 12.72%, and 30.57% of cases, respectively. The present study found no results for rubella, which were missing in 100% of cases, whereas 76.88% of the records

lacked the HIV test. Such high rate of pregnant women not tracked for HIV infection clearly contradicts international guidelines²⁷, which points to the need of reassessing this practice. It is worth pointing out that HIV results may be undernotified since many pregnant women are followed by the Specialized Care Service for STI/AIDS (*Serviço de Atendimento Especializado em IST/AIDS* - SAE) in Pelotas and have deliveries at the hospital of the study.

The negative results for hepatitis B may be related to adhesion to the vaccine provided through the National Immunization Program in effect in Brazil²⁸.

The occurrence of syphilis during gestation has worried healthcare providers due to its large prevalence and severe repercussions to the fetal environment. The number of cases in Brazil increased by 1,047% between 2005 and 2013²⁹, while the notifications of congenital syphilis has increased by 135%. Overall, the issue with congenital syphilis has not been controlled yet although the etiological agent is well known, detection tests are available, and treatment with penicillin, a widely available and low-cost drug, is effective³⁰.

The percentage of reagent cases for toxoplasmosis was the lowest (42.6%) among the youngest age group (10 to 20 years old) and the highest (68.2%) among the oldest age group (41 to 50 years old). That may be related to higher exposure to *T. gondii* over time, which was also reported by Silva *et al.* (2015)¹³ when discussing that the younger population is more vulnerable to infection by that pathogen. The present study found a 51.6% rate of positive results in the sample of pregnant women studied, which is within the range reported for this population in Brazil (31% to 91.6%).

The prevalence of women with negative results

for toxoplasmosis IgG was high (46.4%), which makes them susceptible to acquire an acute primary infection during pregnancy and cause severe health risks to their fetuses³¹. The present results were higher than those reported by Rocha *et al.* (2015)³², who found 22.5% of the pregnant women in their sample were seronegative. Pavan (2016)³³ highlights the importance of analyzing and knowing the local epidemiology so that the results found lay bases for educational programs with measures towards primary prevention against infection by this parasite. As previously mentioned, most women in the sample were from the city of Pelotas, where other works have found high prevalence of toxoplasmosis among different population groups such as HIV-positive persons³⁴ and oncology patients³⁵.

The results also showed the cytomegalovirus (CMV) test was little requested. The CMV belongs to the herpesviridae family and clinical signs of its infection vary from person to person, from slight discomfort and low fever to severe diseases of the digestive tract, central nervous system, and retina. It is important to point out that the CMV remains latent in the organism of patients so that any event of low immunity may reactivate the infection³⁶. Since pregnant women have compromised immunity, CVM screening is of uttermost important as tracking the infection may determine levels of IgG and IgM antibodies, thus allowing treatment measures to be adopted aiming at good gestation and reduced risk to the fetus. Santos *et al.* (2000)³⁷ reported that, of the 292 newborns in their study, 20 (6.8%) were positive for CVM, which indicates congenital infection. The present research, however, obtained results only of the mothers, finding one (7.1%) with positive result for acute infection and two (14.3%) with undetermined results. The possible implications of such infection makes it very important to perform serologic

follow-up of newborns.

Tests for hepatitis C were performed in 94.33% of the pregnant women. Of those, three (0.5%) were positive, a result that is close to reports of studies conducted in the states of Mato Grosso do Sul (0.2%)³⁸ and Espírito Santo (0.6%)³⁹. The transmission of this virus is related to the use of injectable drugs, blood transfusions, sexual activities, surgical procedures, and use of illicit drugs, while vertical transmission may occur from nipple fissures that appear during breastfeeding, and the rate of transmission may increase if the mother is HIV positive⁴⁰.

5. CONCLUSION

The results obtained allow concluding that the tests recommended in the follow-up of pregnant women were carried out, however, not among all patients. Over 90% of the subjects were tested for toxoplasmosis, HCV, and HBsAg, whereas the rates for syphilis and HIV were 28.01% and 23.12%. The rate was markedly lower for cytomegalovirus at 2.14%. Although newborns were not targeted by the present study, it is relevant that such infections may be transmitted vertically.

The pregnancy period is very important in the life of mothers and adopting healthcare measures to meet the specific guidelines by the Ministry of Health concerning the health of mothers and newborns is essential.

It would be paramount to establish criteria that enable the follow-up in all phases of gestation, including delivery, by the same team responsible for prenatal care and, if possible, to record the medical history of pregnant women in a single, easily accessible technological tool.

6. ACKNOWLEDGMENT

We would like to thank the Clinical Analysis laboratory of the Teaching Hospital of the Federal University of Pelotas (HE-UFPel).

7. REFERENCES

- [1] Van der Zande, ISE, Van der Graaf, R.; Oudijk MA, Van Delden, JJM. Vulnerability of pregnant women in clinical research. *Journal of Medical Ethics* 2017. 43: 657–63.
- [2] Wagner CL, Hollis BW. The implications of vitamin D status during pregnancy on mother and her developing child. *Frontiers in Endocrinology* 2018. 9.
- [3] Coutinho EC, Silva CB, Chaves, CMB, Nelas, PAB, Parreira, VBC, Amaral, MO, Duarte, JC. Gravidez e parto: O que muda no estilo de vida das mulheres que se tornam mães. *Revista da Escola de Enfermagem da USP* 2014. 48(2):17-24.
- [4] Souza Neto VLS, Trigueiro, von S, Torquato, IMB. As práticas alimentares no período gestacional: uma revisão integrativa. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde* 2013. 10(1):315-25.
- [5] Hampton MM. Congenital Toxoplasmosis: A Review. *Neonatal Network* 2015. 34(5):274–78.
- [6] Brasil. 2010. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Gestação de alto risco: manual técnico* / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 5. ed. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde.
- [7] Varela PLR, Oliveira RR, Melo EC. Mathias TAF. Intercorrências na gravidez em puérperas brasileiras atendidas nos sistemas público e privado de saúde. *Revista Latino-Americana de Enfermagem* 2017. 25.
- [8] Brasil. 2016. Ministério da Saúde. *Protocolos da Atenção Básica: Saúde das Mulheres* / Ministério da Saúde, Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa – Brasília : Ministério da Saúde.
- [9] Oliveira EF, Gama SG, Silva CM. Gravidez na adolescência e outros fatores de risco para mortalidade fetal e infantil no município do Rio de Janeiro, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* 2010. 26(3):567-78.
- [10] Azevedo GD, Freitas RAOJ, Freitas AKMSO, Araújo ACPF, SOARES, EMMS, Maranhão TMO. Efeitos da idade materna sobre os resultados perinatais. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetetrícia* 2002. 24:181-85.
- [11] Sitta EI, Arakawa AM, Caldana ML, Peres SHC. Contribution of cross-section studies in the language area with focus on aphasia. *Revista CEFAC* 2010.

- 12(6):1059-66.
- [12] Fontelles MJ, Simões MG, Farias SH, Fontelles RGS. Scientific research methodology: Guidelines for elaboration of a research protocol. *Revista Paraense de Medicina* 2009. 23(3).
- [13] Silva MM, Gontijo EEL, Ferreira DS, Carvalho FS, Castro AM. O perfil epidemiológico de gestantes atendidas nas unidades básicas de saúde de Gurupi, Tocantins. *Universitas: Ciências da Saúde* 2015. 13(2):93-102.
- [14] Brasil. 2012. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde.
- [15] Rio Grande do Sul. 2019. Gravidez na adolescência e partos cesáreos. [Accessed 19 November 2019]. [Online]. Available from: <https://atlassocioeconomico.rs.gov.br/gravidez-na-adolescencia-e-partos-cesareos>.
- [16] Sant'Anna MJC, Coates V. Atenção integral à adolescente grávida. *Pediatrics Moderna* 2001. 37: 101-103.
- [17] Gonçalves ER, Monteiro CG. Fatores de risco para síndrome hipertensiva específica da gestação entre mulheres hospitalizadas com pré-eclâmpsia. *Cogitare Enfermagem* 2012. 15(2):250-255.
- [18] Santos GH, Martins MG, Sousa MS, Batalha SJ. Impacto da idade materna sobre os resultados perinatais e via de parto. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* 2009. 7:326-34.
- [19] Alves NCC, Feitosa KMA, Mendes MES, Caminha MFC. Complicações na gestação em mulheres com idade maior ou igual a 35 anos. *Revista Gaúcha de Enfermagem* 2017. 38(4):1-8.
- [20] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2012. [Accessed 4 November 2019]. Síntese de indicadores sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira. Rio de Janeiro: IBGE [online]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/>.
- [21] Brasil. 2001. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população brasileira afro-descendente / Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde.
- [22] Laguardia, J. O uso da variável “raça” na pesquisa em saúde. *PHYSIS: Revista de Saúde Coletiva* 2004. 14(2):197-234.
- [23] Malta DC, Regina LM, Bernal TI. Diferenciais dos fatores de risco de Doenças crônicas não transmissíveis na perspectiva de raça/cor. *Ciência e Saúde Coletiva* 2015. 20(3):713-25.
- [24] Batista LE. Masculinity, race/color and health. *Ciência & Saúde Coletiva* 2005.

- 10(1):71-80.
- [25] Baumgarten VZ, Longhi K, Bianchi MS, Gonçalves CV. Perfil sorológico das gestantes atendidas no pré-natal de um hospital universitário no Sul do Brasil. *Vitalle* 2011. 23(1):67-74.
- [26] Naddeo F, Passos-Castilho AM, GRANATO C. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 2015. 51(5):310-14.
- [27] Frischknecht F, Sell W, Trummer I, Bruhwiler H. Serological testing for infectious diseases in pregnant women: are the guidelines followed? *Swiss Med Weekly* 2011. 140.
- [28] Piazza MJ, Urbanetz AA, Carvalho NS, Nascimento, D.J. Hepatites virais e gestação. *Diagnóstico e Tratamento*. 15(1):12-8.
- [29] Milanez HMBPM. Abordagem da sífilis na gravidez. *Femina®* 2017. 45(2):90-2.
- [30] Brasil. 2015. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde.
- [31] Figueiró-Filho EA, Senefonte FRA, Lopes AHA, Morais, OO, Souza-Júnior VG, Maia TT, Duarte G. Frequency of HIV-1, rubella, syphilis, toxoplasmosis, cytomegalovirus, simple herpes virus, hepatitis B, hepatitis C, Chagas disease and HTLV I/II infection in pregnant women of State of Mato Grosso do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2013. 40(2):181-87.
- [32] Rocha EM, Lopes CWG, Ramos RAN, Alves LC. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection among pregnant women from the State of Tocantins, Northern Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2015. 48(6):773-75.
- [33] Pavan AA, Merlin LS, Betanin V, Souza EO, Caetano ICS, Rosa G, Gonçalves DD. Soroepidemiologia da toxoplasmose em gestantes do município de Medianeira, Paraná, Brasil. *Arquivos de. Ciências da Saúde da UNIPAR* 2016. 20(2):131-35.
- [34] Xavier GA, Cademartori BG, Cunha Filho, NA, Farias NAR. Evaluation of seroepidemiological toxoplasmosis in Hiv/aids patients. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 2013. 55(1):25-30.
- [35] Radin J, Radin V, Cademartori BG, Hernandez JC, Noedel MM, Oliveira RP, Brod CS. *Toxoplasma gondii*: IgG E IgM em pacientes oncológicos na região sul do Rio Grande do Sul, Brasil. *Revista de Patologia Tropical* 2015. 44(3):271-28.
- [36] Franco RF, Montenegro RM, Machado

- ABMP, Paris F, Menezes DS, Manfro RC. Evaluation of diagnostic tests for cytomegalovirus active infection in renal transplant recipients. *Jornal brasileiro de nefrologia* 2017. 39(1):46-54.
- [37] Santos DVV, Souza, MMR, Gonçalves SHL, Cotta ACS, Melo LAO, Andrade GMQ. Congenital cytomegalovirus infection in a neonatal intensive care unit in Brazil evaluated by PCR and association with perinatal aspects. *Revista do Instituto de Medicina tropical de São Paulo* 2000. 42(3):129-132.
- [38] Gardenal RVC, Figueiró-Filho EA, Luft JL, Paula GLSA, Vidal FG, Turine Neto P, Souza RAA. Hepatite C e gestação: análise de fatores associados à transmissão vertical. *Revista da sociedade brasileira de medicina tropical* 2011. 44(1):43-7.
- [39] Lima LHM, Viana MC. Prevalence and risk factors for HIV, syphilis, hepatitis B, hepatitis C, and HTLV-I/II infection in low-income postpartum and pregnant women in Greater Metropolitan Vitória, Espírito Santo State, Brazil. *Caderno de Saúde Pública* 2009. 25(3):668-76.
- [40] Lourenço C, Rocha I, Melo M, Pinto E, Veiga M. Hepatite c e gravidez – uma revisão da literatura. *Arquivos de Medicina* 2011. 25(1):38-45.

4.2 MANUSCRITO 1

Submetido à Revista Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR

Normas da revista disponíveis em:

<https://www.mastereditora.com.br/master_editora-37-251>. Acesso em abril de 2020.

TEMPLATE PADRÃO - Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR

SOROPOSITIVIDADE POR AGENTES INFECCIOSOS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS NO EXTREMO SUL DO BRASIL

MEDICAL REQUEST FOR SEROLOGICAL EXAMS AND SEROPOSITIVITY BY INFECTIOUS AGENTS IN ONCOLOGICAL PATIENTS SERVED IN EXTREM SOUTHERN BRAZIL

WESLEY DOUGLAS DA SILVA **TERTO**^{1*}, MICAEL QUINTANA DE **MOURA**², NATALIA BERNE **PINHEIRO**², GABRIELA DE ALMEIDA **CAPELLA**¹, DOUGLAS BENTO DAS **CHAGAS**³, MARCOS MARREIRO **VILLELA**¹, CARLOS JAMES **SCAINI**², MARIA ELISABETH AIRES **BERNE**¹

1. Programa de Pós-Graduação em Microbiologia e Parasitologia, Instituto de Biologia, Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Universidade Federal de Pelotas - UFPel, Capão do Leão S/N, Pelotas, RS. 2. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande (FURG), Rio Grande, Brazil 3. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS

* Universidade Federal de Pelotas - UFPel, Capão do Leão S/N, Pelotas, RS, Brasil, CEP 96010-900.

wesley.terto.bio@gmail.com

RESUMO

Objetivou-se verificar a taxa de solicitação médica dos exames e caracterizar as sorologias quanto à positividade para agentes infectoparasitários em pacientes oncológicos no Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas (HE-UFPel-EBSERH). O estudo transversal/retrospectivo realizou-se janeiro a junho de 2018, através dos

Sistemas Análise e Desenvolvimento de Software (ADS-hospitalar) e Aplicativos de Gestão para Hospitais Universitários (AGHU). Averiguaram-se os registros/solicitação dos exames: HCV (vírus da hepatite C), HBSAg (Hepatite B), *Toxoplasma gondii* (IgG e IgM), Parvovírus (IgG e IgM), Herpes simples (IgG e IgM), Epstein-Barr (IgG e IgM) e Citomegalovírus (IgG e IgM). Como resultado, dos 81 pacientes, 53,1% eram do sexo feminino, a maioria era constituída por brancos (83,3%) e três a cada quatro pacientes procediam de Pelotas-RS (75,3%). O tipo/localização de câncer frequente foi de intestino (14,8%). Os exames mais solicitados foram anti-HCV (n=27), HBSAg (n=26), Toxoplasmose (IgG e IgM) (n=18) e Epstein-Barr (IgG e IgM) (n=16). 53,1% dos pacientes com sorologias positivas eram portadores de

linfomas e leucemias. É importante a realização do diagnóstico e acompanhamento clínico dos pacientes com câncer, pois existe uma gama de agentes biológicos oncogênicos e outros que podem ser reativados quando do tratamento do indivíduo oncológico, merecendo atenção.

PALAVRAS-CHAVE: oncologia; sorologia; imunossupressão.

ABSTRACT

The objective of this study was to verify the rate of medical request for exams and to characterize serology regarding positivity for infectious-parasitic agents in cancer patients at the Teaching Hospital of the Federal University of Pelotas (HE-UFPel-EBSERH). The cross-sectional / retrospective study was carried out from January to June 2018, using Systems Analysis and Software Development (ADS-hospital) and Management Applications for University Hospitals (AGHU). Examination records / request were checked: HCV (hepatitis C virus), HBsAg (Hepatitis B), *Toxoplasma gondii* (IgG and IgM), Parvovirus (IgG and IgM), Herpes simplex (IgG and IgM), Epstein-Barr (IgG and IgM) and Cytomegalovirus (IgG and IgM). As a result, of the 81 patients, 53.1% were female, most were white (83.3%) and three out of four patients came from Pelotas-RS (75.3%). The type / location of frequent cancer was bowel cancer (14.8%). The most requested tests were anti-HCV (n = 27), HBsAg (n = 26), Toxoplasmosis (IgG and IgM) (n = 18) and Epstein-Barr (IgG and IgM) (n = 16). 53.1% of patients with positive serology had lymphomas and leukemias. It is important to carry out the diagnosis and clinical follow-up of cancer patients, as there is a range of biological oncogenic agents and others that can be reactivated when treating the

oncological individual, deserving attention.

KEYWORDS: oncology; serology, immunosuppression.

1. INTRODUÇÃO

Doenças que cursam com o crescimento desordenado de células, conhecidas como câncer, têm sido muito relatadas nos últimos anos mundialmente. Dentre as causas de óbito por câncer, destacam-se os seguintes fatores de risco: dieta e inatividade física, substâncias aditivas (uso de tabaco e álcool), saúde sexual e reprodutiva (infecções sexualmente transmissíveis), riscos ambientais (poluição do ar, combustíveis sólidos, tabagismo passivo) e transmissão venosa pelos vírus de hepatite B e C¹.

Além disso, no Brasil as enfermidades causadas por agentes infectoparasitários estão entre as mais prevalentes causas de morte secundária em pacientes atendidos no serviço de oncologia². A debilidade imunológica de pessoas em tratamento contra o câncer as torna mais suscetíveis. Desta forma, o diagnóstico precoce e tratamento dessas doenças secundárias são imprescindíveis para obtenção de um melhor prognóstico². Os tratamentos para neoplasias são realizados por meio de quimioterapia e/ou radioterapia e, mais recentemente, também se faz uso de hormonioterapia e terapia celular. Porém, é necessária uma ação mais ampla, muitas vezes lançando mão de diferentes tratamentos de forma concomitante, sempre aliados à mudança de hábitos de vida^{3,4,5,6}.

Além da susceptibilidade apresentada pelos pacientes oncológicos às infecções, sabe-se que 15% a 20% da formação inicial dos cânceres são induzidas por agentes infecciosos prévios presentes no organismo. Estes agentes atuam como fator

primário para o desenvolvimento de células cancerígenas, ou seja, são carcinogênicos. Dentre eles, destacam-se os vírus oncogênicos, como o citomegalovírus⁷.

Com isso, o conhecimento acerca do perfil clínico para doenças infecciosas e parasitárias do paciente oncológico, na busca de identificar variáveis específicas, é importante para o direcionamento e planejamento da terapêutica, qualificando, deste modo, a assistência à saúde. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi verificar a taxa de solicitação médica dos exames e caracterizar as sorologias quanto à positividade para agentes infectoparasitários em pacientes oncológicos atendidos no Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas (HE-UFPel-EBSERH), RS, Brasil.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo transversal e retrospectivo foi realizado utilizando dados de pacientes submetidos ao tratamento para câncer no Serviço de Clínica Oncológica do Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas (HE-UFPel-EBSERH), Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. Este hospital tem grande relevância em toda a região Sul por ser referência em atendimento para 22 municípios, o que permite maior representatividade da área de estudo (extremo sul do Brasil).

A coleta de dados referentes às variáveis: idade, sexo, cor da pele, localidade, tipo de câncer e os resultados de sorologias para agentes infecciosos e parasitários ocorreu no período de janeiro a junho de 2018, através dos Sistemas *ADS-hospitalar* (Análise e Desenvolvimento de Software – hospitalar) e *AGHU* (Aplicativos de Gestão para Hospitais Universitários - Intranet).

Foram obtidos os resultados de exames para os seguintes agentes: HCV (vírus da hepatite C),

HBSAg (antígeno de superfície do vírus da hepatite B) *Toxoplasma gondii* (IgG e IgM), Parvovírus (IgG e IgM), Herpes simplex (IgG e IgM), Epstein-Barr (IgG e IgM) e Citomegalovírus (IgG e IgM).

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética sob o número do parecer: 2.692.075.

Para análise dos dados foi elaborado um banco de dados através do Microsoft Excel 2010[®]. A análise estatística foi realizada com o programa IBM SPSS[®], versão 22 para Windows (IBM Corp. Released 2013).

A caracterização das variáveis quantitativas foi elaborada através dos valores mínimo e máximo, da média e do desvio-padrão. Para as variáveis qualitativas foram utilizadas frequências absolutas (n) e relativas (%).

3. RESULTADOS

A amostra foi composta por 81 pacientes, a maioria do sexo feminino (53,1%), com a cor de pele branca (83,3%) e na faixa etária predominante dos 50 aos 59 anos (24,7%), com marcada elevação de casos de câncer dos 50 anos em diante. Três a cada quatro pacientes eram procedentes do município de Pelotas (75,3%) (Tabela 1).

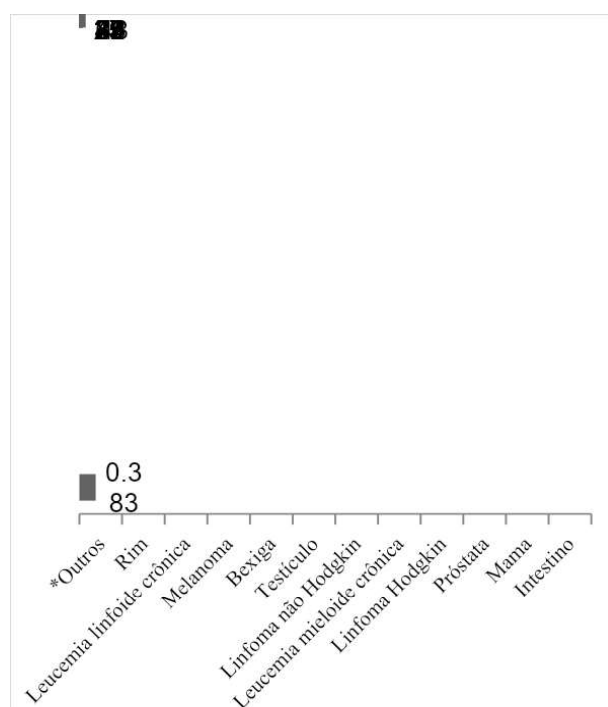
Tabela 1. Perfil sociodemográfico dos pacientes oncológicos atendidos em uma instituição pública de saúde do extremo Sul do Brasil (n = 81).

Variáveis	Categorias	N	%
Sexo	Feminino	43	53,1%
	Masculino	38	46,9%
Idade	20-29	6	7,4%
	30-39	6	7,4%
	40-49	8	9,9%
	50-59	20	24,7%
	60-69	18	22,2%
Desv. P: (16.1)	70-79	16	19,8%

	80-89	7	8,6%
Cor da Pele	Branca	55	83,3%
	Preta	10	15,2%
	Parda	1	1,5%
Dados em falta: 15 (18.5%)			
Localidade	Pelotas	61	75,3%
	Jaguarão	3	3,7%
	Canguçu	2	2,5%
	Capão do Leão	2	2,5%
	Herval	2	2,5%
	Outros*	11	13,5%

*Pinheiro Machado, Piratini, São Lourenço do Sul, Arroio Grande, Bagé, Morro Redondo, Pedro Osório, Santana da Boa Vista.

Os tipos/localizações dos cânceres mais frequentes foram: intestino (14,8%), mama (8,6%) e próstata (7,4%) (Figura 1).



*Reto, pulmão, estômago, tumor GIST, mieloma, tireoide, brônquios, fígado, vagina, ovário, cabeça e pescoço, adenocarcinoma, cérebro.

Figura 1. Tipos/localização de câncer dos pacientes atendidos em uma instituição pública de saúde do

extremo Sul do Brasil (n = 81).

Quanto aos resultados dos exames laboratoriais, vale salientar que apesar do presente estudo utilizar dados de 81 pacientes, nem todos apresentaram resultados para os agentes infectoparasitários pesquisados, conforme pode ser observado na tabela 2.

Os exames mais solicitados foram anti-HCV (n=27, 33,3%), HBSAg (n=26, 32,09%), *T. gondii* (IgG e IgM) (n=18, 22,22%) e Epstein-Baar (IgG e IgM) (n=16, 19,75%).

Dentre os exames mais solicitados foi verificada soropositividade para HCV (n=27, 33,3%), toxoplasmose (IgG) em 55,6% (10/18), Epstein-Baar (IgM) 6,3% (1/16) dos pacientes. Além desse, foi verificada soropositividade para herpes (IgG) 83,3% (10/12) dos pacientes, citomegalovírus (IgG) em 92,3% (12/13) e parvovirose B19 (IgG) em 14,4% (1/7).

Os resultados positivos ao exame sorológico mostraram que a maioria dos pacientes era portadora de linfomas e leucemias (53,1%). Destes, 90% foram soropositivos para *Toxoplasma gondii* (IgG) 87,5% foram positivos para Epstein-Baar (IgG), e 83,3% para Citomegalovírus (IgG).

Tabela 2. Exames solicitados e respectivas positivities para agentes infectoparasitários dos pacientes oncológicos atendidos em uma instituição pública de saúde do extremo Sul do Brasil (n = 81).

Exames*	N	NR	I	R
Anti-HCV	27	26 (96,3%)	-	1 (3,7%)
Toxoplasmose IgG	18	7 (38,8%)	1 (5,6%)	10 (55,6%)
Toxoplasmose IgM	18	18 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Parvovirose b19 IgG	7	6 (85,7%)	0 (0%)	1 (14,3%)

Parvovirose b19	2	2	0 (0%)	0 (0%)
IgM		(100%)		
Herpes IgG	12	2	0 (0%)	10
		(16,7%)		(83,3%)
Herpes IgM	12	12	0 (0%)	0 (0%)
		(100%)		
Epstein Baar	16	16	0 (0%)	0 (0%)
IgG		(100%)		
Epstein Baar	16	15	0 (0%)	1
IgM		(93,8%)		(6,3%)
Citomegalovirus	13	1	0 (0%)	12
IgG		(7,7%)		(92,3%)
Citomegalovirus	13	12	1	0 (0%)
IgM		(92,3%)	(7,7%)	
HBSAg	26	26	0 (0%)	0 (0%)
		(100%)		
Anti – HBS	4	4	0 (0%)	0 (0%)
		(100%)		

*NR - não reagente; I-Indeterminado; R-reagente

Quanto ao sexo dos pacientes foi observado que 50% dos que tinham resultados positivos para Epstein-Baar (IgG) eram do sexo feminino e 50% do sexo masculino. Com relação aos positivos para *Toxoplasma gondii* e Citomegalovirus (IgG), prevaleceu o sexo feminino, sendo 70% e 58%, respectivamente.

4. DISCUSSÃO

Neste estudo, o câncer foi mais presente em mulheres, reforçando o que já vem sido relatado em outros estudos, provavelmente isso está relacionado ao fato de que estas se preocupam mais com a saúde, e com isso, buscam mais frequentemente ajuda médica e diagnóstico, em comparação com os homens^{8,9}.

Estudo realizado com pacientes oncológicos no extremo Sul do Brasil mostrou maior ocorrência de câncer de mama, seguido por câncer intestinal¹⁰, contudo, no presente estudo, o câncer de intestino foi mais notificado. Alguns trabalhos têm relatado casos de câncer em pacientes mais jovens^{11,12},

porém no presente estudo, prevaleceram pacientes com idade superior a 50 anos, o que sugere a maior prevalência de câncer de intestino, geralmente, em indivíduos com a partir da quinta década de vida¹⁰.

Por mais que as solicitações médicas dos exames sorológicos não tenham obedecido a um padrão para todos os pacientes, observou-se que os exames mais solicitados foram anti-HCV (n=27), HBSAg (n=26), Toxoplasmose (IgG e IgM) (n=18) e Epstein-Baar (IgG e IgM) (n=16). Isto permite uma reflexão sobre a importância da solicitação médica para os exames sorológicos, sendo extremamente necessários para referenciar a adoção de medidas nos tratamentos para os cânceres. Além disso, os resultados destes auxiliam na determinação de soroprevalências para agentes infectoparasitários em diferentes populações, e servem para direcionar condutas terapêuticas que devem ser empregadas nos procedimentos de saúde pela equipe multidisciplinar, Sendo imprescindíveis para a diminuição de possíveis danos à saúde que podem acometer o paciente^{13,14}.

O Epstein-Barr tem sido considerado como o mais virulento vírus oncogênico e está relacionado a alguns tipos de linfomas¹⁵. No tocante ao citomegalovírus humano, há indicações de que a infecção de células tumorais por este vírus aumenta a malignidade das mesmas¹⁶. Produtos dos genes deste vírus estão presentes em várias neoplasias humanas¹⁷. Ademais, existem evidências de que o citomegalovírus pode alterar células epiteliais, realizar a transição epitelial para mesenquimal e mesenquimal para epitelial em células tumorais, promover angiogênese e proliferação tumoral, sendo registrada sua presença em uma alta porcentagem de carcinomas colorretais, cânceres de próstata, mama e outros tipos, apontando que este vírus pode contribuir na história natural de diversos tipos de neoplasias^{18,19,20}. Contudo, por este ser um patógeno extremamente versátil e codificar uma

infinitude de produtos gênicos que são expressos em várias neoplasias humanas, a partir de alterações em sua ultraestrutura, tal organismo pode vir, até mesmo, a desempenhar um papel na progressão do câncer humano¹⁷. Cumpre informar que no presente estudo não foi vista uma relação significativa entre a presença de sorologia positiva para o citomegalovírus com os diferentes tipos de câncer, entretanto, estudos pormenorizados sobre esta correlação podem ser levados a cabo.

Importa relatar que nenhum exame foi solicitado para diagnóstico IgM ou IgG para *Trypanosoma cruzi*, protozoário causador da doença de Chagas, uma vez que estudos realizados na última década na região sul do RS têm demonstrado sorologia positiva para este patógeno^{21,22}, incluindo seu diagnóstico em pacientes oncológicos²³. Além disso, a doença de Chagas pode se manifestar de maneira ainda mais grave em pessoas imunocomprometidas, cursando com manifestações cerebrais, além de alterações cardíacas e digestivas.

Quanto ao parasito *T. gondii*, a reativação de uma infecção latente em indivíduos imunocomprometidos, como é o caso da maioria dos pacientes com câncer, este protozoário é capaz de causar meningoencefalite toxoplasmática fatal, miocardite e pneumonite^{24,25}. Logo, os pacientes imunocomprometidos estão em risco de serem acometidos por doença grave após reativação de infecção crônica.

5. CONCLUSÃO

Com base nos resultados apresentados, pode-se concluir que agentes infectoparasitários estão presentes em pacientes portadores de cânceres, sendo importante a realização do diagnóstico sorológico no acompanhamento clínico de todos os pacientes com câncer.

Este estudo possibilita ampliar a visão referente a importância dos exames sorológicos para agentes infectoparasitários, podendo estimular profissionais de saúde neste processo, bem como abrir os caminhos para que outros estudos possam ser realizados nos centros de tratamento oncológico.

Determinados agentes infecciosos que são endêmicos da região e passíveis de reagudização com graves desdobramentos aos pacientes infectados, como é o caso do protozoário *T. cruzi*, também podem ser contemplados na rotina dos indivíduos neoplásicos, objetivando promover tratamento rápido e eficiente em caso de reativação da moléstia.

6. AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Pelotas (HE-UFPel).

7. REFERÊNCIAS

- [1] Danaei G, Hoorn SV, Lopez AD, Murray CJL, Ezzati M. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. The Lancet 2005; 366(9499):1784-793.
- [2] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. — 8. ed. rev. — Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

- [3] Castro Filha JGL, Miranda AKP, Martins Júnior FF, Costa HA, Figueiredo KRFV, Oliveira Junior MNS, Garcia JBS. Influências do exercício físico na qualidade de vida em dois grupos de pacientes com câncer de mama. *Rev Bras Ciênc Esporte* 2016; 38(2):107-14.
- [4] Kaliks RA, Matos TF, Silva VA, Barros LHC. Differences in systemic cancer treatment in Brazil: my Public Health System is different from your Public Health System. *Braz J Oncol* 2017; 13(44):1-12.
- [5] Inca. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação. / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019.
- [6] Trevisana AR, Reksua S, Almeida WD, Camargo MJG. A intervenção do terapeuta ocupacional junto às pessoas-hospitalizadas: adotando a abordagem dos cuidados paliativos. *Cad. Bras. Ter. Ocup* 2019; 27(1):105-17.
- [7] Macedo AV, Rocha MOC. Epstein-Barr virus infection and oncogenesis. *Rev Med Minas Gerais* 2003. 13(4):262-72.
- [8] Levorato CD, Mello LM, Silva AS, Nunes AA. Fatores associados à procura por serviços de saúde numa perspectiva relacional de gênero. *Ciência & Saúde Coletiva* 2014. 19(4):1263-274.
- [9] Oliveira MM, Malta DC, Guauche H, Moura L, Silva, GA. Estimativa de pessoas com diagnóstico de câncer no Brasil: dados da Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev. bras. Epidemiol* 2015; 18(2): 146-57.
- [10] Jeske S, Bianchi TF, Moura MQ, Baccega B. Pinto NB, Berne MEA, Villela MM. Intestinal parasites in cancer patients in the South of Brazil. *Braz. J. Biol.* 2018; 78(3):574-78.
- [11] Presti PF, Macedo CRD, Caran EM, Rodrigues AHD, Petrilli AS. Estudo epidemiológico de câncer na adolescência em centro de referência. *Rev Paul Pediatr*, 2012; 30(2):210-16.
- [12] Krejci D, Zapletalova M, Svobodová I, *et al.* Epidemiological Trends for Childhood and Adolescent Cancers in the Period 1994-2016 in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2019; 32(6):426-35.
- [13] Ciaccia MCC, Moreira RC, Lemos MF, Oba IT, Porta G. Aspectos epidemiológicos, sorológicos e moleculares das hepatites B e C em crianças e adolescentes de creches e escolas municipais na cidade de Santos. *Rev Bras Epidemiol* 2014; 588-599.
- [14] Sumita NM, Shcolnik W. Excessos de exames: Desperdícios na Saúde? 2017. [Acesso 07 dez. 2019]. Disponível em: <http://observatoriodasauderj.com.br/excessos-de-exames-desperdicios-na-saude/?ref=28>.
- [15] Ko Y. EBV and human cancer. *Experimental & Molecular Medicine* 2015; 47:1-3.
- [16] Silva MCC, Figueiredo EG, Correa, C, et al.

The role of the citomegalovirus in the oncomutation of brain tumors. J. bras. Neurocir 2011; 22(1):66-71.

- [17]** Cobbs C. Cytomegalovirus is a tumor-associated virus: armed and dangerous. Current Opinion in Virology 2019; (39):49–59.
- [18]** Samanta M, Harkins L, Klem K, Britt WJ, Cobbs CS. High prevalence of human cytomegalovirus in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic carcinoma. The journal of urology 2003; 170:998 –1002.
- [19]** Melnick M, Sedghizadeh PP, Allen CM, Jaskoll T. Human cytomegalovirus and mucoepidermoid carcinoma of salivary glands: cell-specific localization of active viral and oncogenic signaling proteins is confirmatory of a causal relationship. Exp Mol Pathol 2012; 92:118-125.
- [20]** Harkins LE, Matlaf LA, Soroceanu L, *et al.* Detection of human cytomegalovirus in normal and neoplastic breast epithelium. Herpesviridae 2010; 1(1):8.
- [21]** Araújo A C, Rodrigues SC, Rezende AFS, Villela M M, Borsuk,. Seroprevalence of human infection with *Trypanosoma* i in a rural area of southern Brazil. Revista de Patologia Tropical 2015; 44(4): 423-31.
- [22]** Stauffert D, Silveira MF, Mesenburg MA, *et al.* Prevalence of *Trypanosoma cruzi*/HIV coinfection in southern Brazil. Braz J Infect Dis 2017; 21(2): 180-84.
- [23]** Rosenthal LA, Petrarca CR, Mesenburg MArndt, Villela Marcos Marreiro. *Trypanosoma cruzi* seroprevalence and associated risk factors in cancer patients from Southern Brazil. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2016; 49(6): 768-771.
- [24]** Eza DE, Lucas SB. Fulminant toxoplasmosis causing fatal pneumonitis and myocarditis. HIV Med 2006; 7:415–20.
- [25]** Ali, MI, Abd El Wahab WM, Hamdy DA, Hassan, A. *Toxoplasma gondii* in cancer patients receiving chemotherapy: seroprevalence and interferon gamma level. J Parasit Dis 2019; 43(3):464-71.

5 CONCLUSÕES FINAIS

Conclui-se que os principais exames recomendados foram realizados na população estudada, entretanto, é necessário aumentar as taxas de solicitações, visto que o período gestacional requer cuidados específicos para a saúde da mulher, do feto, e posteriormente, do neonato.

Os exames para toxoplasmose, hepatites B e C foram os mais solicitados, em contrapartida, sífilis HIV e citomegalovírus foram os menos realizados, fato este preocupante, visto que é essencial no período de gravidez a adoção de medidas para atender às diretrizes específicas do Ministério da Saúde sobre os cuidados das mães e dos recém-nascidos.

Seria primordial estabelecer critérios que possibilitem o acompanhamento em todas as fases da gestação, incluindo o parto, pela mesma equipe responsável pelo pré-natal e, se possível, registrar o histórico médico das gestantes em uma única ferramenta tecnológica de fácil acesso.

Quanto ao estudo com pacientes oncológicos pode-se concluir que agentes infectoparasitários estão presentes em portadores de cânceres, sendo importante a realização do diagnóstico sorológico na rotina e no acompanhamento clínico de todos os pacientes, pois existe uma gama de agentes infecciosos que são oncogênicos e outros que podem ser reativados, possibilitando um curso de infecção grave frente à vulnerabilidade imunológica existente.

A solicitação dos exames sorológicos para agentes infecciosos deve ser prioridade ímpar e deve seguir as recomendações do Ministério da Saúde e ressaltar-se com esse estudo que o número de exames solicitados está abaixo do esperado para estes grupos.

A correta utilização dos softwares institucionalizados é necessária, além disso, é preciso que seja implantado um modo de interligação do histórico de saúde obtido desde a atenção básica até a atenção hospitalar aumentando, dessa forma, a confiabilidade, garantindo que o cruzamento dos dados possibilite um melhor direcionamento da prática clínica e a longitudinalidade da assistência.

Referências

ABDEL MALEK, R.; WASSEF, R.; RIZK, E.; SABRY, H.; TADROS, N.; BOGHDADY, A. Toxoplasmosis an overlooked disease: seroprevalence in cancer patients. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 19, n. 7, p. 1987-1991, 2018.

ABERG, J.A.; GALLANT, J.E.; GHANEM, K.G.; EMMANUEL, P.; ZINGMAN, B.S.; HORBERG, M.A. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the infectious diseases society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v.58, n.1, p. 1–10, 2013.

ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists. Viral hepatitis in pregnancy. **Obstetrics & Gynecology**, v.110, p. 941-956, 2007.

ALEIXO, A.L.Q.C. Avaliação da recorrência da toxoplasmose ocular e fatores de risco associados em pacientes do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz - RJ. 2015. 74 f. Tese (Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas)-Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Rio de Janeiro, 2015.

ALMEIDA, I.A.A.; BERNE, M.A.A.; VILLELA, M.M. Prevalência de enteroparasitoses em crianças internadas em unidades pediátricas de hospitais em Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil - nota prévia. **Revista Sodebras**, v. 8, n. 84, 2012.

ALUVIHARE, V. R.; KALLIKOURDIS, M.; BETZ, A. G. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. **Nature Immunology**, v.5, p. 266-271, 2004.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. **Syphilis**. In: Pickering LK, editor. Red Book: 2012. Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, p. 690–703, 2012.

AMORIM, M.M.R.; MELO, A.S.O. Avaliação dos exames de rotina no pré-natal (Parte 1). **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 31, p.148-55, 2009.

BEAGLEY, K. W.; GOCKEL, C. M. Regulation of innate and adaptive immunity by the female sex hormones oestradiol and progesterone. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**, v.38, p. 13-22, 2003.

BICHARA, C.N.C.; CANTO, G.A.C.; TOSTES, C.L.; FREITAS, J.J.S.; CARMO, E.L.; PÓVOA, M.M.; SILVEIRA, E.C. Incidence of congenital toxoplasmosis in the city of Belém, State of Pará, Northern Brazil, determined by a neonatal screening program: preliminary results. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.45, n.1, p. 122-124, 2012.

BOELKE, M. Imunossupressão induzida pela malária: existe um papel para o óxido nítrico? **Revista Brasileira de Alergia e Immunopatologia**; v.22 n.6, p. 173-178, 1999.

BORGES, S.A.L.; REAL, L.H.G.; SCHREINER, R.B. Kaposi's sarcoma in HIV patients: a reality again. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 11, n.6, p. 1-6, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Cadernos de atenção básica: atenção ao pré-natal de baixo risco**. Brasília – DF, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 8. ed. rev. – Brasília : Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico: Sífilis**. Brasília, DF, 2017.

BRASIL. Lei Nº 13.685, de 25 de junho de 2018. Altera a Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012, para estabelecer a notificação compulsória de agravos e eventos em saúde relacionados às neoplasias, e a Lei nº 12.662, de 5 de junho de 2012, para estabelecer a notificação compulsória de malformações congênitas. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, n. 121, p.1, 2018.

BRAZ, A.S.; ANDRADE, C.A.F.; MOTA, L.M.H.; LIMA, C.M.B.L. Recomendações da sociedade brasileira de reumatologia sobre diagnóstico e tratamento das parasitoses intestinais em pacientes com doenças reumáticas autoimunes. **Revista Brasileira de Reumatologia**, n. 55, v. 4, p. 368–380, 2015.

CAMPOS, F.A.; ANDRADE, G.M.Q.; LANNA, A.P.S.; LAGE, B.F.; ASSUMPÇÃO, M.V.M.; PINTO, J.A. Incidence of congenital toxoplasmosis among infants born to HIV-coinfected mothers: case series and literature review. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.8, n.6, p. 609–617, 2014.

CARVALHO, J.V.; PETROIANU, A. Imunodepressão induzida por talidomida e ciclosporina em transplante cardíaco heterotópico de coelho. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias**; v.30, n.2, p. 106-113, 2003.

CASTRO FILHA, J.G.L.; MIRANDA, A.K.P.; MARTINS JÚNIOR, F.F.; COSTA, H.A.; FIGUEIREDO, K.R.F.V.; OLIVEIRA JUNIOR, M.N.S.; GARCIA, J.B.S. Influências do exercício físico na qualidade de vida em dois grupos de pacientes com câncer de mama. **Revista Brasileira de Ciências do Esporte**, n. 38, v. 2, p. 107-114, 2016.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Eliminating perinatal HIV transmission**: A curriculum for OB/ GYN Resident and Midwifery Programs. [slides]. Atlanta: GA: Author. Retrieved, 2013. Disponível em: <www.cdc.gov/primarycare/materials/hivtransmission/docs/hivtransmission.pdf>. Acesso em: 26 nov. 2019.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Viral hepatitis**: statistics & surveillance. Atlanta: GA: Author. Retrieved, 2016. Disponível em: <www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2013surveillance/commentary.htm#hepatitis>. Acesso em: 26 nov. 2019.

CLAP. Centro Latinoamericano de Perinatología, Salud de la Mujer y Reproductiva. **Infecciones perinatales transmitidas por la madre a su hijo**: material didáctico para personal de salud. Montevideo: CLAP/SMR; 2010.

COBUCCI, R.N.O. **Comparação da incidência de câncer em infectados pelo HIV e em transplantados com a população em geral**. 2011. 75f. Dissertação. Programa de pós-graduação em ciências da saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2011.

CONNOR, E. M. *et al.* Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. **New England Journal of Medicine**, v.18, p. 1173-1180, 1994.

COOPER, E.R.; CHARURAT, M.; MOFENSON, L.; HANSON, I.C.; PITT, J.; DIAZ, C.; HAYANI, K.; HANDELSMAN, E.; SMERIGLIO, V.; HOFF, R.; BLATTNER, W. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v.29, n.5, p. 484-494, 2002.

DAHER, S.; MATTAR, R. Pregnancy: an immunological phenomenon? **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v. 32, n. 2, p. 63-66, 2009.

DUBEY, J. P. **Toxoplasmosis of Animals and Humans**. 2ª Ed., CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2010.

EMELIA, O.; RAHANA, A.R.; MOHAMAD FIRDAUS, A.; CHENG, H.S.; NURSYAIRAH, M.S.; FATINAH, A.S.; AZMAWATI, M.N.; SITI, N.A.M.; AISAH, M.Y. IgG avidity assay: A tool for excluding acute toxoplasmosis in prolonged IgM titer sera from pregnant women. **Tropical Biomedicine**, v.31, n.4, p. 633-640, 2014.

ESCOSTEGUY, C.C.; PEREIRA, A.G.L.; MEDRONHO, R.A. Three decades of hospital epidemiology and the challenge of integrating Health Surveillance: reflections from a case study. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 10, p. 3365-3379, 2017.

FEREZIN, R. I.; BERTOLINI, D. A.; DEMARCHI, I. G. Prevalence of positive sorology for HIV, hepatitis B, toxoplasmosis and rubella in pregnant women from the northwestern region of the state of Paraná. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria**, v.35, n.2, p. 66-70, 2014.

FOWLER, K. B.; BOPPANA, S. B. Congenital cytomegalovirus infection. **Seminars in perinatology**, v. 42, n. 3, p. 149-154, 2018.

FLOREANI, A. Hepatitis C and pregnancy. **World Journal of Gastroenterology**, v.19, p. 6714-6720, 2018.

FRISCHKNECHT, F.; W. SELL.; I. TRUMMER.; H. BRUHWILER. "Serological Testing for Infectious Diseases in Pregnant Women: Are the Guidelines Followed?" **Swiss Medical Weekly**, v. 140, n.6, 2011.

GARCIA, M.; SERTÓRIO, S.P.; ALVES, G.J.; CHATE, S.C.; CARNEIRO, S.; LALLO, M.A. Uso da ciclofosfamida em modelo de imunodepressão experimental em ovinos. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, n.24, n.3, p. 115-119, 2004.

GUERRA, M.R.; GALLO, C.V.M.; MENDONÇA, G.A.S. The risk of cancer in Brazil: tendencies and recent epidemiologic studies. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 51, n. 3, p. 227-234, 2005.

GOMEZ, G.B.; KAMB, M.L.; NEWMAN, L.M.; MARK, J.; BROUTET, N.; HAWKES, S.J. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. **Bulletin World Health Organization**, v.91, n.3, p. 217-226, 2013.

HERREMANS, T.; KORTBEEK, L.; NOTERMANS, D. W. A review of diagnostic tests for congenital syphilis in newborns. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v.29, n.5, p. 495–501, 2010.

INCA. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **A situação do câncer no Brasil**/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Instituto Nacional de Câncer, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2006.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **O câncer e seus fatores de risco: o que a educação pode evitar?** Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ilustrações de Zivaldo. 2. ed. – Rio de Janeiro: INCA, 2013.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil** / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2018.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Causalidade: infecções e câncer**. Acesso em: 05/12/19. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/situacao/arquivos/causalidade_infeccao_cancer.pdf. 2019.

JAECKEL, E.; VON BOEHMER, H.; MANNS, M. P. Antigen-specific FoxP3-transduced T-cells can control established type 1 diabetes. **Diabetes**, v.54, p. 306-310, 2005.

JESKE, S.; BIANCHI, T.F.; MOURA, M.Q.; BACCEGA, B.; PINTO, N.B.; BERNE, M.E.A.; VILLELA, M.M. Intestinal parasites in cancer patients in the South of Brazil. **Brazilian Journal of Biology**, v. 78, n. 3, p. 574-578, 2018.

KALIKS, R.A.; MATOS, T.F.; SILVA, V.A.; BARROS, L.H.C. Differences in systemic cancer treatment in Brazil: my Public Health System is different from your Public Health System. **Brazilian Journal Of Oncology**, v. 13, n. 44, p. 1-12, 2017.

KAR, P.; MISHRA, S. Management of hepatitis B during pregnancy, **Expert Opinion on Pharmacotherapy**. v.17, n.3, p. 301-310, 2016.

KRAVETZ, J. Congenital toxoplasmosis. **BMJ Clinical Evidence**, 2013.

LOURENÇO, C.; ROCHA, I.; MELO, M.; PINTO, E.; VEIGA, M. Hepatite c e gravidez – uma revisão da literatura. **Arquivos Médicos**, Porto, v. 25, n. 1, p. 38-45, 2011.

LUNA, O.B.; GRASSELLI, R.; ANANIAS, M.; PINTO, T.S.; BOZZA, F.A.; SOARES, M.; SALLUH, J.I.F. Disseminated Strongyloidiasis: Diagnosis and Treatment. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 19, n. 4, p. 463-468, 2007.

MELAMED, J.; ECKERT, G.U.; SPADONI, V.S.; LAGO, E.G.; UBERTI, F. Ocular manifestations of congenital toxoplasmosis. **Eye**, v.24, p. 528–534, 2010.

MOGHADAM, J.F.; TAHERI, S.; PEIRAVIAN, P. A systematic review of clinical practice guidelines for castration-resistant prostate cancer. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 17, p. 17-37, 2018.

MOKAYA, J.; BURN, E.A.O.; TAMANDJOU, C.R.; GOEDHALS, D.; BARNES, E.J.; ANDERSSON, M.; PINEDO-VILLANUEVA, R.; MATTHEWS, P.C. Modelling cost-effectiveness of tenofovir for prevention of mother to child transmission of hepatitis B virus (HBV) infection in South Africa. . **BMC Public Health**, v.19, n.1, 2019.

MONCADA, P. A.; MONTOYA, J. G. Toxoplasmosis in the fetus and newborn: an update on prevalence, diagnosis and treatment. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v.10, n.7, p. 815–828, 2012.

MOSTAFA, N.E.S.; HAMED, E.F.A.; RASHED, H.E.S.; MOHAMED, S.Y.; ABDELGAWAD, M.S.; ELASBALI, A.M. The relationship between toxoplasmosis and different types of human tumors, **Journal of Infection in Developing Countries**, n. 12, p. 137–141, 2018.

NYAMWEYA, S.; HEGEDUS, A.; JAYE, .; ROWLAND-JONES, S.; FLANAGAN, K.L.; MACALLAN, D.C. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. **Reviews in Medical Virology**, v. 23, n. 4, p.221-240, 2013.

OLIVEIRA, A. C. M. Evaluation of colostrum as an alternative V biological sample for the diagnosis of human congenital toxoplasmosis. **Infectious Diseases**, v.15, 2016.

PEIXOTO, S. **Manual de assistência pré-natal**. São Paulo : Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2014.

PEREIRA, R.A.; ALVES-SOUZA, R. A.; VALE, J.S. O processo de transição epidemiológica no Brasil: uma revisão de literatura. **Revista científica da faculdade de educação e meio ambiente**, n. 6, v. 1, p. 99-108, 2015. <https://doi.org/10.31072/rcf.v6i1.322>

PINNINTI, S.G.; KIMBERLIN, D.W. Neonatal herpes simplex virus infections. **Pediatric Clinics of North America**, n. 60, p. 351–365, 2013.

RAC, M. W.; SHEFFIELD, J. S. Prevention and management of viral hepatitis in pregnancy. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, v.41, p. 573-592, 2014.

RADIN, J.; RADIN, V.; CADEMARTORI, B.G.; HERNANDES, J.C.; NOEDEL, M.M.; OLIVEIRA, R.P.; BROD, C.S. *Toxoplasma gondii*: IgG e IgM em pacientes oncológicos na região sul do Rio Grande do Sul, Brasil. **Revista de Patologia Tropical**, 44(3), 271-281, 2015.

RAWLINSON, W.D.; BOPPANA, S.B.; FOWLER, K.B.; KIMBERLIN, D.W.; LAZZAROTTO, T.; ALAIN, S.; DALY, K.; DOUTrÉ, S.; GIBSON, L.; GILES, M.L.; GREENLEE, J.; HAMILTON, S.T.; HARRISON, G.J.; HUI, L.; JONES, C.A.; PALASANTHIRAN, P.; SCHLEISS, M.R.; SHAND, A.W.; VAN ZUYLEN, W.J. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. **Lancet Infectious Diseases**. v.17, n.6, p. 177-188, 2017.

RAYBURN, W.F. Infectious Diseases in Pregnancy. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**. v.41, n.4,p. 9-10, 2014.

REBOUÇAS, E.C.; SANTOS, E.L.; CARMO, M.L.; CAVALCANTE, Z.; FAVALI, C. Seroprevalence of *Toxoplasma* infection among pregnant women in Bahia, Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 105, n. 11, p.670-671, 2011.

REMYNGTON, J.S.; MCLEOD, R.; THULLIEZ, P.; DESMONT, G. Toxoplasmosis. In: REMINGTON, J.S.; KLEIN, J.O.; WILSON, C.B.; BAKER, C.J. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, p. 947-1091, 2006.

REY, Luís. **Dicionário de termos técnicos de medicina e saúde**, 2ª. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S.A., 2003.

ROBINSON, D.P.; KLEIN, S.L. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. **Hormones and Behavior**., v. 62, n. 3, p. 263-271, 2012.

RODRÍGUEZ, G.; GARCÍA, L.; BERACOCHEA, A.; ALONSO, R.; CASERTA, B.; PÉREZ, N.; LARROSA, D.; VERO, M.; ARDAO, G.; SANTOS, M.N.; HERNÁNDEZ, M.L.; ALMONTE, M.; HERRERO, R. Tamizaje del cáncer de cuello uterino con test de HVP. Primeros resultados en el sistema público de Uruguay. **Revista Médica del Uruguay**, v. 35, n. 4, p. 267-280, 2019.

MACEDO, A.V.; ROCHA, M.O.C. Epstein-Barr virus infection and oncogenesis. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 13, n. 4, p. 262-72, 2003.

SAKAGUCHI, S. Naturally Arising CD4+ Regulatory T Cells for Immunologic Self-Tolerance and Negative Control of Immune Responses. **Annual Review of Immunology**, v.22, p. 531-562, 2004.

SALADO-RASMUSSEN, K. Syphilis and HIV co-infection. Epidemiology, treatment and molecular typing of *Treponema pallidum*. **Danish Medical Journal**, v.62, n.12, 2015.

SILIGER, B.; RITZ, U.; FERRONE, S. Molecular mechanisms of HLA class I antigen abnormalities following viral infection and transformation. **International Journal of Cancer**, v.118, p. 129-138, 2006.

SILVA, L.A.; VIEIRA, R.S.; SERAFINI, L.N.; CARLOTTI JUNIOR, C.G.; FIGUEIREDO, J.F.C. Toxoplasmose do sistema nervoso central em paciente sem evidência de imunossupressão: relato de caso. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.34, n.5, p. 487-490, 2001.

SILVA, M.P.N. Anorexia-cachexia syndrome in cancer patients. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 52, n. 1, p. 59-77, 2006.

SILVA, M.O. *et al* . Acute HIV infection with rapid progression to AIDS. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 14, n. 3, p. 291-293, 2010.

SMFM. Society for Maternal-Fetal Medicin. Hepatitis C in pregnancy: screening, treatment, and management. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v.217, n.5, p. 2-12, 2017.

SOUZA, A.W.S.; MESQUITA JÚNIOR, D.; ARAÚJO, J.A.P.; CATELAN, T.T.T.; CRUVINEL, W.M.; ANDRADE, L.E.C.; SILVA, N.P. O delicado equilíbrio do sistema imunológico entre os pólos de tolerância e autoimunidade. **Revista Brasileira de Reumatologia** , n. 50, v. 6, p. 665-694, 2010.

STEPHENSON-FAMY, A.; GARDELLA, C. *Herpes simplex* virus infection during pregnancy. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, v.41, n.4, p. 601-614, 2014.

TAFURI, A. *et al*. T cell awareness of paternal alloantigens during pregnancy. **Science**, v.270, p. 630-633, 1995.

TERRAULT, N.A.; BZOWEJ, N.H.; CHANG, K.; HWANG, J.P.; JONAS, M.M.; MURAD, H. American Association for the Study of Liver Diseases guidelines for treatment of chronic hepatitis B. **Hepatology**, v.63, p. 261-283, 2016.

THIRUGNANAM, S.; ROUT, N.; GNANASEKAR, M. Possible role of *Toxoplasma gondii* in brain cancer through modulation of host microRNAs. **Infectious agents and cancer**, v. 8, n. 8, p. 1-6, 2013.

TREVISANA, A.R.; REKSUA, S.; ALMEIDA, W.D.; CAMARGO, M.J.G. A intervenção do terapeuta ocupacional junto às pessoas-hospitalizadas: adotando a abordagem dos cuidados paliativos. **Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional**, v. 27, n. 1, p. 105-117, 2019.

TSIMIS, M. E.; SHEFFIELD, J. S. Update on syphilis and pregnancy. **Birth Defects Research**, v.109, n.5, p. 347-352, 2017.

VALENTINI, P.; ANNUNZIATA, M.L.; ANGELONE, D.F.; MASINI, L.; DE SANTIS, M.; TESTA, A.; GRILLO, R.L.; SPEZIALE, D.; RANNO, O. Role of piramycin/cotrimoxazole association in the mother-to-child transmission of toxoplasmosis infection in pregnancy. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**. v. 28, n. 3, p. 297–300, 2009.

VIGLIETTA, V. *et al.* Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. **Journal of Experimental Medicine**, v.199, p. 971-979, 2004.

VILLELA, M. M.; MOURA, N. O. ; HOMSY, S. R.; FERREIRA, R. C.; MOURA A.; ELIZALDE, J.; VARGAS, L. R. ; BERNE, M. E. A. Prevalência de parasitos intestinais diagnosticados no UFPel – Lab (Pelotas, RS, Brasil), referentes a um ano de análises. **Revista Laes e Haes**, v. 141, p. 120-128, 2003.

WALDMAN, E.A.; SATO, A.P.S. Trajetória das doenças infecciosas no Brasil nos últimos 50 anos: um contínuo desafio. **Revista de Saúde Pública**, 50:68, 2016. DOI:10.1590/S1518-8787.2016050000232

WALLON, M.; GARWEG, J.G.; ABRAHAMOWICZ, M.; CORNU, C.; VINAULT, S.; QUANTIN, C.; BONITHON-KOPP, C.; PICOT, S.; PEYRON, F.; BINGUET, C. Ophthalmic Outcomes of Congenital Toxoplasmosis Followed Until Adolescence. **Pediatrics**, v.133, n.3, 2014.

WANG, A.; WOHRLEY, J.; ROSEBUSH, J. Herpes Simplex Virus in the Neonate. **Pediatr Ann**. v.46, n.2, p. 42-46, 2017.

WEDI, C.O.; KIRTLEY, S.; HOPEWELL, S.; CORRIGAN, R.; KENNEDY, S.H.; HEMELAAR, J. Perinatal outcomes associated with maternal HIV infection: a systematic review and meta-analysis. **Lancet HIV**, v.3, p. 33–48, 2016.

WHO. World Health Organization. **Eliminating congenital syphilis**: A global health priority. In: Geneva World Health Organization, 2005. Disponível em:

<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/eliminating_congenital_syphilis.pdf>. Acesso em: 26 nov. 2019.

WORKOWSKI, K. A.; BERMAN, S. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v.59, n.12, p.1–110, 2010.

YANG, M.; QIN, Q.; FANG, Q.; JIANG, L.; NIE, S. Cesarean section to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus in China: A meta-analysis. **Bmc. Pregnancy Childbirth**, v.17, n.1, 2017.

ZASH, R.M.; WILLIAMS, P.L.; SIBIUDE, J.; LYALL, H.; KAKKAR, F. Surveillance monitoring for safety of in utero antiretroviral therapy exposures: current strategies and challenges. **Expert Opinion on Drug Safety**, v.15, p, 1501–1513, 2016.

Anexos

Anexo I – Carta de anuência



CARTA DE ANUÊNCIA

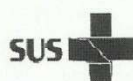
Declaramos para os devidos fins, que o projeto de pesquisa intitulado **Sorodiagnóstico de parasitoses na região sul do Rio Grande do Sul, Brasil** submetido para apreciação da Gerência de Ensino e Pesquisa do HE-UFPEL/EBSEH, sob o protocolo nº **00749/18** pelo pesquisador **Wesley Douglas da Silva Terto** e sob a orientação da Profª. **Maria Elisabeth Aires Berne** está APROVADO para ser realizado no **Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Escola**.

A aprovação está condicionada ao cumprimento do pesquisador aos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares e à entrega do Parecer Consubstanciado com a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa a esta gerência, comprometendo-se a utilizar os dados e materiais coletados, exclusivamente para os fins da pesquisa.

Pelotas, 22 de maio de 2018.

Beatriz Farias Vogt
Gerente de Ensino e Pesquisa
HE-UFPEL/Ebserh

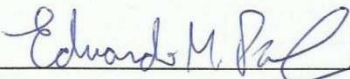
Anexo II – Carta de Autorização



CARTA DE AUTORIZAÇÃO

Eu, Eduardo Moreira Palma, atual chefe do Chefe da Unidade Laboratório de Análises Clínicas e Anatomia Patológica, tenho ciência e autorizo a realização da pesquisa intitulada: Sorodiagnóstico de parasitoses na região Sul do Rio Grande Do Sul, Brasil, sob responsabilidade do pesquisador Wesley Douglas da Silva Terto no Laboratório de Análises Clínicas. Para isto, serão disponibilizados ao pesquisador amostras biológicas e dados, conforme metodologia em projeto aprovado pelo comitê de ética do Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas.

Pelotas, 18 de maio de 2018.


Eduardo Moreira Palma
Chefe da Unidade de Laboratório de
Análises Clínicas e Anatomia Patológicas
CRA/RS 26212 - SIAPE: 1843265
HE-UFPEL-EBSEERH

Eduardo Moreira Palma
Chefe da Unidade Laboratório de Análises Clínicas
e Anatomia Patológica

Anexo III – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética

UFPEL - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PELOTAS



Continuação do Parecer: 2.692.075

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Estimar a soroprevalência de parasitos em pacientes atendidos no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas (HE-UFPEL) provenientes da região sul do Rio Grande do Sul, Brasil.

Objetivos Secundários:

- Determinar a soroprevalência para: Toxoplasmose, Cisticercose, Leptospirose, Toxocariase e Doença de Chagas.
- Avaliar o perfil dos pacientes e os fatores associados a soroprevalência de parasitos

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não há

Benefícios:

-Propor cuidados necessários aos pacientes no que se refere à prevenção das doenças parasitárias. Ampliação do delineamento epidemiológico da população atendida em hospital público de referência da região Sul do Rio Grande do Sul. Divulgação científica dos resultados através de publicações de artigos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Será realizado um estudo do tipo epidemiológico transversal, realizando o diagnóstico parasitológico e comparando com alguns dados do paciente como idade, sexo e tipo de doença e ou/ justificativa do exame. O projeto não abordará um contato direto com indivíduos, mas pacientes atendidos no Laboratório de Análises Clínicas e Patológicas do Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas participarão da pesquisa de forma indireta, através da utilização de material biológico destes, cedida pela gestão do laboratório para fins de pesquisa acadêmica, e de alguns dados presentes nas solicitações médicas, de modo que tais informações pessoais serão privadas de divulgação, com exceção dos resultados dos exames de forma sigilosa para fins científicos obedecendo às normas legais de ética.

Será capturado soro de 400 pacientes, que realizaram exames nos meses de janeiro de 2018 a dezembro de 2019, que forem atendidos ou que estiverem em atendimento no Laboratório de Análises Clínicas. A obtenção destes dados se dará através da busca retrospectiva em sistema do laboratório (ADS hospitalar/AGHU) com exames já realizados em determinado período (prevalência). Esses exames são solicitados como rotina para determinados grupos de pacientes.

Endereço: Av Duque de Caxias 250

Bairro: Fragata

CEP: 96.030-001

UF: RS

Município: PELOTAS

Telefone: (53)3284-4960

Fax: (53)3221-3554

E-mail: cep.famed@gmail.com

UFPEL - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PELOTAS



Continuação do Parecer: 2.692.075

Dentre os dados coletados, iniciaremos o levantamento com gestantes, depois para outros grupos, conforme necessário. Gostaríamos de acrescentar além dos exames citados no projeto os sorológicos (HIV, sífilis, hepatites, etc) como complemento do estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

OK

Recomendações:

OK

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

OK

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1068290_E1.pdf	22/05/2018 18:10:51		Aceito
Outros	cartadeanuencia.pdf	22/05/2018 18:08:07	WESLEY DOUGLAS DA SILVA TERTO	Aceito
Outros	cartadeautorizacao.pdf	22/05/2018 18:07:34	WESLEY DOUGLAS DA SILVA TERTO	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostopbwesley.pdf	22/05/2018 18:06:09	WESLEY DOUGLAS DA SILVA TERTO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetowesleynovo.pdf	15/05/2018 15:28:19	WESLEY DOUGLAS DA SILVA TERTO	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	21/09/2017 14:58:37	WESLEY DOUGLAS DA SILVA TERTO	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	21/09/2017 14:57:42	WESLEY DOUGLAS DA SILVA TERTO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av Duque de Caxias 250

Bairro: Fragata

CEP: 96.030-001

UF: RS

Município: PELOTAS

Telefone: (53)3284-4960

Fax: (53)3221-3554

E-mail: cep.famed@gmail.com

Anexo IV – Aceite do Artigo 1



Wesley Douglas Da Silva Terto <wesley.terto.bio@gmail.com>

BJSCR - COMUNICADO DE ACEITE DE PUBLICAÇÃO

BJSCR - Braz. J. Surg. Clin. Res. <bjscri@mastereditora.com.br>

17 de julho de 2020 09:31

Para: Wesley Douglas Da Silva Terto <wesley.terto.bio@gmail.com>

Prezado Autor WESLEY DOUGLAS DA SILVA TERTO,

É com grande satisfação que comunicamos que o manuscrito intitulado "SEROLOGIC PROFILE FOR INFECTIOUS AGENTS AMONG PREGNANT WOMEN SEEN AT A PUBLIC HOSPITAL IN SOUTHERN BRAZIL", está aceito, para publicação em inglês no periódico Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR (online ISSN: 2317-4404), condicionado a correções e pagamento da taxa editorial.

Cordialmente,

Andreia Fernandes

Master Editora