

Parte I – Conceitos atuais em doença de Chagas humana e experimental

6. Relação materno-fetal na infecção chagásica experimental

Tania C. Araújo-Jorge
Solange L. de Castro
(Orgs.)

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

JORGE, TCA., and CASTRO, SL., orgs. *Doença de chagas: manual para experimentação animal* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2000. 368 p. Antropologia e Saúde collection. ISBN 85-85676-75-2. Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>>.



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 Unported.

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença Creative Commons Atribuição - Uso Não Comercial - Partilha nos Mesmos Termos 3.0 Não adaptada.

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Unported.

Capítulo 6



Relação Materno-Fetal na Infecção Chagásica Experimental

Maria Teresa Rivera & Silvana Marques de Araújo

A prevalência da infecção por *Trypanosoma cruzi* em mulheres grávidas varia de 2% a 51% em centros urbanos e de 23% a 81% em zonas endêmicas da América Latina (Bittencourt, 1992). Na primeira parte deste capítulo, analisaremos os dados da literatura relacionados às conseqüências da gravidez sobre a infecção da mãe, a infecção congênita e a transmissão de anticorpos maternos.

6.1 A Relação Materno-fetal e Mãe-filho

6.1.1 Conseqüências da Gravidez sobre a Infecção da Mãe

A literatura relata somente sete casos de infecção aguda durante a gestação (Bittencourt, 1988). Quatro destas mulheres tiveram crianças prematuras e as outras três tiveram crianças a termo, sem complicações. A maioria dos casos, apresentados pela literatura, tratava de pacientes infectadas mas assintomáticas (Howard, 1976; Bittencourt, 1976). Duas publicações salientam a ausência de alterações patológicas em mulheres grávidas que apresentavam forma cardíaca crônica da doença de Chagas (Oliveira et al., 1968) e mais recentemente, outra publicação (Gilson et al., 1995) confirma este dado em uma mulher grávida que apresentava problemas cardíacos e gastrointestinais relacionados com a fase crônica da doença de Chagas. Um caso de morte materna no início da gravidez, diretamente associada com a doença de Chagas, foi relatado por Freitas & Pinto Lima, em 1950. Dois falecimentos fora da gravidez foram observados no estudo de Oliveira et al. (1968), onde foram seguidas 106 mulheres grávidas e infectadas por *T. cruzi*. Até o momento não existem dados precisos com relação à exacerbação da parasitemia durante a gravidez, nem foram estudadas as interações entre a infecção por *T. cruzi*, a capacidade de reprodução e o controle da infecção durante a gestação (Bittencourt, 1992).

6.1.2 Doença de Chagas Congênita

Como a infecção por *T. cruzi* pode ser transmitida ao feto por via transplacentária, a relação mãe-filho na doença de Chagas tem sido estudada sobretudo neste contexto. A transmissão pode acontecer tanto durante a fase aguda, quanto

durante a fase crônica da infecção materna (Howard, 1976; Bittencourt, 1976; Azogue & Darras, 1991).

Em regiões endêmicas a transmissão congênita do *T. cruzi* é um evento freqüente. Sua prevalência é mais elevada na Bolívia, chegando a 14,8% em Santa Cruz de la Sierra (Azogue et al., 1985). Segundo Bittencourt et al. (1985), é de 10,5% na Bahia, Brasil, e de 10% na Argentina (Votta et al., 1983).

A transmissão para o concepto pode se dar de três formas distintas:

- por via hematogênica (pré-natal), que é a mais freqüente; os tripomastigotas provenientes da mãe invadem ativamente o trofoblasto, sem lesão prévia ou necrose das células trofoblásticas, penetrando, assim, nas diferentes células placentárias (Dvorak & Schmunis, 1972; Bittencourt, 1988). Os parasitas transformam-se em amastigotas, multiplicam-se e são liberados na corrente circulatória fetal após transformarem-se, novamente, em tripomastigotas e romperem as células hospedeiras (Bittencourt, 1988; Azogue & Darras, 1991);
- através do líquido amniótico os parasitas podem contaminar o feto quando ele o aspira (Bittencourt et al., 1981);
- por via oral, através do leite materno (pós-natal) (Mazza et al., 1936; Medina-Lopez, 1983). Segundo Bittencourt (1992), esta forma de transmissão é rara.

A doença de Chagas congênita é grave e provoca freqüentemente aborto, fetos prematuros e morte perinatal (Bittencourt, 1976). Um recém-nascido de mãe chagásica pode nascer assintomático e os sintomas de fase aguda aparecerem alguns dias ou meses mais tarde (Howard, 1976; Azogue & Darras, 1991), com mortalidade de 49% durante o primeiro ano de vida (Bittencourt, 1988, 1992).

A metodologia utilizada no diagnóstico da infecção chagásica em recém-nascidos é:

- exame parasitológico direto (método de Strout) em sangue do cordão umbilical e do recém-nascido (Azogue & Darras, 1991);
- estudo patológico de placentas e seus anexos (Azogue & Darras, 1991; Bittencourt, 1992);
- xenodiagnóstico (Azogue & Darras, 1991; Bittencourt, 1992);
- estudo sorológico de anticorpos IgM e IgG do recém-nascido, com especificidade para o antígeno SAPA (Reyes et al., 1990; Bittencourt, 1992).

6.1.3 Transmissão de Anticorpos da Mãe ao Feto

No homem, os anticorpos maternos anti *T. cruzi* foram evidenciados no sangue do cordão umbilical, indicando assim uma clássica transmissão transplacentária (Miles, 1972; Brenière et al., 1983). No entanto, nenhum dado existe sobre os isotipos de imunoglobulinas da classe G (IgG) transmitidos, nem sobre a proteção que eles possam eventualmente exercer.

A transmissão de anticorpos maternos e de seus idiotipos pode também induzir *in utero* uma sensibilização antiidiotípica de linfócitos T do feto. Este fenômeno poderia influenciar o desenvolvimento da futura resposta imune neste feto e a mortalidade de recém-nascidos à uma infecção por *T. cruzi* adquirida após o nascimento em zona endêmica para a doença de Chagas (Eloi-Santos et al., 1989).

As transmissões pré-natal e pós-natal de anticorpos maternos têm sido demonstradas em camundongos e ratos (Kolodny, 1939; Miles, 1972; Baitner, 1986; Marques de Araújo et al., 1996). A imunidade assim adquirida não impede a infecção, mas diminui a mortalidade e a gravidade de uma infecção adquirida após o nascimento, se esta acontece até dez dias depois do desmame dos animais (Kolodny 1939; Marques de Araújo & Chiari, 1996). Por outro lado, não se pode deixar de mencionar o papel prejudicial que anticorpos maternos anti *T. cruzi* podem desenvolver em camundongos descendentes de mães chagásicas (Marques de Araújo et al., 1996) que analisaremos mais adiante. Os isotipos de anticorpos preferencialmente transmitidos pelos animais infectados por *T. cruzi* não têm sido estudados. De maneira geral sabe-se que as imunoglobulinas IgG2a estão presentes em maior quantidade no leite dos camundongos que em outros isotipos. A passagem de imunoglobulinas por via digestiva limita-se às IgG que se fixam a receptores Fc da superfície dos enterócitos do jejuno (Simister, 1990)

6.2 A Relação Materno-Fetal na Infecção Experimental por *T. cruzi*

Como já comentado, a relação mãe-filho na doença de Chagas tem sido estudada sobretudo no contexto da transmissão congênita no homem e no animal, dispondo-se de poucos dados sobre outros aspectos importantes desta relação. As conseqüências da infecção da mãe sobre o crescimento e o desenvolvimento imunitário do feto e do recém-nascido, além da avaliação da suscetibilidade da prole à infecção pelo *T. cruzi* sem transmissão congênita do parasito, não haviam sido estudadas.

O Laboratório de Parasitologia da Universidade Livre de Bruxelas dedicou-se ao estudo da relação materno-fetal e da relação mãe-filho, abordando estas perguntas em um modelo experimental sem a transmissão congênita do *T. cruzi*. Foi escolhido o camundongo Balb/C que, quando infectado pelo parasita, apresenta suscetibilidade intermediária à infecção e desenvolve a doença de Chagas crônica de maneira semelhante à do homem, permitindo, assim, abordar também outros aspectos da interação entre a infecção, a gravidez e a imunidade materna.

6.2.1 Interações entre a Infecção Crônica por *T. cruzi* do Camundongo com a Gestação

Estudaram-se as conseqüências da infecção crônica por *T. cruzi* sobre a capacidade de reprodução de camundongos e sobre o crescimento fetal. Também analisaram-se uma eventual transmissão congênita e a influência da gestação sobre a infecção da mãe. As principais conclusões deste trabalho (Carlier et al., 1987) foram:

- a infecção por *T. cruzi* não modifica nem a fecundidade nem a reprodução no camundongo. Estes resultados foram evidenciados pela comparação das taxas de acasalamento, gravidez e de implantações e reabsorções fetais nos cornos uterinos, observadas entre fêmeas grávidas, infectadas cronicamente, e seus controles, fêmeas grávidas não infectadas;
- a infecção por *T. cruzi* altera o peso dos camundongos antes da gestação mas não altera o peso das placentas;
- a infecção crônica da mãe neste modelo não leva à infecção congênita mas provoca um retardo do crescimento fetal.

Estes resultados mostraram que a gestação não modifica a infecção da mãe nem a sua capacidade de reprodução, mas leva a um retardo do crescimento intra-uterino, sem transmissão do parasito.

6.2.2 A Lactação Diminui a Mortalidade mas não a Parasitemia Durante a Fase Aguda da Infecção por *T. cruzi* em Camundongos

Analisou-se a influência da lactação sobre o desenvolvimento da infecção aguda por *T. cruzi* e deste estudo concluiu-se que a mortalidade de fêmeas de camundongos em lactação infectadas é inferior à de fêmeas infectadas fora do período de lactação (após um a dez dias de lactação) (Rivera et al., 1991). Por outro lado, fêmeas de camundongos infectadas em período de lactação suportaram parasitemia superior (4,5 vezes maior) e tiveram o período de vida mais longo que seus controles, fêmeas infectadas fora do período de lactação. Estas observações indicam claramente o efeito benéfico da lactação sobre a fase aguda da infecção por *T. cruzi* em camundongos, diminuindo as conseqüências letais de uma parasitemia muito elevada.

6.2.3 A Resposta Imune Humoral e Celular em Fêmea de Camundongo Grávida e Cronicamente Infectada por *T. cruzi*

De acordo com os dados obtidos anteriormente, que não evidenciaram influência da gravidez sobre o nível da infecção de fêmeas de camundongos infectados, e sabendo que a gravidez pouco altera o estado imunitário de um animal não infectado, pretendeu-se com este estudo esclarecer se a resposta imune, profundamente modificada em camundongos infectados por *T. cruzi*, era ou não modificada pela gravidez. Os resultados obtidos foram os seguintes, considerando a imunidade humoral (Carlier et al., 1987):

- a gravidez modifica sensivelmente a hipergamaglobulinemia associada à infecção por *T. cruzi*. Os níveis de IgG, sobretudo os de IgG2a e de IgG3, são particularmente baixos; os de IgM são pouco afetados e os de IgA não são afetados de forma alguma. Os níveis de complexos imunes circulantes, o fator reumatóide e os anticorpos anti DNA estão igualmente reduzidos de maneira significativa. Estes dados indicam uma diminuição sensível no nível de ativação policlonal B, que tem lugar durante a infecção crônica pelo parasita;
- a gravidez diminui a taxa de anticorpos anti *T. cruzi* (-37%), mas não modifica a de IgM, nem a dos anticorpos líticos;
- a gravidez não modifica, sensivelmente, o reconhecimento dos antígenos de *T. cruzi* pelos anticorpos destes camundongos.

Estes resultados permitiram afirmar que a gravidez, durante a infecção crônica pelo *T. cruzi*, está associada a uma diminuição de certos parâmetros imunológicos humorais, os quais, no entanto, são insuficientes para modificar o curso da infecção.

O papel da gestação sobre a imunidade celular em camundongos foi estudado utilizando-se o teste de proliferação celular com células de baço de camundongo, obtidas no 17^o dia de gestação, ante a Con A e ante uma preparação antigênica de *T. cruzi* (Rivera et al., dados não publicados). Estudou-se também a produção de duas citocinas multifuncionais importantes, IFN- γ e TNF- α , que podem intervir durante a gestação (Chen et al., 1991; Shirahata et al., 1992) e que também estão implicadas durante a infecção pelo *T. cruzi* (Tarleton & Nabors, 1991; Torrico et al., 1991). A detecção destas citocinas foi feita em sobrenadantes celulares e no soro dos camundongos estudados.

Os resultados mostraram claramente que a gravidez não afeta nem a resposta proliferativa específica nem a inespecífica. No entanto, a infecção por si mesma deprime a resposta celular à Con A em fêmeas de camundongos grávidas ou não. Isto confirmou, mais uma vez, o efeito imunossupressor da infecção por *T. cruzi* em camundongos e evidenciou o papel considerável da infecção da mãe sobre seu estado imunológico e de suas eventuais repercussões sobre o feto.

A produção das citocinas estudadas nos sobrenadantes de células esplênicas não se modifica com a gravidez. Ao contrário, a produção sérica de TNF- α mostrou-se aumentada em fêmeas de camundongos infectadas e grávidas. Este último resultado incentivou o prosseguimento dos estudos desta citocina nas referidas fêmeas, como será visto mais adiante.

6.2.4 Diminuição da Resistência à Infecção por *T. cruzi* Adquirida na Prole de Fêmeas de Camundongos Cronicamente Infectados

Diversos elementos imunológicos como anticorpos, antígenos circulantes, imunocomplexos, citocinas ou células sensibilizadas podem ser transmitidas da mãe à sua prole e assim modular a resposta imune de sua

descendência. No que concerne à prole de fêmeas de camundongos grávidas infectadas, pretende-se inicialmente verificar a hipótese da existência de uma possível modificação na resistência destas proles à infecção pelo *T. cruzi* adquirida após seu nascimento. Para tanto, seguiu-se o desenvolvimento de uma infecção pelo *T. cruzi* em proles com dois meses de idade, descendentes de mães cronicamente infectadas. Os resultados obtidos podem ser assim resumidos (Carlier et al., 1992):

- ausência de infecção congênita na prole de fêmeas de camundongos cronicamente infectadas no modelo utilizado;
- observação de parasitemia e mortalidade mais elevadas na prole descendente de mães infectadas;
- esta diminuição da resistência da prole a uma infecção adquirida pelo *T. cruzi* é máxima quando esta prole foi exposta à influência materna no período pré-natal (placenta) e pós-natal (leite). Este fato leva a prole a uma incapacidade de controlar a fase aguda da infecção pelo *T. cruzi*, mas não tem efeito sobre sua fase crônica;
- este fenômeno é específico para o *T. cruzi*, e mostrou-se reversível e transitório uma vez que não é observado em proles infectadas aos cinco meses de idade.

Estes resultados sugerem uma depressão da resposta imune à infecção adquirida por *T. cruzi* em proles descendentes de fêmeas de camundongos cronicamente infectadas com este mesmo parasito. Sugerem ainda uma influência materna que pode ser prejudicial e não protetora para a prole.

6.2.5 Produção Elevada do Nível de Tnf- α em Fêmeas de Camundongos Grávidas Infectadas Cronicamente por *T. cruzi* e seu Aumento nos Fetos e na Prole destas Fêmeas

Os trabalhos anteriormente realizados mostraram, por um lado, que a infecção crônica por *T. cruzi* em fêmeas de camundongos grávidas levava a um retardo de crescimento fetal intra-uterino. Por outro lado, a prole destas mesma fêmeas cronicamente infectadas apresentou níveis elevados de parasitemia e mortalidade, sugerindo uma depressão em sua resposta imune a uma infecção adquirida por *T. cruzi*. Considerando que o TNF- α é uma citocina multifuncional implicada no crescimento fetal, na maturação dos tecidos linfóides fetais e que pode dar origem a lesões fatais em fenômenos inflamatórios agudos (Clark & Chaudri, 1988; De Kossodo et al., 1992; Giroir et al., 1992), investigou-se o seu papel nos fenômenos anteriormente observados nas interações materno-fetal e mãe-filho na infecção pelo *T. cruzi*. Estudou-se assim, a produção dessa citocina em fêmeas de camundongos infectadas e grávidas, no timo fetal e na prole destas fêmeas, especialmente quando apresentavam uma infecção adquirida pelo *T. cruzi*. Os resultados obtidos foram os seguintes (Rivera et al., 1995):

- a gestação aumenta os níveis séricos de TNF- α em fêmeas de camundongos cronicamente infectados pelo *T. cruzi*;
- as células tímicas de fetos provenientes de mães infectadas por *T. cruzi* produzem muito mais RNA de TNF- α ;
- a prole (machos e fêmeas) descendente de fêmeas cronicamente infectadas é capaz de produzir níveis elevados de TNF- α sérico circulante, depois de estimulados com LPS.

Estes resultados sugerem que descendentes de fêmeas de camundongos cronicamente infectadas pelo *T. cruzi* são estimulados a produzir níveis elevados TNF- α antes e após o nascimento. Isto mostra o papel importante desta citocina nas relações materno-fetal e mãe-filho durante a infecção pelo *T. cruzi*.

6.2.5 Os Anticorpos Maternos Anti *T. cruzi* de Fêmeas de Camundongos e sua Influência no Agravamento da Infecção Aguda por *T. cruzi* de sua Prole

Outros fatores solúveis existentes no soro de fêmeas de camundongos cronicamente infectadas com *T. cruzi* e que podem ser transmitidos à sua prole são os anticorpos específicos contra este parasita. Neste estudo analisou-se o possível papel destes anticorpos maternos no agravamento da infecção adquirida por *T. cruzi* na prole descrita anteriormente. Para tanto, reproduziu-se a fisiologia da transferência de anticorpos maternos anti *T. cruzi* previamente observados no homem e no camundongo, inoculando em fêmeas de camundongos grávidas, em período de lactação e não infectadas, soro crônico ou anticorpos anti *T. cruzi* purificados, provenientes de fêmeas de camundongos cronicamente infectadas. Foram obtidos os seguintes resultados (Marques de Araújo et al., 1996):

- fêmeas de camundongos grávidas e lactantes inoculadas com soro crônico ou com anticorpos anti *T. cruzi* purificados apresentaram nível mais baixo de anticorpos circulantes quando comparadas com fêmeas infectadas fora da gravidez e do período de lactação, sugerindo assim que existe transferência de anticorpos para o feto e para a prole que está sendo aumentada;
- a prole descendente destas fêmeas inoculadas com soro ou anticorpos anti *T. cruzi* purificados e que por sua vez foi inoculada com o parasita aos dois meses de idade apresentou parasitemia mais elevada e menor sobrevida que camundongos infectados com *T. cruzi* e sem transferência de anticorpos maternos anti *T. cruzi*.

Estes resultados mostraram que a transferência de anticorpos maternos pode exercer influência prejudicial sobre sua prole. Isto não exclui a função de outros fatores maternos transmitidos à sua descendência, como os antígenos parasitários circulantes ou os fatores envolvidos na indução da transcrição do TNF- α , analisada anteriormente.

Como perspectivas deste trabalho experimental pode-se considerar os seguintes aspectos: o conjunto dos resultados obtidos leva à reflexão sobre a relação da influência materna da infecção pelo *T. cruzi* sobre a susceptibilidade de sua prole à infecção por este mesmo parasito e deixa claro sua influência prejudicial em certas etapas da vida pré e pós-natal; leva ao questionamento sobre o papel das relações materno-fetais e sobre o desenvolvimento das formas clínicas da doença de Chagas na qual existe um gradiente considerável de gravidade. As crianças em áreas endêmicas são particularmente sensíveis à infecção aguda pelo *T. cruzi* durante os cinco primeiros anos de vida e este modelo experimental sugere uma explicação possível para esta observação.

Evidentemente as conclusões deste trabalho experimental não podem ser extrapoladas diretamente para o homem, no entanto podem conduzir a investigações epidemiológicas sobre a possibilidade de retardo de crescimento fetal em crianças não infectadas, nascidas de mães infectadas e o impacto deste retardo sobre sua saúde no futuro. Podem ainda, conduzir à suspeita de ocorrência de infecção adquirida mais grave em filhos de mães chagásicas. Aventadas estas situações, a dupla mãe chagásica-filho poderá ser vista como um grupo de alto risco, levando a decisões de saúde pública que tenham como objetivo limitar os efeitos graves da doença de Chagas em áreas endêmicas.

Referências Bibliográficas

- AZOGUE, E. & DARRAS, C. Estudio prospectivo de la enfermedad de Chagas en recién nacidos con infección placentaria por *Trypanosoma cruzi* en Santa Cruz-Bolivia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 24:105-109, 1991.
- AZOGUE, E.; FUENTE, L.A. & DARRAS, C. Congenital Chagas' disease in Bolivia: Epidemiological aspects and pathological findings. *Transactions Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene*, 79:176-180, 1985.
- BAITNER, K. *Intestinal absorption of macromolecules and immune transmission from mother to young*. 1986. CRS press.

- BITTENCOURT, A. L. Congenital Chagas' disease. *American Journal of Disease of Children*, 130:97-103, 1976.
- BITTENCOURT, A. L. American trypanosomiasis Chagas' disease. In: *Parasitic infections in pregnancy and the newborn*. 1988. Oxford: Oxford Medical Publications, p. 62-86.
- BITTENCOURT, A. L. Possible risk factors for vertical transmission of Chagas' disease. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 34:403-408, 1992.
- BITTENCOURT, A. L.; MOTA, E.; RIERO FILHO, R.; FERNANDES, L. G.; CERQUEIRA DE ALMEIDA, P. R.; SHERLOCK, I.; MAGUIRE, J.; PIESMAN, J. & TODD, C. W. Incidence of congenital Chagas' disease in Bahia, Brazil. *Journal of Tropical Pediatrics*, 31:242-248, 1985.
- BITTENCOURT, A. L.; RODRIGUEZ DE FREITAS, L. A.; GALVÃO DE ARAUJO, M. O. & JACOMO, K. Pneumonitis in congenital Chagas' disease. A study of ten cases. *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene*, 30:38-42, 1981.
- BRENIERE, F. S.; BAILLY, M.; CARRASCO, R. & CARLIER, Y. Transmission transplacentaire des anticorps anti-*Trypanosoma cruzi*. *Cahiers ORSTOM, Série Entomologie Medicale et Parasitologie Vol XXI*:139-140, 1983.
- CARLIER, Y.; RIVERA, M. T.; TRUYENS, C.; PUISSANT, F. & MILAIRE, J. Interactions between chronic murine *Trypanosoma cruzi* infection and pregnancy: Fetal growth retardation. *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene*, 37:534-540, 1987.
- CARLIER, Y.; RIVERA, M. T.; TRUYENS, C.; GOLDMAN, M.; LAMBERT, P.; FLAMENT, J.; BAUWENS, D. & VRAY, B. Pregnancy and humoral immune response in mice chronically infected by *Trypanosoma cruzi*. *Infection & Immunity*, 55:2496-2501, 1987.
- CARLIER, Y.; RIVERA, M. T.; TRUYENS, C.; ONTIVERO, M.; FLAMENT, J.; VAN MARCK, E. & DE MAERTELAER, V. Chagas' disease: Decreased resistance to *Trypanosoma cruzi* acquired infection in offspring of infected mice. *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene*, 46:116-122, 1992.
- CHEN, H. L.; YANG, Y.; HU, X. L.; YELAVARTHI, K. K.; FISHBACK, J. L. & HUNT, J. S. TNF- α mRNA and protein are present in human placental and uterine cells at early and late stages of gestation. *American Journal of Pathology*, 139:327-335, 1991.
- CLARK, I. A. & CHAUDHRI, G. Tumor necrosis factor in malaria-induced abortion. *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene*, 39:246-249, 1988.
- DE KOSSODO, S.; GRAU, G. E.; DANEVA, T.; POINTAIRE, P.; FOSSATI, L.; ODY, C.; ZAPE, J.; PIGUET, P. F.; GAILLARD, R. C. & VASSALLI, P. Tumor Necrosis Factor α is involved in mouse growth and lymphoid tissue development. *Journal of Experimental Medicine*, 176:1259-1264, 1992.
- DVORAK, J. A. & SCHMUNIS, G. A. *Trypanosoma cruzi*: Interaction with mouse peritoneal macrophages. *Experimental Parasitology*, 32:289-300, 1972.
- ELOI-SANTOS, S. M.; NOVATO-SILVA, E.; MASELLI, V. M.; GAZZINELLI, G.; COLLEY, D. G. & CORREA-OLIVEIRA, R. Idiotypic sensitization in utero of children born to mothers with schistosomiasis or Chagas' disease. *Journal of Clinical Investigation*, 84:1028-1031, 1989.
- FREITAS, J. L. P. & PINTO LIMA, F. X. Sobre a transmissão intrauterina da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*. A propósito de uma observação anátomo-clínica. *Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina São Paulo*, 5:1-8, 1950.
- GIROIR, B. P.; BROWN, T. & BEUTLER, B. Constitutive synthesis of tumor necrosis factor in the thymus. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 89:4864-4868, 1992.
- GILSON, G. J.; HARNER, K. A.; ABRAMS, J.; IZQUIERDO, L. A. & CURET, L. B. Chagas' disease in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 86:646-647, 1995.
- HOWARD, J. E. Clinical aspects of congenital Chagas' disease. American Trypanosomiasis research. *PAHO Scientific Publication*, 318:212-215, 1976.
- KOLODNY, M. H. The transmission of immunity in experimental trypanosomiasis *Trypanosoma cruzi* from mothers rats to their offspring. *American Journal of Hygiene*, 30:19-39, 1939.
- MARQUES DE ARAÚJO, S. & CHIARI, E. *Trypanosoma cruzi* infection in offspring born to chagasic C3H/He mice mothers. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 91:211-216, 1996.
- MARQUES DE ARAÚJO, S.; RIVERA, M. T.; ELBOUHDIDI, A.; DE MAERTELAER, V. & CARLIER, Y. Maternal *Trypanosoma cruzi*-specific antibodies and worsening of acute infection in mouse offspring. *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene*, 54:13-17, 1996.
- MAZZA, S.; MONTANA, A.; BENITEZ, C. Transmisión del *Schizotrypanum cruzi* al niño por leche de la madre con enfermedad de Chagas. Universidad Buenos Aires. *MEPRA*, 28:41-46, 1936.
- MEDINA-LOPEZ, M. D. *Transmissão materno-infantil da doença de Chagas*. 1983. Tese. Brasília: Universidade do Brasil.

- MILES, M. A. *Trypanosoma cruzi* milk transmission of infection and immunity from mother to young. *Parasitology*, 65:1-9, 1972.
- OLIVEIRA, F. C.; LOPES, E. R. & ALONSO, M. T. Doença de Chagas e gravidez. Considerações sobre a conduta obstétrica. *Folha Medica*, 56:165-177, 1968.
- REYES, M. B.; LORCA, M.; MUNOZ, P. & FRASCH, A. A. Fetal IgG specificities against *Trypanosoma cruzi* antigens in infected newborns. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 87:2846-2850, 1990.
- RIVERA, M. T.; MARQUES DE ARAÚJO, S.; LUCAS, R.; DEMAN, J.; TRUYENS, C.; DEFRESNE, M. P.; DE BAETSELIER, P. & CARLIER, Y. High TNF- α production in *Trypanosoma cruzi*-infected pregnant mice increased TNF-gene transcription in their offspring. *Infection & Immunity*, 63:591-595, 1995.
- RIVERA, M. T.; THIBAUT, G. & CARLIER, Y. Lactation reduces mortality but not parasitaemia during the acute phase of *Trypanosoma cruzi* infection in mice. *Transactions Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene*, 85:603-604, 1991.
- SHIRAHATA, T.; MUROYA, N.; OHTA, C.; GOTO, H. & NAKANE, A. Correlation between increased susceptibility to primary *Toxoplasma gondii* infection and depressed production of gamma interferon in pregnant mice. *Microbiology & Immunology*, 36:81-91, 1992.
- SIMISTER, N. E. Transport of monomeric antibodies across epithelia. In: *Fc receptors and the action of antibodies*, 1990. Washington, DC: American Society for Microbiology, p. 57-73.
- TARLETON, R. L. & NABORS, G. S. Regulation of cytokine production in Chagas' disease. In: *Molecular and immunological aspects of parasitism*, 1991. Washington; DC: American Association for the Advancement of Science, p. 15-30.
- TORRICO, F.; HEREMANS, H.; RIVERA, M. T.; VAN MARCK, E.; BILLIAU, A. & CARLIER, Y. Endogenous IFN-g is required for resistance to acute *Trypanosoma cruzi* infection in mice. *Journal of Immunology*, 146:3626-3632, 1991.
- VOTTA, R. A.; PARADA, O. H. & WINOGRAD, R. H. *Obstetricia*. 1983. Buenos Aires: Ed. Lopez Libreros SLL.