EDITORA PASTEUR

PARASITOLOGIA

HUMANA E VETERINÁRIA







Edição II
Volume 01

Organizadores
Guilherme Barroso L. De Freitas
Ariane Krause Padilha Lorenzett

EDITORA
PASTEUR

PARASITOLOGIA

HUMANA E VETERINÁRIA

2ª EDIÇÃO - VOLUME 01

Organizadores

Guilherme Barroso L. De Freitas
Ariane Krause Padilha Lorenzett

2021

2021 by Editora Pasteur
Copyright © Editora Pasteur

Editor Chefe:

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

Dr. Alaércio Aparecido de Oliveira
Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues
Bruna Milla Kaminski
Dr. Daniel Brustolin Ludwig
Dr. Durinézio José de Almeida
Dr. Everton Dias D'Andréa
Dr. Fábio Solon Tajra
Francisco Tiago dos Santos Silva Júnior
Dra. Gabriela Dantas Carvalho
Dr. Geison Eduardo Cambri
MSc. Guilherme Augusto G. Martins
Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas
Dra. Hanan Khaled Sleiman
MSc. Juliane Cristina de Almeida Paganini
Dr. Lucas Villas Boas Hoelz
MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira
Dra. Márcia Astrês Fernandes
Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli
Dr. Paulo Alex Bezerra Sales
MSc. Raul Sousa Andreza
MSc. Renan Monteiro do Nascimento
Dra. Teresa Leal

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Editora Pasteur, PR, Brasil)

FR862c FREITAS, Guilherme Barroso Langoni de.
Parasitologia – Humana e Veterinária / Guilherme Barroso Langoni de Freitas- 2 ed. 1 vol - Irati: Pasteur, 2021.
1 livro digital; 296 p.; il.

Modo de acesso: Internet
https://doi.org/10.29327/539477
ISBN: 978-65-86700-41-1
1. Medicina 2. Parasitologia 3. Ciências da Saúde
I. Título.

CDD 610
CDU 614.4

PREFÁCIO

O parasitismo é um tipo de simbiose e é definido como uma associação íntima entre um organismo (parasita) e outra espécie maior de organismo (hospedeiro) da qual o parasita é metabolicamente dependente. Implícito nesta definição está o conceito de que o hospedeiro é prejudicado, enquanto o parasita se beneficia da associação. Visto que parasitas bem adaptados podem ser não patogênicos, podemos somar ao parasitismo a relação de mutualismo, onde ambos organismos se beneficiam de alguma maneira. A parasitologia humana e veterinária é uma área do conhecimento encantadora, com suas características geográficas, sintomológicas, epidemiológicas e terapêuticas sempre em constante pesquisa. Por conseguinte, a segunda edição deste livro teve como objetivo organizar estudos científicos de qualidade dentro desta temática, possibilitando uma leitura técnica e de qualidade aos interessados e estudiosos da área.

Guilherme Barroso L. De Freitas
Editor Chefe
Editora Pasteur

SUMÁRIO

Capítulo 1 01
Capítulo 2 15
Capítulo 3 28
Capítulo 4 37
Capítulo 5 50
Capítulo 6 61
Capítulo 7 74
Capítulo 8 90
Capítulo 9 104
Capítulo 10 116
Capítulo 11 122
Capítulo 12 138
Capítulo 13 147
Capítulo 14 161
Capítulo 15 169
Capítulo 16 176
Capítulo 17 193
Capítulo 18 199
Capítulo 19 206
Capítulo 20 218
Capítulo 21 224
Capítulo 22 234
Capítulo 23 247
Capítulo 24 261
Capítulo 25 267
Capítulo 26 280
Capítulo 27 286

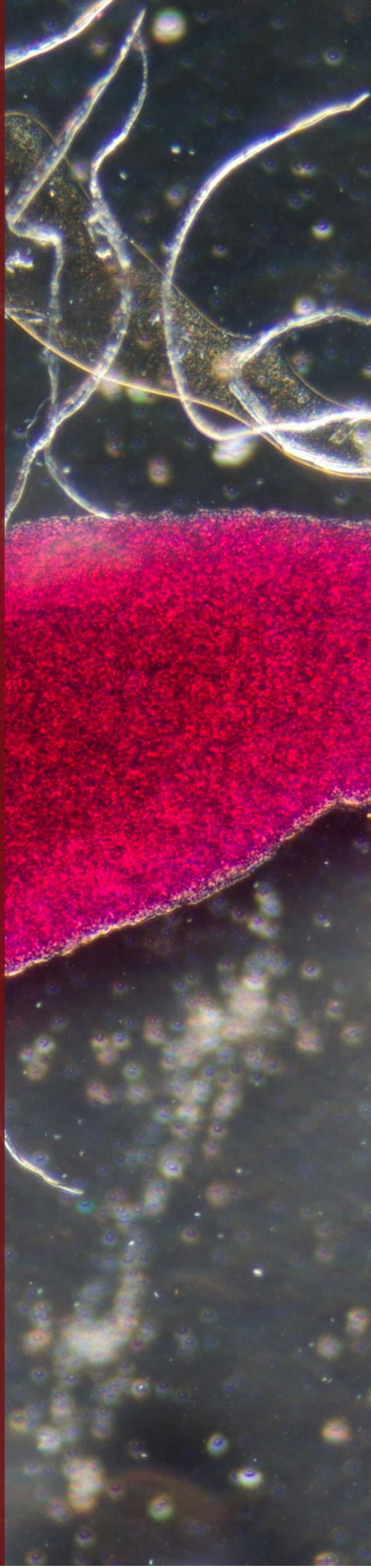
CAPÍTULO 1

PARASITOSES INTESTINAIS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Raquel Figueiredo Kuster

Acadêmica de Biomedicina na Escola Superior São Francisco de Assis.

Palavras-chave: *Enteroparasitoses; Epidemiologia; Infecção.*



INTRODUÇÃO

O desenvolvimento tecnológico e a urbanização desenfreada não privaram o homem no que diz respeito a doenças associadas à pobreza e à falta de saneamento básico, principalmente nos países em desenvolvimento. As parasitoses intestinais, ou enteroparasitoses, representam um problema de saúde pública mundial, podendo resultar em morbidade e mortalidade. Podem ocorrer em crianças e adultos de ambos os sexos em todas as classes sociais, tanto na zona rural como nas cidades. A forma mais comum de contaminação é por via fecal-oral, sendo transmitida pela água e alimentos contaminados com ovos de parasitas (NUNES; ROCHA, 2019).

Os parasitas que vivem no trato gastrointestinal do homem pertencem aos filos *Protozoa, Platyhelminther, Nematoda, Acantocephala*. Dentre as infecções mais comuns podemos destacar a giardíase, amebíase, teníase/cisticercose , ascaridíase, oxíuríase e ancilostomíase. Entre os agravos que as enteroparasitoses podem causar, destacam-se a obstrução intestinal, desnutrição, diarréia e má absorção (BUSATO et al., 2015).

O desconhecimento de práticas de higiene pessoal e de cuidados na preparação dos alimentos facilita a infeccção parasitária e predispõe reinfecção em áreas endêmicas. Desse modo, faz-se necessário conhecer o comportamento, a percepção, as atitudes e o conhecimento da população em relação ao tema, uma vez que as informações obtidas são fundamentais para a elaboração de programas de intervenções pelos serviços públicos de saúde (ANDRADE et al., 2010).

O objetivo desse estudo foi desenvolver um material didático com intuito de auxiliar no entendimento das parasitoses humanas intestinais e apontar medidas integrativas de controle e profilaxia dessas doenças.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa, realizada no período de março a abril, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e Scielo. Foram utilizados sete descritores, estes foram as parasitoses intestinais, teníase, ascaridíase, amebíase, tricuríase, giardíase, ascaridíase e ancilostomíase. Desta busca foram encontrados 45 artigos, que posteriormente foram submetidos aos critérios de seleção.

Já os critérios de inclusão utilizados foram artigos nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2010 a 2020 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão e meta-análise, disponibilizados na íntegra. Já os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, artigos disponibilizados na forma de resumo, artigos que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 30 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: giardíase, ascaridíase, amebíase, teníase/cisticercose, enterobiose ou oxiuríase e ancilostomíase ou ancilostomose.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No Brasil, o direito à saúde está consubstanciado no artigo 196 da Constituição Federal de 1988 e define que “a saúde é um

direito de todos e dever do Estado, garantindo mediante políticas sociais e econômicas que visem a redução do risco de doença e de outros agravos (...) às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação" (BENEVIDES, 1988). Por outro lado, o saneamento básico e a política federal de saneamento básico possuem suas diretrizes estabelecidas na Lei do Saneamento (Lei Nº 11.445/2007), onde o saneamento é compreedido pelos serviços de abastecimento de água, esgotamento sanitário e tratamento dos efluentes, coleta e destinação final dos resíduos sólidos, drenagem urbana e controle de vetores, associados aos aspectos de saúde e do meio ambiente natural e urbanizado (SILVA et al., 2007). Quando esses direito são aflingidos, contribui-se para o surgimento de morbidades e até fatalidades em nosso país, especialmente das doenças associadas à parasitoses intestinais (TEIXEIRA et al., 2020).

No Brasil, a prevalência geral das enteroparasitoses é desconhecida, uma vez que essas doenças no país não são de notificação compulsória, sendo um agravo na saúde pública (ANDRADE et al., 2010). Dessa forma, há uma preocupação com os danos que os enteroparasitas podem causar aos seus hospedeiros, que incleum obstrução intestinal, desnutrição, anemia, quadros diarréicos e má absorção. Essas manifestações clínicas são proporcionais a carga parasitárias englobada pelo indivíduo e da condição imunológica do mesmo (MELO; BARROS, 2018).

Em 2005, o Ministério da Saúde editou o Plano Nacional de Vigilância e Controle das Enteroparasitoses, objetivando definir estratégias de controle através de informações sobre prevalência, morbidade e mortalidade causadas ou associadas às enteroparasitoses. Dentre as infecções mais comuns de parasitoses humanas intestinais podemos destacar a giardíase, amebíase, teníase, ascaridíase, oxíuríase e ancilostomíase. Nesse sentido, para efetivação do Plano Nacional de Vigilância e controle das enteroparasitoses, é necessário conhecer os agentes etiológicos das infecções parasitárias e assim, definir estratégias de prevenção e controle das mesmas; identificando os principais fatores de risco e desenvolver atividades de educação continuada para profissionais de saúde (ANDRADE et al., 2010).

Gíardiase

A giardíase é uma parasitose intestinal amplamente distribuída pelo mundo, com alta prevalência em países em desenvolvimento, como o Brasil. É uma doença causada pelos protozoários *Giardia lamblia*, *Giardia duodenalis* e *Giardia intestinalis*. Embora seja uma infecção com bom prognóstico, pode apresentar gravidade em pessoas com desnutrição, fibrose cística e algumas imunodeficiências (ANDRADE JÚNIOR; ALVES; BARBOSA, 2020). Recentemente foi descoberto que as infecções por giárdia também podem causar síndrome pós-infecciosas, como por exemplo, síndrome do intestino irritável e síndrome da fadiga crônica, que são desenvolvidos anos após o tratamento e eliminação do parasita (FINK; SINGER, 2017).

A *Giardia lamblia* é um protozoário da porção superior do intestino delgado, infectando humanos e outros mamíferos através da ingestão de água ou alimentos contaminados com cistos infectantes, ou por via fecal-oral direta (FINK; SINGER, 2017; SANTANA et al., 2014). É um protozoário flagelado, em forma de pêra. Este possui de cada lado um disco em forma de ventosa, por meio do qual, se fixa à superfície das células da mucosa

intestinal, sendo encontrado em toda a extensão do duodeno (SANTANA et al., 2014).

O ciclo de vida da giardia é monoxênico, ou seja, possui apenas um hospedeiro definitivo, e tem duas fases distintas, a de trofozoíto vegetativo e a fase de cisto infeccioso que é resistente às condições ambientais. Os cistos são transmitidos por via fecal-oral, e um processo de encistação inicia-se ao atingir o estômago. Cada cisto vai liberar um excizoíto com quatro núcleos, os quais se dividem rapidamente originando quatro trofozoítos binucleados. Os trofozoítos irão colonizar o intestino do hospedeiro, particularmente o duodeno se replicando por fissão binária assexuada. Eventualmente, alguns trofozoítos iniciam o processo de encistação, migrando em direção ao intestino onde são eliminados dos hospedeiros para o ambiente externo como cistos infecciosos (FINK; SINGER, 2017). Os cistos são eliminados pelas fezes em grandes quantidades, cerca de 300 milhões a 14 bilhões por dia, ocorrendo períodos de interrupção de eliminação de sete a dez dias. Os trofozoítos também podem estar presentes nas fezes, entretanto, apenas os cistos os responsáveis pela transmissão. Os cistos conseguem resistir fora do hospedeiro em água doce e fria. Entretanto, toleram o aquecimento, a desidratação e a exposição prolongada às fezes (FINK; SINGER, 2017; SANTANA et al., 2014).

A patogênese depende da quantidade de parasitos que colonizam o intestino delgado, além de fatores inerentes ao hospedeiro, como hipocloridria e deficiência de IgA e IgE na mucosa digestiva. Uma alta carga parasitária pode provocar ação irritativa sobre a mucosa intestinal, levando à produção excessiva de muco e a alteração da produção de enzimas digestivas, ocasionando intolerância alimentar. Ocorrem também lesões produzidas pelos trofozoítos quando aderidos ao epitélio intestinal, e até invasão da lâmina própria. Além disso, há uma má absorção de vitaminas lipossolúveis, ácidos graxos, vitamina B_{12}, ácido fólico e ferro. Em casos de giardíase crônica, é observado o achatamento das microvilosidades (SANTANA et al., 2014).

As manifestações clínicas da *G. lamblia* podem ser variáveis entre os indivíduos infectados. A doença costuma ser assintomática em muitos casos. Nos casos sintomáticos podem ser atribuídas as infecções agudas e crônicas. Na fase aguda, os sintomas surgem após um período de incubação, geralmente de uma a três semanas; já na fase crônica os sintomas podem ser contínuos ou episódicos, persistindo por anos (DE FREITAS FONSECA, 2015; SANTANA et al., 2014). Dentre as características clínicas da infecção destacam-se: a dor abdominal, náusea, vômito, perda de peso, inchaço, diarréia, desidratação, má digestão, flatulência, esteatorréia, urticária e sensibilidade contra os antígenos alimentares (DE FREITAS FONSECA, 2015).

O diagnóstico definitivo é realizado a partir do encontro dos trofozoítos, cistos ou antígenos de *G. lamblia* em qualquer amostra de fezes ou fluido duodenal. A pesquisa de cistos pode ser feita através do exame direto em fezes formadas, utilizando o método de Faust ou o de Hoffman, Pons e Janer. O encontro de trofozoítos deve ser feito em fezes líquidas, utilizando corantes específicos ou direto a fresco. É importante a conservação da amostra, uma vez que os trofozoítos são destruídos em 15 minutos no meio externo. Para os pacientes que apresentam manifestações clínicas com exame de fezes negativo para *G. lamblia*, é recomendado a aspiração ou a biopsia do duodeno. Para o procedimento utiliza-se amostra fresca, na qual os trofozoítos geralmente são visualizados por exame direto em lâmina, ou

através de um método alternativo disponível comercialmente, denominado Entero-Test. Hoje também se encontra disponível a técnica de imunosseparação magnética, acoplada à imunofluorescência (IMS-IFA), para detecção de cistos de *Giardia lamblia* em fezes humanas. O teste de ELISA (enzyme-linked immunosorbentassay) também se mostrou útil devido à sua alta sensibilidade, que varia de 85% a 100% (SANTANA et al., 2014).

Como medida profilática desta doença, têm-se a adoção de hábitos de higiene pessoal; condições de saneamento básico adequadas, ingestão de água tratada ou fervida, higienização correta das mãos, principalmente na preparação e conservação dos alimentos. Além disso, como controle da doença, é necessário a adequação do diagnóstico e tratamento dos doentes para interromper a cadeia de transmissão (ANDRADE JÚNIOR; ALVES; BARBOSA, 2020).

Ascaridíase

A ascaridíase, em seres humanos, é uma helmintose causada pelo parasita *Ascaris lumbricoides*, conhecido popularmente por "lombriga". Esta espécie é uma das mais prevalentes em todo o mundo, com predominância em crianças. Sua presença está associada a fatores como o baixo nível socioeconômico, precaridade no saneamento básico, higiene pessoal e alimentação. Os ovos desse parasita são viáveis no solo durante meses ou anos, e quando há condições favoráveis de temperatura e umidade, permitem que o peridomicílio funcione como foco da infecção ou reinfecção (MELO; BARROS, 2018).

O *Ascaris lumbricoides* é um parasita intestinal e pode se apresentar em três formas evolutivas distintas. São estas a adulta, larval e ovo. Na forma adulta, a fêmea mede cerca de 20 a 40 cm, já o macho mede cerca de 15 a 30 cm. O tamanho dos vermes é inversamente proporcional a sua carga parasitária, ou seja, quanto maior for a carga parasitária, menor será o seu tamanho. As dimensões avantajadas do helminto podem ocasionar quadros obstrutivos. As larvas por sua vez, apresentam-se como rabditóides ou filarióides, dependendo da forma evolutiva e esôfago. Os ovos possuem coloração branca e apresentam uma cápsula espessa, em razão de uma membrana externa, também chamada de "membrana mamilonada". Além dessas características, os ovos que não possuem massa germinativa são considerados inférteis (CARRERO et al., 2020).

Este parasita pode ser adquirido através da ingesta de água e alimentos contaminados por ovos embrionados que contém a larva infectante em seu interior. Entretanto, inicialmente os ovos necessitam passar por períodos no solo para propiciar o completo embrionamento, devendo-se estar em ambientes com 25 a 35ºC, umidade a 70% e oxigênio abundante, tornando-se infetante. Quando o hospedeiro ingere os ovos embionados contendo a larva infectante em seu interior, esses ovos se eclodem e as larvas ganham a mucosa intestinal, penetrando a parede intestinal e migram para o fígado, caindo na circulação sanguínea ou linfática e serão assim, levados ao coração e depois aos pulmões para efetuar o ciclo pulmonar (MELO; BARROS, 2018).

Cerca de duas semanas depois as larvas atingem os bronquíolos e através de movimentos ciliares da mucosa sobem pela traqueia, passa pela faringe, laringe e são deglutidas com as secreções brônquicas, atingindo o estômago e intestino. Geralmente no jejuno as larvas sofrem maturação e transformam-se em vermes adulto e após 65 dias da infecção, as fêmeas começam a

ovoposição. Os parasitas se mantêm no lúmen do intestino delgado por meio de constantes movimentos contra a corrente peristáltica e por essa razão acabam causando semiobstrução ou obstrução intestinal. É importante salientar que as fêmeas fecundadas no trato intestinal podem produzir cerca de 200.000 ovos por dia (MELO; BARROS, 2018).

As formas adultas do *A. lumbricoides* quando estão em número exacerbado, podem causar diversos danos ao hospedeiro a partir de ações espoliadoras, tóxicas e mecânicas. No caso da espoliação, o parasita consome em grandes quantidades os nutrientes do hospedeiro. A ação tóxica, por sua vez, ocorre a partir de reações entre antígenos parasitários e anticorpos do paciente, ocasionando edemas, urticárias e possíveis convulsões, enquanto que nas ações mecânicas, tem-se principalmente o acometimento da parede intestinal, além de um possível enovelamento, seguido de obstrução intestinal, sendo o quadro mais comum da doença. Dessa forma, a ascaridíase pode apresentar-se de forma assintomática ou sintomática. Porém, na infecção maciça, ocorrem lesões hepáticas com alguns focos hemorrágicos e necrose, evoluindo para fibrose. Ocorrem também lesões pulmonares causada pela forma larvar, resultando em pontos de hemorragia (ANDRADE et al., 2010; ANDRADE JÚNIOR; ALVES; BARBOSA, 2020; MELO; BARROS, 2018).

Dependendo da quantidade de larvas presentes, pode ser determinado quadro pneumônico com febre, tosse, dispnéia e eosinofilia. Na síndrome de Loeffler, quadro pulmonar mais grave, há edema dos alvéolos com infiltrado parenquimatoso eosinofílico, manifestações alérgicas e quadro clínico-radiológico semelhante ao da pneumonia. As principais manifestações em obstruções ou semiobstrução intestinal são diarréia seguida de constipação, dor abdominal, vômitos, eliminação do parasita nas fezes ou pelo vômito. É uma doença que pode levar a óbito principalmente crianças desnutridas (ANDRADE et al., 2010; ANDRADE JÚNIOR; ALVES; BARBOSA, 2020; MELO; BARROS, 2018).

O diagnóstico da ascaridíase na fase inicial é feito sob suspeitas clínicas, teste de síndrome de Loffer, hemograma e testes imunológicos, este empregado nos casos agudos larvares, apresentando sintomas intestinais ou pulmonares. Por vez o hemograma indica sugestão de infecção por parasitas quando apresenta eosinofilia. O exame parasitológico de fezes (EPF) na fase inicial não é realizado por que há somente a forma larvária, mostrando falsa negatividade nas amostras. (ANDRADE JÚNIOR; ALVES; BARBOSA, 2020). O EPF é utilizado para o encontro de ovos, sendo estes encontrados com facilidade devido à grande quantidade de ovos liberada diariamente pela fêmea. Além disso, o diagnóstico de imagem pode ser eficaz nos casos de complicações intestinais e pulmonares (ANDRADE et al., 2010).

Para que haja uma diminuição do número de pessoas infectadas, é preciso aplicação de medidas de controle competentes para neutralizar os mecanismos de transmissão, como por exemplo, melhoria das condições sanitárias, educação sanitária, tratamento dos doentes e filtração da água para consumo e lavagem adequada dos alimentos e das mãos (MELO; BARROS, 2018).

Amebíase

A amebíase é uma das protozooses mais comuns com ampla distribuição mundial, sendo, portanto, uma infecção cosmopolita. É evidenciada em países subdesenvolvidos de

clima quentes, tropicais e subtropicais, onde o saneamento básico é inadequado e o abastecimento de água é precário. Nas regiões frias ou temperadas, a amebíase é rara ou inexistente, porém, o número de portadores pode ser elevado como nas regiões de endemia grave (ALMEIDA ANDRADE; ALVES LEITE, 2020).

Esta doença é causada por um agente etiológico nomeado *Entamoeba histolytica*, altamente patogênico, podendo ou não causar sintomas clínicos para o hospedeiro. Entretanto, existem mais espécies de ameba que são naturais do homem, entre elas, a *Entamoeba díspar*. Morofologicamente, *E. histolytica* e *E. díspar* não apresentam diferenças visíveis - apenas no fator de virulência -, sendo impossível diferenciá-las por meio de microscopia, recorrendo-se a exames isoenzimáticos, imunológicos e genéticos (ALMEIDA ANDRADE; ALVES LEITE, 2020; CARLOS et al., 2010; CARRERO et al., 2020).

Estas espécies têm como seu habitat o intestino grosso, e apresentam-se em dois estágios básicos: trofozoíto e cisto. O trofozoíto ou forma vegetativa, pode variar de 10 a 60 µm de comprimento, apresenta forma amebóide, possuindo em seu núcleo o cariossoma central e a cromatina periférica. A forma cística desses protozoários, por sua vez, possui parede cística, 10 a 20 µm de diâmetro, um a quatro núcleos e citoplasma com vacúolos de glicogênio e corpos cromatóides em forma de bastonete (CARLOS et al., 2010).

A transmissão da amebíase é influenciada diretamente por questões sanitárias precárias, já que ocorre principalmente por via fecal-oral, onde se ingerem os cistos presentes na água ou alimentos contaminados. Além disso, as infecções podem também ocorrer por meio de relação sexual anal ou oral. Contudo, nem todas as pessoas que ingerem os cistos irão desenvolver a doença (CARRERO et al., 2020).

O ciclo biológico é monoxênico e inicia-se através da ingestão de cistos maduros presente em alimentos e água contaminados. Depois de ingerido, os cistos passam pelo estômago sem serem afetados e são desencistados no intestino delgado, havendo a liberação do metacisto. Este por sua vez, passa por contínuas divisões nucleares e citoplasmáticas, dando origem a quatro e depois a oito trofozoítos que são nomeados de trofozoítos metacísticos. Estes migram para o intestino grosso, havendo processo de colonização, permanecendo geralmente, aderidos a mucosa. Em seguida, por questões ainda não elucidadas, estas estruturas se desprendem da parede intestinal e sofrem ação de desidratação, transformando-se em pré-cistos; logo em seguida, os pré-cistos secretam a membrana cística e se transformam em cistos, inicialmente mononucleados, ocorrendo depois divisões celulares sucessivas, se transformando em cistos tetranucleares prontos para serem eliminados nas fezes normais ou formadas. Dificilmente há presença de cistos nas fezes diarreicas (CARLOS et al., 2010).

A *Entamoeba histolytica* tem dificuldade em penetrar na mucosa, acredita-se que a ameba penetre no primeiro momento as regiões intraglandulares, em seguida ocorre o processo de adesão celular com a formação de um espaço intracelular denominado foco de adesão, onde as amebas secretam enzimas proteolíticas como as hialuridases, proteases e mucopolissacarideases. As proteínas como cisteína-proteinases e lectinas específicas, além da proteína quinase C que atua no processo de citólise e de adesão trofozoítica na superfície celular, favorecem a maior liberação de cisteína-proteinases no local da adesão, causando maior dano à célula-alvo. Dessa forma, a superfície da mucosa é privada de

fluxo sanguíneo, o que determina a necrose, com perfuração da parede intestinal, levando a infecção sistêmica através da circulação sanguínea atingindo principalmente o fígado (extra-intestinal) (ALMEIDA ANDRADE; ALVES LEITE, 2020).

As manifestações clínicas são dependentes de um conjunto de fatores ligados ao parasito e ao hospedeiro, como por exemplo o tipo de amebíase (intestinal e extra-intestinal) e condição imunológica do hospedeiro. Em geral, a amebíase se caracteriza por lesões ulcerativas e diarreia sanguinolenta, dor abdominal leve a moderada, possível diarréia intermitente alternando com prisão de ventre e tenesmo. A infecção pode ganhar nível sistêmico através da amebíase extra-intestinal na qual pode-se observar o surgimento de abscessos hepáticos e pulmonares e outras complicações clínicas como colite necrótica fulminante e perfurações intestinais, sendo estas complicações a principal causa de morte nos casos de amebíase intestinal invasiva (CARLOS et al., 2010).

A detecção deste protozoário pode ser feita através de EPF com objetivo de encontrar cistos e raramente trofozoítos. Como a *Entamoeba histolytica* apresenta-se morfologicamente idêntica a *Entamoeba díspar*, é necessário a pesquisa de coproantígenos através de imunoadsorção enzimática (ELISA), imunofluorescência indireta, hemoaglutinação indireta e a reação em cadeia polimerase (PCR) para diferenciá-las. A profilaxia se dá através de saneamento básico, higiene pessoal, consumo de água e alimentos de boas procedência e tratamento dos infectados com anti-parasitários específicos (CARLOS et al., 2010; DULGHEROFF et al., 2015).

Teníase/Cisticercose

O complexo teníase/cisticercose é uma zoonose tendo como definição, alterações patológicas causadas pela forma adulta da *Taenia saginata* e *Taenia solium* no ser humano e por sua forma larvar nos bovinos e suínos/homem. Essas verminoses podem ser transmitidas através de alimentos contaminados, frutas e verduras mal lavadas, água contaminada, carnes cruas ou mal cozidas, maus hábitos de higiene pessoal (WEBB; CABADA, 2017).

Em humanos, a teníase é conhecida como "solitária", provocada pela forma adulta da *Taenia saginata* ou da *Taenia solium*, que se localizam no intestino delgado. Por outro lado, a cisticercose é provocada pela presença da forma larvária nos tecidos de suínos, bovinos ou do homem. Na forma de ovo, a *Taenia saginata* desenvolve a cisticercose no bovino e a *Taenia solium*, no suíno ou em humanos (CHIEFFI; SANTOS, 2020).

A *Taenia solium* e a *Taenia saginata* são cestódeos, e no estágio adulto são constituídas basicamente por três segmentos: o escólex, colo e estróbilo (podendo atingir vários metros de comprimento). Dessa forma, a *T.solium* pode chegar a 5 metros de comprimento, enquanto a *T. saginata* pode alcançar até 10 metros. A primeira espécie possui 4 ventosas em seu escólex e tem um rostro armado com dupla coroa de ganchos, onde se prende a mucosa do intestino delgado. O colo ou pescoço, é mais delgado, e por fim possui um estróbilo ou corpo com as proglotes ou anéis. Estas por sua vez, podem se dividir em jovens, maduras e grávidas. As proglotes grávidas produz ovos esféricos com uma casca irradiada que são indistinguíveis daqueles produzidos por *T. saginata* (CHIEFFI; SANTOS, 2020; TOLEDO et al., 2018).

Os ciclos evolutivos de *T. solium* e *T. saginata* têm aspectos em comum e algumas diferenciações. As duas espécies possuem os seres humanos como hospedeiros definitivos, que engloba o estágio adulto na luz do intestino delgado, em cuja mucosa podem se fixar, contudo, penetrar nos tecidos, absorvendo seu alimento através do tegumento, dotado de vilosidades que aumentam a superfície de absorção. Nas fezes dos seres humanos infectados são eliminados os ovos das proglotes quando estas se rompem na luz intestinal. As proglotes que são liberadas no meio externo, se rompem, e liberam ovos que já possuem em seu interior a forma larvária, conhecida como oncosfera. Os ovos nas fezes humanas vão ser ingeridos gratuitamente pelos hospedeiros intermediários, suínos e bovinos, onde adquirem esses ovos através de alimentos contaminados com fezes humanas. Depois de ingeridos, há liberação da oncosfera na luz intestinal, ocorrendo a invasão da mucosa, e através da circulação, as formas larvárias atingirão os tecidos onde se formará os cisticercos que, em seu interior, possui o precurssor do escólex da nova tênia. É importante ressaltar, que pela corrente sanguínea o cisticerco pode atingir músculos e o sistema nervoso central, denominando, neurocisticercose. Quando seres humanos ingerem cisticercos viáveis na carne de porco, o escólex surge para formar uma nova tênia adulta por meio de uma intensa atividade de multiplicação celular (CHIEFFI; SANTOS, 2020; TOLEDO et al., 2018; WEBB; CABADA, 2017).

Portanto, a teníase é uma infecção menos grave e têm como sintomatologia mais frequente dores abdominais, náuseas, debilidade, perda de peso, flatulência, diarréia frequente e constipação em adultos. Na maior parte dos casos, o indivíduo somente toma ciência da infecção quando observa a liberação das proglotes, fato este que só é notado muito tempo após a infecção. Já a cisticercose, é uma doença mais grave caracterizada pelo pleomorfismo, onde o cisticerco pode alojar-se principalmente no sistema nervoso central ocasionando a neurocisticercose. Apesar da gravidade, muitos casos apresentam sintomatologias silenciosas, surgindo apenas quando a infestação é muito intensa e agressiva atrapalhando o funcionamento de órgãos vitais. Porém, pode ser observado sinais clínicos como convulsões e/ou cefaleia, podendo também causar hidrocefalia, problemas neurológicos focais, alterações mentais e, mais raramente, encefalites, preferentemente em crianças (CHIEFFI; SANTOS, 2020; TARGINO et al., 2016).

O diagnóstico laboratorial da teníase em seres humanos é efetuado por meio de exame de fezes. O exame parasitológico de fezes é adequado para encontrar ovos de tênia, porém, para as duas tênias, o diagnóstico é genérico, pois microscopicamente os ovos são iguais. Para o diagnóstico específico, há necessidade de se fazer a ‘‘tamização” (lavagem em peneira fina) de todo o bolo fecal, recolher as proglotes existentes e identifica-las pela morfologia da ramificação uterina. A descoberta de antígenos de ovos da *Taenia sp* nas fezes, melhorou sobremaneira o diagnóstico da teníase. Os antígenos podem ser detectados na ausência de ovos na matéria fecal, independem de sua quantidade, e, após um tratamento eficiente, desaparecem em poucos dias. O diagnóstico laboratorial da neurocisticercose é comumente baseado em testes de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética nuclear), seguidos de comprovação com testes imunológicos, uma vez que a confirmação histológica, um critério absoluto de positividade, é muitas vezes impossível de ser

realizada (CHIEFFI; SANTOS, 2020; NUNES; ROCHA, 2019; TARGINO et al., 2016; TOLEDO et al., 2018).

As medidas de controle e profilaxia são relativamente simples, como estratégia fundamental a interrupção do ciclo de vida do parasito evitando a infecção de animais e seres humanos. Logo, controle higiene básico e saneamento básico, bem como, conscientização da população quanto ao não consumo de carnes cruas. Além disso, a melhoria das condições de criação de animais, evitando acesso de animais a fezes humanas, promoção de inspeção rígida em relação aos produtos cárneos evitando o abate e comércio de carnes contaminadas. E não mais importante, o tratamento dos doentes para evitar a transmissão da doença (TOLEDO et al., 2018).

Enterobiose ou Oxiurose

A enterobiose ou oxiurose é uma helmintose causada por um nematódeo popularmente conhecido por "oxiúros" tendo grande capacidade de adesão e migração pelo tubo digestivo, possibilitando que o verme possa ser encontrado na região perianal do hospedeiro e visto a olho nu. É bastante prevalente e tem ampla distribuição mundial. O ciclo de vida é monoxênico, ou seja, existe apenas um hospedeiro, e há dimorfismo sexual. O helminto localiza-se preferencialmente no ceco, no apêndice, no cólon e no reto, onde determina sua principal manifestação clínica, o prurido anal (RAWLA; SHARMA, 2021).

A parasitose é transmitida pelo *Enterobius vermicularis*, onde não há hábitos de higiene consolidados e geralmente ocorre dentro de famílias ou ambientes lotados. A transmissão pode ocorrer também, através de contato direto com objetos contaminados ou mesmo durante o contato sexual. Os vermes são minúsculos, semelhantes a fios esbranquiçados. Uma vez que os ovos de *E. vermicularis* são ingeridos, eles levam cerca de 1 a 2 meses para se transformarem em vermes adultos, o que ocorre no intestino delgado. Geralmente, não causam sintomas quando confinados à área ileocecal. Os vermes migram para a região anal principalmente à noite e depositam milhares de ovos na região perianal. Essa migração causa prurido. Os ovos eclodem perto da área anal, causando prurido perianal. Isso leva à contaminação dos dedos e resulta na ingestão dos ovos (autoinfecção) e reinício do ciclo de vida do verme. Ocasionalmente, as larvas migram novamente para o reto e para o intestino delgado e começam o ciclo de vida (retro-infecção) (RAWLA; SHARMA, 2021; YANG et al., 2017).

A maioria dos hospedeiros são assintomáticos. Porém, existem alguns sintomas característicos como prurido anal e vulvar, decorrente da presença de helmintos nas regiões anal, perianal e perineal. Exacerba-se à noite, podendo tornar-se intolerável, o que leva o paciente a coçar-se constantemente e intensamente. Isto resulta numa proctite e facilita a contaminação ânus-boca. Sintomas digestivos também são observados em alguns casos devido à fixação do verme à mucosa intestinal, são eles, náuseas, vômitos e dores abdominais vagas. Quando as migrações erráticas atingem o aparelho genital feminino, pode haver sintomas como excitação sexual, onanismo, corrimento vaginal, salpingite, ooforite e granulomas peritoneais (NUNES; ROCHA, 2019; RAWLA; SHARMA, 2021; YANG et al., 2017).

Quando há sintomatologia típica, o diagnóstico é bastante facilitado. Além disso, a visualização direta da presença do verme na região anal, perianal e perineal, além da superfície das fezes, também auxiliam muito o

diagnóstico. Exames complementares se fazem necessários, uma vez que raramente os ovos de enteróbios são encontrados nas fezes. A técnica utilizada para a demonstração dos ovos é a do swab anal, ou método da fita gomada, tendo positividade maior quando o material é coletado pela manhã, antes da higiene pessoal (RAWLA; SHARMA, 2021; YANG et al., 2017).

O tratamento é feito com antiparasitários específicos, sendo importante ressaltar que quando um indivíduo da família é contaminado por esse parasita, todos os integrantes da mesma devem ser tratados independentemente de ter-se realizado testes laboratoriais ou não. A doença possui uma cura alta, porém, medidas de profilaxia devem ser tomadas, como por exemplo, práticas de higiene pessoal e do ambiente o qual a pessoa contaminada se encontra sobretudo a lavagem das mãos, além do tratamento dos doentes infectados. (RAWLA; SHARMA, 2021; YANG et al., 2017).

Ancilostomíase ou Ancilostomose

Conhecida popularmente como “amarelão”, a ancilostomíase humana é uma doença parasitária de impacto mundial, mas ainda negligenciada, sobretudo por ser mais prevalente em áreas de pobreza e desigualdade social. É uma helmintíase causa por vermes nematódeos, sendo os principais agentes etiológicos da doença o *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanos* e *Ancylostoma ceylanicum*. Esses parasitas vivem no intestino delgado, sobretudo no duodeno. O ciclo biológico é direto, sem hospedeiros intermediários. A maioria dos infectados são assintomáticos e, entre os sintomáticos, desenvolvem-se quadros variáveis de anemia e desnutrição. Os sintomas em adultos têm menor gravidade que nas crianças (ALEXANDRE; PEREIRA, 2017).

O *Ancylostoma duodenale* na forma adulta apresenta uma forma cilíndrica, sendo a fêmea maior que o macho, onde a mesma mede cerca de 9 a 13 mm de comprimento e o macho de 5 a 11 mm. Na extremidade anterior, possui uma cápsula bucal com dois pares de dentes ventrais que permite não só a fixação à parede intestinal, como também alimentar-se dos tecidos necrosados e do sangue. As fêmeas produzem cerca de 25000 a 35000 ovos por dia e têm uma média de vida de 1 a 3 anos (ALEXANDRE; PEREIRA, 2017).

O *Necator americanos* na fase adulta apresenta uma forma e comprimento semelhantes a *A. duodenale*. Na extremidade possui uma cápsula bucal com duas lâminas cortantes, que permite a sua distinção de *A. duodenale*. Possuem uma média de vida de 3 a 5 anos. As fêmeas produzem entre 6000 a 20000 ovos por dia, que são indistinguíveis dos de *A. duodenale* (ALEXANDRE; PEREIRA, 2017).

A principal via de infecção dessa doença é por meio da penetração direta na pele (todas as três espécies) ou pela ingestão da larva (apenas *A. duodenale* e *A. ceylanicum*), iniciando assim o processo patogênico ao hospedeiro. Ocorrendo a liberação dos ovos para o exterior juntamente com as fezes do hospedeiro, em condições ambientais adequadas a larva é formada durante um período de aproximadamente 18 horas e eclode entre 1 e 2 dias. Ao fim de 3 dias atinge a fase infectante podendo manter-se viável por até 2 anos (ALEXANDRE; PEREIRA, 2017; NUNES; ROCHA, 2019).

Na infecção por via cutânea, as larvas penetram na pele através de movimentos serpentiformes e produção de enzimas atingindo a corrente sanguínea. Estas

deslocam-se até ao sistema respiratório percorrendo de 3 a 5 dias. Com a ajuda de movimentos circulatórios da árvore respiratória alcançam a faringe e laringe. Posteriormente são deglutidas até ao intestino onde alcançam a maturidade, fixando-se às mucosas intestinais provocando a perda de sangue. Ao fim de 4 a 5 semanas produzem ovos que são novamente lançados ao exterior através das fezes do hospedeiro reiniciando o ciclo. Caso a infecção seja por via oral, as larvas atingem a maturidade no tubo digestivo sem a necessidade de transitar pelo sistema respiratório (ALEXANDRE; PEREIRA, 2017; NUNES; ROCHA, 2019).

O diagnóstico clínico não é o diagnóstico mais adequado. Pode-se presumir diagnóstico clínico em casos graves em zonas endêmicas. A melhor forma de diagnóstico se dá pelo exame microscópico de fezes, que demonstra os ovos ou larvas, mas não diferencia espécies. Nesse sentido, exames complementares podem ser realizados para concluir o diagnóstico, como por exemplo, hemograma e exames radiológicos. O tratamento é realizado com anti-helmíntico específico, por exemplo, mebendazol. Além disso, como medida profilática é importante a melhoria das condições sanitárias, educação sanitária continuada, uso de calçados (a fim de evitar a penetração direta pelo parasita) e tratamento dos doentes infectados (ALEXANDRE; PEREIRA, 2017; NUNES; ROCHA, 2019).

CONCLUSÃO

O presente estudo constatou que as enteroparasitoses constituem um relevante problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Assim, as parasitoses intestinais estão condicionadas às condições precárias de saneamento básico, de abastecimento de água, de habitação e da falta de hábitos de higiene pessoal e coletiva. Portanto, há necessidade de formulação e aplicação de medidas políticas intersetoriais que garantem o acesso universal aos serviços de saúde e a promoção de projetos de educação sanitária e ambiental. Além disso, faz-se necessário o conhecimento das entero-parasitoses pela população, bem como, as medidas profiláticas da mesma.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEXANDRE, P.; PEREIRA, F. Fitoterapia e Tratamento de Infeções por Helmintas. 2017.

ALMEIDA ANDRADE, A.; ALVES LEITE, TAILANA SANTANA. Histolytic Entamoeba As a Cause of Amebiasi. Revista Saúde e Meio Ambiente – RESMA., p. 133–139, 2020.

ANDRADE, E. C. et al. Parasitoses Intestinais : Uma Revisão Sobre Seus Aspectos Sociais, Epidemiológicos, Clínicos E Terapêuticos. Revista APS, v. 13, n. 2, p. 231–240, 2010.

ANDRADE JÚNIOR, F. P. DE; ALVES, T. W. B.; BARBOSA, V. S. DE A. ASCARIDÍASE, HIMENOLEPÍASE, AMEBÍASE E GIARDÍASE: UMA ATUALIZAÇÃO. Educação, Ciência e Saúde, v. 7, n. 1, 28 jun. 2020.

BENEVIDES, M. J. A. M. C. M. M. CONSTITUIÇÃO DA REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL DE 1988. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03 /constituicao/constituicao.htm>. Acesso em: 22 mar. 2021.

BUSATO, M. A. et al. Parasitoses intestinais: o que a comunidade sabe sobre este tema? Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, v. 10, n. 34, p. 1–6, 2015.

CARLOS, A. et al. Revisão do mecanismo fisiopatológico da amebíase. Revista Augustus, v. 14, p. 74–87, 2010.

CARRERO, J. C. et al. Intestinal amoebiasis: 160 years of its first detection and still remains as a health problem in developing countries. International Journal of Medical Microbiology, v. 310, n. 1, p. 151358, 2020.

CHIEFFI, P. P.; SANTOS, S. V. DOS. Teníase – cisticercose : uma zoonose negligenciada. Arquivo Medico Hospital Faculdade Ciencias Médicas Santa Casa São Paulo, v. 65:e48, n. 14, p. 1–8, 2020.

DE FREITAS FONSECA, J. Efeito de Bifidobacterium longum 5 1A e Weissella paramesenteroides WpK4 em giardíase experimental. n. 31, p. 83, 2015.

DULGHEROFF, A. C. B. et al. Amebíase intestinal: Diagnóstico clínico e laboratorial. Revista Científica do ITPAC, Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos - Araguaína, v. 8, n. 2, p. 1–5, 2015. FINK, M. Y.; SINGER, S. M. The Intersection of Immune Responses, Microbiota, and Pathogenesis in Giardiasis. Trends in Parasitology, v. 33, n. 11, p. 901–913, 2017. MELO, Z. F. M. DE; BARROS, M. C. O E. S. DE. Complicações da ascaridíase em crianças: uma revisão literária. 2018.

NUNES, M. O.; ROCHA, T. J. M. Fatores condicionantes para a ocorrência de parasitoses entéricas de adolescentes. Journal of Health & Biological Sciences, v. 7, n. 3, p. 265, 2019.

RAWLA, P.; SHARMA, S. Enterobius Vermicularis Pathophysiology Treatment / Management Di erential Diagnosis Toxicity and Side E ect Management. p. 1–4, 2021.

SANTANA, L. A. et al. Atualidades sobre giardíase. Jornal Braileiro Medicina in. March 2015, 2014.

SILVA, L. I. L. DA et al. LEI Nº 11.445, DE 5 DE JANEIRO DE 2007. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2007/lei/l11445.htm>. Acesso em: 24 mar. 2021.

TARGINO, G. DA S. et al. Aspectos Clínicos e Epidemiológicos da Teníase. Mostra Interdisciplinar do curso de Enfermagem - UniCatólica, v. 02, n. 2, p. 1–4, 2016.

TEIXEIRA, P. A. et al. Parasitoses intestinais e saneamento básico no Brasil: estudo de revisão integrativa. Brazilian Journal of Development, v. 6, n. 5, p. 22867–22890, 2020.

TOLEDO, R. C. C. et al. Complexo teníase / cisticercose: uma revisão. Higiene Alimentar, v. 32, n. 282–283, p. 30–34, 2018.

WEBB, C.; CABADA, M. M. Intestinal cestodes. Current Opinion in Infectious Diseases, v. 30, n. 5, p. 504–510, 2017.

YANG, C. A. et al. Impact of Enterobius vermicularis infection and mebendazole treatment on intestinal microbiota and host immune response. PLoS Neglected Tropical Diseases, v. 11, n. 9, p. 1–16, 2017.

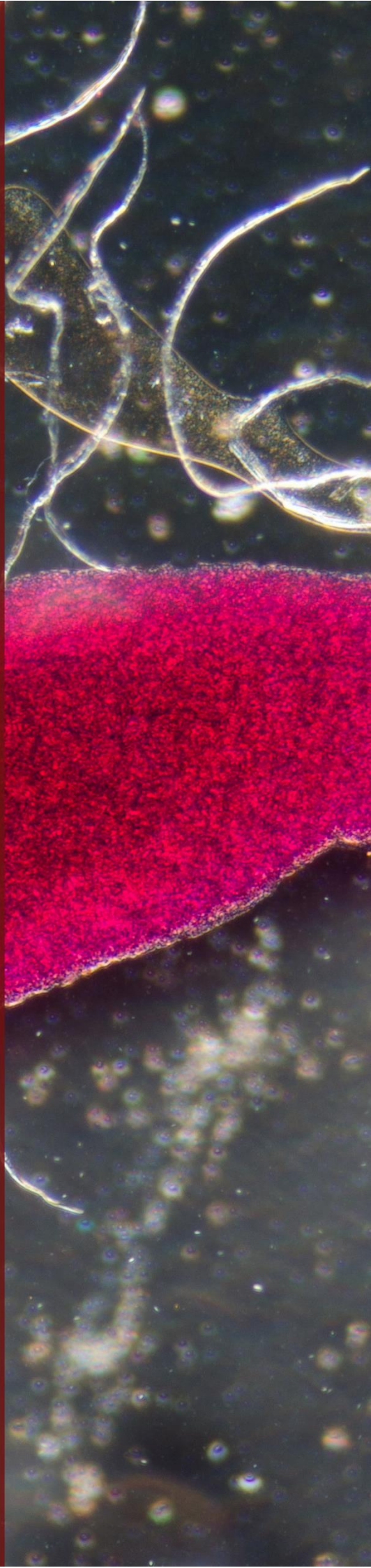
CAPÍTULO 2

VISÃO INTEGRATIVA DA ESQUISTOSSOMOSE

Laura Costa Pereira[1]
Amanda Lacerda Amaral[1]
Ana Luísa Bicalho César[1]
Dayane Louise Cabral de Melo[1]
Isabela de Melo Martins[1]
Carolina da Mata Mesquita[2]

1Acadêmica do Curso de Medicina da Faculdade de Minas – Belo Horizonte.
2Acadêmica de Medicina da Faculdade de Medicina de Barbacena.

Palavras-chave: *Esquistossomose mansônica; Fisiopatologia; Biomphalaria.*



INTRODUÇÃO

A esquistossomose mansônica, também conhecida como barriga d'água, xistose ou bilharzíase, é uma parasitose que tem como agente etiológico o *Schistosoma mansoni*. Essa doença relaciona-se intimamente com aspectos socioeconômicos, como saneamento básico e contato com água contaminada. Essa enfermidade é considerada endêmica nas Américas, Ásia e África, tendo chegado ao Brasil, o país com maior número de casos, pelos escravos africanos que foram trazidos pela Coroa Portuguesa. Esses indivíduos carrearam dois tipos de esquistossomos: o *S. mansoni* e o *S. haematobium*, mas apenas o primeiro foi capaz de se desenvolver em solo tupiniquim. Já o segundo não conseguiu se estabelecer em continente americano devido à falta de seu hospedeiro intermediário e, portanto, incapacidade de manter seu ciclo evolutivo (KATZ, 2003).

O ciclo da esquistossomose envolve diversas formas evolutivas e é dependente de um hospedeiro intermediário, que é o *Biomphalaria*, um molusco aquático que propicia a formação das cercárias, a forma infectante da larva. Além disso, para ocorrer a transmissão da doença, é fundamental que haja a presença do hospedeiro definitivo, o ser humano, bem como a eliminação de ovos do verme nas fezes humanas, o que dará continuidade ao ciclo e levará à novas infecções (REY, 2001).

O diagnóstico e o tratamento para essa parasitose é feito com o intuito de reduzir a carga parasitária no hospedeiro, evitando a evolução para manifestações mais graves da doença, além de propiciar a cura, minimizando a transmissão e, assim, prevenindo de forma primária o aumento da incidência. A profilaxia para a esquistossomose mansônica deve ser, principalmente, uma intervenção governamental de melhorias sanitárias. Ademais, devem ser feitas ações para reduzir o número do hospedeiro intermediário, por meio do uso de moluscidas, bem como, o compartilhamento da informação de forma que alcance a população atingida e permita a melhora de higiene pessoal (REY, 2001).

O objetivo deste estudo foi avaliar os aspectos multidisciplinares relacionados com a esquistossomose mansônica e seu impacto na população que vive em área endêmica.

MÉTODO

Foram pesquisados artigos na plataforma Scielo com as palavras-chave esquistossomose mansônica, fisiopatologia, imunologia e *Biomphalaria*, como uma revisão bibliográfica do tipo integrativa, sendo utilizados como critérios de inclusão textos completos gratuitos, selecionados nas línguas portuguesa e inglesa, no período de 2005 até 2019 e excluindo-se os artigos que não estavam inclusos nas principais áreas pesquisadas que eram: patologia, parasitologia, genética e imunologia. Além do descrito, utilizaram-se livros no acervo bibliotecário disponível na Faculdade de Minas BH com os descritivos: Parasitologia Humana – 11ª edição e Parasitologia Médica – 3ª edição, além de pesquisa de campo no moluscário e no laboratório especializado em esquistossomose no Instituto René Rachou Belo Horizonte.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O *Schistosoma mansoni* é um ser diploide com 8 pares de cromossomos e cerca de 15 a 20

mil genes (SIMÕES, 2005). No Brasil, ele foi descrito pela primeira vez em 1907 por um inglês, mas foram usadas pequenas quantidades de vermes, o que levantou dúvidas para a sociedade científica da época. Tais questionamentos foram findados pelo brasileiro Pirajá da Silva, que, minunciosamente, foi capaz de acabar com as incertezas taxonômicas e identificar o ciclo fisiopatológico da doença (KATZ; ALMEIDA, 2003). Atual-mente, sabe-se que a principal característica dessa espécie, quando comparado aos outros trematódeos, é a apresentação de sexos separados com nítido dimorfismo sexual, ou seja, diferenças marcantes entre o macho e a fêmea. Enquanto o macho mede entre 10 e 12 mm de comprimento e possui como cromossomos sexuais ZZ, a fêmea mede aproximadamente 15 mm e tem cromossomos sexuais ZW (SIMÕES, 2005). Outra característica especialmente importante dos helmintos adultos é sua complexa morfologia, o que gera um sistema de escape dos mecanismos imunológicos, já que seu revestimento permite que o parasito esteja em constante processo de renovação, chamado também de mimetismo parasitário (REY, 2001).

Estima-se que essa doença atinja até 1,5 milhão de pessoas em 18 estados, com maior prevalência nos estados da região Nordeste e no norte do estado de Minas Gerais (**Figura 2.1**), devido ao deslocamento humano em função de ciclos econômicos, houve a expansão da doença. (REY, 2001)

A permanência do parasito da esquistossomose em certa região é determinada por 3 condições características do ecossistema, que podem ser descritas como:

I. Fontes de infecção, ou seja, pessoas parasitadas por esquistossomos humanos (REY, 2001).

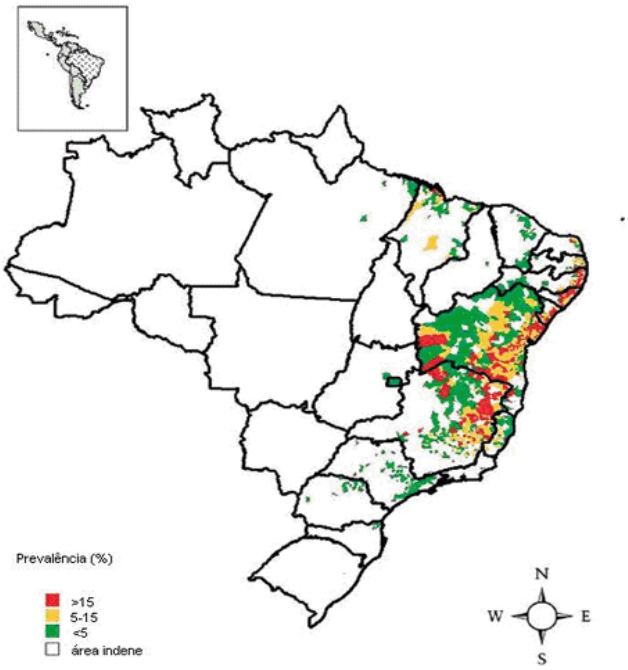
II. Contaminação fecal de coleções de água doce colonizados por caramujos do gênero *Biomphalaria*, o qual possui polimorfismo genético subestimado devido à capacidade de autofecundação e do alto grau de parentesco dos moluscos de uma mesma região (PALASIO, 2013).

III. Hábitos da população, que geralmente relaciona-se com a condição precária que induz ou obriga os habitantes a terem contato frequente com essas coleções aquíferas contaminadas, o que facilita a poluição com excretas humanas e, também, favorece à exposição dessa comunidade ao ataque de cercárias (REY, 2001).

Se forem observados esses fatores, consequentemente, haverá também o prosseguimento do ciclo de vida do parasita, o qual irá parasitar, principalmente, vasos do sistema porta. Quando houver número semelhante entre machos e fêmeas haverá o acasalamento, resultando em cerca de 300 ovos que poderão ser eliminados nas fezes, já que aproximadamente 1/3 de seus ovos alcançam a luz intestinal. Quando esses ovos alcançam a água doce, ocorrem a eclosão e a liberação das suas larvas chamadas de miracídios, que vão ao encontro do hospedeiro intermediário, o caramujo *Biomphalaria* (REY, 2001). Esse encontro ocorre devido ao fenômeno "*compatibility polymorphism*", que é a especificidade que certos esquistossomos tem a certas categorias do molusco e será definida pelas mucinas polimórficas, que são proteínas específicas dos *Platelmintos* codificadas por micro-exon genes de caráter altamente polimórfico, permitindo que o parasito crie um repertório diversificado das mucinas, as quais

facilitarão a entrada do miracídio no caramujo e reconhecimento pelo sistema imune do hospedeiro invertebrado, levando à eliminação do *S. mansoni* incompatível (FNEICH, 2016).

Figura 2.1 Distribuição da esquistossomose em território brasileiro



Fonte: Amaral et al., 2006.

Se forem observados esses fatores, consequentemente, haverá também o prosseguimento do ciclo de vida do parasita, o qual irá parasitar, principalmente, vasos do sistema porta. Quando houver número semelhante entre machos e fêmeas haverá o acasalamento, resultando em cerca de 300 ovos que poderão ser eliminados nas fezes, já que aproximadamente 1/3 de seus ovos alcançam a luz intestinal. Quando esses ovos alcançam a água doce, ocorrem a eclosão e a liberação das suas larvas chamadas de miracídios, que vão ao encontro do hospedeiro intermediário, o caramujo *Biomphalaria* (REY, 2001). Esse encontro ocorre devido ao fenômeno "*compatibility polymorphism*", que é a especificidade que certos esquistossomos tem a certas categorias do molusco e será definida pelas mucinas polimórficas, que são proteínas específicas dos *Platelmintos* codificadas por micro-exon genes de caráter altamente polimórfico, permitindo que o parasito crie um repertório diversificado das mucinas, as quais facilitarão a entrada do miracídio no caramujo e reconhecimento pelo sistema imune do hospedeiro invertebrado, levando à eliminação do *S. mansoni* incompatível (FNEICH, 2016).

Depois que o miracídio penetra no tegumento do caramujo ele se transforma em esporocisto que, por poliembrionia, forma esporocistos filhos e, por fim, cercárias, que são eliminadas no meio líquido finalizando o ciclo no hospedeiro intermediário, para, posteriormente, iniciar o ciclo no hospedeiro definitivo, onde penetra ativamente na pele se diferenciando em esquistossômulos, causando uma inflamação dérmica e subdérmica que resulta na dermatite cercariana, a qual funciona como primeira linha de defesa do corpo, pois ela destrói elevada quantidade de cercárias e esquistossômulos (REY, 2001).

Essa reação inflamatória é constituída por leucócitos mononucleares e polimorfonucleares e se apresenta clinicamente como exantema maculopapular pruriginoso. No decorrer da passagem pela epiderme e derme ocorre a reação de hipersensibilidade do tipo I com a ativação de mastócitos e degranulação imediata mediada por IgE. Em torno de 4 dias após a penetração é possível observar infiltração de linfócitos T CD4 e a produção de interleucinas, as quais têm uma queda na produção na segunda semana. Tal reação depende da

quantidade, duração da exposição, do sistema imunológico do hospedeiro e geração de infecções de repetição (SOUZA, 2011).

Os esquistossômulos que vencem a barreira protetora do homem chegam aos pulmões, coração e, por fim, ao fígado, podendo ocasionar focos de arteriolite, arterite, necrose e, também, hepatite aguda e infiltração de neutrófilos, linfócitos e eosinófilos. No sistema porta intra-hepático esses esquistossômulos se alimentam do sangue, se desenvolvem e chegam à fase adulta, os esquistossomos, que são aptos a se proliferar. Assim, os helmintos, que são dimorfos, acasalam e migram para as vênulas intestinais, onde recomeça o ciclo (**Figura 2.2**) (REY, 2001).

Após a exposição do homem à cercária poderá haver ou não o desenvolvimento de manifestações clínica. A fase assintomática é o não aparecimento de sinais e sintomas, que é mais comum em crianças e, geralmente, descoberta de forma acidental após exames rotineiros de fezes. Já a forma sintomática inicia-se entre 30 e 60 dias após a formação dos esquistossomos e é caracterizada por febre de Katayama, que é definida pela linfodenopatia, febre, cefaleia, anorexia, dor abdominal e, com menor frequência, o paciente pode relatar diarreica, náuseas, vômito e tosse seca, o que irá definir a forma aguda. No exame físico apresenta abdome distendido e doloroso, principalmente na região do cólon, o fígado e o baço podem estar aumentados, podendo haver micropoliadenite. À sexta semana é possível notar ovos nas fezes. No quadro hematológico nota-se leucocitose moderada, funções hepáticas alteradas, gamaglobulinas elevadas com redução das soro-albuminas ou não (REY, 2001).

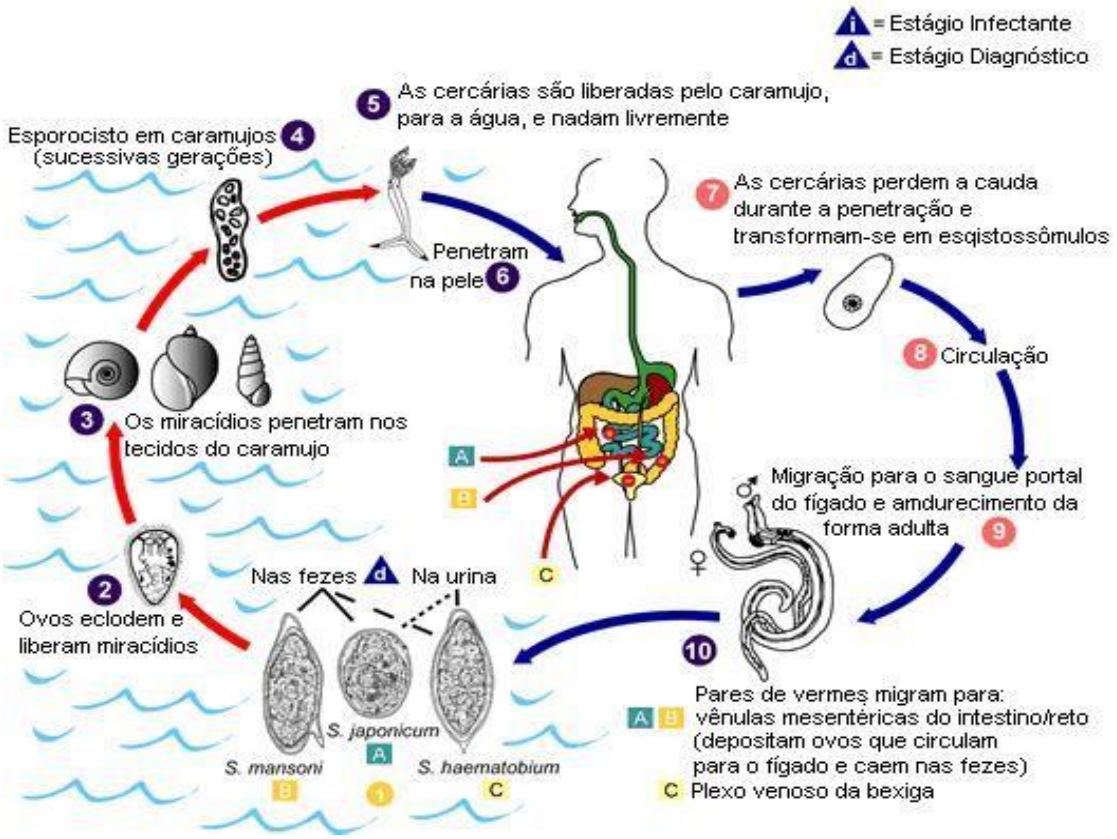
Essa fase é dividida em duas etapas, sendo o período pré-patente - antes da oviposição - e pós-patente - depois da oviposição. Portanto, inicialmente há prevalência de resposta imune tipo Th1 - que, de acordo com alguns estudos, é responsável pelas lesões teciduais e manifestações clínicas - e substituição por Th2 no período pós-patente. No decorrer da fase pré-patente são detectados níveis plasmáticos consideráveis de fator de necrose tumoral (TNF) e de IL-2 e IL-6 produzidos pelas células mononucleares. A resposta de Th2 evolui à medida que os antígenos induzem essa resposta, havendo ao aumento de IL-10. Esse estágio é manifestado apenas em indivíduos que nunca tiveram contato anterior com a infecção (SOUZA, 2011).

Após a fase aguda, os sintomas regridem e os pacientes ficam, majoritariamente assintomáticos, porém em casos de reincidência da exposição, a carga parasitária aumenta e reaparecem os sintomas juntamente com a fase de eliminação dos ovos, sendo essa a fase intestinal, que é mais comum em crianças e jovens adultos, faixa etária na qual os banhos em águas poluídas são mais frequentes nas regiões endêmicas. Essa fase tem como principal sintoma a retite esquistossomática, pois os ovos ficam retidos na mucosa do intestino baixo levando à uma inflamação granulomatosa. Tal situação leva à perda de apetite, dispepsia, desconforto abdominal e pirose (REY, 2001).

Em casos de agravo, pode-se observar a fase hepatointestinal, que é definida pela ocorrência do aumento do número de vermes ocasionando também, o aumento na carga de ovos, os quais podem migrar pela corrente sanguínea do sistema porta, atingindo o fígado, onde ficam retidos e ocorre a formação de granulomas que

causarão a obstrução desse espaço. A presença desses granulomas junto com a fibrose cicatricial ocasiona o aumento do volume do órgão, que passa a ser palpável no exame físico (NEVES, 2005; REY, 2001).

Figura 2.2 Representação esquemática do ciclo evolutivo do *Schistosoma mansoni*



Fonte: LIMA, 2016.

Com a deposição crônica dos ovos haverá o aumento gradual de Th2 (**Figura 2.3**), dependente de IL-4, IL-5, eosinófilos, IL-13 – citocina fibrogênica por excelência -, caracterizando a forma crônica da esquistossomose e levando à formação do granuloma, que é uma estrutura esférica que circunda cada ovo individualmente (NETO, 2009). O granuloma é formado tanto por componentes do ovo quanto do hospedeiro, e possui uma fase de maturação e involução. A formação ocorre a partir de uma fase inicial desordenada e, posteriormente, a constituição de um esqueleto aleatório que se intensifica gradualmente apresentando um arranjo semelhante a uma malha de forma radial com uma área clara no centro. Assim, a estrutura do granuloma é caracterizada pela presença de células do sistema fagocitário mononuclear e, em alguns casos, presença de outros tipos celulares. Essas formam 3 arranjos com padrões específicos e com ordenação de diferentes tipos celulares (**Figura 2.4**).

Dessa forma, a agregação e a organização criam as zonas periovular, paracentral e periféricas (SOUZA, 2011).

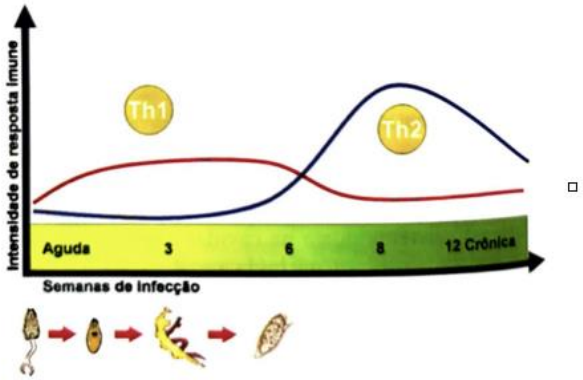
O granuloma de *S. mansoni* é dividido em estágios:

Estágios pré-granulomatosos:

I. Fracamente/inicialmente reativo: o ovo recém depositado apresentará uma aglomeração gradual de células mononucleares, neutrófilos e eosinófilos.

II. Exsudativo: haverá a destruição focal das paredes vasculares envolvidas e do parênquima adjacente, ocorrendo, assim, histólise e microtrombose principalmente do fígado.

Figura 2.3 Predominância de Th1 na fase aguda e de Th2 na fase pós-patente e crônica



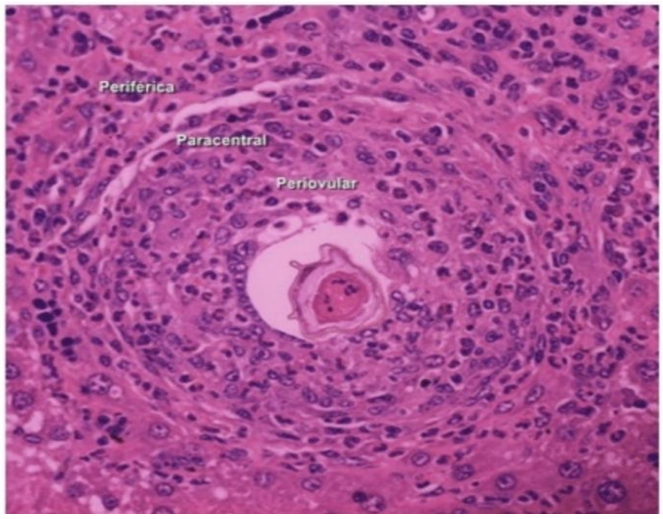
Fonte: NETO, 2008.

Estágios granulomatosos:

I. Exsudativo-produtivo: é determinado pela ampla presença de células migrantes (componente exsudativo) e regiões produtoras de componentes da matriz extra-celular (componente produtivo).

II. Produtivo: o ovo do *Schistosoma* se torna degenerado e desintegrado, tornando a presença de fibrócitos e fibras colágenas mais proeminentes. Além disso, é adicionado uma zona periférica na lesão formada por linfócitos, histiócitos - células com mesmo aspecto histológico, mas com funções e características diferentes -, células plasmáticas e alguns eosinófilos. Desse modo, haverá a predominância de fibrócitos e fibras colágenos e diminuição dos outros tipos celulares.

Figura 2.4 Granuloma em corte histológico de fígado de camundongos corado em HE



Fonte: FARANI, 2012.

III. Involutivo: nessa fase os granulomas têm tamanhos reduzidos e vão exibir hialuronização das fibras colágenas enquanto o ovo se encontra, na maioria das vezes, desintegrado.

A fase involutiva pode apresentar granulomas com dissociação das fibras colágenas, camada espessa de colágeno, camada delgada de colágeno e macrófagos pigmentados (FARANI, 2014).

Além dessa manifestação, também existe a possibilidade de os ovos serem arrastados pela corrente sanguínea e ficarem retidos nos capilares do espaço portal do fígado (NEVES, 2005; REY, 2001). Nesse cenário, ocorre a liberação de antígenos solúveis a partir dos ovos e, consequentemente, indução da mobilização de macrófagos, eosinófilos, linfócitos e plasmócitos, havendo mediação de

TNF-α, células CD4, Th1, Th2 e linfócitos TCD8, podendo progredir para fibrose periportal, onde o desenvolvimento de tecido fibroso cicatricial reduz o fluxo sanguíneo do território drenado pela veia porta, levando ao quadro de hipertensão portal. Essa hipertensão causa a congestão e maior volume do baço, levando ao quadro de hepatoesplenomegalia, que é possível perceber no exame físico (**Figura 2.5**) (SOUZA, 2011). Também é importante ressaltar que indivíduos que possuem polimorfismos no gene HLA-D – alelo que codifica HLA de Classe II (complexo principal de histocompatibilidade dos humanos, que está presente nas células apresentadoras de antígeno, ou seja, que apresentam antígenos exógenos aos lifócitos T) - estão mais susceptíveis ao acometimento hepatoesplênico da esquistossomose devido às extensas áreas de fibrose (DELLALIBERA, 2004).

O baço e o fígado são os órgãos mais afetados após décadas de infecção, cursando com queixas de má digestão, sensação de plenitude gástrica, flatulência, dor abdominal, azia, eructação, inapetência, emagrecimento, desânimo e indisposição. Tais manifestações que ocorrem pela hipertensão portal, geram varizes esofágicas, hematêmese, melena, anemia e ascite acabando em insuficiência hepática. No estado hemorrágico, é possível notar veias dilatadas e colaterais na parede abdominal. A fase descrita acima é chamada de forma hepatoesplênica compensada, sendo o aparecimento da hematêmese e da melena os primeiros sinais da descompensação, a qual será a forma mais grave da esquistossomose, caracterizando-se por surtos de hemorragia associada gerando isquemia hepática (NEVES, 2005; REY, 2001; BRASIL, 2014).

A esquistossomose pode também causar glomerulopatia esquistossomótica (GE), que tem incidência global de 5%, mas eleva-se para 15% quando considerados indivíduos com a forma hepatoesplênica. Isso, provavelmente, se deve a formação de imunocomplexos depositados nos glomérulos. Vale considerar também na progressão da GE, o grau da hipertensão portal na forma hepatoesplênica (NEVES, 2005; REY, 2001).

Tal fator levará à 5 níveis histopatológicos dessa moléstia:

I. Glomerulonefrite proliferativa mesangial.
II. Glomerulonefrite proliferativa mesangial;
III. Glomerulonefrite exsudativa;
IV. Glomerulonefrite embranoproliferativa (**Figura 2.6**);
V. Glomeruloesclerose segmentar e focal;
VI. Amiloidose.

Sabe-se que nesses casos a remoção de imunocomplexos pelas células de Kupffer estão dificultadas, favorecendo a disponibilidade desses imunocomplexos para o rim, representando o provável mecanismo progressivo da doença, que pode causar proteinúria, hipertensão arterial e podendo evoluir para insuficiência renal irreversível. (REY, L., 2001).

Existe ainda a possibilidade de os ovos atingirem arteríolas via artéria pulmonar, ocasionando a formação de granulomas e fibrose. O acesso dos ovos à circulação pulmonar se dá por meio da hipertensão portal com estabelecimento de circulação colateral. Nessa fase, pode ocorrer a hipertensão pulmonar, levando a sobrecarga das câmaras direitas do coração e causando o *cor pulmonale* esquitossomótico e estase das jugulares.

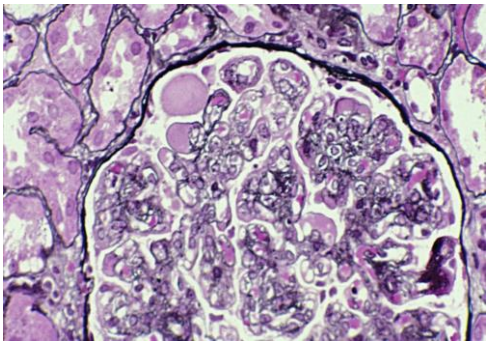
Figura 2.5 Paciente apresentando distensão abdominal devido a hepatoesplenomegalia



Fonte - MAZZUCCO, Angela Maria. *Schistosoma mansoni*. 2002.

O paciente vai apresentar quadros de tosse seca, laivos de sangue, febre e sinais pulmonares como bronquite, broncopneumonia e até crises asmáticas, que evoluem silenciosamente até se instalar uma insuficiência circulatória com sintomas como dispnéia, palpitações, tontura e escarros hempotóicos (NEVES, D.P., 2005; REY, L., 2001). No exame físico constata-se intensificação e desdobramento da segunda bulha devido à dilatação da artéria pulmonar (**Figura 2.7**).

Figura 2.6 Corte histológico de glomérulo-nefrite membranoproliferativa–lobulada



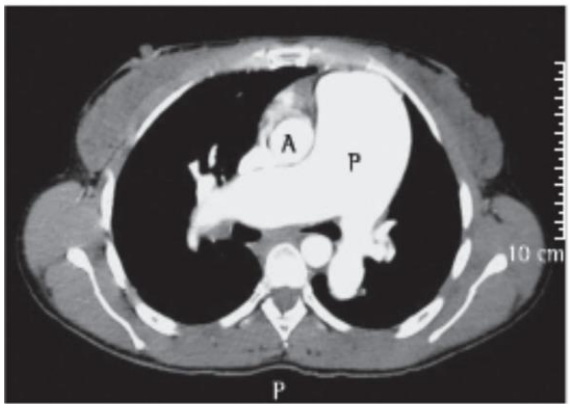
Fonte: COLARES, 2010.

Além disso, há as formas ectópicas da esquistossomose, sendo a neuroesquistossoaose (mielorradiculite esquistossomótica) a mais grave. Essa forma é caracterizada pela presença de ovos e de granulomas no sistema nervoso central (SNC), ou seja, os vermes migram para os vasos que nutrem as células do sistema nervoso, onde depositam os ovos. A pesquisa de anticorpos no líquor possui importância no diagnóstico, além disso, a ressonância magnética (**Figura 2.8**) tem facilitado o diagnóstico dessa forma clínica da esquistossomose (NEVES, D.P., 2005; REY, L., 2001; Secretaria de Vigilância em Saúde, 2014).

Por fim, há também a forma tumoral ou pseudoneoplásica, que é bastante rara, simulando adenocarcinoma de cólon, em muitas situações. Podem apresentar-se como pólipos únicos ou múltiplos, estenoses ou vegetações tumorais, as quais crescem para a luz intestinal. Os achados clínicos nesses casos incluem a enterorragia e a dor abdominal intensa e difusa, além de obstrução intestinal, emagrecimento progressivo, anorexia, tumoração palpável e

distensão abdominal. A colonoscopia com biópsia pode esclarecer o diagnóstico (BRASIL, 2014).

Figura 2.7 Angiotomografia de tórax evidenciando a dilatação do tronco da artéria pulmonar (P) quando comparado com a aorta (A)



Fonte: CORREA, 2011.

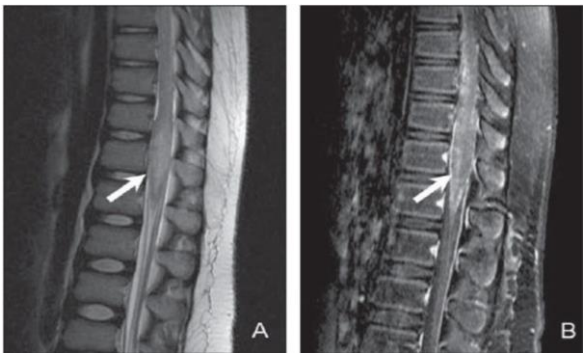
Após o estudo sobre a fisiopatologia da doença e suas implicações imunológicas e genéticas torna-se sabido a importância do diagnóstico precoce, bem como, o tratamento dos pacientes como forma de profilaxia, objetivando findar o ciclo evolutivo do parasito naquela região. Dessa forma, o diagnóstico dá-se pela clínica com a correlação das zonas endêmicas, por exames laboratoriais como imunológico e parasitológico. (NEVES, D.P., 2005; REY, L., 2001).

O exame de fezes, que é o padrão-ouro, permite encontrar o parasito no local pelo qual ele é disseminado, portanto, é o melhor diagnóstico. Entretanto, podem haver dificuldades, como a ausência de ovos, seja pelo período inicial ou pela falta de oviposição pelo tratamento sem a cura efetiva. Os métodos usados para os exames de fezes são: método de Lutz, método de Stoll para contagem de ovos e método de Kato-Katz (NEVES, D.P., 2005; REY, L., 2001).

O exame de fezes, que é o padrão ouro, permite encontrar o parasito no local pelo qual ele é disseminado, portanto, é considerado o melhor diagnóstico. Entretanto, podem haver dificuldades, como a ausência de ovos, seja pelo período inicial ou pela falta de oviposição pelo tratamento sem a cura efetiva. Os métodos usados para os exames de fezes são o método de Lutz, o método de Stoll para contagem de ovos e o método de Kato-Katz (NEVES, D.P., 2005; REY, L., 2001).

O método de Lutz é uma técnica de sedimentação espontânea das fezes diluídas em água, onde poucas gramas de fezes são desfeitas com o intuito de coá-las e separar as partes densas, como os ovos, e examiná-los ao microscópio.

Figura 2.8 Corte sagital de ressonância magnética mostram em T2 (A) acentuado hipersinal central de limites pouco definidos (seta), além do aumento volumétrico do cone medular, que suprime a coluna liquórica anterior e posterior. Na sequência, há a RM em T1 (B)



Fonte: CARVALHO, *et al*., 2013.

Essa forma é econômica e possibilita a análise de ovos vivos, indicando infecção ativa (REY, L., 2001). No método de Stoll calcula-se a quantidade de ovos expelidos pelo paciente,

permitindo analisar a carga parasitária (REY, L, 2001).

Já o método de Kato-Katz, é o mais utilizado pelos serviços de saúde, que consiste na clarificação das fezes por glicerina e água facilitando a visualização do parasita, apagando a estrutura do ovo e impossibilitando a diferenciação entre vivo e morto. A ineficiência desse método relaciona-se com a baixa quantidade de fezes examinadas, o que acarreta em falso-negativo em pessoas com baixa carga parasitária. Por esse motivo, é importante refazer os exames conforme sintomatologia, devido aos falsos negativos, pois, em áreas endêmicas esta alta quantidade de resultados falsos negativos culmina com uma deficiência no tratamento e portanto, haverá a disseminação da doença de forma incontrolada (NEVES, D.P., 2005; REY, L., 2001).

Outro método parasitológico é a eclosão de miracídios. Esse teste também é realizado em amostras fecais, que são lavadas repetidas vezes por solução salina isotônica e colocada em água filtrada, onde é possível analisar os miracídios a olho nu por sua movimentação na água. Além dos exames citados, há a biópsia retal, sendo invasiva e incômoda, que consiste na retirada fragmentos da mucosa intestinal para serem observadas ao microscópio (REY, L., 2001).

Por fim, tem-se o método imunológico, em que as formas evolutivas produzem substâncias antigênicas levando o organismo hospedeiro a produzir anticorpos variados. Exemplos desses são:

I. A reação periovular: os ovos são incubados com soros de pacientes esquistossomóticos formando precipitados hia-linos ao redor da casca e tem sua sensibilidade aumentada com imunofluorescência;

II. A reação cercariana: as cercárias vivas são incubadas com soro do paciente e formam uma membrana transparente entorno da larva;

III. A imunofluorescência: é feita com soro de paciente e antígeno de alguma forma evolutiva do *S. mansoni* com a leitura do resultado por microscópio de luz fluorescente;

IV. A técnica de ELISA: são usados soros para formar complexos imunes posteriormente revelados por uma antiglobulina conjugada a uma enzima capaz de colorir quando unida ao substrato adequado;

V. A reação intradérmica: é feita a sensibilização cutânea específica na qual há uma reação histamínica que gera pápula no caso de resultado positivo. (REY, L., 2001).

É importante frisar que os métodos imunológicos não são comumente usados nos serviços públicos de saúde, pois possui baixa eficácia quando comparado ao parasitológico e permanece positivo mesmo após a cura, não sendo qualificado para analisar a eficácia do tratamento ou para justificar um novo tratamento (REY, L., 2001).

Após o diagnóstico positivo é imprescindível tratar o doente, para tal, as drogas utilizadas possuem alta eficácia e baixa toxicidade, garantindo bons resultados. Atualmente, existem dois medicamentos para tratar a esquistossomose: praziquantel e oxamniquine (NEVES, D.P., 2005; REY, L., 2001).

O praziquantel é ativo contra todas as esquistossomíases e também tem ação sobre os cestóides que são os parasitos com tegumento semelhante aos trematódeos. O tratamento é feito em dose única via oral e, nos casos mais graves, duas doses em um intervalo de 4 horas. Por ser pouco tóxico, os efeitos adversos são raros, mas quando existem, consistem em

náusea, dor epigástrica, diarreia, urticária, cefaleia, tontura e sonolência, sendo contra-indicado apenas em casos de neurocisticercose (NEVES, D.P., 2005; REY, L., 2001).

Já o oxamniquine age nas formas adultas do verme, com dose única em adultos e duas doses em crianças, ingeridas com intervalos de 4 a 6 horas. Esse tratamento pode selecionar linhagens resistentes do parasita e seus efeitos adversos são náuseas, sonolência, cefaleia, vômitos e diarreia (NEVES, D.P., 2005; REY, L., 2001).

Ademais, há estudos sendo feitos a respeito da produção de uma vacina eficiente no combate da esquistossomose. Entretanto, não existe ainda um conhecimento completo sobre o mecanismo imune da resposta protetora contra a doença, além dos experimentos serem feitos em animais, não tendo garantia da mesma eficácia em humanos e, por fim, a falta de investimentos financeiros para o desenvolvimento desta, pois, por se tratar de uma doença que acomete, principalmente, pessoas com baixo poder aquisitivo e países em desenvolvimento, portanto, não é tão interessante financeiramente para a indústria farmacêutica (NEVES, D.P., 2005; REY, L., 2001).

CONCLUSÃO

Após as diversas pesquisas nos acervos bibliográficos e a visita técnica ao Instituto René Rachou foi possível concluir que a esquistossomose é uma doença evitável e de caráter negligenciado por afetar, principalmente, pessoas de baixa renda, sendo uma doença mais comum em países subdesenvolvidos. Esse descaso resulta em uma medicina curativa ao invés de preventiva, gerando aos cofres públicos cerca de R$155 milhões, além de causar aproximadamente 11 anos de vida perdidos (AVP), levado à impactos socioeconômicos avassaladores. Portanto, é imperioso ações profiláticas, sendo o diagnóstico precoce, tratamento e aplicação das políticas públicas, como a educação sanitária, incentivo de construção de aterro ou canalização de criadouro e, também, a adequação de condições de saneamento básico com a construção de rede de esgoto e tratamento de água. A partir dessas condutas é possível determinar que a cada R$1,00 gasto em saneamento R$4,00 serão economizados em saúde, de acordo com dados coletados do estudo de Ribeiro e Rooke (2010).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMATO NETO, Vicente et al. Parasitologia: uma abordagem clínica. 2008.

BRASIL. Ministério da saúde. Vigilancia da esquitossomose mansoni. Disponível em <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia_esquistossome_mansoni_diretrizes_tecnicas.pdf> Acesso em: 15 de setembro 2019.

BRASIL. Ministério da saúde. Vigilância da esquistossomose mânsonica. 4ª edição. Brasília, 2014.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde / MS. Esquistossomose mansônica. Disponível em <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2018/03/GUIA-DE-VIGIL%C3%82NCIA-EPIDEMIOL%C3%93GICA-ESQUISTOSSOMOSE-MANS%C3%94NICA.pdf> Acesso em: 11 setembro.2019.

DELLALIBERA, E. Polimorfismo de genes de HLA classe II (DRB1, DQA1 e DQB1) e associação com doenças parasitárias na população do Estado de Pernambuco. 2004.

FARANI, P. S. G.. Ovo e a formação do granuloma de *S. mansoni*. Disponível em <http://www.ufjf.br/labproteinas/material-de-apoio/esquistossomose/ovo-e-a-formacao-do-granuloma-de-s-mansoni/> Acesso em: 15 de setembro 2019.

FNEICH, S. et al. Epigenetic origin of adaptive phenotypic variants in the human blood fluke Schistosoma mansoni. Epigenetics & chromatin, v. 9, n. 1, p. 1-13, 2016.

MARCO, R. de. Estudo da biologia molecular do Schistosoma mansoni. [tese]. Universidade de São Paulo. 2015.

MORAES, R. G. de; LEITE, I. da C.; GOULART, E. G. Parasitologia e micologia humana. In: Parasitologia e micologia humana. p. 559-559, 1998.

NEVES, D. P. Parasitologia humana. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 34, n. 4, p. 288-288, 1992.

PALASIO, R. G. S. et al. Polimorfismo dos genes mitocondrial 16S rRNA e nuclear ITS-2 em populações de Biomphalaria tenagophilada bacia litorânea do estado de São Paulo e estudo da suscetibilidade dos caramujos ao Schistosoma mansoni. 2013.

PIMENTA, A. A. F. Fatores de risco para doenças crônicas degenerativas não transmissíveis em pacientes com esquistossomose crônica. 2013.

REY, L. Parasitologia. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 33, n. 2, p. 104-104, 1991.

ROCHA, L. Pesquisa estima o custo da esquistossomose para o Brasil. 2019. Disponível em <https://portal.fiocruz.br/noticia/pesquisa-estima-ocusto-da-esquistossomose-para-o-brasil>. Acesso em 28 setembro 2019.

ROCHA, L, *et al*. Simpósio internacional sobre esquistossomose acontece em agosto. Belo Horizonte, MG. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/simposio-internacional-sobre-esquistossomose-acontece-em-agosto> Acesso em 11 setembro 2019.

SIMÕES, M. C. M. et al. Detecção de polimorfismos de base única em etiquetas de sequências expressas de Schistosoma mansoni [tese]. 2005.

SOUZA, F. P. C. de et al. Esquistossomose mansônica: aspectos gerais, imunologia, patogênese e história natural. Revista Brasileira Clínica Médica, v. 9, n. 4, p. 300-7, 2011.

SOUZA, R. da P. Fatores imunológicos associados à resistência a infecção pelo Schistosoma mansoni em uma área endêmica da Bahia, Brasil. 2015.

RIBEIRO, Júlia Werneck; ROOKE, Juliana Maria Scoralick. Saneamento básico e sua relação com o meio ambiente e a saúde pública. Juiz de Fora, MG, v. 13, 201.

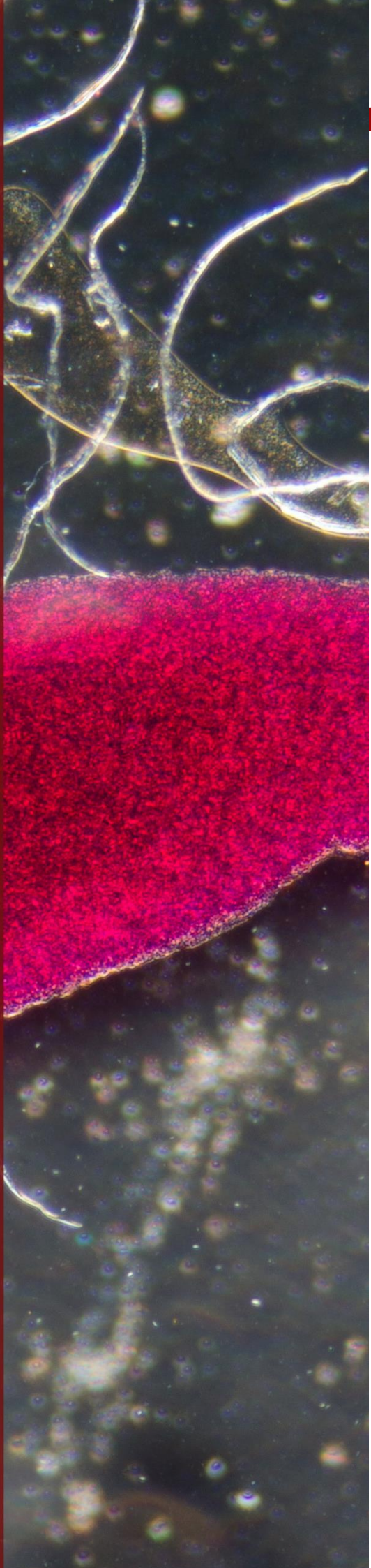
CAPÍTULO 3

DESENVOLVIMENTO DA VACINA CONTRA ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA: QUAIS AS PRINCIPAIS EM POTENCIAL?

Bruna Karas[1]
Camilla Mattia Calixto[1]
Gabriela Pires Correa Pinto[1]

1Discente – Graduação em Medicina na Universidade Estadual de Ponta Grossa

Palavras-chave: *Esquistossomose mansoni); Vacinas; Humanos*



INTRODUÇÃO

A esquistossomose ocorre principalmente em países subdesenvolvidos e é, a infecção por helmintos mais importante em termos de mortalidade global (FONSECA; OLIVEIRA; ALVES, 2015). Esta é uma das principais doenças tropicais negligenciadas, estimando-se que 200 milhões de pessoas estejam infectadas, além de outras 779 milhões que estão em áreas consideradas de risco de infecção em 74 países (SIDDIQUI, 2017). Ainda, pressupõe-se que para cada caso notificado há um subnotificado, assim, a estimativa mundial torna-se muito maior, de 400 a 600 milhões de infectados (MOLEHIN *et al*., 2016). O Brasil é um país endêmico para o *Schistosoma mansoni*, estima-se que 6 milhões de indivíduos estejam infectados e 25 milhões estejam em risco de contrair a doença (TENDLER *et al*., 2018).

Apesar da implementação de programas massivos de terapia com drogas antiparasitárias, com destaque para o quimioterápico praziquantel, já houve relatos de resistência ao fármaco no Egito e Senegal, além do medicamento não prevenir a reinfecção, de forma que a imunização é o método mais eficaz de redução da morbidade e de erradicação da doença (EWAISHA *et al*., 2014; RICCIARDI; NDAO, 2015). A abordagem de controle da esquistossomose, então, deve ser multifacetária, com a melhoria no saneamento básico, controle de caramujo, educação sanitária, de maneira que a vacinação seria um método complementar as medidas profiláticas (RICCIARDI; NDAO, 2015).

O objetivo da pesquisa foi evidenciar a situação atual do desenvolvimento da vacina contra a esquistossomose mansônica, evidenciando as principais vacinas em potencial.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada em março de 2021, por meio das bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde, Scielo e PubMed. Foi usado o descritor "*schistosomiasis and vaccine*". Na primeira base de dados foram encontrados 1206 resultados, onde foram selecionados apenas artigos em inglês e português, resultando em 1126 artigos, aplicando o filtro dos últimos dez anos (artigos a partir de 2011). Foram encontrados 420 artigos que posteriormente foram submetidos a critérios de seleção, resultando em oito artigos para compor a revisão. Já na segunda base de dados foram encontrados 35 artigos a partir do descritor, aplicando o filtro dos últimos dez anos resultou-se em dois artigos, em que apenas um foi selecionado para a leitura. Por último, no PubMed obteve-se 1849 resultados, que foram reduzidos para 641 resultados após o filtro dos últimos dez anos, desses selecionou-se apenas nove artigos para compor a revisão.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas de inglês e português, publicados no período de 2011 a 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Já os critérios de exclusão utilizados foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada ou que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Diante disso, foram selecionados 18 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Além dos artigos, foram utilizados três sites, para atualizações do estado da arte das fases clínicas das opções de vacina em potencial. Os resultados foram apresentados em tabelas e dispostos no texto de maneira

descritiva, divididos em categorias temáticas abordando os diferentes antígenos das vacinas candidatas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A esquistossomose, por ser uma doença tropical negligenciada, foi direcionada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como meta de redução de morbidade (COLLYER *et al*., 2019). Diante disso, o desenvolvimento de uma vacina associada a métodos de controle já preconizados são o alvo potencial para a estratégia de controle efetivo, que pode gerar imunidade duradoura em níveis populacionais, principalmente em países endêmicos. Essa estratégia poderia reduzir em 75% os níveis de infecção, por esta razão, o desenvolvimento de uma vacina contra a esquistossomose seria a melhor maneira de concretizar o objetivo epidemiológico dado pela OMS (SIDDIQUI, 2017). Assim, a abordagem geral para o desenvolvimento da vacina poderia levar alguns anos de pesquisa, mas assim, se obteria a imunização duradoura e um custo relativamente baixo no decorrer do desenvolvimento, o que pode ser analisado na **Figura 3.1**.

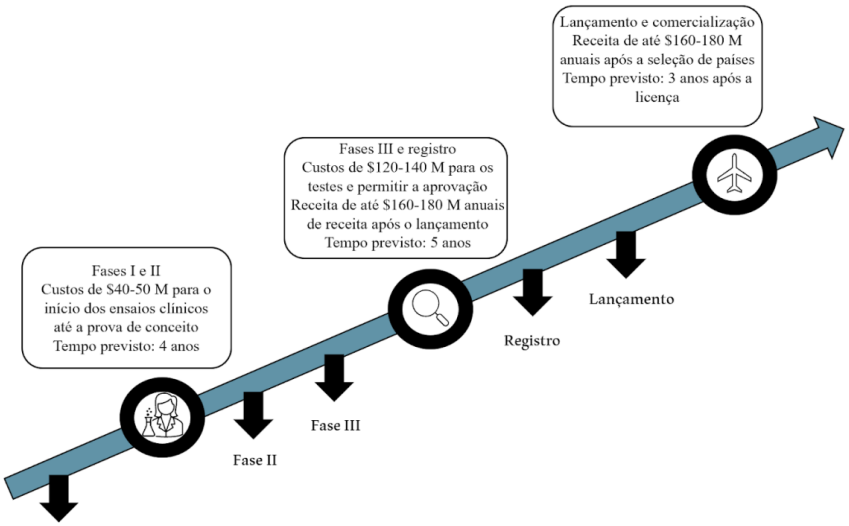
No entanto, a tentativa de desenvolver vacina para o *S. mansoni* é desafiadora, dada a dificuldade na elucidação entre as complexas interações entre o hospedeiro humano e o parasito, além do sequenciamento do *S. mansoni* ter sido recente, o que possibilitou uma nova era de pesquisa da vacina (EWAISHA *et al*., 2014; MOLEHIN *et al*., 2016). Assim, pesquisadores evidenciaram que uma vacina eficaz pode ser desenvolvida, já que camundongos com uma dose de cercárias irradiadas obtiveram 50% a 70% de redução na carga de vermes adultos, que pode ser aumentado para 80% com duas ou três imunizações. Ou ainda, por meio de resposta imune em modelos animais, como primatas com proteção de 85% (HOTEZ *et al*., 2019; SIDDIQUI; GANLEY-LEAL, 2011) e populações humanas que após a exposição invariavelmente desenvolvem grau de proteção, de maneira que a eliminação do parasita depende da resposta imune de cada indivíduo (MOLEHIN, 2020).

Diante disso, a maioria das abordagens atuais têm explorado a tecnologia molecular e recombinante para identificar possíveis antígenos alvos para o desenvolvimento de vacinas (WHO PD-VAC, 2014). Nas últimas décadas mais de cem candidatos a antígenos foram identificados e testados, porém poucos candidatos chegaram em testes clínicos em humanos até o momento (MOLEHIN, 2020). Um dos principais motivos é pela falha na execução, já que a escolha de modelos animais apropriados é criticada para o desenvolvimento da vacina contra a esquistossomose (MOLEHIN, 2020). Tem sido argumentado que, para uma melhor eficácia, as vacinas candidatas devem ser testadas em primatas não humanos, como os babuínos, que alguns especialistas defendem ser um pré-requisito antes de qualquer escala extensiva para que a hipótese de testes em humanos seja considerada (MOLEHIN, 2020).

Com isso, alguns dos antígenos esquistossômicos testados em ensaios pré-clínicos surgiram como candidatos promissores para compor a vacina anti-esquistossomose. Entre os principais destacados estão a proteína Sm14, as tetraspaninas, a calpaína (Sm-p80) e a Sm-29

que podem ser usados isoladas com adjuvantes ou, ainda, combinados formando vacinas multivalentes (FONSECA; OLIVEIRA; ALVES, 2015).

Figura 3.1 Cronograma, custos e receitas projetadas para uma vacina contra esquistossomose



Fonte: Adaptado de HOTEZ *et al.*, 2019.

Sm14

A Sm14 é uma proteína citoplasmática de ligação a ácidos graxos (FABP) expressa no tegumento e intestino de todas as fases do helminto, responsável pela captação de lipídios do hospedeiro, assim, a vacina atua impossibilitando-o de sintetizar ácidos graxos e esteróis requeridos para manter seu complexo sistema de membrana (FONSECA; OLIVEIRA; ALVES, 2015).

O antígeno foi desenvolvido em uma plataforma brasileira, liderada pela Fundação Oswaldo Cruz, sendo um dos antígenos em potencial originalmente destacados pela OMS no final dos anos 1980 (MCMANUS *et al.*, 2020). Esta foi usada como imunizante pela primeira vez em camundongos suíços consanguíneos e coelhos brancos, conferindo proteção de 67% e até 89% respectivamente (EYAYU; ZELEKE; WORKU, 2020).

Isso levou a mais estudos, entre 1990 a 2011, onde o Sm14 foi testado, em fase clínica, como candidato a vacina com o adjuvante glucopiranosil lipídio A, em uma emulsão de óleo em água (GLA-SE) (Sm14 / GLA-SE) (FONSECA; OLIVEIRA; ALVES, 2015; HOTEZ *et al.*, 2019; MOLEHIN, 2020). A fase clínica I, foi realizada no Rio de Janeiro (Brasil) em 20 voluntários saudáveis, demonstrando resultados promissores, em que com três doses intramusculares (IM) com intervalo de 30 dias com Sm14 (50µg)/ GLA-SE (10µg), houve a produção de altos níveis de IgG, IgG1, IgG3, cerca de 30 dias após a primeira imunização, IgG2 e IgG4 após 60 dias, no qual IgE não foi observada, mostrando-se assim, uma alternativa fortemente imunogênica, bem tolerada e segura (ANISUZZAMAN; TSUJI, 2020; EYAYU; ZELEKE; WORKU, 2020).

Dessa forma, permitiu a evolução para a fase II, realizada no Brasil e no Senegal em

adultos saudáveis e, ainda, em 2018 foi abordada em 95 crianças em idade escolar (8 a 11 anos), na mesma região da bacia do Rio Senegal (TENDLER, 2017; TENDLER *et al.*, 2018; TENDLER, 2019). Outro estudo para testar a segurança e imunogenidade em crianças infectadas em fase escolar foi executado pelo instituto Oswaldo Cruz em 2019 e finalizado em dezembro do mesmo ano, porém os resultados ainda não foram publicados (MOLEHIN, 2020; TENDLER, 2019). É válido ressaltar que foi a primeira vacina antiparasitária que chegou na fase II, apresentando resultados efetivos para a evolução para a fase III que está em andamento no Senegal (HOTEZ *et al.*, 2019). Ademais, é uma vacina promissora não só para a esquistossomose, mas também para a fasciolose hepática (EWAISHA *et al.*, 2014; MOLEHIN, 2020).

Sm-p80

Já outro antígeno promissor é a calpaína, a Sm-p80, uma protease de cisteína não lisossomal dependente de cálcio, composta de duas subunidades, em que a maior está localizada na superfície do parasita (ANISUZZAMAN; TSUJI, 2020). Essa proteína possui um papel fundamental na biogênese e renovação do tegumento do *S. mansoni*, tendo atividade proteolítica na presença de íon cálcio, sendo assim, ela desempenha papel importante na evasão imune (FONSECA; OLIVEIRA; ALVES, 2015). A Sm-p80 foi testada como vacina utilizando diversas formulações e abordagens, abrangendo o DNA, proteínas recombinantes e *prime/boost*, onde demonstrou gerar significativa proteção cruzada contra S. *japonicum* e *S. haematobium* (ANISUZZAMAN; EYAYU; ZELEKE; WORKU, 2020).

Na fase pré-clínica, conferiu significativa proteção a camundongos, babuínos e hamsters, além de estudos com primatas e não humanos que demonstraram eficácia profilática, redução da carga parasitária de vermes adultos, de ovos e, também, da excreção de ovos (SIDDIQUI; SIDDIQUI; GANLEY-LEAL, 2011). Em um ensaio pré-clínico, duplo cego, em babuínos imunizados com Sm-p80/GLA-SE, resultou em uma redução de 93,45% em vermes de fêmeas adultas e, consequentemente, uma redução de 89,95% na carga de ovos nos tecidos (MOLEHIN, 2020). Na imunização de babuínos infectados, houve redução de mais de 36% na carga de vermes, aproximadamente 54% na carga de ovos nos tecidos e mais de 33% em ovos fecais excretados, indicando que pode ser usado em regiões endêmicas, mesmo em pessoas infectadas após tratamento com as drogas disponíveis atualmente (ANISUZZAMAN; TSUJI, 2020).

Em modelos de mamíferos, incluindo primatas não humanos, demonstrou produção de IgG, IgG1, IgG2a e IgM específicos, sem a expressão de anticorpos IgE específicos, o que diminui o risco potencial de reação alérgica grave, além da durabilidade de 5 a 8 anos em babuínos (ANISUZZAMAN; TSUJI, 2020). Ainda, a vacina mostrou bloqueio na transmissão, já que reduz a eclodibilidade do ovo em até 85% (ANISUZZAMAN; TSUJI, 2020; MOLEHIN, 2020). Assim, a vacina entrou para estudo clínico de fase I em 2019 e ainda está em teste, além da formulação Sm-p80/ GLA-SE recombinante que também está em testes clínicos humanos desde 2017

(EYAYU; ZELEKE; WORKU, 2020; HOTEZ *et al.*, 2019).

Sm-TSP-1 e Sm- TSP-2

Outro antígeno importante é a tetraspanina (TSP) em tegumento externo esquistossômico, sendo necessário para sua integridade, que está em contato com o sistema imunológico do hospedeiro. Elas são proteínas com domínios e alças intracelulares, de maneira que, ao realizar a inibição, silenciando TSP-1 e TSP-2, há a redução significativa no número de vermes que atingem a maturidade no hospedeiro (JIA *et al.*, 2014; PINHEIRO *et al.*, 2011). Entre as tetraspaninas, o TSP-2 é mais eficaz e promissor para a produção da vacina, por ser reconhecido por anticorpos protetores (IgG1 e IgG3) de indivíduos imunes e não por anticorpos de indivíduos cronicamente infectados (MOLEHIN, 2020).

Tabela 3.1. Principais vacinas

Vacina	Macromolécula antigênica	Adjuvante	Status da pesquisa
Sm-TSP-2	Tetraspanina em tegumento esquistossômico	Alhydrogel e AP 10-701	Em testes clínicos de fase 1 e 2
Sm-p80	Calpaína na membrana apical do esquistossomo	GLA-SE	Em testes clínicos de fase 1
Sm-14	Proteína de ligação de ácido graxo citoplasmático	GLA-SE	Em testes clínicos de fase 3
Sm-29	Proteína de tegumento	Sm29Alum	Pré-clínico
FSm14/29	-	Poli (I: C)	Pré-clínico

Diante disso, estudos demonstram a capacidade de induzir imunidade protetora em camundongos, com redução significativa de 51% na carga parasitária de vermes, 60% de ovos intestinais e 50% de área de granuloma do fígado (EYAYU; ZELEKE; WORKU, 2020; FONSECA; OLIVEIRA; ALVES, 2015). Em que a alta concentração de IgG1 e IgG2a específicos para Sm-29 foram relacionados a imunidade protetora em camundongos, em que três doses foram precisas para induzir o nível de proteção necessário, com a produção de anticorpos IgG, IgG1, IgG2a (EYAYU; ZELEKE; WORKU, 2020). Os resultados apontam que esta proteína mantém sua capacidade de induzir proteção em animais previamente infectados, reforçando o potencial como candidato à vacina (EYAYU; ZELEKE; WORKU, 2020).

Na formulação recombinante usando o Alhydrogel (adjuvante de hidróxido de alumínio) com ou sem GLA-AP 10-701 (glucopiranosil lipídeo A – formulação aquosa), houve aumentos significativos de IgG sérica, sendo

considerada uma opção segura e bem tolerada, o que permitiu evolução para estudos de fase 1 e 2 (EYAYU *et al.*,2020). Quando apenas formulado com o Alhydrogel, em um modelo experimental murino, demonstrou eficácia, com altos níveis de imunidade protetora contra cercárias (HOTEZ *et al.*, 2019).

Vários ensaios clínicos estão em andamento ou já foram concluídos, tanto em populações não endêmicas como endêmicas (HOTEZ *et al.*, 2019). Um estudo de fase 1, testando a segurança e imunogenicidade de Sm-TSP-2/ Alhydrogel com ou sem AP 10-701 foi concluído em Houston, na Unidade de Avaliação de Vacinas, financiado pela Faculdade de Medicina de Baylor (HOTEZ *et al.*, 2019). Ainda, outro ensaio clínico de fase 1 testando a segurança e imunogenicidade está sendo executado no Texas (Estados Unidos), mas há outra patente realizando estudos em área endêmica no Brasil, porém os resultados ainda não foram divulgados (HOTEZ *et al.*, 2019; WHO PD-VAC, 2014).

Um ensaio de fase 1 e 2 iniciado em 2019 e planejado para ser finalizado em 2023, em Uganda, prevê avaliar os níveis de segurança, imunogenicidade e eficácia da formulação Sm-TSP-2 / Alhydrogel com ou sem AP 10-701 em três doses diferentes de antígeno (10mcg, 30mcp e 100mcg), com a participação de 209 adultos saudáveis do sexo masculino e mulheres não grávidas (KIBUUKA, 2021). A primeira parte do estudo (fase 1) vai englobar o aumento de dose de segurança e imunogenicidade, seguido por um ensaio de fase 2b, em que um número maior de adultos será inscrito para avaliar o impacto da vacina na infecção pelo *S. mansoni* (KIBUUKA, 2021).

Sm-29

Ainda podemos citar outros antígenos como o Sm-29, proteína localizada no tegumento dos esquistossômulos e verme adulto (MOSSALLAM *et al.*, 2015). Como é um antígeno reconhecido preferencialmente por IgG1 e IgG3 em indivíduos residentes de áreas endêmicas, constantemente expostos, mas negativos à infecção, são considerados anticorpos relacionados a resistência, sendo então, uma opção viável para o desenvolvimento como vacina anti-esquistossômica (MOSSALLAM *et al.*, 2015).

Já a formulação utilizando alúmem como coadjuvante (Sm29Alum) manifestou, em camundongos, nível de proteção de 29 a 37%, contrastando com a utilização do Monofosofril Lipídio A (Sm29MPLA) que não demonstrou nenhuma proteção contra reinfecção (EYAYU; ZELEKE; WORKU, 2020). A vacina formulada com o Sm29Alum expressou aumento da produção de IgG1, IgG2a e IgE específicos contra o rSm29, sendo evidenciada maior formação desses anticorpos após todas as doses. Sendo assim, concluiu-se que essa formulação protege efetivamente contra a reinfecção de *S. mansoni* em camundongos (EYAYU; ZELEKE; WORKU, 2020). Além disso, o Sm-29 é usado em algumas vacinas candidatas multivalentes, que combinam macromoléculas para induzir a resposta imunológica, sendo vantajoso já que o parasita apresenta uma estrutura complexa durante as múltiplas etapas de seu ciclo, além das diferentes respostas imunológicas desen-cadeadas no hospedeiro (EWAISHA *et al.*, 2014; PINHEIRO *et al.*, 2014). Uma das candidatas em potencial é a mistura de Sm-14 e Sm-29, tanto individuais combinados quanto em fusão, sendo estudada a

proteção contra esquistossomose em modelo murino (MOSSALLAM *et al.*, 2015).

Quando combinados, na chamada formulação multivalente FSm14/29, os antígenos induziram proteção 31,2% e 40,3% de redução da carga de vermes adultos nos camundongos, não adjuvada ou com ácido polinossínico-poli citidílico [poli (I: C)], respectivamente (EYAYU; ZELEKE; WORKU, 2020; MOSSALLAM *et al.*, 2015). Em relação às proteínas de fusão, foi evidenciado uma diminuição da carga de vermes adultos de 44,7%, sem adjuvante, e 48,4%, com adjuvante poli (I: C) (MOSSALLAM *et al.*, 2015). Sendo assim, a formulação com fusão tem vantagem por possuir melhores indicadores, ser mais barata para produção e ainda mostrar menos reações granulomatosas e inflamatórias no fígado, quando comparados com murinos não vacinados ou imunizados com os antígenos individuais. (EYAYU; ZELEKE; WORKU, 2020; MOSSALLAM *et al.*, 2015). Além da fusão ser uma melhor alternativa, é válido destacar que o uso de adjuvante melhora muito a proteção e combina o conceito de uso de proteção de fusão multivalentes como candidatas contra o *S. mansoni (*EYAYU; ZELEKE; WORKU, 2020).

Diante desses antígenos em potencial, na **Tabela 3.1** são evidenciadas as principais vacinas candidatas contra o *S. mansoni*, salientando as macromoléculas antigênicas envolvidas, adjuvantes e status da pesquisa no momento do estudo. É válido ressaltar o uso de adjuvantes complementando as proteínas utilizadas, o que ajuda a aumentar os índices de imunidade conferidos (HOTEZ *et al.*, 2019; WHO PD-VAC, 2014).

CONCLUSÃO

Devido à importância epidemiológica e ao fato da esquistossomose mansônica ser uma das principais doenças tropicais negligenciadas, evidencia-se a necessidade do desenvolvimento da vacina, de forma que seus benefícios superam os custos, já que a imunidade a longo prazo confere uma das principais medidas de controle da doença. Nesse aspecto, há uma boa perspectiva futura, visto que já foram encontrados alguns antígenos promissores e há vacinas – em formulações de antígenos isolados, com adjuvantes e multivalentes – já em fases avançadas de pesquisa -, de maneira que os estudos devem prosseguir para implementação dessa medida profilática a nível mundial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANISUZZAMAN; TSUJI, N. Schistosomiasis and hookworm infection in humans: Disease burden, pathobiology and anthelmintic vaccines. Parasitology International, v. 75, n. April 2019, p. 102051, 2020.

COLLYER, B. S. et al. Vaccination or mass drug administration against schistosomiasis: a hypothetical cost - effectiveness modelling comparison. Parasites & Vectors, p. 1–14, 2019.

EWAISHA, R. E. et al. Combination of the two schistosomal antigens Sm14 and Sm29 elicits significant protection against experimental Schistosoma mansoni infection. Experimental Parasitology, v. 145, n. 1, p. 51–60, 2014.

EYAYU, T.; ZELEKE, A. J.; WORKU, L. Current status and future prospects of protein vaccine candidates against Schistosoma mansoni infection. Parasite Epidemiology and Control, v. 11, p. 176, 2020.

FONSECA, C. T.; OLIVEIRA, S. C.; ALVES, C. C. Eliminating schistosomes through vaccination: What are the best immune weapons? Frontiers in Immunology, v. 6, n. MAR, p. 1–8, 2015.

HOTEZ, P. J. et al. Advancing the Development of a Human Schistosomiasis Vaccine. Trends in Parasitology, v. 35, n. 2, p. 104–108, 2019.

JIA, X. et al. Solution structure, membrane interactions, and protein binding partners of the tetraspanin SmTSP-2, a vaccine antigen from the human blood fluke schistosoma mansoni. Journal of Biological Chemistry, v. 289, n. 10, p. 7151–7163, 2014.

KIBUUKA, H. Sm-TSP-2 Schistosomiasis vaccine in healthy Ugandan adults. Clinicals Trials, 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03910972>. Acesso em: 16 abr. 2021.

LUNA, E. J. A.; CAMPOS, S. R. S. L. C. C. Vaccine development against neglected tropical diseases. Caderno de Saúde Pública, v. 36, 2020.

MCMANUS, D. P. et al. Schistosomiasis — from immunopathology to vaccines. Seminars in Immunopathology, v. 42, p. 355–371, 2020.

MOLEHIN, A. J. et al. Development of a schistosomiasis vaccine. Expert Review of Vaccines, v. 15, n. 5, p. 619–627, 2016.

MOLEHIN, A. J. Schistosomiasis vaccine development: Update on human clinical trials. Journal of Biomedical Science, v. 27, n. 1, p. 1–7, 2020.

MOSSALLAM, S. F. *et al.* Fusion protein comprised of the two schistosomal antigens, Sm14 and Sm29, provides significant protection against Schistosoma mansoni in murine infection model. BMC Infectious Diseases, v. 15, n. 1, 2015.

PINHEIRO, C. S. et al. Computational vaccinology: An important strategy to discover new potential S. mansoni vaccine candidates. Journal of Biomedicine and Biotechnology, v. 2011, 2011.

PINHEIRO, C. S. et al. A multivalent chimeric vaccine composed of Schistosoma mansoni SmTSP-2 and Sm29 was able to induce protection against infection in mice. Parasite Immunology, v. 36, n. 7, p. 303– 312, 2014.

RICCIARDI, A.; NDAO, M. Still hope for schistosomiasis vaccine. Human Vaccines and Immunotherapeutics, v. 11, n. 10, p. 2504–2508, 2015.

SIDDIQUI, A. A.; SIDDIQUI, B. A.; GANLEY-LEAL, L. Schistosomiasis vaccines. Human Vaccines, v. 7, n. 11, p. 1192–1197, 2011.

SIDDIQUI, A. A.; SIDDIQUI, S. Z. Sm-p80-Based Schistosomiasis Vaccine: Preparation for Human Clinical Trials. Trends in Parasitology, v. 33, n. 3, p. 194–201, 2017.

TENDLER, M. Anti-Schistosomiasis vaccine: Sm14 phase 2b-Sn in school children.Clinicals Trials, 2019. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03799510>. Acesso em: 16 abr. 2021.

TENDLER, M. et al. Current status of the SM14/GLA-SE schistosomiasis vaccine: Overcoming Barriers and Paradigms towards the First Anti-Parasitic Human (itarian) Vaccine. Tropical Medicine and Infectious Disease, v. 3, n. 4, 2018.

TENDLER, M. Study of safety and immune response of the Sm14 vaccine in adults of endemic regions. Clinicals Trials, 2017. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03041766>. Acesso em: 16 abr. 2021.

WHO PD-VAC. Status of Vaccine Research and Development of Vaccines for Streptococcus pyogenes. p. 1–7, 2014.

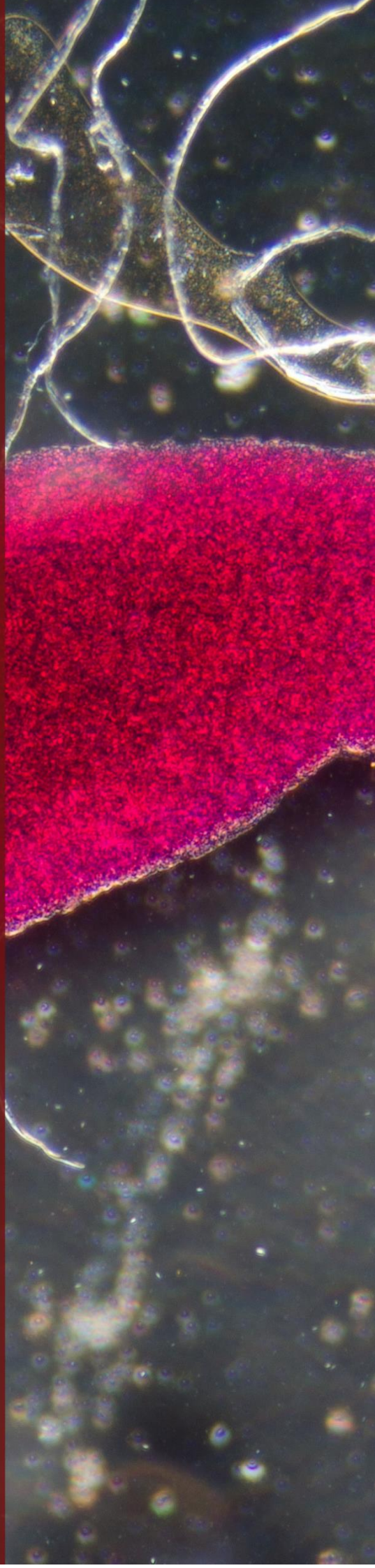
CAPÍTULO 4

ESQUISTOSSOMOSE CRÔNICA, COMPLICAÇÕES E ASPECTOS CLÍNICOS

Fernanda Ágata Silva[1]
Letícia Lobato Tavares[1]
Lorrayne Dinice Martins De Oliveira[1]
Luana Rosa Rodrigues[1]
Marcella Xavier[1]
Pitágoras Simões Souza[1]
Vithória De Matos Machado Leopoldino[1]
Tábata Daniele Silva[2]
Janaína Sousa Campos Alvarenga[3]

1Discente - Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Contagem/MG.
2Médica – Universidade José do Rosário Vellano, Belo Horizonte/MG.
3Docente – Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Contagem/MG.

Palavras-chave: *Esquistossomose; Schistosoma mansoni; Sinais e sintomas*



INTRODUÇÃO

As esquistossomoses causadas pelo helminto pertencente ao gênero *Schistosoma* originaram-se nas bacias dos rios Nilo, na África, e do Yangtze, na Ásia. Das seis espécies de *Schistosoma* que parasitam o homem, somente o *Schistosoma mansoni* é encontrado nas Américas do Sul e Central (ALENCAR *et al*., 2016).

A introdução da esquistossomose no Brasil se deu por meio do tráfico de escravos originários da costa ocidental da África, que ingressaram no país principalmente pelos portos de Recife e Salvador para trabalharem nas lavouras de cana-de-açúcar. Dos portos de entrada, a doença se expandiu inicialmente pelo nordeste brasileiro, formando extensa área de transmissão entre os estados do Rio Grande do Norte e da Bahia. No século XVIII, com o início do ciclo do ouro e diamante e o declínio da produção açucareira no Nordeste, um fluxo migratório intenso introduziu a endemia em Minas Gerais. Uma vez introduzido no território, o parasito encontrou condições favoráveis à continuidade do ciclo biológico, constituindo hoje, pela sua magnitude e transcendência, importante problema de saúde pública, especialmente nas regiões Nordeste e Sudeste do País (BRASIL, 2014).

A esquistossomose mansônica é uma patologia causada pelo parasito da espécie *Schistosoma mansoni*, pertencente à classe *Trematoda*. O parasito possui um ciclo biológico do tipo heteroxênico, com a presença do homem como hospedeiro definitivo e os caramujos gastrópodes aquáticos do gênero *Biomphalaria*, como hospedeiros intermediários (SILVA; RAMOS; ANDRADE, 2018). No ciclo de vida, os ovos são liberados com as fezes do hospedeiro definitivo, entram em contato com a água doce, eclodem e liberam os miracídios que se movimentam ativamente em busca do caramujo. A penetração do miracídio no molusco ocorre devido à atividade de substâncias histolíticas que são secretadas por suas glândulas cefálicas. Após 48 horas, dentro do caramujo, o miracídio perde a mobilidade e se transforma em esporocisto primário, cujas células germinativas se multiplicam e dão origem a esporocistos secundários. Após quatro a sete semanas da infecção, o molusco começa a liberar as cercárias. A liberação das cercárias é influenciada pela luz solar e temperatura da água. Essa eclosão ocorre geralmente entre 11 e 15 horas, período em que a luminosidade e a temperatura são as mais adequadas para a ocorrência do fenômeno. Ao penetrar ativamente na pele e mucosa do homem, a cercária produz uma irritação de intensidade variável de indivíduo para indivíduo (urticária e exsudato pápulo-eritematoso em alguns casos). Frequentemente, a penetração ocorre através de pés e pernas, uma vez que são as áreas mais expostas do corpo, em contato com essas águas (BRASIL, 2014).

Uma vez nos tecidos do hospedeiro definitivo, as cercárias que perderam a cauda no momento da penetração, se transformam em esquistossômulos. Estes invadem a circulação sanguínea e/ou linfática, atingem a circulação venosa, vão ao coração e aos pulmões, onde permanecem algum tempo e podem causar certas alterações. Retornam posteriormente ao coração, de onde são lançados por meio das artérias aos pontos mais diversos do organismo, sendo o fígado o órgão preferencial de localização do parasita. No fígado, estas formas jovens se diferenciam sexualmente e crescem,

alimentando-se de sangue. Ainda imaturos, os parasitas migram para a veia porta, passando daí às suas tributárias mesentéricas, onde originam as formas adultas (BRASIL, 2014).

A esquistossomose mansônica é uma das principais doenças infecto-parasitárias com maior prevalência no mundo, e o Brasil é o país mais afetado das Américas, com cerca de 1,5 milhão de pessoas infectadas pelo *Schistosoma mansoni* e mais de 25 milhões habitando locais com alto risco de infecção (CRUZ; SALAZAR; CORTE, 2020). No Brasil, é considerada um dos mais sérios problemas de saúde pública, tendo em vista sua alta capacidade de propagação. Na atualidade, a presença de portadores da parasitose é notada em 19 das 27 Unidades da Federação, distribuídas em todas as regiões do país, com áreas de aglomeração no Nordeste e no estado de Minas Gerais (OLIVEIRA *et al*., 2018).

São muitos os fatores envolvidos na distribuição da esquistossomose no Brasil. Estudos têm demonstrado que sua ocorrência se relaciona com as condições de pobreza e desigualdade aliadas aos fatores ambientais, onde os habitantes utilizam água contaminada por cercárias em decorrência das condições de moradia e saneamento insatisfatórias, que possibilitam a exposição frequente da população ao parasito, aumentando a prevalência e a intensidade da infecção, principalmente no âmbito domiciliar (OLIVEIRA *et al.*, 2018).

Tomando por referência o cenário epidemiológico e a constatação de que a esquistossomose se assemelha a inúmeras outras entidades nosológicas, em função das manifestações clínicas plurais que ocorrem durante sua evolução (DE FRANÇA *et al.*, 2020), o presente estudo busca por meio de uma revisão bibliográfica, explanar os aspectos clínicos e possíveis complicações da esquistossomose mansônica crônica.

MÉTODO

Este estudo constitui de uma revisão bibliográfica de caráter analítico sobre a esquistossomose, seus aspectos gerais e possíveis complicações. A coleta de dados foi realizada no período de 19 a 21 de abril de 2021, e foram utilizadas as bases de dados Scientific Eletrônic Library Online (SCIELO), National Library of Medicine (PUBMED), Biblioteca Virtual da Saúde e Portal de Periódicos CAPES. Foi definido como critério de inclusão: artigos publicados entre os anos de 2014 e 2021. Foram incluídos neste estudo artigos que apresentassem descritores como: esquistossomose, xistose, *Schistosoma mansoni*, tratamento e diagnóstico, suas combinações e variantes em inglês.

Assim, ao final da pesquisa nas bases de dados citadas, foram selecionados 25 artigos relacionados com o tema esquistossomose, aspectos gerais e possíveis complicações. Após a seleção dos artigos conforme os critérios de inclusão previamente definidos, foram seguidos, nessa ordem, os seguintes passos: leitura exploratória; leitura seletiva e escolha do material que adequado aos objetivos e tema deste estudo; leitura analítica e análise dos textos, finalizando com a realização de leitura interpretativa e redação. Após estas etapas, constituiu-se um *corpus* do estudo agrupando os temas mais abordados nas seguintes categorias: esquistossomose, características clínicas, diagnóstico, tratamento e complicações.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados encontrados a partir da revisão literária trazem à tona o quão negligenciada é a situação da esquistossomose no Brasil e no mundo. Há mais publicações em formas de relatos de casos do que dados fundamentados com proporções estatísticas.

É difícil mensurar a prevalência de infecções no Brasil visto a proporção continental que o país apresenta e a impossibilidade, até o momento, de realizar testagens com todos os habitantes. Porém, é possível mensurar, utilizando amostragem de pessoas de diversas regiões, para fazer estimativas de infectados, além de ser uma infecção que deve ser notificada (SOUZA *et al.*, 2020).

Segundo o Ministério da Saúde, dos anos 2000 até 2017, 10.387 pessoas foram internadas em decorrência de complicações da esquistossomose. Desses, 6.135 na região nordeste e 3.736 na região sudeste. A mortalidade, no ano de 2017, foi de 508 pessoas, em casos notificados em todo o Brasil (SAÚDE, 2020). Em 2017 os estados que tiveram maiores números de casos de internações em decorrência da esquistossomose foram Minas Gerais e São Paulo, com 36 internações (SAÚDE, 2020).

Entre os anos de 2010 e 2015, foi realizado um inquérito com abrangência nacional entre estudantes de 7 a 17 anos contando com 197 mil participantes em regiões endêmicas. Para essa seleção, foi adotado o modo aleatório para que não houvesse interferência nos resultados. Ao final, 195 indivíduos foram diagnosticados com esquistossomose, ou seja, provavelmente pacientes assintomáticos para a infecção visto que o estudo não menciona casos sintomáticos, (LUNA e CAMPOS, 2020).

Em pacientes com alterações na composição de células sanguíneas, há uma comprovação de que mais de 50% apresentam alterações esplenomegálicas. Esse número pode ser ainda maior em algumas situações, como na citopenia, alcançando até 95% dos pacientes (GONÇALVES; FONTES; CANUTO, 2017). Em um estudo realizado com pacientes com comprometimento hepatoesplênico da doença, foi observado um dano renal em 10% a 15% dos participantes. Tal achado é característico da síndrome nefrótica causada pela esquistossomose. Ao exame patológico, foi evidenciado o depósito de imunoglobulinas nos componentes que realizam a filtração renal. Em especial, foi notado o depósito da imunoglobulina A (IgA) nos túbulos contorcidos, tanto distal quanto proximal (GONÇALVES; FONTES; CANUTO, 2017).

O diagnóstico se dá, em grande parte, de maneira acidental, quando o médico solicita um exame parasitológico de fezes (EPF) e se depara com a presença de ovos viáveis de *S. mansoni* (SOUZA *et al*., 2020). Além do exame de fezes, em caso de suspeita, o diagnóstico pode ser feito por meio da busca de anticorpos, PCR e, recentemente, através do teste rápido de urina conhecido por ECO teste ou urina CCA (CARLOS *et al*, 2019). A ultrassonografia é uma importante ferramenta no acompanhamento das formas graves e alterações produzidas pela doença.

Do ponto de vista clínico, a esquistossomose pode apresentar-se na forma aguda e crônica. Na fase inicial da esquistossomose, logo após a penetração das cercarias na pele, as alterações observadas, conhecidas como dermatite cercariana estão, em grande parte, relacionadas com os fatores alérgicos em resposta à infecção. Os achados observados são eritema, pápulas cutâneas pruriginosas, no local em que a larva penetrou ou surgidas

secundariamente. Em um período posterior, cerca de 2 a 7 semanas após a contaminação é observada a febre Katayama, causada por uma reação do sistema imune à migração e à produção de ovos do parasita no organismo. São observados nesse período: febre, cefaleia, anorexia, dor na região do abdômen e, com menor frequência, complicações no trato gastrointestinal, como enjoos e vômitos (SAÚDE, 2020).

Já a fase crônica da doença, também chamada de fase tardia, inicia-se a partir do sexto mês e pode perdurar por vários anos. Nessa fase, são mais frequentes os sintomas de progressão da doença, fazendo com que disfunções maiores apareçam em outros órgãos. Por vezes, esses quadros podem tornar-se severos ao ponto de o paciente não resistir ao tratamento, ou até mesmo não ter o diagnóstico em vida (SAÚDE, 2020).

As formas mais comuns nos achados bibliográficos quanto à cronicidade da doença foram: forma hepatointestinal; forma hepática; forma hepatoesplênica, onde é possível identificar a forma hepatoesplênica compensada, hepatoesplênica descompensada e hepatoesplênica complicada (SILVA; RAMOS; ANDRADE, 2018). Também existem outros achados clínicos com relativa importância como: forma vasculopulmonar; hipertensão pulmonar; glomerulopatia; forma neurológica; forma pseudoneoplásica (SILVA; RAMOS; ANDRADE, 2018).

Por todo o exposto, nota-se uma amplitude na sintomatologia da forma crônica da esquistossomose mansônica (EM). A fase crônica da doença pode se apresentar de maneira polimórfica. Em sua maioria, as bibliografias apontaram como complicações as formas digestivas, os distúrbios vasculares pulmonares, as formas pseudo neoplásicas, a nefropatia esquistossomótica e as formas ectópicas.

Formas digestivas

De acordo com Silva-Souza e colaboradores (2019), as formas digestivas podem ser classificadas como formas intestinal, hepatointestinal e hepatoesplênica. Ainda segundo o autor, as duas primeiras são consideradas formas mais leves da esquistossomose mansônica. A forma hepatointestinal consiste na forma intestinal associada à hepatomegalia. Sendo assim, é comum que se manifestem conjuntamente, sendo pouco usual observar a forma intestinal apenas. Estes dois quadros clínicos podem ser observados com maior frequência entre as crianças e os adultos jovens (MARTIN-DIAZ *et al.*, 2017).

Em relação às manifestações clínicas, Silva-Souza e colaboradores (2019) afirmam que são bem variadas. Em geral, são relatados sintomas dispépticos, dentre eles, sensação de plenitude gástrica, pirose, eructação, flatulência, náuseas, vômitos e anorexia. Também é relatada dor abdominal do tipo cólica, difusa ou localizada em fossa ilíaca direita, que desaparece e, em seguida, podem ocorrer quadros de diarreia (fezes líquidas ou pastosas) ou de surtos disentéricos (fezes líquidas com muco e sangue), de três a cinco vezes ao dia. Ao exame físico são descritos o emagrecimento, presente em alguns pacientes, e a hepatomegalia. Nesta última, o fígado se encontra palpável de 2 a 6 cm abaixo do rebordo costal direito (como mostrado na **Figura 4.1**), indolor, de consistência endurecida e de superfície

irregular. O lobo esquerdo também pode estar proeminente. A palpação pode indicar, ainda, alterações na fossa ilíaca esquerda, com o cólon sigmóide doloroso e endurecido, chamado de "corda cólica sigmoidiana". O baço não é percutível e nem palpável. Apesar da hepatomegalia, as provas de função hepática se mantêm dentro de valores normais (BARRETO *et al*., 2017).

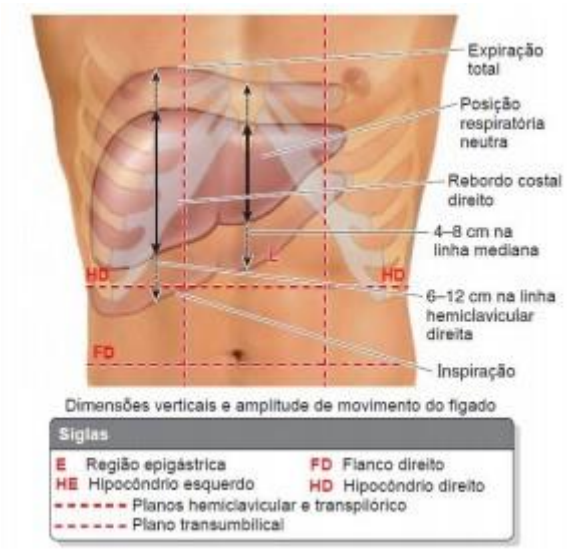
É de extrema importância realizar o diagnóstico diferencial de doenças inflamatórias intestinais, como a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa, as colites parasitárias e fúngicas (amebíase, balantidíase, candidose), shiguelose, síndrome do cólon irritável, diverticulite e polipose intestinal.

A colonoscopia é um recurso que pode ser utilizado a fim de, a partir da biópsia de cólon, fornecer material para avaliação histopatológica (FAVERO, 2019).

Na EM crônica, a forma hepatointestinal é a mais encontrada e se apresenta como uma fase intermediária na evolução para a forma hepatoesplênica da doença. Esta evolução está sujeita à influência de diversos fatores, tanto relacionados ao paciente quanto ao metazoário (SILVA; RAMOS; ANDRADE, 2018).

Dentre eles, os autores citam: etnia (os negros apresentam maior resistência a desenvolver a forma hepatoesplênica); múltiplas e sucessivas infecções; carga parasitária; estado nutricional; comorbidades prévias, como hepatites virais, malária, tuberculose, salmonelose; uso crônico de álcool e drogas; estado imunológico; qualidade do hospedeiro intermediário; uso de terapêutica específica.

Figura 4.1 Hepatimetria aumentada



Fonte: Prata, 2008.

Segundo Barreto *et al*., (2017), a forma hepatoesplênica pode ser subdividida ainda em formas compensada e descompensada. Na compensada, em consonância aos sintomas já relatados, há hipertensão porta e esplenomegalia, associadas a fenômenos hemorrágicos: epistaxes, petéquias, hematêmese e melena, cuja manifestação, muitas vezes, é o primeiro sinal da doença. Já na forma hepatoesplênica descompensada, Barreto e colaboradores (2017) expõem que, ao exame físico, nota-se ascite volumosa, telangiectasias, conhecidas como aranhas vasculares (conforme mostra a **Figura 4.2**), edema de membros inferiores, icterícia, hálito hepático, eritema palmar, queda de pelos (com destaque para as regiões torácicas, axilares e pubianas) e ginecomastia. Na **Figura 4.3** é possível observar um paciente com hepatoesplenomegalia.

O quadro de encefalopatia portossistêmica caracteriza-se por alterações de personalidade, onde o paciente fica mais agressivo, com tremores musculares, clônus, hálito hepático,

torpor e coma. Todavia, essa situação é mais observada nas cirroses e em fase avançada da EM, principalmente quando associada à hepatite B e ao etilismo (GANIEF; CALDER; BLACKBURN, 2021).

Figura 4.2 Ascite com aranhas vasculares



Fonte: mdsaude.com, 2018.

Em relação ao diagnóstico diferencial, é importante destacar a cirrose hepática. Enquanto essa morbidade acomete mais frequentemente pessoas após a quarta década de vida, a EM hepatoesplênica é mais comum entre adultos jovens, de 16 a 30 anos.

A cirrose hepática cursa de maneira semelhante à EM hepatoesplênica, todavia, as aranhas vasculares, icterícia, eritema palmar, ascite, hipotrofia muscular são mais comuns nesta, surgindo apenas nos casos de esquistossomose muito avançada. Outro quesito que auxilia na diferenciação é o fato de que pacientes com esquistossomose apresentam episódios repetidos de hematêmese e melena, enquanto os cirróticos não resistem às hemorragias digestivas, culminando na morte de muitos, no primeiro episódio de sangramento (BARRETO *et al.*, 2017).

Figura 4.3 Hepatoesplenomegalia



Fonte: Prata, 2008.

Distúrbios vasculares pulmonares

O envolvimento pulmonar na EM é muito frequente, ainda que o paciente não apresente queixas clínicas. Os estudos analisados apontaram uma prevalência de 20% a 30% de comprometimento pulmonar naqueles pacientes que vieram a óbito. Não é uma complicação isolada. Na maioria dos pacientes está associada à forma hepatoesplênica da doença (HOLEN, 2021).

Clinicamente, Gavilanes e colaboradores (2018) descreve duas formas vasculares pulmonares: a cianótica e a hipertensiva. A cianótica possui um prognóstico pior e apresenta-se com grau discreto de cianose, decorrente de microfístulas arteriovenosas, sobretudo nas extremidades e dedos em baqueta de tambor, observados na **Figura 4.4**. É mais observada em pacientes do sexo feminino, em portadores de esplenomegalias ou pacientes já

esplenectomizados. Enquanto a hipertensiva é a forma mais comumente observada.

De acordo com Chaves (1965) e Andrade & Andrade (1970) citados por Quites *et al.*, (2016), a lesão vascular se faz pelo impacto do ovo de *S. mansoni* nos pequenos vasos pulmonares, levando a redução ou oclusão do lúmen arteriolar e, conseqüentemente, à hipertensão pulmonar (COURA, 1979 *apud* QUITES *et al.*, 2016). É caracterizada por dispneia de esforço, fadiga extrema, palpitações, tosse seca, dor torácica constritiva, além de astenia, emagrecimento rápido e sinais de insuficiência cardíaca (QUITES *et al.*, 2016).

Figura 4.4 Dedos em baqueta de tambor



Fonte: Medscape, 2019.

Souza *et al.* (2020) afirma que, durante o exame físico, notar-se-á o estado geral comprometido, uma turgência jugular (ilustrada na **Figura 4.5**), com dedos em baqueta de tambor, hepatomegalia e ausculta respiratória com roncos, sibilos, frêmito tóraco-vocal diminuído e áreas de submacicez, além de edema de membros inferiores. Já na ausculta cardíaca, pode ser notada uma hiperfonese de B2 com desdobramento, ritmo de galope e sopro sistólico. A evolução segue para o cor pulmonale.

Forma pseudoneoplásica

A forma pseudoneoplásica é uma forma mais rara. Também é chamada de forma tumoral, por simular uma neoplasia maligna, devido à sintomatologia obstrutiva ou de compressão, ao aspecto granulomatoso e à consistência dura das lesões (MARTINS-MELO *et al.*, 2016). Há excessiva neoformação conjuntiva hiperplástica, devido à resposta anômala aos elementos esquistossomóticos (BOGLIOLO, 1981 *apud* LINDHOLZ, 2019). As lesões situam-se com maior frequência no intestino ou peritônio. Em muitos casos, elas acabam mimetizando um adenocarcinoma de cólon, apresentando pólipos únicos ou múltiplos e estenoses. Essa complicação da EM está associada a alguns achados clínicos como enterorragia, obstrução intestinal, distensão e dor abdominal intensa e difusa, emagrecimento progressivo e tumoração palpável. Lançar mão da colonoscopia com biópsia pode esclarecer o diagnóstico (LINDHOLZ, 2019).

Figura 4.5 Turgência jugular



Fonte: Prata, 2008.

Nefropatia esquistossomótica

O acometimento dos rins é mais comum na forma hepatoesplênica da doença, todavia estudos recentes apontaram que, aproximadamente, de 12% a 15% dos pacientes com a forma hepatointestinal também apre-

sentaram lesões glomerulares (GANIEF; CALDER; BLACKBURN, 2021).

A nefropatia esquistossomótica acomete ambos os sexos, com maior prevalência em pacientes na terceira década de vida. Pode ser classificada em 4 fases, de acordo com a **Tabela 4.1**, apresentada a seguir. A síndrome nefrótica, que representa a fase IV de sua expressão clínica, é a manifestação de maior importância (GONÇALVES, 2017).

Gonçalves e colaboradores (2017) abordam que o mecanismo fisiopatológico nessa manifestação clínica da doença se dá pela formação de granuloma em torno dos ovos do *S. mansoni*. Na nefropatia, imunocomplexos são formados ao redor dos glomérulos e, então, é estabelecida uma reação imunológica responsável pela lesão renal. A doença evolui progressivamente e, ao alcançar o status de síndrome nefrótica, a insuficiência renal crônica se instala, em média, após três a cinco anos. Os autores afirmam, ainda, que o tratamento específico com corticosteróides ou com imunossupressores não influi na evolução da doença.

No âmbito clínico, a progressão dos sintomas ocorre de maneira lenta. São observados edema em membros inferiores e, em alguns casos, hipertensão arterial. O exame de urina aponta proteinúria, que antecede as manifestações clínicas, hematúria e cilindrúria. Já no exame de sangue, é notada uma baixa de albumina, um aumento de globulinas e o colesterol mantém níveis normais.

Conforme a evolução da doença, pode haver a elevação da uréia e da creatinina (MASSARA *et al*., 2021).

Formas ectópicas

São consideradas formas ectópicas aqueles casos em que os ovos ou vermes adultos do parasita se encontram fora do sistema porto-cava, que é o local de tropismo do helminto (HOLEN, 2021). Nessa classificação, destaca-se a neuroesquistossomose. Ela está relacionada ao comprometimento do sistema nervoso pelos esquistossomas, produzindo ou não sintomatologia. É a forma ectópica mais frequente e mais grave da esquistossomose (DE SOUZA ANDRADE FILHO, 2015).

Tabela 4.1 Fases da nefropatia esquistossomótica

Expressão clínica	Fases	Manifestações
Incipiente	I	Alterações apenas à luz da microscopia eletrônica.
Proliferação mesangial	II	Não há evidência clínica e laboratorial, porém já visualizável através da microscopia ótica.
Síndrome edemigênica	III	Há alterações laboratoriais como proteinúria, cilindrúria e hematúria, porém raramente com piúria.
Síndrome nefrótica	IV	Frequentemente acompanhada por graus variáveis de insuficiência renal.

Embora possa ser atingida qualquer parte do sistema nervoso central, geralmente, se consideram dois tipos de neuroes-

quistossomose: a encefálica e a mielorradiculopatia esquistossomótica (MRE). A primeira é mais frequente na esquistossomose causada pelo *Schistosoma japonicum* e a segunda, naquela causada pelo *Schistosoma mansoni*.

Não há, na literatura, apenas uma explicação plausível para a localização ectópica no sistema nervoso central. Segundo Quites e colaboradores (2016), os mecanismos prováveis para esse deslocamento seriam a embolização dos ovos do *S. mansoni*, através da rede arterial, devido à presença de anastomoses arteriovenosas prévias; a migração de ovos através de anastomoses entre os sistemas venosos portal e de Batson e, por fim, a oviposição in situ, após migração anômala dos helmintos.

Oliveira *et al*., (2020) relata que, 20% a 30% dos indivíduos que tinham diagnóstico de EM, assintomáticos, e que vieram a falecer, apresentavam alguma lesão no sistema nervoso central. O autor afirma, ainda, que a presença de ovos nessa localização é importante para o desencadeamento de anormalidades neurológicas, todavia, elas nem sempre ocorrerão. O quadro clínico é dependente da localização dos ovos ou dos helmintos. Os sinais e sintomas neurológicos mais frequentes são aqueles que comprometem a medula espinhal toracolombar, levando ao quadro de mielite transversa. Geralmente, essa doença se manifesta com uma tríade composta por distúrbios urinários, dor na coluna lombar e alteração da força e/ou sensibilidade dos membros inferiores. A fraqueza muscular se sobressai, muitas vezes impedindo a deambulação. Também são relatadas alterações dos reflexos osteotendinosos e a impotência sexual.

Para fornecer o diagnóstico de certeza da MRE, é necessário realizar biópsia, encontrando ovo no material. O exame do líquido cefalorraquidiano e as técnicas de imagem da coluna são exames que podem complementar a investigação diagnóstica (FAVERO, 2019). Em relação ao diagnóstico diferencial para a doença neurológica, é importante que seja feita a exclusão de causas neoplásicas (FAVERO, 2019).

A ectopia na esquistossomose mansônica também pode ser vista no apêndice, na vesícula biliar, no pâncreas, no peritônio, no trato geniturinário, dentre outros (MASSARA *et al*., 2021).

CONCLUSÃO

Com base na literatura, é possível afirmar que a esquistossomose é uma doença de alta prevalência no Brasil, país que apresenta condições favoráveis à sua transmissão, constituindo hoje, pelo alto índice de internação por suas complicações crônicas, importante problema de saúde pública.

Compreende-se como consequência da fase crônica da doença, as complicações digestivas, sendo elas compensadas ou descompensadas, os distúrbios vasculares pulmonares, as formas pseudo neoplásicas, a nefropatia esquistossomótica e as formas ectópicas, todas elas causando significativa alteração na qualidade de vida do paciente e necessitando de intervenção e cuidados médicos.

Portanto, pode se afirmar que existe a necessidade de intensificação da prevenção e promoção de saúde em relação a esquistossomose, além de elaborar e implementar políticas públicas eficazes para o diagnóstico precoce e tratamento desta parasitose, a fim de reduzir a transmissão e consequentemente garantir que os graves desfechos clínicos dessa doença sejam cada vez menos presentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALENCAR, M. B., RAMOS, R. A., BARBOSA, C., OLIVEIRA, M. E. T., MELO, C. S. Esquistossomose mansônica: uma análise de indicadores epidemiológicos no estado de Alagoas entre os anos de 2013 e 2015. Diversitas Journal, 1(3), 266-274, 2016.

ARAÚJO, L.U.A. et. al. Avaliação da qualidade da atenção primária à saúde sob a perspectiva do idoso. Ciência & Saúde Coletiva, v. 19, p. 3521, 2014.

BARRETO, Ana Virgínia Matos Sá et al. Novo índice biológico para o diagnóstico da fibrose hepática na Esquistossomose mansoni. Arq. Gastroenterol., São Paulo, v.54, n. 1, p. 51-56, Mar. 2017.

BRADY, Marky P. MEDSCAPE. Anomalias nas unhas das mãos e dos pés: aponte o diagnóstico. Março, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância da Esquistossomose Mansoni. Diretrizes Técnicas. 4ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia_esquistossome_mansoni_diretrizes_tecnicas.pdf>. Acesso em: 23 abr. 2021.

CARLOS, et al. Avaliação dos diversos métodos diagnósticos para esquistossomose em regiões endêmicas desassistidas brasileiras: um olhar para Alagoas. Ap. Sci. Rev; Curitiba, v. 3, n. 5, p. 2005-2019

CRUZ, José Icaro Nunes; SALAZAR, Gabriela de Oliveira; CORTE, Roseli La. Retrocesso do Programa de Controle da Esquistossomose no estado de maior prevalência da doença no Brasil. Rev Pan-Amaz Saude, Ananindeua, v.11, 2020.

DE FRANÇA, F. S., DA SILVA, A. de S., MAGALHÃES, C. M. M. BENEVIDES, K. S. Esquistossomose: uma endemia de importância no Brasil. Revista Brasileira de Análises Clínicas, 52(3):224-7, 2020.

DE SOUZA ANDRADE FILHO, Antonio et al. Neuroesquistossomose. Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria, v. 19, n. 3, 2015.

FAVERO, Vivian. Aprimoramento do método Helmintex® para diagnóstico da infecção por Schistosoma mansoni baseado na detecção de ovos. [Tese], 2019.

GANIEF, T.; CALDER, B.; BLACKBURN, JM Protocolos para preparação e análise de espectrometria de massa de amostras clínicas de urina para identificar candidatos a biomarcadores de câncer de bexiga associado ao esquistossomose. Em: Salvi S., Casadio V. (eds) Biomarcadores urinários, 2021.

GAVILANES, F.; PILOTO, B.; FERNANDES, C. J. C.R. Aneurisma gigante de artéria pulmonar em paciente com hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose. J. bras. pneumol., São Paulo, v.44, n.2, pág.167, abril de 2018.

GONÇALVES, F. O.; FONTES, T. M. de S.; CANUTO, A. P. P. S. L. Glomerulopatia esquistossomótica com depósitos mesangiais de IgA: relato de caso. J. Bras. Nefrol., São Paulo, v.39, n. 1, p. 86-90, Mar. 2017.

HOLEN, O. Esquistossomose à sombra de covid-19. Doenças digestivas. Tidsskr Nor Legeforen. 2021.

LINDHOLZ, C. G. Avaliação e descrição comparativa de métodos diagnósticos da esquistossomose e estudos de variabilidade genética de Schistosoma mansoni. [Tese]. 2019.

LUNA, E. J. de A.; CAMPOS, S. R. de S. L. da C. O desenvolvimento de vacinas contra as doenças tropicais negligenciadas. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v.36, supl.2, 2020.

MARTIN-DIAZ, A.; VILLAJOS, I. F.; SILVA, J. T.; LOPEZ-MEDRANO, F.; BALZOLA, A. P. Esquistossomose vesical, Medicina Clínica, Volume 149, 2017,

MARTINS-MELO, F. R.; RAMOS JÚNIOR, A. N.; HEUKELBACH, J. Mortalidade relacionada às doenças tropicais negligenciadas no Brasil, 2000-2011: magnitude, padrões espaço-temporais e fatores associados doi. Revista de Medicina da Ufc, [S.L.], v. 56, n. 1, p. 79, 30 jun. 2016.

MASSARA, Cristiano; LIMA, Jonatas Pereira; NEVES, Rafael Luiz Silva; MURTA, Felipe Leão. Aceitação entre estudantes do ensino básico do desenho animado O X na Xistose para construção de conhecimentos sobre esquistossomose. Revista Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde [Online], 15.1 (2021):

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Esquistossomose. 2020. Elaborado pelo Ministério da Saúde no Site do Governo Federal. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z-1/e/esquistossomose. Acesso em: 24 abr. 2021.

OLIVEIRA, Lívia Souza de et al. Mieloradiculopatia esquistossômica em área não endêmica. Rev. Paul. Pediatr., São Paulo, v.38, 2020.

OLIVEIRA, T. D.; et al. Ocorrência e análise espacial da esquistossomose na microrregião de Caratinga, Minas

Gerais, no período de 2011-2015. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research, v. 22, n. 1, p. 7-13, 2018

QUITES, HFO et al. Avaliação das ações de controle da esquistossomose na Estratégia de Saúde da Família em municípios do Vale do Jequitinhonha em Minas Gerais. Revista Brasileira de Epidemiologia, [S.L.], v. 19, n. 2, p. 375-389, jun. 2016.

SILVA, José de Paula; RAMOS, Salvador Boccaletti; ANDRADE, Monica de. Análise multivariada da esquistossomose no estado de Minas Gerais: análise de componentes principais. ABCS health sci; 43(2): 84-90, 2018.

SILVA-SOUZA, Nêuton da et al. Aspectos parasitológicos e histológicos de Holochilus sciureus naturalmente infectado por Schistosoma mansoni. Rev. Bras. Parasitol. Vet., Jaboticabal, v.28, n. 4, p. 769-772, 2019.

SOUZA, HP; et al. Doenças infecciosas e parasitárias no Brasil de 2010 a 2017: aspectos para vigilância em saúde. Revista Panamericana de Salud Pública, [S.L.], v. 44, p. 1, 10 fev. 2020. Pan American Health Organization.

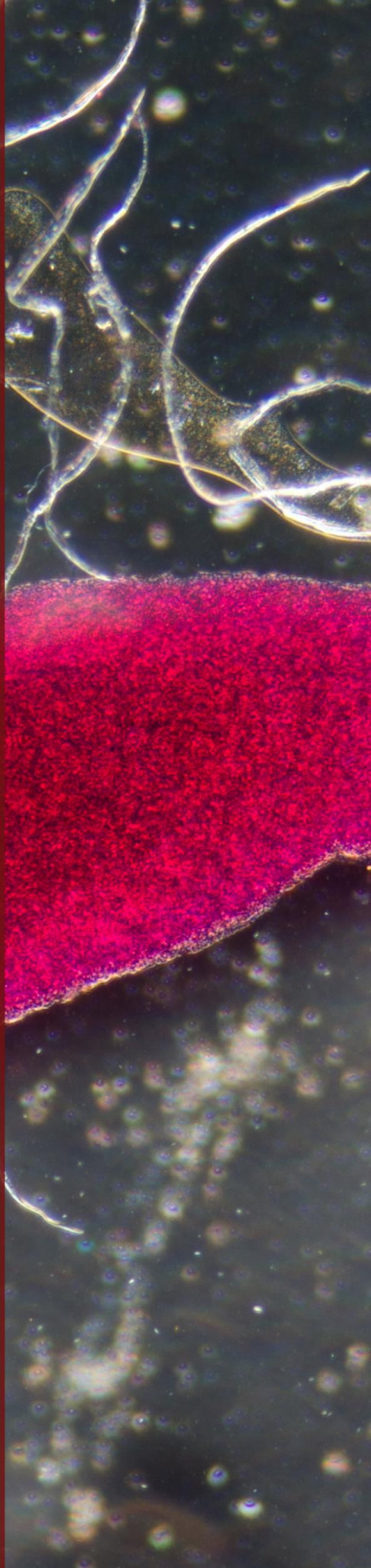
CAPÍTULO 5

ANÁLISE DESCRITIVA DOS INDICADORES PREPONDERANTES PARA A INCIDÊNCIA DA ESQUISTOSSOMOSE NAS CINCO CIDADES COM MAIORES NOTIFICAÇÕES EM MINAS GERAIS - 2013 À 2017

Ana Luiza Pazolini Damiani Dias[1]
Carolina Rezende Sacchetto[1]
Felipe Augusto Aparecido do Amaral[2]
Laura Andrade Almeida[1]
Luccas Tadeu Teles Tran[1]
Matheus Teixeira Silva Guimarães[3]
Natália Ribeiro Dayrell[1]
Nicolle Mendes de Almeida[1]
Pérola Moreira Guimarães[1]
Vitoria Sturzeneker Porto[1]

1 Discentes - Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH).
2 Farmacêutico Generalista graduado pela Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS) e Discente - Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH).
3 Discente -Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG).

Palavras-chave: *Esquistossomose, Schistosoma mansoni, Fatores socioeconômicos Epidemiologia*



INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma doença parasitária causada pelo helminto *Schistosoma mansoni*. Este parasita possui o ser humano como seu hospedeiro definitivo, além de apresentar as espécies do caramujo do gênero *Biomphalaria sp*. como seu hospedeiro intermediário. O parasita *S. mansoni* possui morfologia diferenciada em cada fase de seu ciclo biológico, como ovo, miracídio, esporocisto, cercária, esquistossômulo e verme adulto (macho ou fêmea), sendo a cercária a forma parasitária humana. A evolução da doença é separada em 3 fases, sendo elas: fase pré-postural, fase aguda e fase crônica. Vale ressaltar que a esquistossomose é uma patologia endêmica em 52 países, incluindo os da América do Sul, e está associada a diversos fatores, tais como elementos socioeconômicos e geográficos. De acordo com FERREIRA *et al*. 2006, as taxas de mortalidade e de letalidade desta patologia não são altas, sendo a mortalidade mais comum na fase crônica da doença devido a uma possível hemorragia causada pelo rompimento das varizes gastroesofágicas.

O estudo acerca da patologia se faz necessário por afetar aproximadamente 1,5 milhão de brasileiros (OLIVEIRA, 2020). Além disso, o Instituto Oswaldo Cruz realizou, em 2019, um estudo que estimou o custo do tratamento da esquistossomose para o Brasil, correspondendo a 155 milhões de reais. Portanto, é evidenciada a necessidade de se combater essa patologia na esfera política e social.

De acordo com o Painel de Saneamento Básico do Brasil nos últimos anos, 16,4% da população não possui acesso à água tratada, o que corresponde a 33.129.083 indivíduos. Ademais, ainda no ano de 2019 foram observados 2.180 óbitos e 233.880 internações por doenças de veiculação hídrica. Infere-se, pois, que a negligência pública para com essa população potencializa a transmissão de esquistossomose e afeta a qualidade de vida dessa parcela.

Dessa forma, o presente capítulo possui como objetivo discorrer sobre até que ponto os fatores socioeconômicos, geográficos e clínicos possuem relação com a incidência de casos de esquistossomose nas cidades mais afetadas de Minas Gerais. Pleiteia-se também, compartilhar as presentes análises e conclusões com as prefeituras afetadas por essa patologia, de modo que através desse trabalho os municípios vislumbram, por exemplo, a possibilidade da implementação de intervenções no controle do vetor, como a implementação de políticas e planos municipais de saneamento básico.

MÉTODO

O estudo em questão foi realizado por meio de uma pesquisa quantitativa e qualitativa acerca de dados que buscassem a correlação entre as notificações da esquistossomose em algumas cidades de Minas Gerais, entre os anos de 2013 e 2017. Os dados foram obtidos através da plataforma virtual do Ministério da Saúde do Brasil, do DATASUS/tabnet, das planilhas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), dos bancos de dados sobre sane-

amento, das cartilhas de vigilâncias sanitárias e de artigos presentes nas referências bibliográficas.

As cidades trabalhadas foram escolhidas a partir de uma média do número de casos entre 2013 e 2017. Destaca-se que o intuito principal seria de um estudo baseado nos últimos cinco anos, 2015 e 2019, porém não foi possível executá-lo para esse intervalo, uma vez que a plataforma do DATASUS não dispunha dessas informações, cessando os dados relativos à esquistossomose no ano de 2017. Logo, os demais elementos de pesquisa deste estudo também foram obtidos conforme a data supracitada, sendo imprescindível que ambas as informações sejam consonantes quanto ao seu período de ocorrência, para que as inferências acerca das análises dos dados possuam coesão entre elas.

Os municípios de Minas Gerais estudados foram Mariana, Poté, Januária, Ladainha e Manhuaçu, respectivamente, organizados de forma decrescente em relação a notificações positivas da doença. As categorias analisadas acerca da incidência da doença foram indicadores socioeconômicos, geográficos e sanitários. Os socioeconômicos apresentam fatores como: Produto Interno Bruto (PIB); Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Brasileiro (IDHM); escolaridade; faixa etária e raça. Já para os dados geográficos, tem-se: bioma; clima; hidrografia; zoneamento urbano e saneamento básico. Por fim, para os dados de saúde, foram utilizadas notificações com base no número de positivados da patologia, exames realizados para a detecção da esquistossomose e pessoas tratadas dessa doença.

O objetivo específico do estudo foi baseado nas cidades determinadas, visando traçar correspondências entre fatores geográficos, climáticos, econômicos e sociais com a esquistossomose, para uma possível estipulação acerca desses elementos com a incidência da doença nesses municípios, bem como uma equiparação entre essas localidades e o número de casos demarcados pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Finalmente, busca-se também alertar as cidades elucidadas no trabalho para uma possível intervenção no controle do vetor, além de sugerir a necessidade da implementação de políticas e planos municipais de saneamento básico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A ocorrência de uma doença costuma obedecer a um padrão epidemiológico decorrente da combinação de características ambientais, variações espaciais e temporais, configurando-se assim como uma transmissão endêmica. Logo, busca-se neste estudo encontrar padrões entre os elementos pesquisados referentes a cada cidade escolhida, conforme citado na metodologia. A estrutura aplicada na exposição e observação desta pesquisa, buscou segregar os elementos encontrados em indicadores socioeconômicos, geográficos, e clínicos, os quais estão expostos e abaixo, respectivamente, concatenados com as análises correspondentes a correlação de cada fator com a ocorrência da doença.

Os componentes socioeconômicos nesse caso são compreendidos, portanto, como

fatores que podem levar à doença ou contribuir para o seu risco e manutenção e piora do quadro clínico. Podem, também, segundo ROUQUAYROL, *et al.* 2003 ser definidos como atributos de um grupo da população que apresenta maior incidência de uma doença ou agravo à saúde em comparação com outros grupos que não o tenha ou com menor exposição a tal característica. Nesse sentido, o presente trabalho cita os elementos como o PIB, IDHM, escolaridade e raça, fatores de risco para a maior ocorrência da esquistossomose. Essa afirmativa pode ser observada a partir das análises das informações adquiridas por meio dos levantamentos de dados e respaldos científicos de bibliografias utilizadas como basamentos teóricos deste estudo, registradas nas **Tabelas 5.1 - 5.4**.

O PIB é um fator substancial para depreender acerca da influência de fatores socioeconômicos nesse estudo. Segundo o IBGE, o PIB está entre os indicadores de forças motrizes, os quais correspondem aos fatores que, em escala macro, influenciam os vários processos ambientais, econômicos e sociais que poderão afetar a saúde humana.

Nesse âmbito, convém destacar que estudos indicam que quanto maior a riqueza de um lugar, menor a taxa de mortalidade infantil, mostrando que há uma clara correspondência entre indicadores sociais e o nível de saúde da população, de acordo com estudos de (SANTOS, 2010). Porém, a relação entre riqueza medida pelo PIB per capita e os diversos indicadores de saúde não é linear no cenário avaliado, uma vez que as análises das relações entre PIB per capita e a incidência da esquistossomose entre as cinco cidades mais afetadas por essa doença também é desproporcional, conforme explicitado pelo IBGE (2010), e demonstrado na **Tabela 5.1**. O município de Mariana, o qual possui maior PIB, também lidera o ranking da incidência da patogenia. Logo, essa informação assegura o quanto o desenvolvimento de uma região não deve ser compreendido apenas pelo seu crescimento econômico, dado que o desenvolvimento de uma cidade está atrelado a suas políticas públicas eficazes para combater doenças, por exemplo.

A cidade de Mariana se destaca por ser uma cidade que possui atividade mineradora e turística relevante, as quais mantém o PIB deste município demasiadamente alto em relação a Poté, Januária, Ladainha e Manhuaçu. Contudo, esse indicador ratifica a teoria de não linearidade entre a economia de uma região e sua promoção na área da saúde como um todo, dado que uma doença emergente, como a esquistossomose, não consegue ser contida por uma cidade que dispõe de um bom indicador econômico - PIB entre os 20 maiores do estado de Minas Gerais, de acordo com o IBGE (2010), conforme **Tabela 5.1**.

Outra vertente que deveria remeter aos ganhos em qualidade de vida e bem-estar é o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM), o qual compreende-se como um elemento gerado a partir de dados do censo demográfico e leva em consideração três fatores: educação, renda e longevidade da população. A escala vai de 1 (maior IDHM) a 0 (menor). Cita-se que no último censo realizado em MG, em 2010, o menor IDHM é o da cidade de São João das Missões (0.529), enquanto o de Nova Lima (0.813) o maior. Em relação ao IDHM das cidades em estudo, de acordo com o Censo Demográfico Brasileiro (2010), **Tabela**

5.2, vale destacar que Mariana apresenta um significativo índice em relação às demais cidades evidenciadas no estudo. Entretanto, fixa-se no topo das notificações da esquistossomose.

Já os demais municípios representam certa congruência entre os valores expressos pelos IDHM e suas posições na incidência da esquistossomose. Ladainha, por sua vez, dispõe de um índice demasiadamente aproximado ao da cidade de São João das Missões, cujo IDHM é o menor de Minas Gerais. Logo, o seu IDHM faz jus a sua 4º posição nas cidades mais afetadas pela esquistossomose, uma vez que essa doença é característica de regiões com baixo desenvolvimento socioeconômico.

Tabela 5.1 Produto Interno Bruto *per capita* (R$) das cinco cidades de mais afetadas pela esquistossomose em Minas Gerais

Cidades	2013	2014	2015	2016	2017
Mariana	114.734,39	86.007,06	55.349,36	37.570,69	48.407,28
Poté	6.663,84	7.344,08	7.600,62	8.222,44	8.269,75
Januária	6.461,80	8.863,84	7.684,38	8.494,94	8.713,69
Ladainha	4.817,69	5.169,69	5.654,42	6.091,62	6.235,70
Manhuaçu	12.023,27	21.092,47	13.887,42	15.735,43	15.429,37

Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) - Produto Interno Bruto dos Municípios - Período: 2013-2017.

Destaca-se que os demais municípios, como Januária e Poté, também assumem posições nas notificações em consonância com os indicadores supracitados. Essas cidades fazem parte do norte de Minas Gerais, juntamente com Ladainha, a qual consiste em uma região árida, com baixa incorporação de tecnologias e com graves deficiências na infraestrutura econômica e social, fatores estes que contribuem na expressão de um IDHM baixo.

Tabela 5.2 IDHM das cinco cidades de mais afetadas por esquistossomose em Minas Gerais

Município	Município	Valor
Mariana	52	0,742
Poté	701	0,624
Januária	498	0,658
Ladainha	848	0,541
Manhuaçu	296	0,689

Fonte: Censo Demográfico Brasileiro de 2010.

Nesse sentido, ao levantar outro indicativo socioeconômico, como a escolaridade, evidencia-se que os maiores índices de casos estão associados com o menor nível de informação. Isso se infere porque, pessoas com ensino superior (E.S) não foram confirmadas com esquistossomose, enquanto a maior parte das notificações foram de pessoas que não dispõem do ensino fundamental (E.F.) completo - conforme a **Tabela 5.3**. Tais ocorrências podem estar associadas até mesmo à insuficiência de conhecimento da doença, sobretudo sua maneira de transmissão e

medidas de prevenção.

Quanto aos indicadores ambientais, também conhecidos como indicadores sanitários, estão diretamente relacionados às condições socioeconômicas. Como exemplo, podemos citar: cobertura de saneamento básico, abastecimento de água e coleta de lixo, segundo a coordenação de população e indicadores sociais do IBGE (2015). Para que seja possível relacionar esses fatores com a esquistossomose, deve-se compreender que os hospedeiros intermediários naturais do agente etiológico da esquistossomose, com importância epidemiológica no Brasil e no estado de Minas Gerais, pertencem à família Planorbidae e ao gênero *Biomphalaria*, se limitando a apenas três espécies infectadas por S. mansoni: *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818); *Biomphalaria tenagophila* (D'orbigny, 1835); *Biomphalaria straminea* (Dunker, 1848) (CARVALHO, *et al.* 1980).

Essas espécies possuem nicho ecológico que apontam preferência pela habitação de regiões de coleções lênticas, de vegetação vertical ou flutuante e de temperatura elevada. Sendo assim, é pertinente a análise geográfica, climática e hidrográfica das cidades de maior incidência da doença durante o período de 2013 e 2017, a fim de estudar a influência desses aspectos nos números expressivos de casos.

Tabela 5.3 Casos confirmados por Escolaridade segundo Município de notificação Período: 2013-2017

MUNICP.	Analfab.	1ª a 4ª série Incomp.	4ª série Comp.	5ª a 8ª série Incomp./ E.F. Comp.	E.S. Incomp./ EM. Comp.	E.S. Comp.
Mariana	-	-	-	-	-	-
Poté	-	2	-	1 / -	1 / 1 / -	-
Januária	1	-	-	1 / -	-	-
Ladainha	1	-	-	-	-	-
Manhuaçu	-	-	-	-	1 / 1 / -	-
Total	2	2	-	2 / -	2 / 2 / -	-

Fonte: DATASUS - Tecnologia da Informação a Serviço do SUS - Notificação período: 2013-2017.

A partir do viés ambiental, analisa-se características geográficas comuns dos municípios. Com exceção de Januária, as cidades analisadas se localizam em região de Mata Atlântica, conhecida por floresta tropical, marcada pela presença de vegetação de grande e médio porte, alta taxa de umidade, de insolação e, por conseguinte, de média de temperatura. A geografia dessa região possui alto potencial de turismo, visto que é marcada por rios maiores e por variedade de coleções hídricas como riachos, açudes, poços, valas, lagoas, brejos, córregos, e cachoeiras - esta última de relevância turística para as cidades em estudo, segundo Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (2008).

Dentre as várias bacias hidrográficas, os municípios de foco da esquistossomose se encontram nas bacias do São Francisco (Januária), do Rio Doce (Mariana e Manhuaçu) e do Rio Mucuri (Poté e Ladainha). Todas as cidades são banhadas por afluentes dos principais rios das respectivas bacias, o que sugere o contato recorrente da população com essas coleções hídricas, seja por lazer, seja por moradia seja por atividade econômica, principalmente nas regiões rurais, uma vez que a parte urbana, em geral, desvia os cursos da água. A prevalência hídrica de uma região é importante ser analisada, haja vista que os sistemas de esgoto, em geral, possuem vínculo com os afluentes próximos, de acordo com o Ministério da Saúde (2006). Logo, por se tratar de uma doença que possui hospedeiro aquático, o qual é infectado pela forma proveniente da eclosão dos ovos - carreados pelas fezes e urinas dos homens-, a ausência de tratamento de esgoto adequado certamente colabora para dispersão do agente nos rios e nas coleções hídricas, dando continuidade ao ciclo.

Outro fator ambiental que influencia as regiões de focos epidemiológicos é o clima, sendo este tropical para todas as cidades. Essa variável é de suma importância para o ciclo de dispersão e a infecção do caramujo Biomphalaria, haja vista que seu nicho ecológico está vinculado às coleções hídricas, as quais sofrem mudanças decorrentes de períodos chuvosos - os quais são marcantes no clima em questão. Esse fator é explicado por MALONE, *et al.* 2001, que em seu estudo sobre a esquistossomose na Etiópia, aponta a prevalência da contaminação em épocas de seca (inverno), quando há redução da mobilidade da água, favorecendo a formação de coleções e, por conseguinte, criadouros para o caramujo, uma vez ele sendo endêmico à região. Já na estação chuvosa, por aumento do fluxo hídrico, ocorre o deslocamento desse hospedeiro para demais regiões, dispersando-os e dificultando a fixação para a procriação. Sendo assim, podemos inferir que o regime de chuvas corrobora para a procriação do caramujo.

Para tanto, este estudo coletou dados a respeito do tratamento de água e de esgoto das regiões rurais, a fim de criar associações pertinentes diante da incidência da helmintose em questão nos municípios. Todos os dados são provenientes do censo IBGE rural - PNSR (Programa Nacional de Saneamento Rural), de 2010.

Essa tabela (**5.4**) mostra a prevalência do uso de fossa rudimentar, com exceção de Mariana (8%), na zona rural dos municípios. Esse tipo de esgoto não oferece tratamento para os efluentes, visto que se trata de um buraco no solo, onde destina-se os dejetos. Uma vez que este sítio não é tratado, há a contaminação do solo e do lençol freático pelas fezes e urinas - que são os meios de propagação da esquistossomose para os hospedeiros invertebrados.

Tabela 5.4 Percentual de cada uma das classificações de esgotamento sanitário definidas pelo IBGE, considerando 100% da população da zona rural

Zona Rural	Rede Geral de Esgoto	Fossa Séptica	Fossa Rudimentar	Vala	Rio ou lago	Outro Escoadouro	Não Tinham
Poté	2%	0%	80%	2%	2%	2%	12%
Ladainha	0%	3%	72%	1%	0%	2%	21%
Manhuaçu	18%	8%	22%	7%	42%	3%	0%
Mariana	41%	6%	8%	3%	40%	1%	1%
Januária	0%	20%	50%	1%	0%	1%	27%

Fonte: IBGE rural - PNSR (Programa Nacional de Saneamento Rural), 2010.

Na **Tabela 5.5** se explicita os tipos de abastecimento de água dos municípios em estudo nas suas respectivas zonas rurais. Percebe-se discrepâncias entre os resultados, haja vista que Poté, Ladainha e Manhuaçu, em sua maioria recorrem ao uso de poços ou nascentes na propriedade; Mariana predominou em Rede Geral e Januária em outros meios de abastecimento. A predominância do uso de poços e nascentes sugere recorrência significativa de contato do homem com as coleções hídricas em geral, visto a acessibilidade para a captação do uso diário. Desse modo, a exposição eventual ao hospedeiro invertebrado se torna mais propícia, haja vista que essa fonte não há garantia de tratamento sanitário.

Além disso, os indicadores de serviços de saúde podem refletir na assistência à saúde, uma vez que são elementos fundamentais para sua avaliação e para a identificação de problemas agudos e crônicos que acometem a população.

Tabela 5.5 Percentual de cada uma das classificações de abastecimento de água definidas pelo IBGE, considerando 100% da população da zona rural

Zona Rural	Rede Geral	Poço ou Nascente na Propriedade	Cisterna	Outro
Poté	18%	60%	1%	21%
Ladainha	17%	57%	0%	26%
Manhuaçu	23%	57%	2%	19%
Mariana	66%	17%	0%	17%
Januária	25%	13%	3%	59%

Fonte: IBGE rural - PNSR (Programa Nacional de Saneamento Rural), 2010.

Vale ressaltar os exames executados entre os anos de 2013 e 2017, os quais totalizaram 555.037 realizados apenas no estado de Minas Gerais. Desse total, os municípios de Mariana, Poté, Januária, Ladainha e Manhuaçu somaram nesse período respectivamente: 12.626; 12.068; 6.937; 7.666 e 11.201 exames executados.

Estes exames laboratoriais objetivam verificar o estado de saúde ou investigar doenças do indivíduo, sendo o exame parasitológico de fezes o ideal para confirmar a esquistossomose (NÚCLEO DE TELESSAÚDE, 2019). Segundo o Ministério da Saúde (2019), o achado de ovos nas fezes permanece sendo o teste padrão ouro para o diagnóstico da esquistossomose.

Ademais, os números de positivados das cidades analisadas foi ínfero de forma notória em relação ao total de examinações: Mariana com 743; Poté com 704; Januária com 673; Ladainha com 648 e Manhuaçu com 636 casos positivos. Vale ressaltar que as cidades descritas são as cinco com maior número de notificações positivas no âmbito estadual, de acordo com o DATASUS/tabnet (2013- 2017).

Diante do exposto, os dados positivados acima são de suma importância para traçar o perfil epidemiológico da doença em questão. Segundo o Portal Educação (2014), as estatísticas locais permitem identificar populações e fatores de risco e combatê-los efetivamente. A partir desses dados, é possível observar que a queda dos números levantados pode ser uma evidência do funcionamento das políticas públicas de combate à esquistossomose. Por outro lado, a ausência desses dados acaba comprometendo o investimento em inúmeras áreas, pois sem essas informações é difícil elaborar uma estratégia de combate e prevenção adequada.

Mediante a análise de contaminados, é importante destacar o número de tratados por ano segundo o município. Em Mariana, no ano de 2013, 389 pacientes foram curados. Em Poté, 334; em Januária 233; em Ladainha 280 e em Manhuaçu 263. No ano de 2014, Mariana tratou 126; Poté 283; Januária 236; Ladainha 200 e Manhuaçu 182. Em 2015, 89 foram tratados em Mariana; 86 em Poté; 89 em Januária; 86 em Ladainha e 191 em Manhuaçu. Em 2016, Mariana tratou 19 e Poté 6, já no restante das cidades, não há registros. Por fim, em 2017, nenhuma cidade aponta pacientes tratados.

Evidencia-se que os números de pacientes tratados têm uma importante relação com os positivados em análise, uma vez que ambos os dados estão numericamente próximos, o que permite inferir a eficácia da demanda de contaminados em relação à oferta de tratamento. Vale ressaltar que, sendo o indivíduo devidamente tratado, ele se torna um potencial meio de conscientização social referente à profilaxia e tratamento da doença.

Nesse sentido, perante os dados acerca dos elementos clínicos observados para o período analisado, infere-se que os números de exames positivados e de pacientes tratados foram diminuindo ao longo dos anos em todas as cidades trabalhadas, apesar de se tratar de uma área endêmica. Tal paradigma pode ser explicado mediante às ações governamentais implementadas em todo o país.

CONCLUSÃO

Por meio das análises realizadas no presente trabalho, pode-se destacar a cidade de Mariana como um município antagônico aos demais quanto aos indicadores socioeconômicos. Isso se deve ao fato de que ela assume a liderança das notificações e possui o melhor PIB e IDHM, o que configura Mariana como um "*outlier*" - um ponto fora do padrão - quanto a prevalência de maior notificação de esquistossomose. Essa cidade dispõe de um IDHM alto e é a de maior incidência da patogenia, o que reforça a negligência da doença em questão. Já as cidades de Januária, Poté e Ladainha possuem seu PIB e IDHM coerentes com suas posições nas notificações.

Diante das considerações a respeito do clima, da hidrografia e da vegetação, atrelados ao nicho ecológico do caramujo *Biomphalaria* e aos dados de saneamento básico dos municípios estudados, pode-se inferir que as regiões possuem aspectos que favorecem o desenvolvimento da doença. Isso porque a carência de saneamento básico dos municípios, tanto de esgoto quanto de água, nas regiões urbanas e rurais, reduz o efeito do tratamento dos efluentes em geral, visto que, em algum ponto do município haverá a contaminação do curso hídrico por urina ou fezes de pessoas contaminadas. Sendo assim, enquanto não houver um equilíbrio de serviços básicos nas duas regiões, será difícil erradicar a doença nos municípios, uma vez que o contato com os rios nessas cidades é inevitável, além da questão da mobilidade entre as regiões urbanas e rurais da população.

Nessa perspectiva, a análise dos dados laboratoriais das cidades trabalhadas no período em questão ajuda a definir como se deu a demanda e a necessidade de intervenção clínica em relação à esquistossomose para rastreamento dos contaminados, a fim de confirmar a hipótese de contaminação da área endêmica e, assim, traçar o perfil epidemiológico desta. Com base nessa análise, é evidente que o número de exames positivados e tratados foram diminuindo ao longo dos anos em todas as cidades expostas. Assim, torna-se plausível entender que as políticas públicas locais relacionadas às atividades de controle e medidas para o enfrentamento da doença funcionaram de forma eficaz, bem como a melhoria do tratamento de água e de esgoto, tanto em regiões das zonas rurais quanto em regiões da zona urbana.

Diante das considerações obtidas por meio da interpretação dos dados apresentados e do fato de que o Brasil é signatário da Resolução WHA65-21 - que propõe a eliminação da transmissão da esquistossomose - da Organização Mundial da Saúde (OMS), é imprescindível que as prefeituras desses municípios apresentem maior comprometimento. Sendo assim, as secretarias de saúde das respectivas cidades devem implementar e seguir a cartilha de Vigilância Da Esquistossomose Mansoni: diretrizes técnicas de diretrizes e de técnicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014), a fim de aprimorar e de ampliar a vigilância da esquistossomose, visando a eliminação da transmissão. Para tanto, devem planejar suas políticas de saúde para a criação de um sistema de vigilância epidemiológica com busca ativa de casos, usando métodos de diagnóstico

coproscópicos, sorológicos e outros disponíveis. Além disso, proporcionarem o tratamento preventivo coletivo e intervenções no meio ambiente para interromper o ciclo de transmissão do agente etiológico e seus respectivos hospedeiros.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

A IMPORTÂNCIA DA EPIDEMIOLOGIA PARA O SUS (SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE). Portal Educação, 2014. Acesso em: 26 nov. 2020.

CARVALHO, O. S. *et al*. Suscetibilidade de Biomphalaria straminea de Piripiri a duas cepas de Schistosoma mansoni Sambon. Rev. Saúde Pública. Piauí. v. 2. n. 14. p. 1-2. 1980.

DATASUS - Informações de Saúde (TABNET). Tecnologia da Informação a Serviço do SUS - Notificação período: 2013-2017. Acesso em: 05 nov. 2020.

FERREIRA, I. L. M. *et al*. Mortalidade por Esquistossomose no Brasil: 1980-2003. Revista de Patologia Tropical, Fortaleza, v. 36, n. 1, p. 67-74, abr. 2007.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Acesso em: 20 nov 2020.

Ministério da Saúde. Vigilância da *Esquistossomose mansoni*: diretrizes técnicas. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 146 p.

Ministério da Saúde. Vigilância e controle de moluscos de importância epidemiológica. 2. ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008. 180 p.

Núcleo de Telessaúde. Qual exame solicitar para confirmar se um paciente está com Schistosoma Mansoni? Bahia 2019. Acesso em: 12 nov. 2020.

OLIVEIRA, F. Esquistossomose, ou barriga d'água, é considerada doença endêmica no país. Viva Bem UOL. 2020. Acesso em: 10 nov. 2020.

ROUQUAYROL, M. Z. *et al.* Epidemiologia e saúde. Rio de Janeiro: Medsi, 2003. p.499-513.

SANTOS, Filipe Nepomuceno Bicalho. Estudo da correlação do PIB e do IDH com o consumo per capita de água nas regiões brasileiras. 2010. 94 f. (Monografia) Escola de Engenharia da UFMG, Belo Horizonte, 2010.

Trata Brasil. Painel Saneamento Brasil. Acesso em: 26 nov. 2020.

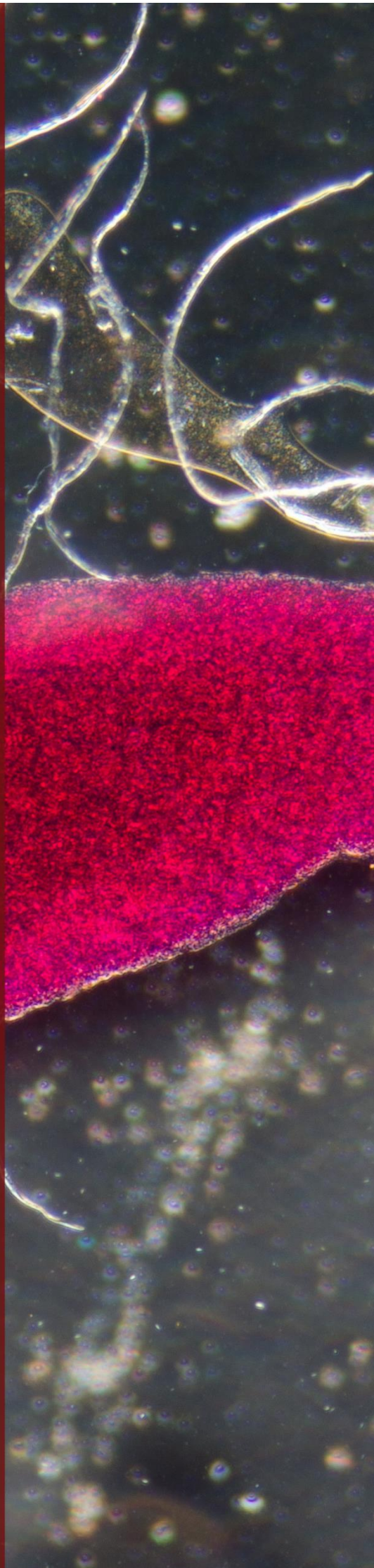
CAPÍTULO 6

A EPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE NO BRASIL NOS ÚLTIMOS 10 ANOS: UMA ANÁLISE PELO DATASUS

Mariana Pereato Fernandes[1]
Fernanda Santiago[2]
Matheus de Souza Moraes[2]
Laís Freire e Silva[3]
Thiago Abreu Saman[3]
Pedro Cesar Souza[4]
Gabriela Cascardo Cernadela Azeredo[5]
Willian Faustino de Conceição[2]
Beatriz Ribas de Oliveira[6]
Bruno Costa Cezario Reis[7]

1Discente – Medicina Faculdade de Medicina de Campos
2Discente – Medicina Universidade de Vassouras.
3Discente– Medicina Veterinária Universidade de Vassouras
4Discente – Enfermagem Universidade Cidade de São Paulo
5Discente – Medicina Centro Universitário Serra dos Órgãos
6Discente – Medicina Faculdade de Medicina de Barbacena
7Docente – Medicina Universidade de Vassouras

Palavras-chave: *Leishmaniose ; Prevenção de Deonças ; Epidemiologia.*



INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma doença tropical negligenciada (DTN) de distribuição global. É considerada um importante problema de saúde pública em diversos países, assim como no Brasil, onde é uma preocupação devido a sua constante prevalência (PIRES, 2019). No mundo, estima-se em torno de 58.000 novos casos de Leishmaniose visceral e 220.000 novos casos de Leishmaniose cutânea todo ano (HAFTOM, 2021).

Existem dois tipos de leishmaniose: a forma tegumentar e a visceral. No Brasil, foram identificadas sete espécies do protozoário *Leishamania sp* causadoras da forma cutânea (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007). A Leishmaniose cutânea é a que apresenta uma maior incidência e é caracterizada por lesões de pele de aspecto típico, que inicialmente são pápulas eritematosas que evoluem para lesões ulceradas, indolores, de bordas elevadas e fundo de aspecto granuloso. A manifestação secundária dessa infecção é denominada leishmaniose mucosa, acometendo as mucosas nasal e bucal (GUERRA, 2015). Esta forma da doença não tende a evoluir com casos graves, no entanto, é importante que o tratamento seja instituído de forma efetiva, visando evitar um curso desfavorável das lesões, que podem adquirir aspectos desfigurantes e incapacitantes, impactando diretamente na qualidade de vida do paciente acometido (BENNIS, 2017).

Em contrapartida, a leishmaniose visceral, pode levar a um quadro clínico mais relevante, com mortalidade de até 95% se não for instituído o tratamento adequado (HAFTOM, 2021). Essa forma é causada pela *Leishmania chagasi* e suas manifestações clínicas variam desde casos assintomáticos até quadros mais preocupantes, que em geral são marcados por anemia, febre irregular e de longa duração, anorexia, adinamia e hepatoesplenomegalia (PIRES, 2019). Com a evolução da doença, pode-se ter também o aparecimento de outros comemorativos, tais como a diarreia, icterícia, vômitos, e até mesmo edema periférico, o que pode acabar postergando o tratamento por ampliar o leque de diagnósticos diferenciais (OLIVEIRA, 2010). Além disso, a concomitância com anemia grave, febre por mais de 60 dias, presença de diarreia e icterícia são fatores que se relacionam com um maior índice de mortalidade (WERNECK, 2003).

A manutenção da alta prevalência da doença é justificada principalmente pelos fatores de risco ambientais, tais como o processo de urbanização, o desmatamento, e até mesmo a migração em massa de indivíduos. Somado a isso, existem também os fatores de risco individuais, como desnutrição, fatores genéticos e a imunossupressão (PIRES, 2019). Como consequência de todo este cenário, há grande impacto socioeconômico, refletindo diretamente na saúde pública dos países acometidos, além dos efeitos psicossociais que afetam os indivíduos (HAFTOM, 2021).

No Brasil, a leishmaniose é uma doença que poderia apresentar uma menor prevalência ou até mesmo erradicação, através de um rígido cumprimento das formas de prevenção, e ainda por meio de ferramentas de controle que impedissem de fato da disseminação da doença em áreas prioritárias (OLIVEIRA, 2021).

Adicionalmente, existe a necessidade de avaliar o curso epidemiológico e seus principais fatores relacionados, visando assim ampliar os conhecimentos sobre o mesmo. Uma análise aprofundada desses parâmetros permitirá a compreensão plena e a formação de um fundamento de evidências necessárias para o combate da doença (HAFTOM, 2021).

O estudo objetiva analisar o panorama epidemiológico nacional de Leishmaniose, ressaltando o perfil dos pacientes acometidos, transmissão, quadro clínico, diagnóstico e medidas de controle e prevenção.

MÉTODO

Realizou-se uma revisão narrativa da literatura com base em 25 artigos que variaram entre 2007 e 2021, no mês de abril e maio de 2021. Os artigos contemplaram os idiomas inglês e português e foram retirados dos bancos de dados Scielo e Pubmed. Os descritores utilizados foram: "*Leishmaniose*", *"História Natural das Doenças"*, *"Prevenção de Doenças"* e *"Epidemiologia"*.

Foi realizada uma coleta observacional, descritiva e transversal dos dados disponíveis no DATASUS, na seção de Sistema de Informação Hospitalar (SIH) e Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do Sistema Único de Saúde (SUS), no mês de abril e maio de 2021. No SIH, a coleta de dados levou em consideração as internações e óbitos, com associações com sexo, faixa-etária e cor/raça, no período entre 2010 e 2020. No SINAN, foram analisados casos confirmados de leishmaniose entre 2010 e 2019, divididos por Leishmaniose Visceral (LV) e Leishmaniose Tegumentar Americana, em variantes de sexo, raça, faixa etária, escolaridade, critério de confirmação e coinfecção com HIV.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Sistema de internações hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Entre o intervalo de 2010 a 2020, os dados epidemiológicos das internações do Sistema de Internações Hospitalares do SUS (SIS/DATASUS) foram analisados quanto aos parâmetros de internações e óbitos, com suas correlações quanto ao "sexo", "faixa-etária", "cor/raça". As informações foram consideradas para a Leishmaniose visceral, cutânea e cutâneo-mucosa.

Internações

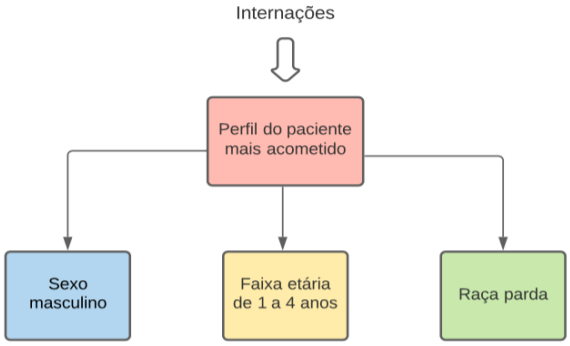
De acordo com os dados analisados, houve total de 32.229 casos de internações pelas 3 formas de Leishmaniose supracitadas. Em sua totalidade, os dados foram mais expressivos na Região Nordeste (50%) chegando a representar metade de todas as internações. Em contra-partida, a Região Sul se destaca no polo oposto, com os menores números de internação (0,75%). A partir disso, as regiões Sudeste, Norte e Centro-Oeste ocupam posições intermediárias, respectivamente.

Quanto ao sexo dos acometidos, evidenciou-se que o sexo masculino corresponde a um número maior de internações, sendo a relação homem-mulher de aproximadamente 1,72:1. Sobre a faixa-etária, houve predomínio das internações no intervalo

de 1 a 4 anos de idade, representando 26,08% do total.

Em sequência, o perfil dos pacientes acometidos, no que diz respeito às internações por cor/raça, a cor parda preenche aproximadamente 51,42% dos casos, contrastando com os indígenas (0,93%), que são os menos afetados pela doença.

Figura 6.1 Perfil epidemiológico dos pacientes internados



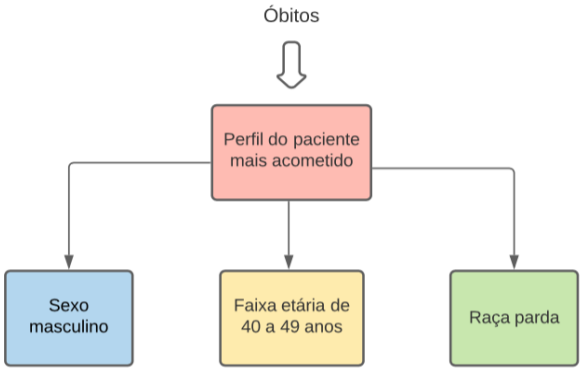
Óbitos

Quando se fala em óbito por leishmaniose, foram notificadas 1.191 fatalidades, representando 3,68% do número de internações. Adicionalmente, ao observar as regiões brasileiras, identifica-se que a região Nordeste abriga 52,3% das fatalidades, ao passo que a região Sul abriga somente 0,59%.

Ao analisar o perfil das vítimas fatais, percebeu-se que o sexo masculino foi o mais acometido, com proporção de 1,81:1 em relação ao sexo feminino. Com isso, os homens representam 63,3% das internações e 64,4% dos óbitos. Além disso, o maior número de óbitos por faixa etária ocorreu no intervalo de 40 a 49 anos (14,2%), seguido do intervalo de 1 a 4 anos (13,2%). Em contrapartida, pacientes de 10 a 14 anos representaram o menor número de óbitos (0,8%).

Ao avaliar a cor dos pacientes que vieram à óbito, evidenciou-se elevado número em pessoas pardas (52,9%). Paralelo a isso, os indígenas representam a menor parcela acometida por morte (0,67%). Vale ressaltar ainda que, 33% dos óbitos foram classificados na categoria “sem informação”.

Figura 6.2 Perfil epidemiológico dos pacientes que foram a óbito



Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)

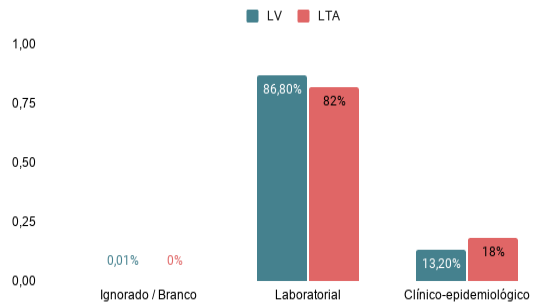
Os dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) foram analisados observando o número de casos confirmados entre 2010-2019 nas variantes “sexo”, “raça”, “faixa etária”, “escolaridade”, “critério de confirmação” e “coinfecção com HIV”. Os dados foram divididos na análise de dois pontos de notificação: Leishmaniose Visceral (LV) e Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA).

Critério de confirmação

Segundo a investigação epidemiológica realizada, o Brasil notificou 202.652 casos de LTA neste intervalo de tempo. Desses casos, 43,2% ocorreram somente na Região Norte e foram, em sua maioria, diagnosticados por via clínico-laboratorial (90,6%). A Região Sul, por outro lado, foi responsável por apenas 1,7% dos casos, também sendo identificados por meio clínico-laboratorial. De modo geral, aproximadamente 82% dos acometidos pela LTA receberam suas confirmações por esse meio no país. Em nenhuma região o diagnóstico clínico-epidemiológico foi superior.

Ademais, o Brasil apresentou 36.432 casos confirmados de LV. A Região Nordeste possui o maior número de diagnósticos de LV do país, totalizando 19.913 (54,7%) casos. Em oposição, a Região Sul é a menos acometida, somando 99 (0,27%) casos. Em todas as regiões do Brasil, o diagnóstico definitivo foi dado maioritariamente por exames laboratoriais (86,80%), sendo apenas 13,20% de confirmações por via clínico-epidemiológica.

Gráfico 6.1 Leishmaniose Tegumentar Americana x Leishmaniose Visceral por critério de confirmação



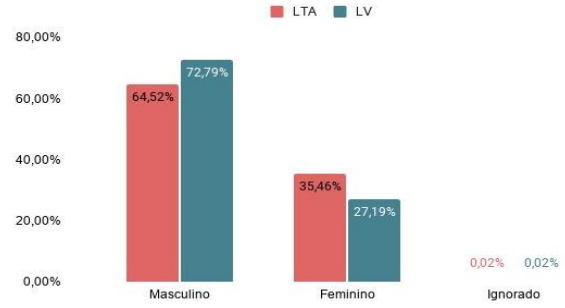
Legenda: LV: leishmaniose visceral; LTA: leishmaniose tegmetar americana.

Sexo

Sobre os casos confirmados de LTA, no que diz respeito ao sexo, os dados expuseram que o sexo masculino corresponde a 147.512 (72,79%) casos da totalidade no país, enquanto o sexo feminino representa 51.121 (27,19%) casos. Posto isso, os homens equivalem a maior parcela acometida. Vale ressaltar que, ao analisar a porcentagem dos casos confirmados por local de residência, nota-se que há um predomínio na região Norte, que manifesta 43,24% do total, seguido do Nordeste com 29,88%. Ao contrário disso, a região Sul concentra apenas 1,9% dos casos, sendo assim, o local menos afetado pela doença.

O sexo masculino também configura o maior número de casos de LV confirmados, respondendo a 64,52%, enquanto o sexo feminino representa 35,46%. Na análise regional, diferentemente da LTA, a região mais acometida é o Nordeste (54,65%), seguida da região Sudeste (19,01%). O Sul continua sendo a região menos acometida, com apenas 0,27% da totalidade.

Gráfico 6.2 Leishmaniose Tegumentar Americana x Leishmaniose Visceral por sexo



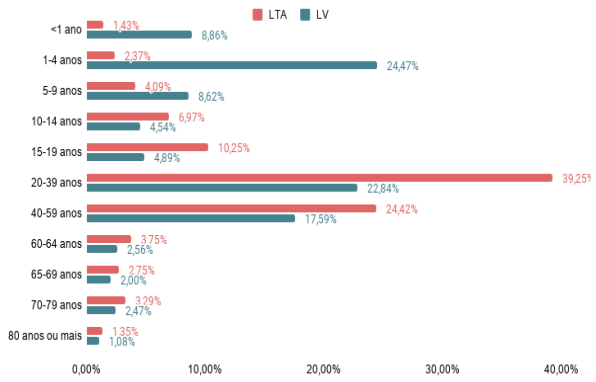
Legenda: LV: leishmaniose visceral; LTA: leishmaniose tegmetar americana.

Faixa etária

A maioria dos casos confirmados para LTA estão compreendidos entre as idades 20 a 39 anos, compreendendo 39,25% dos valores totais notificados nos anos estudados. Seguidamente, outra faixa etária que chama atenção é a de 40-59 anos, compreendendo 24,42% das notificações totais. As faixas etárias que apresentaram os menores índices brasileiros para a doença foram as crianças menores de 1 ano e os idosos acima de 80 anos, compreendendo 1,43% e 1,35% respectivamente.

Na LV, as idades que compreendem os maiores números de notificações estão entre 1 a 4 anos, totalizando 24,47% de todos os casos notificados no período. Os casos entre 20 a 39 anos também foram significativos, compreendendo 22,84% da totalidade. A faixa etária que apresentou os menores índices de casos para LV foram dos idosos com 80 anos ou mais, expondo apenas 1,08% do total de casos.

Gráfico 6.3 Leishmaniose Tegumentar Americana x Leishmaniose Visceral por faixa etária



Legenda: LV: leishmaniose visceral; LTA: leishmaniose tegumetar americana.

Raça

Relacionando LTA e raça, a maior prevalência é vista na população parda (63,52%). A raça branca ocupa o segundo lugar, com 19,29%. Todavia, a raça amarela expõe o menor índice de LTA (0,95%).

Por sua vez, a análise de LV por raça mostrou que o maior número de casos confirmados também foi nos pardos, (69,92%), seguido dos brancos (13,06%). Outrossim, o menor índice foi verificado na raça amarela com apenas 0,73%. Afirma-se ainda que 6,87% do total foi enquadrado na categoria "ignorado ou branco".

Escolaridade

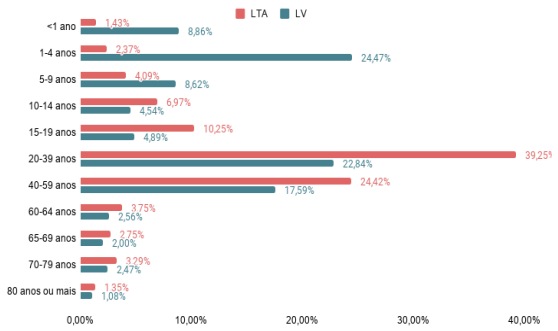
A análise da escolaridade dos indivíduos acometidos por LTA demonstra que os maiores índices estão relacionados à baixa escolaridade. Os pacientes com escolaridade de 1ª a 4ª série, e 5ª a 8ª série do Ensino Fundamental representavam 19,67% e 17,34% respectivamente. Os menores índices de casos confirmados estão compreendidos na educação superior. É importante relatar o número elevado de notificações em que a escolaridade não foi informada, envolvendo 22,21% das notificações totais.

Em outra perspectiva, a escolaridade dos acometidos por LV revelou maior prevalência naqueles que tinham escolaridade entre a 5ª a 8ª série, representando 10,05%. Ao contrário dos dados anteriores, a LV aparece com menor frequência na população com o ensino superior incompleto, sendo representado por 0,38% do total.

Coinfecção com HIV

Vale destacar que entre 2010 a 2019, 36.432 pessoas tiveram LV (infectadas pelo *Leishmania chagasi*) e 3.240 desse total também estavam coinfectadas pelo HIV. Ainda que 8,9% dos pacientes apresentem essa coinfecção, em 23,5% das notificações de LV não foi pesquisada a presença do HIV. Além disso, assim como possui o maior número de casos confirmados, a Região Nordeste também notificou o maior número de coinfectados. A Região Sul, por sua vez, foi responsável por 0,31% dos casos de coinfecção, o menor do país. Os dados sobre paciente com LTA coinfectados pelo HIV não foram encontrados na base de dados utilizada.

Gráfico 6.4 Leishmaniose Tegumentar Americana x Leishmaniose Visceral por escolaridade



Legenda: LV: leishmaniose visceral; LTA: leishmaniose tegmetar americana.

Evolução

Os dados obtidos acerca da evolução na LTA expuseram que 70,62% evoluíram para a cura e uma minoria (0,08%) evoluiu para o óbito pela doença. Vale ressaltar ainda, que, um número considerável de pacientes (24,10%) foi classificado como "ignorado/branco" e 2,39% foi classificado em "abandono". Adicionalmente, na LV, a maior parte dos pacientes evoluiu para a cura (70,42%), enquanto 7,10% foi a óbito. Paralelo a isso, 13,27% da totalidade dos casos compreenderam a categoria "ignorado/branco" e 0,74% foram incluídos em "abandono".

DISCUSSÃO

Leishmaniose é uma doença parasitária negligenciada com extensa distribuição nas Américas, com destaque para o Brasil (OLIVEIRA, 2021). No âmbito global, a Leishmaniose é considerada endêmica em 98 países, estando principalmente relacionadas a regiões de baixas e médias rendas, tais como sul da Ásia, África Ocidental, América Latina e Oriente Médio. Estima-se que haja cerca de 27.800 novos casos da doença a cada ano (HAFTOM, 2021), sendo o Brasil um importante colaborador para esses números, tendo em vista que em 2020 foram registradas 2.609 internações no país segundo o banco de dados DATASUS.

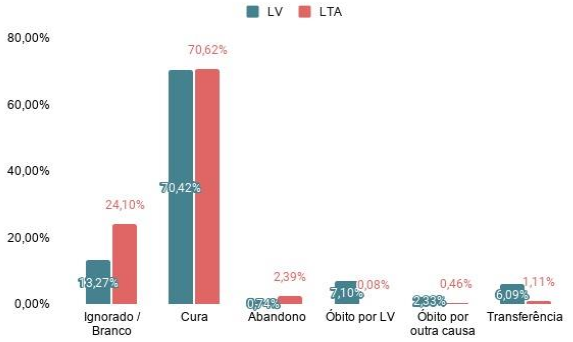
Não obstante, em um período de 10 anos, o Brasil registrou um total de 32.229 internações para as três formas da leishmaniose (visceral, cutânea e mucocutânea), sendo a Região Nordeste a mais representativa, abrigando 50% dos casos.

As internações brasileiras são influenciadas pelas variáveis de sexo, faixa-etária, cor/raça. Este estudo verificou maior acometimento do sexo masculino (72,79%). Esse resultado está de acordo com dados relatados por estudos

anteriores de vários municípios do Brasil, como Buriticupu no estado do Maranhão (85,7%) e Jussara no estado do Paraná (82,5%) (OLIVEIRA, 2021). Além disso, alguns estudos sugerem que o envolvimento masculino em atividades relacionadas a agricultura aumenta o risco do acometimento do gênero pela doença devido a uma maior exposição ao risco de infecção no habitat natural do vetor (OLIVEIRA, 2021). Em São Paulo foram analisados 2324 casos entre os anos de 1999 e 2013 e, dentre os casos analisados, os homens também apresentaram maior incidência do que as mulheres, com valores de 3,5 e 2,2 casos por 100 mil habitantes-ano, respectivamente (CARDIM, 2016).

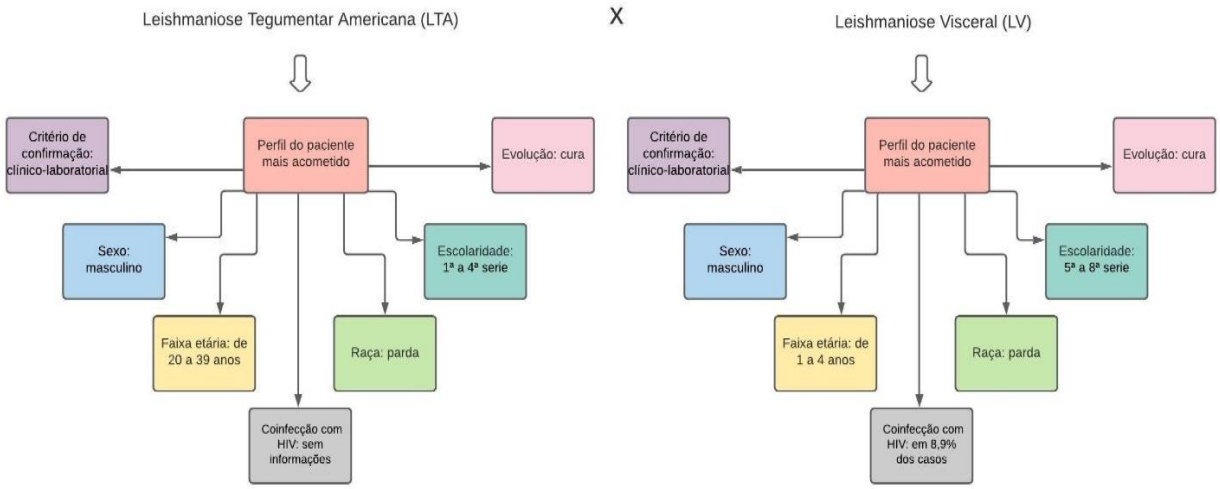
A diferença no risco de LTA entre homens e mulheres está relacionada nos papéis de gênero e nada a ver com as características biológicas relacionadas ao gênero. Na verdade, na natureza, a leishmaniose pode ser considerada um marcador físico do estilo de vida dso homens, pois estão mais expostos a vetores que espalham a doença.

Gráfico 6.5 Leishmaniose Tegumentar Americana x Leishmaniose Visceral por evolução



Legenda: LV: leishmaniose visceral; LTA: leishmaniose tegmetar americana.

Figura 6.3 Fluxograma demonstrando o perfil do paciente mais acometido na LTA e LV



Não obstante, em tais locais, a imagem masculina “ideal” é caracterizada por ser forte, aventureira e capaz de suportar grandes esforços físicos, além de enfrentar o perigo.

Assim, desde cedo, homens participam de atividades recreativas na floresta, como a caça e a pesca (EID, 2018).

O resultado encontrado neste estudo sobre a maior prevalência da doença no sexo masculino é consistente com relatórios de pesquisas anteriores realizadas em várias cidades do Brasil, como Teodoro Sampaio no Estado de São Paulo (75,6%) (OLIVEIRA, 2016) e Vicência, no Estado de Pernambuco (59,4%) (VASCONCELOS, 2017).

Um estudo realizado no município de Caxias, estado do Maranhão, a faixa etária entre 31 e 60 anos foi a mais acometida, com 96 casos (47,9%). Do total de casos registrados, 38,8% dos afetados exerciam atividades relacionadas à agricultura (OLIVEIRA, 2021). Estudos têm demonstrado que, devido à maior probabilidade de exposição a riscos de infecção no habitat natural do vetor, no ambiente selvagem e/ou doméstico, a participação em atividades relacionadas à agricultura pode aumentar o risco dos homens em certas populações (KAYE, 2011).

Com a identificação da faixa-etária de 1-4 anos como sendo a mais acometida naqueles com LV, foi possível encontrar resultado similar na literatura, que demonstrou predomínio das internações nessa mesma idade de pacientes (12,5 casos por 100 mil habitantes-ano) em São Paulo (CARDIM, 2016). Nesse mesmo estudo de Cardin e colaboradores (2016), foi dado continuidade com a seguinte ordem de acometimento: 60 anos ou mais > 40 a 59 anos > 5 a 19 anos > 20 a 29 anos. Por outro lado, esta pesquisa demonstrou a continuidade de notificações com 20 a 39 anos > 40 a 59 anos > abaixo de 1 ano de idade e outras faixas etárias. Os resultados ainda evidenciam um predomínio da infecção entre pardos, um exemplo é a cidade Vicência em Pernambuco onde 83,1% dos acometidos são pardos (OLIVEIRA, 2021).

Como evidenciado pelo levantamento de dados no Brasil, observa-se maior taxa de internações e óbitos das três formas da leishmaniose na região Nordeste do país. O controle da leishmaniose no Nordeste é uma questão que precisa ser discutida, já que até 1990 a Região era responsável por cerca de 90% de todos os casos notificados no país (ALMEIDA, 2020). Além disso, nessa mesma região, em 2017, somente o estado da Paraíba apresentou uma incidência de casos menor do que 1 caso para cada 100.000 habitantes, enquanto outras regiões do país apresentaram essa mesma proporção em ao menos três estados (AZEVEDO, 2019).

Os resultados visualizados pelo SINAN demonstram uma relação inversa entre a escolaridade e a prevalência de infecção nas regiões. Para tanto, demonstrou-se que a maior parte dos acometidos pela doença não possui o ensino fundamental completo. Ao mesmo tempo, a maior parte dos acometidos encontra-se no Nordeste. Uma pessoa que nunca frequentou a escola é classificada como analfabeto e, por isso, tem 8 vezes mais chance de ser acometida por leishmaniose visceral do que um indivíduo alfabetizado. Essa associação pode ser explicada pela maioria dos analfabetos estarem entre a população de baixo poder aquisitivo, que também é a que mais sofre com a doença, segundo Borges e colaboradores (2008). A educação em saúde é determinante no controle epidemiológico, com isto, a limitação gerada pela ausência ou baixa escolaridade

parece se refletir na também ausente ou minimizada prática preventiva (BORGES, 2008).

No período de 2010 a 2020 foram notificados 1.191 óbitos, o que representa aproximadamente 3,68% das internações e evidencia que o número de pessoas internadas (32.229) é maior do que o número de óbitos pela doença no Brasil. Em Campo Grande, capital do estado do Mato Grosso do Sul, foram relatados 69 óbitos dentre 984 casos autóctones de leishmaniose visceral, com mortalidade de 9,1 por 100 mil habitantes, demonstrando a gravidade e a endemicidade da doença na cidade (OLIVEIRA, 2010).

Em São Paulo, entre 1999 e 2013, foi relatado 200 óbitos dentre 2324 casos notificados (CARDIM 2016). Em um contexto geral, ao observar as regiões brasileiras, identifica-se que a Região do Nordeste abriga 52,3% das mortes por leishmaniose, ao passo que a Região Sul abriga somente 0,59%. De acordo com a literatura, a identificação precoce das características clínicas e laboratoriais da leishmaniose é de fundamental importância para se reduzir a mortalidade por meio da instituição de medidas terapêuticas e profiláticas eficazes. Segundo Oliveira (2010), a capacitação de profissionais para o reconhecimento precoce da doença, bem como o monitoramento clínico e laboratorial dos pacientes, contribui de forma efetiva para a diminuição da mortalidade por este agravo (OLIVEIRA, 2010).

Um estudo realizado na África constrói uma discussão sobre internações que tiveram óbitos como desfecho. Nesses casos, situações secundárias estavam envolvidas na evolução dos pacientes, principalmente infecções bacterianas e comorbidades. Outras situações secundárias também são descritas, colocando baixa contagem de plaquetas e leucócitos e alta contagem de enzimas hepáticas como fatores que influenciaram para desfechos desfavoráveis. O mesmo estudo ainda revela que mesmo a associação de HIV/LV E TB/LV não aumentou o risco de mortalidade dos pacientes (SALIH, 2020).

Ao longo do tempo, tem sido observada uma mudança na quantidade de infectados por leishmaniose no Brasil. Antes, essa patologia era entendida como uma doença de perfil estritamente rural, mas atualmente os números apresentam crescimento nos grandes centros (CONTI, 2016). Apesar de ser uma doença um tanto quanto negligenciada com falta de políticas públicas para seu controle e com esse aumento em grandes centros, os resultados mostram que houve somente 0,08% de óbitos dentre todos os casos de LTA. Estudos na Etiópia, um país subdesenvolvido, também mostra índices parecidos com mortalidade baixa, inclusive mantendo essa baixa mortalidade para casos de coinfecção por HIV (GEBREYOHANNES, 2018).

Um ponto de atenção das infecções por leishmaniose é com pacientes que possuem a coinfecção por HIV. É sabido que pacientes soropositivos encontram-se em imunos-supressão e um paciente que possui essas duas doenças pode apresentar algumas pecu-liaridades: a infecção por leishmaniose causa uma superexpressão de CCR5, um receptor de linfócitos CD4+ e CD8+, fazendo com que haja a possibilidade de aumento da carga viral do HIV cresça, fazendo com que o HIV tenha uma progressão rápida (GIL, 2010).

Apesar da literatura apontar para uma dificuldade diagnóstica quando leishmaniose e HIV estão associados, visto que é possível que a associação das doenças seja capaz de mudar a frequência dos sintomas de cada uma (LINDOSO, 2018), os resultados mostram que em cerca de 23,5% dos casos notificados de LV no Brasil não houve testagem para HIV. Além dessa dificuldade diagnóstica, países em desenvolvimento, como o Marrocos e Etiópia, registram um aumento da sobreposição das duas doenças, principalmente em populações de risco como refugiados, profissionais do sexo, caminhoneiros, dentre outros. A situação da associação das duas doenças é tão preocupante que inclusive já foi motivo de ações da Organização Mundial de Saúde em 1998 (COUTINHO, 2017; DAOUDI, 2019).

Os resultados encontrados neste estudo apontam para maior número de casos de associação entre leishmaniose e HIV no Nordeste do Brasil. Tais informações estão em consonância com a literatura, que aponta que casos de coinfecção por HIV são predominantes nas regiões Norte e Nordeste, sendo as duas regiões com menos acesso a recursos financeiros do país (DAOUDI, 2019). Uma situação parecida ocorre na Índia: a qualidade de vida dos pacientes com leishmaniose e coinfecção por HIV está bastante ligada a disponibilidade de recursos financeiros, onde boa parte dos pacientes com esse perfil dependiam de algum tipo de auxílio financeiro (GUEDES, 2018).

CONCLUSÃO

O estudo do cenário epidemiológico da leishmaniose é essencial na compreensão da História Natural da Doença no Brasil. Embora endêmicas, as formas de acometimento de leishmaniose têm incidências relevantes no país devido ao seu clima predominantemente tropical. Dessa forma, é um problema de saúde pública que, assim como outras enfermidades transmitidas por artrópodes, merece atenção.

Em âmbito nacional, homens pardos com ensino fundamental incompleto são os mais acometidos; crianças entre 1 e 4 anos representam a maior parcela dos internados; e homens de 40 a 49 anos evoluem para óbito com maior frequência, fatos os quais evidenciam o envolvimento social da doença, podendo perpetuar sua cadeia de transmissão. Ainda que a evolução científica permita, hoje, o diagnóstico clínico laboratorial, não há vacinas contra as formas humanas de acometimento.

Portanto, é imprescindível que políticas públicas sejam direcionadas a esta doença. O controle do vetor e a imunização de animais hospedeiros, são fundamentais para o controle urbano da doença, cabendo à população medidas locais de contingen-ciamento além de conscientização coletiva. Por fim, a correta notificação, somada a contínuos estudos epidemiológicos, são necessários para o acompanhamento da situação em saúde no que diz respeito à leishmaniose no Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, C.P *et al.* Leishmaniose visceral: distribuição temporal e espacial em Fortaleza, Ceará, 2007-2017. Brasilia: Epidemiol. Serv. Saúde, v.29, e2019422, 2020.

AZEVEDO T.S.; LORENZ C.; CHIARAVALLOTI-NETO F. Mapeamento de risco de leishmaniose visceral no Brasil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, vol. 52, 2019.

BATES, P.A. Transmission of Leishmania metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies. International journal for parasitology, v. 37, p. 1097-106, 2007.

BENNIS, I. *et al.* "The mosquitoes that destroy your face". Social impact of Cutaneous Leishmaniasis in South-eastern Morocco, A qualitative study. Plos One, v.12, 2017.

BORGES, B.K.A. *et al.* Avaliação do nível de conhecimento e de atitudes preventivas da população sobre a leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Cad. Saúde Pública, v. 24, p. 777-784, 2008.

CAMPRIGHER, V.M. *et al*. Ocorrência de anticorpos anti-*Leishmania* spp. em felinos em área endêmica do estado de São Paulo. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v. 71, n. 2, p. 439-446, 2019.

CARDIM, M.F.M. *et al.* Leishmaniose visceral no estado de São Paulo, Brasil: análise espacial e espaço-temporal. Rev. Saúde Pública, 2016.

CONTI, R.V. *et al*. Visceral leishmaniasis epidemiologic evolution in timeframes, based on demographic changes and scientific achievements in Brazil. Journal of Vector Borne Diseases, v. 53, p. 99-104, 2016.

COUTINHO, J.V.S.C. *et al.* Visceral leishmaniasis and leishmaniasis-HIV coinfection: comparative study. Rev Soc Bras Med Trop, v. 50, p. 670-674, 2017.

DAOUDI, M. *et al*. Mapeamento de risco da coinfecção HIV-leishmaniose humana em Marrocos. Heliyon, v. 5, 2019.

EID, D. Risk factors for cutaneous leishmaniasis in the rainforest of Bolivia: a cross-sectional study. Tropical Medicine and Health, v. 46, 2018.

GEBREYOHANNES, E.A. *et al.* Treatment outcomes of visceral leishmaniasis in Ethiopia from 2001 to 2017: a systematic review and meta-analysis: Eyob Alemayehu Gebreyohannes. Infectious Diseases of Poverty, v. 108, 2018.

GIL, J.F. *et al.* Transmissão Urbana da Leishmaniose Tegumentar Americana na Argentina: Estudo de Análise Espacial. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 82, p. 433-440, 2010.

GUEDES, D.L. *et al*. Visceral Leishmaniasis in Hospitalized HIV-Infected Patients in Pernambuco, Brazil. Am. J. Trop. Med. Hyg, v. 99, p. 1541–1546, 2018.

GUERRA, J.A.O. *et al.* Leishmaniose tegumentar no Estado do Amazonas: o que aprendemos e do que precisamos?. Rev Soc Bras Med Trop, v. 48, p. 12-19, 2015.

HAFTOM, M. *et al.* Prevalence and Risk Factors of Human Leishmaniasis in Ethiopia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Infectious diseases and therapy, v. 10, p. 47-60, 2021.

KAYE, P.; SCOTT, P. Leishmaniasis: complexity at the host-pathogen interface. Nat Rev Microbiol, v. 9, p. 604–615, 2011.

LINDOSO, J.A.L. *et al*. Leishmaniose visceral e coinfecção por HIV: perspectivas atuais. HIV / AIDS (Auckland, NZ), v. 10. 2018.

OLIVEIRA, J.M. *et al*. Mortalidade por leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratorial. Rev. Soc. Bras. Med. Trop, v. 43, p.188-193, 2010.

OLIVEIRA, R. S. *et al.* Clinical, epidemiological and climatic factors related to the occurrence of cutaneous leishmaniasis in an endemic area in northeastern Brazil. Brazilian Journal of Biology, v. 81, p. 557-565, 2021.

OLIVEIRA, R.Z. *et al*. Leishmaniose tegumentar americana no município de Jussara, estado do Paraná, Brasil: série histórica de 21 anos. revista de saúde pública do Paraná, v. 17, p. 59-65, 2016.

PIRES, M.; WRIGHT B.; KAYE P.M.; CONCEIÇÃO V. & CHURCHILL R.C. The impact of leishmaniasis on mental health and psychosocial well-being: A systematic review. Plos one, v. 14, p. 1-21, 2019.

SALIH, O.A.M.M. *et al*. Risk Factors of Inpatients Mortality of Visceral Leishmaniasis, Khartoum State, Sudan. J Glob Infect Dis., v. 12, p. 135-140, 2020.

VASCONCELOS, P.P.; ARAÚJO, N.J.; ROCHA, F.J.S. Ocorrência e comportamento sociodemográfico de pacientes com leishmaniose tegumentar americana em Vicência, Pernambuco, no período de 2007 a 2014. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, v. 38, p. 105-114, 2017.

WERNECK, G.L. *et al*. Prognostic factors for death from visceral leishmaniasis in Teresina, Brazil. Infection, v. 31, p. 174–177, 2003.

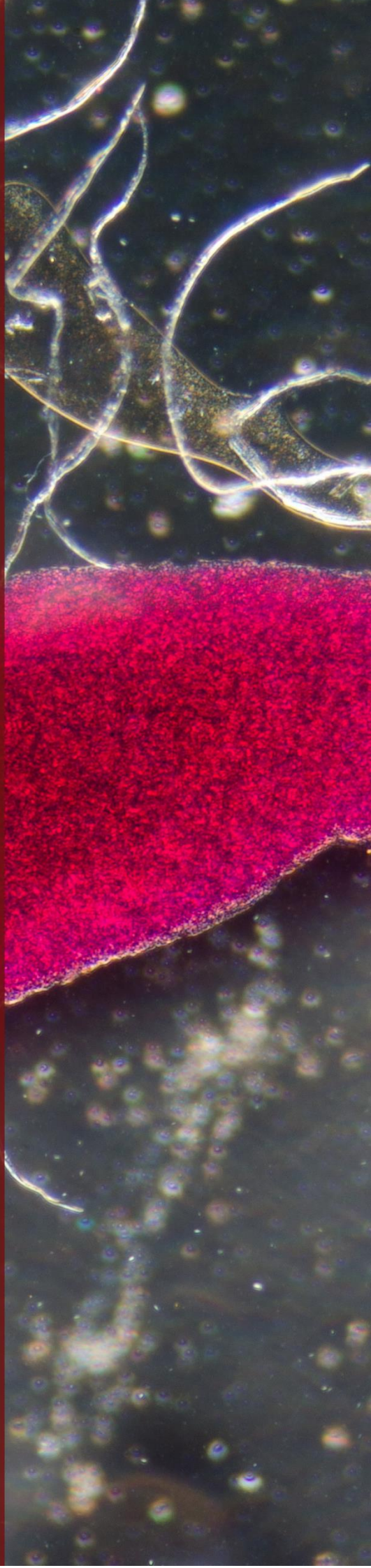
CAPÍTULO 7

LEISHMANIOSE VISCERAL: UMA ABORDAGEM DOS PRINCIPAIS ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS

Iago Araújo Ferrer[1]
Denis Pontes Marinho[1]
Marcos Roberto de Oliveira Lima Filho[1]
Alex Andrade Maciel[1]
Antonio Alberto Bastos Mota Filho[1]
Brayon Freire Blanquett Vidal[1]
Emmanoel Martins Figueiredo[1]
Gabriel Oliveira Cavalcante[1]
Gabryel Castro Maia[1]
Antônio Mauro Barros Almeida Júnior[2]

1Discente - Medicina do Centro Universitário Unichristus.
2Docente – Medicina do Centro Universitário Unichristus.

Palavras-chave: *Leishmaniose Visceral; Epidemiologia; Revisão.*



INTRODUÇÃO

As leishmanioses são doenças causadas por protozoários do gênero *Leishmania* e transmitidas pela picada de insetos flebotomíneos (LISBOA, 2016). Dentre os vários tipos de leishmanioses, a leishmaniose visceral (LV) é uma doença sistêmica, capaz de acometer tanto homens como animais, sendo bastante prevalente em países em desen-volvimento e em regiões mais pobres do globo. Consiste em uma parasitose transmitida pela picada de insetos do gênero *Lutzomyia longipalpis*, na qual há a inoculação das formas promastigotas para os hospedeiros susceptíveis (BRANDÃO, 2019). Como é uma doença que afeta tanto homens como animais, a identificação precoce do enfermo, o tratamento adequado, bem como o controle dos vetores, é fundamental para a redução da transmissão desta parasitose, diminuindo, assim, sua morbi-mortalidade (BURZA *et al.* 2018).

O objetivo do estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre os principais aspectos da leishmaniose visceral: epidemiologia, agente etiológico, fisiopatologia, quadro clínico, diagnóstico e tratamento.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de março até abril de 2021 por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, Scielo, Medline, livros-textos e alguns protocolos disponibilizados pelo Ministério da Saúde. Para a seleção dos trabalhos nas plataformas de dados, foram utilizados descritores com base no tópico a ser estudado, por exemplo: *Visceral leishmaniasis and epidemiology; Visceral leishmaniasis and etiological agent; Visceral leishmaniasis and fisiopatology; Visceral leishmaniasis and clinical manifestations; Visceral leishmaniasis and diagnosis; Visceral leishmaniasis and treatment.*

Os critérios de inclusão foram artigos que abordavam a leishmaniose visceral como tópico principal, independentes do idioma e da data de publicação. Porém, vale ressaltar que os tópicos relacionados com o diagnóstico e tratamento foram elaborados utilizando os materiais mais recentes. Os critérios de exclusão foram artigos que apenas citavam a leishmaniose visceral de forma superficial, artigos que não estavam disponíveis na íntegra ou que não abordavam a proposta do estudo com detalhes.

Após os critérios de seleção, restaram 30 materiais que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva e divididos em: epidemiologia, agente etiológico, fisiopatologia, quadro clínico, diagnóstico e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

A literatura sobre LV traz uma grande variação em relação a sua prevalência em diversos países. Isso pode ser explicado pelo fato da LV ser uma doença de notificação compulsória em alguns países, como o Brasil, enquanto que em outros não há essa real necessidade. Isso faz com que a sua prevalência seja subestimada em algumas regiões do mundo.

Com base na revisão de trabalhos, em 2017 a incidência mundial de LV foi de 50.000 a

90.000 casos. Além disso, vale ressaltar que no ano de 2015, mais de 90% de todos os casos de LV vieram de apenas 7 países: Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão do Sul e Sudão (WILHELM, 2019). Outro fato bastante importante é que, essa doença continua endêmica em aproximadamente, 60 países, cabendo destacar o Brasil e alguns países do continente Africano e Asiático. Além disso, o Brasil se destaca, ainda, por ser responsável por cerca de 99% dos casos estimados na América Latina (BURZA *et al*. 2018).

Fazendo uma comparação temporária, pode-se dizer que houve uma redução da incidência de LV no mundo, dois países tiveram uma grande participação nessa redução: Índia e Bangladesh. Essa afirmação é válida pelo fato de ambos os países realizarem medidas de controle da doença, como controle do vetor e dos reservatórios, repercutindo positivamente nos casos. Por exemplo, entre os anos de 2006 e 2016, o número de casos de LV reduziu de quase 39.000 para aproximadamente 6.000 casos na índia, enquanto que em Bangladesh, a redução foi de aproximadamente 9.000 para quase 250 casos. (KAIMING BI *et al*. 2018).

Como citado anteriormente, o Brasil encontra-se entre os 60 países com endemicidade para LV. E, no Brasil, merecem destaque os estados da região Nordeste, como Maranhão, Piauí e Ceará. (AZEVEDO *et al.* 2019). Com base nos dados da plataforma DataSus, no ano de 2019 foram notificados 2827 casos no Brasil. Dentre esses, a região que mais notificou foi a região Nordeste (1603 casos), seguida da região Norte (514), Sudeste (456), Centro-Oeste (211) e Sul (16). De acordo com a faixa etária, a mais acometida estava entre 20-39 anos (681 casos), enquanto que a menos acometida foi a de pacientes com 80 anos ou mais. Levando em consideração o sexo, houve predominância do sexo masculino (65,7%). Avaliando a raça, houve um domínio dos casos por parte da raça parda (74,4%), seguida da branca (11,1%), preta (8%), indígena (0,8%) e amarela (0,7%). Vale ressaltar que, analisando os dados notificados na plataforma DataSus no mesmo período, o diagnóstico clínico-laboratorial prevaleceu em relação ao clínico-epidemiológico, visto que 85,3% dos casos foram confirmados laboratorialmente.

Diante disto, pode-se confirmar que a LV apresenta uma distribuição distinta no mundo, ocorrendo principalmente em países em que a temperatura mais elevada é predominante. Levando esse fato em consideração, associa-se a temperatura mais elevada com a maior atividade do agente etiológico. Por fim, vale ressaltar que o número de casos da leishmaniose é subestimado, justamente pelo fato de haver discordâncias e falhas diagnósticas no momento da notificação.

Agente etiológico

As leishmanioses são causadas por protozoários digenéticos da ordem *Kinetoplastida*, família *Trypanosomatidae*, gênero *Leishmania*. A infecção visceral pode ser causada por 3 tipos de espécie: *Leishmania chagasi*, *Leishmania donovani* e *Leishmania infantum*. A *L. chagasi* é o agente etiológico predominante do calazar brasileiro, além de acometer os outros países da América Latina. A *L. donovani* é responsável pelo calazar na Índia, China e África (Sudão, Quênia e Etiópia). A *L. infantum* é responsável pelo calazar no norte da África e na região do Mediterraneo (DE SOUSA SILVA, 2018).

As espécies do gênero *Leishmania* são parasitas intracelulares obrigatórios que se

reproduzem dentro do sistema fagocítico mononuclear dos mamíferos suscetíveis e apresentam o dimorfismo (duas formas evolutivas) como característica principal. As formas podem ser amastigota (forma aflagelada, arredondada, parasito intracelular obrigatório) e promastigota (forma flagelada, alongada e móvel) (AGUIAR, 2017).

A doença é transmitida pela picada de um mosquito flebotomíneo, sendo a principal espécie transmissora no Brasil é o *Lutzomyia longipalpis*, conhecido como mosquito-palha, birigui e tatuquira. As fêmeas são responsáveis pela transmissão, pelo fato do aparelho bucal estar adaptado para picar a pele de vertebrados e sugar o sangue. Há outra espécie de mosquito transmissor, que é encontrado no Mato Grosso do Sul, é o *Lutzomyia cruzi* (DE SOUSA SILVA, 2018).

Os reservatórios naturais são necessários à manutenção da LV nos ambientes rural e urbano. O cão (*Canis familiaris*) é o principal reservatório do parasita no ambiente doméstico, no entanto, as raposas (*Dusicyon vetulus* e *Cerdocyon Thous*) e os marsupiais (*Didelphis albiventris*), contribuem para a permanência da LV no meio silvestre (MARCONDES, 2013).

O flebotomíneo possui as formas promastigotas infectantes, durante o repasto sanguíneo ocorre a injeção dos parasitas no hospedeiro. As formas promastigotas são internalizadas pelos macrófagos locais e no interior do vacúolo fagocíticos acontece a perda do flagelo, transformando-se na forma amastigota. Esta forma continua se multiplicando por divisão binária dentro do macrófago até que ocorra a ruptura da célula. Quando as formas amastigotas saem para o meio extracelular, ocorre a infecção de novos macrófagos ou monócitos. Os protozoários são transportados por via hematogênica dentro dos macrófagos até órgãos do sistema reticuloendotelial (fígado, baço, medula óssea e mais raramente linfonodos), locais onde mais macrófagos são infectados, tornando-se um ciclo contínuo. No momento em que o homem ou animal infectado é picado, os flebotomíneos ingerem os monócitos infectados pelas formas amastigotas ativas. Essas formas serão liberadas no intestino do mosquito e evoluirão para a forma promastigota (AGUIAR, 2017).

Fisiopatologia

A transmissão também pode ocorrer por meio de transfusão sanguínea, uso de drogas intravenosas, transplante de órgãos e de maneira congênita em alguns casos (VAN GRIENSVEN, 2019). Especula-se que há fatores que determinam as diferentes manifestações da LV, como híbridos genéticos, que ocorrem entre as espécies de *Leishmania*, resposta imune do hospedeiro e, menos provável, por diferentes espécies de vetores flebotomíneos (TABBABI, 2019). Sabe-se que há uma resposta humoral detectada através de anticorpos circulantes que parecem ter pouca importância como defesa. Só uma pequena parcela de indivíduos infectados desenvolve sinais e sintomas da doença, sendo crianças e idosos os mais susceptíveis (BRASIL, 2019).

Na LV há preferencial expansão dos subtipos de linfócito CD4+, que se polarizam em padrões subtipo Th1 ou Th2. Os linfócitos do sangue periférico dos pacientes sintomáticos são incapazes de produzir interleucinas do padrão Th1 (IFN- ϒ e IL-12) e produzem, em elevadas quantidades, interleucinas do padrão Th2 (IL-4 e IL-10), sendo reversível após a cura do paciente. É clássico o padrão eletroforético das proteínas plasmáticas com elevação acen-

tuada na fração γ-globulinas, em decorrência da presença de grande quantidade de anticorpos das classes IgG e IgM. (DUARTE, 2009). Na LV há uma expansão das células mielóides no fígado e baço ocasionando uma esplenomegalia grave que está associada a maior risco de mortalidade. Acredita-se que esse aumento da celularidade seja uma consequência do recrutamento de células para as vísceras (OSORIO, 2020).

No período de estado da LV é evidente a ausência de citocinas como INF–ϒ e IL–12. Considera-se cura na LV quando ocorre reativação dessas citocinas (BACELLAR, 2000). A resposta imune, associada à resistência e estado assintomático, está relacionada à proliferação e ativação de células TCD4+ do tipo Th1, em que os macrófagos ativados apresentam uma grande capacidade de destruir os parasitas, com resolução do processo (LIEW, 1990). A morte do parasita é promovida por mecanismos monoxidativos, intermediado pelo óxido nítrico e por seus metabólitos. O interferon é produzido pelas células CD4+, Th1, e ativa os macrófagos a matarem as formas amastigotas intracelulares. A IL-12 tem participação importante na resposta Th1 protetora (LISBOA, 2016).

Em consequência à infecção, ocorre uma resposta tecidual em que um dos polos (hiperérgico) e os sistemas micro e macrofágico do hospedeiro são capazes de destruir as leishmanias e resolver o processo inflamatório reacional. No outro polo (anérgico), a doença se desenvolve com manifestações sistêmicas exuberantes (curso agudo ou crônico), existindo formas intermediárias de reação (formas oligossintomáticas) (DUARTE, 2009).

Quadro clínico

As manifestações clínicas da LV podem ser variáveis entre os hospedeiros, havendo, até mesmo, muitos casos assintomáticos (BERN, 2021), o que reflete não apenas a capacidade de evasão do parasita contra os mecanismos de defesa do organismo, mas como os vários fatores que podem determinar o curso clínico da patologia: predisposição genética, nutrição, status socioeconômico, entre outros. Em crianças brasileiras a forma assintomática foi vista como sendo mais comum, em uma proporção de 6:1. Tais formas podem se tornar clínicas em situações de imunodepressão (BERN, 2021).

A LV é uma doença crônica, cuja principal característica é a febre prolongada, atrelada a sintomas sistêmicos de alto consumo metabólico, como perda de peso, fadiga e adinamia (KUMAR, 2010). Ao exame clínico, uma das manifestações mais características da LV é a esplenomegalia, associada ou não à hepatomegalia (BERN, 2021). O parasita possui predileção por macrófagos, utilizando-se do sistema reticuloendotelial para promover sua replicação, causando doença severa marcada por, além das manifestações já citadas, anemia, linfadenopatia e pancitopenia (KUMAR, 2010), o que pode predispor à infecção secundárias, que possuem importante morbimortalidade. Nos estágios tardios, podem ocorrer invasões disseminadas por vários órgãos, levando à caquexia, disfunção hepática, hipoalbuminemia, edema, ascite e glomerulonefrite mesangioproliferativa mediada por imunocomplexos (KUMAR, 2010).

Manifestações incomuns incluem sangramento cutaneomucoso, diarreia crônica, coagulação intravascular disseminada e

escurecimento da pele (BERN, 2021). Tal infecção necessita de um diagnóstico apurado associado a um tratamento eficaz, visto que mesmo cursos clínicos tratados podem cursar com mortalidade superior a 10%, já em casos não tratados é possível a evolução para o óbito em 90% dos pacientes (BRASIL, 2019). Dentre as complicações, destacam-se infecções secundárias, sepse e hemorragias decorrentes da trombocitopenia, epistaxe e gengivorragia sendo as mais comuns (BERN, 2021).

Tabelas auxiliares foram criadas para ajudar na estratificação da gravidade da LV, conduzidas por estudo prospectivo em Teresina-PI e recomendadas pelo Ministério da Saúde. O sistema consiste em dois modelos divididos em 2 grupos: crianças com 2 anos ou menos (**Tabela 7.1**) e pacientes com mais de 2 anos (**Tabela 7.2**) (BRASIL, 2019).

Diagnóstico

A LV possui seu diagnóstico clínico-epidemiológico, podendo ser questionado condições de moradias, viagens recentes ou contato com algum animal ultimamente, a qual auxilia em um bom direcionamento na patologia do paciente.

Existe uma tríade clássica na doença, evidenciado por pancitopenia, febre e esplenomegalia, em que, se não diagnosticado e tratado precocemente, as chances de complicações são altas, ocasionando em infecção secundária e anemia grave (AGUIAR, 2017).

Pacientes imunossuprimidos tendem a ter uma clínica atípica e fulminante, relatando um percentual de 30% dos pacientes terem a tríade citada, pois viu-se que, as manifestações clínicas são disseminadas no intestino, pele, pulmões e cavidade oral, enquanto pacientes imunocompetentes tendem ter manifestações em órgãos possuidores do sistema retículo-endotelial como fígado, baço e medula óssea (WILHELM, 2019).

Dos exames laboratoriais, podem ser solicitados exames como enzimas de lesão hepática (TGO e TGP), função hepática (albumina, bilirrubinas totais e INR), hemograma (anemia, plaquetopenia e leucopenia com predominância de células linfomonocitárias), LDH, teste HIV, ultrassom abdominal e eletroforese de proteínas (hipergamaglobulinemia) (BERN, 2021).

Ultrassom abdominal e teste HIV podem ajudar a mostrar coinfecções e avaliar a extensão da doença. Em relação ao ultrassom abdominal, estudos mostraram lesões sub-centimétricas ou centimétricas no baço, com caráter hipoecoico na ultrassonografia, mas com pouca especificidade, devendo correlacionar o exame de imagem com exames laboratoriais e a clínica (RINALDI, 2019).

Devido ao amplo espectro de doenças que podem ter uma clínica semelhante à LV, deve-se solicitar exames diagnósticos para confirmação. Divide-se em métodos imunológicos (ELISA e imunocromatografia indireta), sorológicos (anticorpo contra o antígeno k-39), histopatológico (visualização direta da forma amastigota) e reação em cadeia da polimerase (PCR) (BERN, 2021).

A avaliação histopatológica requer a aspiração do órgão lesado. É indicada para confirmação do diagnóstico da doença, pois é possível visualizar diretamente a forma amastigota. A carga parasitária pode variar de 0 (sem parasitas em 1000 campos microscópicos) até +6 (> 100 parasitas por campo microscópico). A sensibilidade do exame aumenta de acordo com o número de campos visualizados e

o tempo gasto na realização do exame das lâminas (BERN, 2021).

Dentre as formas para avaliar histologicamente, a aspiração da medula óssea é o método mais seguro e utilizado no atualmente, com sensibilidade de 70%. O padrão-ouro para o diagnóstico é a aspiração esplênica, com sensibilidade de 90-95% (BERN, 2021).

Tabela 7.1 Estratificação da gravidade da LV em pessoas de até 2 anos

Variável	Peso da variável no modelo clínico	Peso da variável no modelo clínico e laboratorial
Idade		
<12 meses	1	0
>12 meses	0	0
Sangramento		
1-2 sítios	1	1
3-4 sítios	2	2
5-6 sítios	4	4
Edema	1	2
Icterícia	1	-
Dispneia	1	1
AST/ATL acima de 100 UK/L*	-	3
Pontuação máxima	8	11

Legenda: *AST - aspartato aminotransferase / ALT - alanina aminotransferase. **Fonte:** Adaptado de MS, 2019.

Porém, é um exame invasivo, necessita ser realizado em um centro especializado e está associado ao alto risco de perfuração intestinal e hemorragia (1:1.000 casos).Vale ressaltar que só podem ser indicados com tempo de protrombina e plaquetograma adequados. Além dos citados, indica-se a aspiração de linfonodos ou biópsia hepática (AGUIAR, 2017).

Após a coleta da lâmina, o material deve ser examinado na seguinte sequência: exame direto, isolamento em cultura, isolamento em animais susceptíveis. Porém, a cultura é um exame que leva 1-3 meses para ser concluído, não possuindo valor diagnóstico (BRASIL, 2019).

Além disso, podem ser solicitados testes sorológicos, como o ELISA e imunocromatografia indireta (IFI). O método ELISA indica um contato, atual ou passado, com a leishmania, sendo necessário alinhar com os dados clínicos e epidemiológicos do paciente. No IFI, são positivas as amostras reagentes a partir da diluição de 1:80. Quando se tem títulos iguais a 1:40, com clínica sugestiva, é recomendado uma nova amostra em 1 mês (BRASIL, 2019).

Quanto ao método imunológico, existe o teste rápido que avalia a detecção de anticorpos contra o antígeno k-39 pelo método da imunocromatografia. É bastante utilizado na prática clínica devido ao seu baixo custo e fácil realização, além da rapidez do resultado, além

de possuir alta especificidade (96%) e sensibilidade (91%) (BERN, 2021). É indicada em pacientes com os sintomas citados, em áreas endêmicas com suspeita de leishmaniose visceral. Além do ELISA e IFI, é importante ressaltar que esse teste permanece positivo após meses, não possuindo valor para diagnóstico de reinfecções ou recidivas.

Os métodos imunológicos possuem uma taxa maior de falsos negativos em pacientes com deficiência do sistema imune, como os pacientes com Aids (AGUIAR, 2017).

O método PCR, utilizado para amplificação do DNA do parasita, possui alta sensibilidade (94%), porém pode variar dependendo do tecido utilizado no teste, além de não ter uma assertividade pelo sangue periférico (AGUIAR, 2017). Além disso, existe um teste chamado teste de Montenegro, uma reação intradérmica, a qual tem resultado negativo na LV ativa, não possuindo papel diagnóstico, porém de grande valia na leishmaniose tegumentar (BERN, 2021).

Tabela 7.2 Estratificação da gravidade na LV em pacientes com idade > 2 anos

Variável	Peso da variável no modelo clínico	Peso da variável no modelo clínico e laboratorial
Idade		
2-20 anos	-	-
20-40 anos	1	1
>40 anos	2	2
Sangramento		
1-2 sítios	1	1
3-4 sítios	2	2
5-6 sítios	3	3
Aids	2	3
Edema	1	1
Icterícia	1	1
Dispneia	1	1
Infecção bacteriana	1	1
Leucócitos abaixo de 1500/mm³	-	2
Plaquetas abaixo de 50.000/mm³	-	3
Insuficiência renal*	-	3
Pontuação máxima	11	20

Legenda: *Taxa de filtração glomerular abaixo de 60 mL/min/m³ ou creatinina sérica acima dos níveis superiores para a idade. **Fonte:** Adaptado do MS, 2019.

Com estes dados, o Ministério da Saúde (2019) ainda aborda os 2 tipos de caso de LV, sendo caso humano suspeito ou confirmado, em que o confirmado possui subtipos como caso

novo ou recidiva. O caso humano suspeito é todo indivíduo proveniente de área com ocorrência de transmissão, com febre e esplenomegalia, ou todo indivíduo de área sem ocorrência de transmissão, com febre e esplenomegalia, desde que descartados os diagnósticos diferenciais mais frequentes na região (BRASIL, 2019). O caso humano confirmado pode ser diagnosticado por 2 vias, laboratorial ou clínico-epidemiológico. O laboratorial é o paciente que preenche no mínimo um dos seguintes critérios: encontro do parasito no exame parasitológico direto ou cultura, teste imunocromatográfico rápido (k39) positivo ou imunofluorescência reativa com título de 1:80 ou mais, desde que excluídos outros diagnósticos diferenciais (BRASIL, 2019).

Clínico-epidemiológico é todo paciente de área com transmissão de LV, com suspeita clínica sem confirmação laboratorial, mas com resposta favorável ao tratamento terapêutico. Sobre os subtipos dos casos confirmados, tem o caso novo, sendo esta a confirmação da doença por um dos critérios mencionados anteriormente pela primeira vez em um paciente ou o recrudescimento da sintomatologia após 12 meses da cura clínica, desde que não haja evidência de imunodeficiência, enquanto o outro subtipo, recidiva, é descrito como o recrudescimento da sintomatologia em até 12 meses após cura clínica (BRASIL, 2019).

Tratamento

O tratamento da LV deve ser feito, sempre que possível, após a confirmação parasitológica da doença. No entanto, em caso de indisponibilidade ou demora nos resultados, o tratamento deve ser iniciado. A conduta terapêutica deve englobar medidas específicas e adicionais, como hidratação, antitérmicos, antibióticos, hemoterapia e suporte nutricional. Além disso, é importante a realização de exames laboratoriais e eletrocardiográficos para acompanhar a evolução e possíveis toxicidades medicamentosas (BRASIL, 2019).

O tratamento específico para a LV é realizado com alguns medicamentos, incluindo os que são disponibilizados no Brasil como Antimonial Pentavalente e Anfotericina B lipossomal (AGUIAR *et al.*, 2017). Ademais, existem outras drogas alternativas como Miltefosina e Paromomicina (VAN GRIENSVEN *et al.*, 2019).

Antimonial pentavalente: no Brasil, o antimonial de N-metil-glucamina é recomendado como fármaco de primeira escolha para tratamento da LV (BRASIL, 2019). Eles são efetivos em todas as regiões endêmicas da LV, exceto no subcontinente indiano (VAN GRIENSVEN *et al.*, 2019). O mecanismo de ação do Antimonial Pentavalente ainda é desconhecido, mas estima-se que o efeito antiparasitário pode ocorrer por inibição de várias vias metabólicas que levam à síntese de macromoléculas (DNA, RNA, proteínas) (VAN GRIENSVEN *et al.*, 2019). Esse medicamento possui efeitos colaterais e eventos adversos, incluindo sinto-mas gastrointestinais, febre, cefaleia, mialgia, artralgia e rash. Além disso, pode causar alargamento do intervalo QT e alterações na onda T ao eletrocardiograma, o que exige monitoramento eletrocardiográfico durante o tratamento (KATZUNG, 2017). As contra-indicações são insuficiência renal, hepática e cardíaca; uso concomitante de medicamentos que alterem o intervalo QT; gravidez; idade maior que 50 anos e hipersensibilidade aos componentes da fórmula (AGUIAR *et al.*,

2017). Essa droga pode ser administrada em nível ambulatorial, 20 mg/Sb+5/kg/dia por via endovenosa ou intramuscular, uma vez ao dia, por no mínimo 20 e no máximo 40 dias. A dose prescrita refere-se ao antimônio pentavalente (Sb+5). É recomendado monitorar enzimas hepáticas, função renal, amilase e lipase sérica, além de fazer acompanhamento eletro-cardiográfico semanalmente, antes, durante e ao final do tratamento (BRASIL, 2019).

Anfotericina B – aspectos gerais: a Anfotericina B é um composto farmacológico caracterizado por ligar-se à algumas estruturas químicas, dentre elas o lanosterol, um precursor do ergosterol (um dos elementos sintetizados pelo parasita). Essa ligação em particular impede que a *Leishmania* realize a síntese desse respectivo composto, favorecendo o fenômeno de fragilização e posterior rompimento da membrana plasmática do parasita (CROFT, SL; YARDLEY, V., 2002).

Anfotericina B lipossomal: constitui-se da anfotericina B envolvida por colesterol e outros compostos fosfolípides, formando um pequeno lipossomo unilamelar. Essa formulação química, especificamente, contribui para aumentar a estabilidade do medicamento na corrente sanguínea, no interior dos macrófagos e tecidos, possibilitando uma penetração tecidual mais efetiva e garantindo a estabilidade dos níveis séricos e teciduais da droga (principalmente em órgãos como baço e fígado). Além disso, a eficácia antimicrobiana é potencialmente aumentada em decorrência da maior afinidade química desse fármaco com o ergosterol parasitário. Em associação a esses fatores, a presença do colesterol na formulação química do lipossomo reduz as interações da droga com as membranas das células humanas, promovendo, dessa forma, uma redução significativa nos efeitos adversos sistêmicos que podem ser propiciados pela administração da anfotericina B deoxicolato (ADLER-MOORE, J; PROFFITT, RT., 2003).

A anfotericina B lipossomal é a única droga aprovada pelo US *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da LV nos Estados Unidos. Tal fato justifica-se, pois diversos ensaios clínicos realizados em diversos centros populacionais distintos com esse agente, demonstraram elevado potencial de cura entre os pacientes. Diante desses respectivos resultados, em 2005, a Organização Mundial de Saúde (OMS), por meio de um painel elaborado por seus especialistas, concluiu que uma dose total cumulativa de 20 mg/kg se revelava como apropriada para atingir-se elevados índices de cura em pacientes imunocompetentes, de modo independente do esquema de doses preconizado para grupos populacionais específicos (BERN *et al.*, 2006).

Diversas variações posológicas eficientes são conhecidas e isso justifica-se pelo fato de a anfotericina B lipossomal ser uma droga de depósito, de modo que, ao ser administrada, ela inicialmente se deposita nos órgãos viscerais para, posteriormente, ter sua forma ativa lentamente liberada. Estudos farmacocinéticos evidenciaram que níveis teciduais adequados podem ser atingidos quando a dose inicial for, em média, de 5 mg/kg, embora os protocolos em diversos países possam se desviar um pouco desse valor (KAFETZIS *et al.*, 2005).

Apesar de apresentar inúmeros efeitos positivos na eficácia de tratamento da LV, a anfotericina B lipossomal tem como desvantagem o elevado custo associado a compra desse medicamento. Esse elevado custo

levou regiões endêmicas para LV (ex: Ásia, África e América Latina) a restringirem o uso desse medicamento apenas para grupos de pacientes específicos (casos de infecção grave, pacientes idosos ou imunocomprometidos, associação com cardiopatias, entre outras). Além disso, foram criados programas de distribuição dessa droga por menores preços com o intuito de facilitar o acesso a esse fármaco (SUNDAR *et al*., 2010).

Ademais, é cientificamente comprovado que a anfotericina B lipossomal está associada a uma menor toxicidade (mesmo havendo a possibilidade de um aumento transitório nos níveis de creatinina) quando comparada com a anfotericina B deoxicolato, em decorrência de diferenças relacionadas a penetração celular, propriedades farmacocinéticas e interações com lipoproteínas. As reações associadas a infusão desse medicamento também são bem menos comuns e menos graves. A resistência clínica a anfotericina B lipossomal é bastante rara, embora alguns parasitas cultivados em laboratório tenham apresentado esse perfil (CROFT, SL; YARDLEY, V., 2002).

Anfotericina B deoxicolato: é uma formulação medicamentosa que deve ser administrada por meio de lenta infusão intravenosa por, em média, quatro horas. As doses consideradas efetivas no tratamento de LV com a administração desse fármaco são de 0,75 – 1,0 mg/kg/dia (máximo de 50mg/dia), por um período de 15 a 20 dias. O risco de toxicidade renal e de ocorrência de outros possíveis efeitos adversos pode ser reduzido se for adotado um esquema de administração das doses em dias alternados, ou ainda, se for realizada hidratação venosa diária do paciente (SUNDAR *et al.*, 2007).

Sob essa ótica, pacientes submetidos a tratamentos com esse agente farmacológico devem ter sua função renal monitorada frequentemente. Algumas alterações renais causadas pela anfotericina B deoxicolato são acidose tubular renal distal, diabetes insipidus nefrogênico e hipocalemia. Essas respectivas anormalidades são, em geral, reversíveis após a suspensão do uso da droga. Entretanto, pode também ser possível a ocorrência de insuficiência renal aguda dose-dependente de caráter progressivo e parcialmente reversível (SUNDAR *et al.*, 2007).

Sinais como febre e rigidez muscular podem ocorrer com frequência, particularmente no início da terapia de infusão. Dessa forma, o uso de antipiréticos pode auxiliar reduzindo a gravidade desses sintomas. Outros efeitos adversos que ainda podem ser citados incluem mal-estar, anorexia, supressão de medula óssea, mialgia, artralgia e eritema cutâneo (SUNDAR *et al.*, 2007).

Outras formulações farmacológicas: o mecanismo de ação das diferentes formulações de anfotericina B é o mesmo, todavia, a farmacocinética e o perfil de atividade in vitro diferem entre as diversas formulações de lipídeos que veiculam o princípio ativo do medicamento (CROFT, SL; YARDLEY, V., 2002).

Para a formulação de anfotericina associada a lipídeos, os quais diferem dos utilizados na anfotericina B lipossomal, os resultados de ensaios clínicos sobre sua eficácia no tratamento da LV ainda são limitados, de modo que esquemas de dosagens desses fármacos ainda não estão estabelecidos (SUNDAR *et al.*, 2007).

Em relação a anfotericina B em dispersão coloidal, alguns estudos demonstraram eficácia (índice de cura > 95%), quando adotados regimes terapêuticos de seis a sete dias com uma dose total acumulada de 7,5 – 15 mg/kg. Altas doses desse medicamento, no entanto, foram associadas a fortes dores lombares (SUNDAR *et al*., 2009).

Para a anfotericina B de complexo lipídico e para a anfotericina B de emulsão lipídica ensaios clínicos realizados na Índia evidenciaram que em períodos curtos de uso desses agentes, totalizando ao final do tratamento uma dose cumulativa de 5–15 mg/kg, podem-se obter eficácia e percentual de cura significante (SUNDAR *et al*., 2007).

Miltefosina: é o único agente farmacológico, de administração oral, utilizado no tratamento da LV. Seu mecanismo de ação não é completamente elucidado. Esse fármaco é um análogo da fosfocolina, a qual desempenha uma atividade de interferência em mecanismos de sinalização celular, além de, conforme algumas evidências, agir sobre as enzimas lipídicas biossintéticas do parasita (CROFT, SL; YARDLEY, V., 2002).

Esse medicamento é eficaz no tratamento da LV. Entretanto os estudos que embasam tal indicação foram realizados apenas em populações de áreas endêmicas da Índia, de modo que não existem ensaios clínicos em outros grupos populacionais (SUNDAR *et al*., 2007). Apesar de os índices de remissão da doença, em até seis meses, serem de aproximadamente 90% com o uso da miltefosina, o percentual médio de falha no tratamento registrado em pacientes acompanhados por até doze meses foi de 20% (RIJAL *et al*., 2013).

O esquema de dosagem terapêutica padrão para o tratamento de LV (em maiores de doze anos) com esse agente farmacológico constitui-se da administração de 2,5 mg/kg/dia do medicamento, por via oral, durante um período de 28 dias. Para crianças menores de doze anos, recomenda-se usar a conversão alométrica das doses a qual baseia-se no sexo, altura e peso dos pacientes (RIJAL *et al*., 2013).

A miltefosina revelou-se como teratogênica em modelos experimentais, portanto a utilização dessa droga em mulheres em idade fértil deve ser associada a testes de gravidez mensais negativos e ao uso de métodos contraceptivos eficazes, em concomitância com o tratamento da LV, e até quatro meses após o fim da utilização da miltefosina (RIJAL *et al*., 2013).

Como efeitos adversos ao uso da miltefosina podem ser incluídos vômitos (presentes em até 65% dos pacientes), diarreia (prevalência de 5–20%) e elevação de transaminases hepáticas (pode ocorrer em 15–30% dos casos). Em casos de níveis de transaminases bastante elevados ou se houver intolerância por parte do paciente, o uso da droga deve ser suspenso e um medicamento alternativo deve ser utilizado (RIJAL *et al*., 2013).

A meia-vida longa da miltefosina e a baixa adesão ao tratamento correto, em decorrência da administração da droga por via oral, podem contribuir para a indução de um perfil de resistência a esse agente terapêutico. Estudos revelam, todavia, que ainda não foi registrado, em laboratório, nenhum microrganismo com perfil de resistência a miltefosina (RIJAL *et al*., 2013).

Os índices de falha no tratamento ao ser usada a miltefosina, em pacientes acom-

panhados por um período de seis meses, foram de 8–30%. Por sua vez, o índice de recidiva da doença registrado em pacientes tratados com esse agente, após acom-panhamento por seis meses, foi de 3–11% dos casos. Esses respectivos pacientes, porém, obtiveram boa resposta ao tratamento de resgate com a anfotericina B lipossomal (PANDEY *et al.*, 2009).

Paromomicina: também conhecida como aminosidina ou monomicina, é um antibiótico pertencente à classe dos aminoglicosídeos o qual apresenta potencial de ação contra a *Leishmania*, além de apresentar eficácia contra bactérias e alguns protozoários entéricos. Esse fármaco se liga a subunidade do ribossomo 30S, comprometendo o processo de síntese proteica realizado pelo parasita (DAVIDSON *et al.*, 2009).

Ensaios clínicos realizados na Índia evidenciaram boa eficácia de tratamento (até 95% de chance de cura) com a utilização de posologias de 12–20 mg/kg/dia, com administração intramuscular ou endovenosa, por um período de 21 a 28 dias (THAKUR *et al.*, 2000). Esses mesmos estudos revelaram, também, que a susceptibilidade do parasita a Paromomicina parece ser geograficamente variável.

Embora a ocorrência de efeitos adversos seja incomum, como exemplos podem-se destacar elevação das provas de função hepática (> 3 vezes o limite superior da normalidade), ototoxicidade de caráter reversível e insuficiência renal (pode ocorrer em 1% dos pacientes) (SUNDAR *et al.*, 2007).

Diante do modo de administração da droga (via parenteral) e da relativa meia-vida curta, o risco de indução de resistência a paromomicina é bastante reduzido. Todavia, a aquisição de perfil de resistência durante a realização do tratamento representa um risco teórico, uma vez que esse respectivo perfil pode ser induzido em modelos in vitro, mas não foi confirmado em estudos clínicos (JHINGRAN *et al.*, 2009).

Critérios de cura

São, essencialmente, clínicos. Sinais inespecíficos como melhora do estado geral e do apetite podem representar o início da fase de remissão da doença. A cessação da febre, o retorno de ganho ponderal e a reversão parcial da hepatoesplenomegalia podem ser notados nas primeiras semanas de recuperação (BRASIL, 2019).

Com o transcorrer das semanas, ocorre a melhora dos parâmetros hematológicos e o início da lenta normalização das proteínas séricas, a qual pode durar meses. O controle parasitológico torna-se dispensável se houver evolução favorável dos parâmetros clínicos. O paciente deve, no entanto, após o tratamento, permanecer em acompanhamento médico por um período de seis meses, ao final do qual será considerado curado desde que permaneça com estabilidade de seu quadro clínico e não apresente recidivas da doença. As recidivas são consideradas quando ocorre recrudescimento dos sintomas em um período de até doze meses após o fim do protocolo terapêutico (NYAKUNDI *et al.*, 1994).

CONCLUSÃO

A LV é uma doença de ampla distribuição mundial, com relevante morbimortalidade. A identificação precoce do paciente enfermo, bem como uma instituição precoce do tratamento são fundamentais para redução das com-

plicações causadas por essa parasitose. Porém, as medidas não devem ser voltadas apenas para a melhora clínica do paciente, mas também no controle do parasita. Dessa forma, a abordagem *One Health* seria alcançada efetivamente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADLER-MOORE, J; PROFFITT, RT. AmBisome: liposomal formulation, structure, mechanism of action and pre-clinical experience. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, v. 49, n. Suppl 1, p. 21-30, fev. 2002.

AGUIAR, Paulo Fernando; RODRIGUES, Raíssa Katherine. Leishmaniose visceral no Brasil: artigo de revisão. Unimontes Científica, v. 19, n. 1, p. 191-204, 2017.

AZEVEDO, Thiago Salomão de; LORENZ, Camila; CHIARAVALLOTI-NETO, Francisco. Risk mapping of visceral leishmaniasis in Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 52, p.1-5, 2019.

BACELLAR, O.; D'OLIVEIRA JR, A.; JERONIMO, S.; CARVALHO, E.M. IL -10 and IL-12 are the mais regulatory cytokines in visceral leishmaniasis. Cytokine. 2000; v.12, n.8, p. 1228-1231.

BERN, Caryn. Visceral Leishmaniasis: Clinical manifestation and diagnosis. UpToDate. 2021.

BERN, C. *et al.* Liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis. Clinical Infectious Diseases, v. 43, n. 7, p. 917-24, out. 2006.

BI, Kaiming *et al.* Current visceral leishmaniasis research: a research review to inspire future study. BioMed research international, v. 2018, p.1-13, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Brasília, 2019. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/junho/25/guia-vigilancia-saude-volume-unico-3ed.pdf>. Acesso em: 01 abr. 2021.

BURZA, Sakib; CROFT, Simon L.; BOELAERT, Marleen. Leishmaniasis–Authors' reply. The Lancet, v. 393, n. 10174, p. 872-873, 2019.

CROFT, SL; YARDLEY, V. Chemotherapy of leishmaniasis. Current Pharmaceutical Design, v. 8, n. 4, p. 319-42, 2002.

DAVIDSON, RN; den BOER, M; RITMEIJER, K. Paromomycin. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, v. 103, n. 7, p. 653-60, jul. 2009.

DE SOUSA SILVA, Cláudia Marina Hachmann; WINCK, Cesar Augustus. Leishmaniose visceral canina: revisão de literatura. Revista da Universidade Vale do Rio Verde, v. 16, n. 1, 2018.

DUARTE, M.I.S.; BADARÓ, R.S. Leishmaniose visceral (calazar). In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R. Tratado de Infectologia. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 2009. p. 1707-36.

JHINGRAN, A. *et al.* Paromomycin: uptake and resistance in Leishmania donovani. Molecular and Biochemical Parasitology, v. 164, n. 2, p. 111-7, abr. 2009.

KAFETZIS, DA. *et al.* Treatment of pediatric visceral leishmaniasis: amphotericin B or pentavalent antimony compounds? International Journal of Antimicrobial Agents, v. 25, n. 1, p. 26-30, jan. 2005.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N. Robbins e Cotran. Patologia – Bases Patológicas das Doenças. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.

LIEW, F.Y. *et al*. Macrophage killing of Leishmania parasites in vivo is mediated by nitric oxide from L-arginine. Journal of Immunology, v. 144, p. 4794, 1990

LISBOA, Antonio Ricardo et al. Leishmaniose visceral: Uma revisão literária. Revista Brasileira de Educação e Saúde, v. 6, n. 2, p. 35-43, 2016.

MARCONDES, Mary; ROSSI, Claudio Nazaretian. Leishmaniose visceral no Brasil. Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science, v. 50, n. 5, p. 341-352, 2013.

MARQUES, Nuno *et al*. Leishmaniose visceral e infecção por vírus da imunodeficiência humana na era da terapêutica anti-retrovírica de alta eficácia. Acta Med Port 2007; v. 20, p. 291- 298, 2007.

NYAKUNDI, PM. *et al.* Relationship between direct agglutination test and splenic aspirate smear parasite load in visceral leishmaniasis at Baringo District, Kenya. East African Medical Journal, v. 71, n. 9, p. 598-600, 1994.

OSORIO, E. Yaneth *et al.* In-situ proliferation contributes to the accumulation of myeloid cells in the spleen during progressive experimental visceral leishmaniasis. PLoS ONE, v. 15, n. 11, p.1-20, 2020.

PANDEY, BD. *et al*. Relapse of visceral leishmaniasis after miltefosine treatment in a Nepalese patient. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 80, n. 4, p. 580-2, abr. 2009.

PEARSON, Richard D.; DE QUEIROZ SOUSA, Anastacio. Clinical spectrum of leishmaniasis. Clinical infectious diseases, v.22, p. 1-11, 1996.

RIJAL, S. *et al*. Increasing failure of miltefosine in the treatment of Kalaazar in Nepal and the potential role of parasite drug resistance, reinfection, or noncompliance.

Clinical Infectious Diseases, v. 56, n. 11, p. 1530-8, jun. 2013.

RINALDI, Francesca *et al.* Focal spleen lesions in visceral leishmaniasis, a neglected manifestation of a neglected disease: report of three cases and systematic review of literature. Infection, v. 47, n. 4, p. 507-518, 2019.

SERRÃO, Tobias Rosário. Perfil epidemiológico e sintomatologia da leishmaniose visceral em pediatria no Brasil: uma breve revisão de literatura de 2005 a 2018. Biodiversidade, v. 18, n. 1, 2019.

SUNDAR, S. *et al.* Amphotericin B treatment for Indian visceral leishmaniasis: response to 15 daily versus alternate-day infusions. Clinical Infectious Diseases, v. 45, n. 5, p. 556-61, set. 2007.

SUNDAR, S. *et al.* Single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in India. New England Journal of Medicine, v. 362, n. 6, p. 504-12, fev. 2010.

TABBABI, Ahmed. Review of leishmaniasis in the Middle East and North Africa. African Health Sciences, v. 19, n. 1, p. 1329-1337, 2019.

THAKUR, CP. *et al.* A prospective randomized, comparative, open-label trial of the safety and efficacy of paromomycin (aminosidine) plus sodium stibogluconate versus sodium stibogluconate alone for the treatment of visceral leishmaniasis. Transactiions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, v. 94, n. 4, p. 429-31, jul. 2000.

VAN GRIENSVEN, Johan; DIRO, Ermias. Visceral leishmaniasis. Infectious disease clinics of North America, v. 26, n. 2, p. 309-322, 2012.

VAN GRIENSVEN, Johan; DIRO, Ermias. Visceral leishmaniasis: recent advances in diagnostics and treatment regimens. Infectious Disease Clinics, v. 33, n. 1, p. 79-99, 2019

WILHELM, T. J. Viszerale Leishmaniose. Der Chirurg, v. 90, n. 10, p. 833-837, 2019.

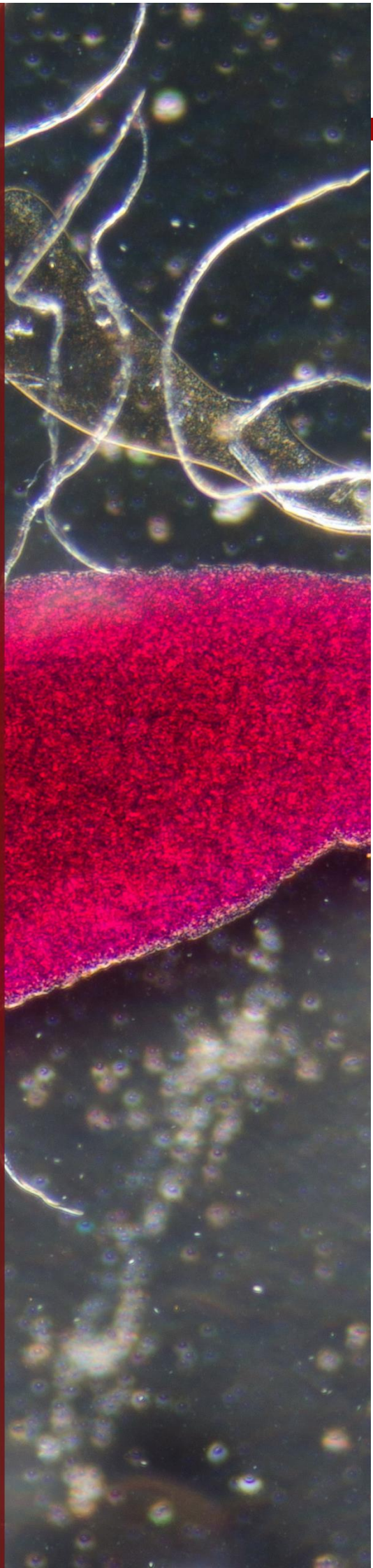
CAPÍTULO 8

RELAÇÃO MULTIDISCIPLINAR SOBRE LEISHMANIOSE VISCERAL

Alexandra Castro Araújo[1]
Ana Clara Ferreira Garcia[1]
Bruna Cristina Santiago[1]
Clara Alberti Ramos Fonseca[1]
Camila Sousa Bragunce Alves [1]
Débora Pimenta Alves[1]
Larissa Ribeiro Leão Lara[1]

1 Acadêmicas do Curso de Medicina da Faculdade de Minas – Belo Horizonte.

Palavras-chave: *Leishmaniose Visceral; Fisiopatologia; Imunologia*



INTRODUÇÃO

As leishmanioses são doenças parasitárias negligenciadas que afetam inúmeras pessoas todos os anos. A ocorrência da doença está diretamente relacionada à desnutrição, condições de moradia, imunidade e saneamento básico, e, sem o tratamento adequado, pode levar a óbito. São causadas por protozoários de diversas espécies de Leishmania, e transmitida pela picada do vetor flebotomíneo. As leishmanioses podem ser subdivididas pelas suas variações clínicas, sendo elas: Leishmaniose Visceral (LV), Leishmaniose Mucosa (LM) e Leishmaniose Cutânea (LC) (BRASIL, 2016; SOUSA, 2017; VIOTTO, 2018). A Leishmaniose Visceral, ou calazar, é uma antropozoonose característica de regiões tropicais e subtropicais. Seu ciclo é heteroxeno, sendo os canídeos os principais reservatórios da doença. A LV possui distribuição mundial, tem cerca de 500 mil novos casos e 59 mil óbitos por ano (BASTOS, 2012; VIOTTO, 2018).

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão acerca da Leishmaniose Visceral, com enfoque nas disciplinas de parasitologia, fisiologia, patologia, imunologia e genética humana.

MÉTODO

A metodologia empregada para a construção deste resumo foi a utilização de artigos científicos, livros-texto e trabalhos acadêmicos. O livro base para a elaboração desta revisão foi Bases da Parasitologia Médica – Luis Rey 3ª edição. Para elaboração do conteúdo, usou-se a busca de palavras-chave: Leishmaniose Visceral; visceral leishmaniasis; imunogenética; immunogenetics; infecção; patogenia. Foram utilizados trabalhos em humanos e animais dos últimos 20 anos em inglês e português. Foram excluídos do estudo trabalhos com mais de 20 anos e em outras línguas. Foram lidos na íntegra 15 artigos e 6 trabalhos de dissertação, além de utilizar dados do Ministério da Saúde e da Organização Mundial da Saúde.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Leishmaniose visceral é uma doença parasitária crônica, negligenciada, uma vez que 80% dos casos da enfermidade ocorrem nas populações de baixa renda. O aumento do número de casos de LV está intimamente relacionado ao processo de urbanização, tornando doenças que eram prioritariamente silvestres circulassem no ambiente urbano, somado a esse fato, o baixo nível econômico, a má nutrição e a ausência de saneamento básico e são fatores agravantes para o desenvolvimento da doença. O aparecimento da LV tem relação também com a susceptibilidade do hospedeiro. Fatores como imunossupressão, uso de drogas e transplante de órgãos auxiliam no desenvolvimento da doença (AGUIAR, RODRIGUES, 2017; SOUSA, 2017).

No Brasil, a leishmaniose visceral é caracterizada por três formas clínicas: assintomática, oligossintomática e clássica. Na forma assintomática, não é perceptível os sintomas da doença, apesar de ter teste positivo e ter a presença de anticorpos no soro. A forma oligossintomática, por apresentar sintomas diversos, pode ser confundida com outras

doenças com sintomas similares, os anticorpos estão presentes, porém os testes são inconclusivos. Já na forma clássica, a doença apresenta sintomas clássicos, que são facilmente percebidos (VIOTTO, 2018).

Pacientes coinfectados por HIV/LV tem manifestações clínicas não esperadas, em 75% dos casos tem se a tríade clássica representada pela hepatoesplenomegalia, febre e pancitopenia. E outros sintomas relacionados principalmente com o trato gastrointestinal, pulmão e pleura. Mas pode se manifestar de outras formas, devido à baixa do sistema imunológico do paciente (AGUIAR, RODRIGUES, 2017; VIOTTO, 2018).

Como representado na **Figura 8.1** a leishmaniose visceral está presente em cinco continentes e em mais de 90% dos casos ocorre somente em seis países: Índia, Bangladesh, Sudão, Sudão do Sul, Etiópia e Brasil. No Brasil, LV está se expandindo territorialmente, com casos autóctones em 25% dos municípios brasileiros em 21 dos 26 estados (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016; REIS, 2019).

O **Gráfico 8.1** apresenta os números de casos de LV entre 2008 e 2017 estiveram menores que 3500, com exceção do ano de 2011 e 2017, onde obteve o maior número de casos da doença dentro do período avaliado, ultrapassando 4.000 casos. Enquanto, o coeficiente de incidência teve pico nos anos de 2011, 2014 e 2017 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

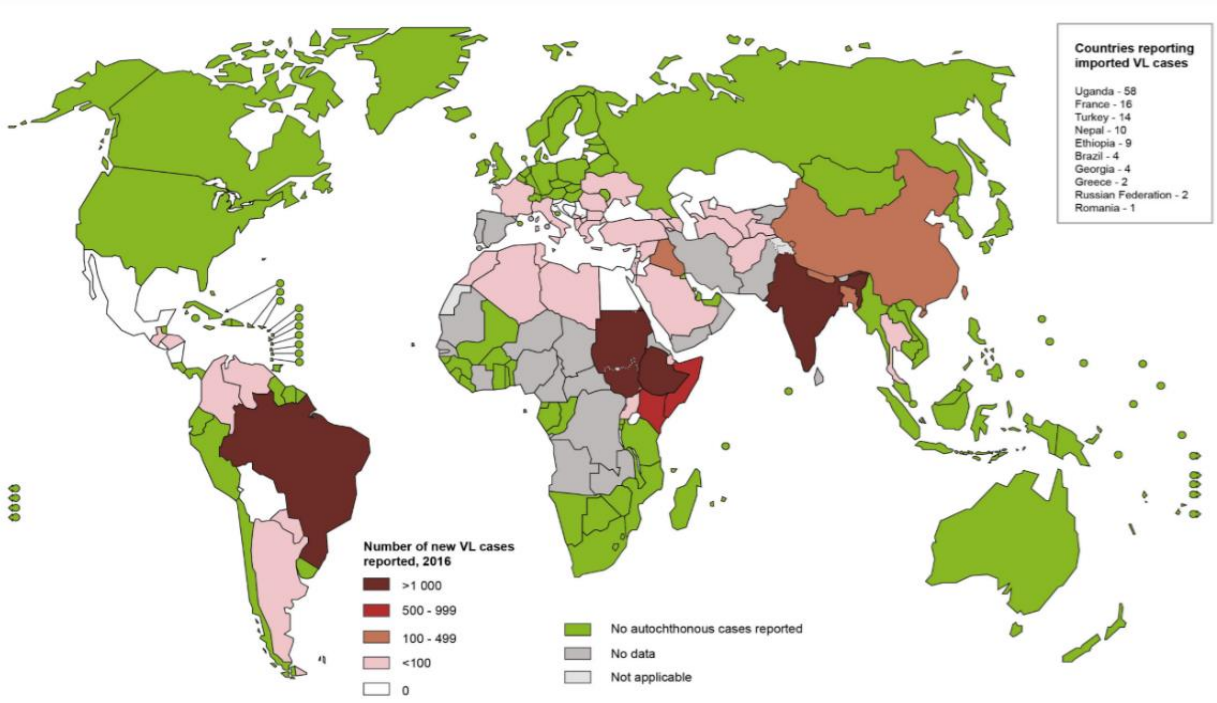
A **Figura 8.2** retrata os estados do país discriminando os estados por número de casos de LV. Os estados de Minas Gerais, Pará, Maranhão e Ceará foram as Unidades Federativas que apresentaram maior número de casos de Leishmaniose Visceral no país, enquanto os estados do Acre, Amazonas, Rondônia e Amapá não apresentaram casos da doença.

Aspectos parasitológicos da leishmaniose visceral

A leishmaniose visceral é causada por diferentes espécies de protozoários flagelados da ordem *Kinetoplastida*, família *Trypanosomatidae*, gênero *Leishmania*. São conhecidas no mundo três espécies responsáveis pela doença: *Leishmania donovani, Leishmania chagasi* e *Leishmania infantum.* A *L. infantum* e a *L. donovani* são encontradas, principalmente, no Oriente Médio e no Mar Mediterrâneo, enquanto a *L. chagasi* na América do Sul e Central. Atualmente, sabe-se que a *Leishmania infantum* e a *Leishmania chagasi* são sinônimas, por isso passou-se a utilizar a denominação *Leishmania infantum chagasi*. O protozoário possui um ciclo de vida heteroxeno, isto é, vive em hospedeiros vertebrados e nos flebotomíneos que são responsáveis pela transmissão da doença (SOUZA, 2012; AGUIAR, RODRIGUES, 2017).

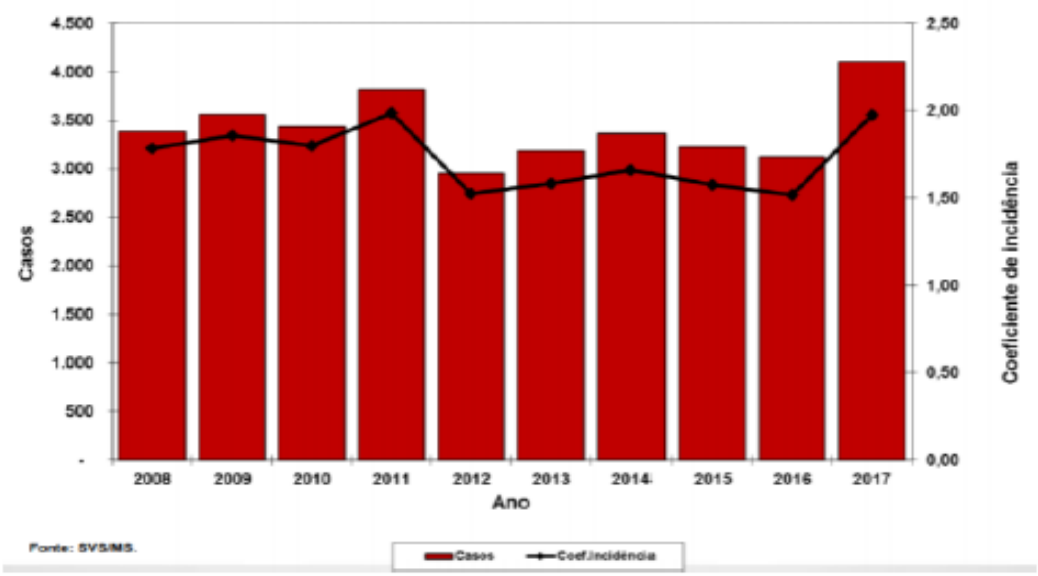
Os parasitos da leishmaniose são intracelulares obrigatórios, que se reproduzem no sistema mononuclear fagocitário (SMF). A forma promastigotas (**Figura 8.3A**) é extracelular e seu habitat é o intestino do flebótomo, tem de 10 a 20 µm de comprimento, possui um formato losangular flagelado que sai da bolsa flagelar, e tem a função de motilidade. Já a forma amastigota (**Figura 8.3B**), é ovóide e mede 2 a 3 µm. (AGUIAR, RODRIGUES, 2017).

Figura 8.1 Distribuição de casos de Leishmaniose Visceral no mundo no ano de 2016



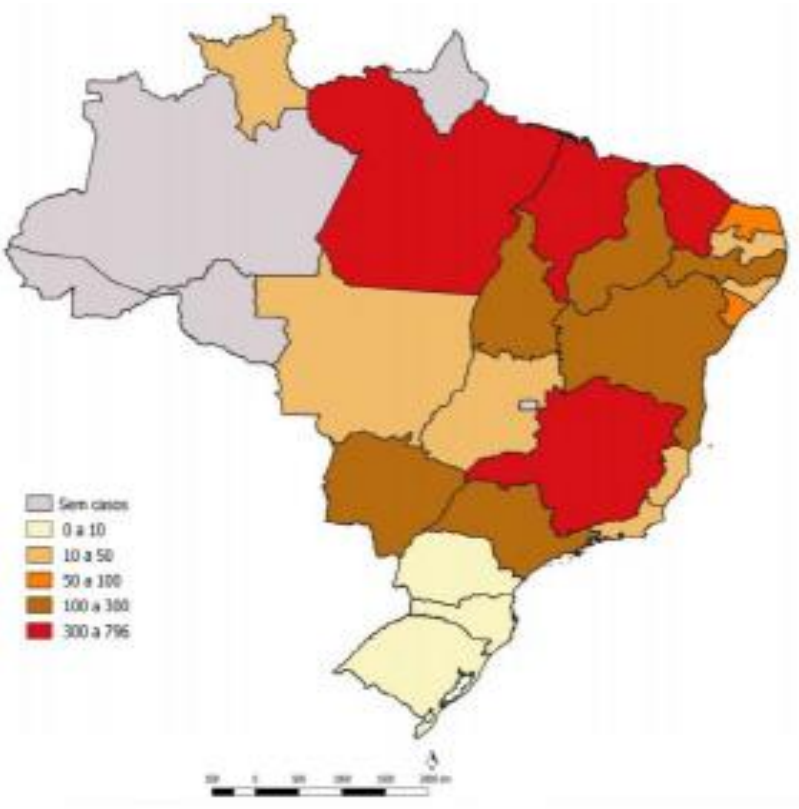
Legenda: Casos de LV no mundo. **Fonte:** Word Health Organization, 2016.

Gráfico 8.1 Números de casos de LV entre 2008 e 2017



Legenda: Número de casos de LV entre 2008 e 2017. **Fonte:** SVS, 2017.

Figura 8.2 Número de casos de LV separados por estados brasileiros

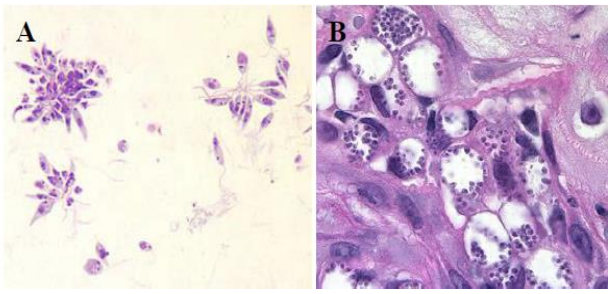


Legenda: Casos de LV por UF. **Fonte:** SVS, 2017.

O principal vetor é a fêmea hematófoga dos flebotomíneos (**Figura 8.4**) da espécie *Lutzomyia*, no Novo Mundo, e *Phlebotomus*, no Velho Mundo, conhecido também como mosquito-palha. No Brasil, são encontradas as espécies *Lutzomyia longipalpis*, a principal, e *Lutzomyia cruzi*, encontrada em Mato Grosso e Mato Grosso do Sul. O *L. longipalpis* têm hábito noturno e crepuscular. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Entretanto, "mosquito" não é um termo adequado, tendo em vista que o flebotomíneo não é um mosquito, e sim, um díptero (di - dois; ptero - asa), já que o seu ciclo de reprodução se estabelece em matéria orgânica, e não em água como o *Aedes aegypti*, fazendo com que a erradicação deste vetor seja diferente. O habitat do vetor é o ambiente peridomiciliar onde encontra matéria orgânica e umidade. Foram relatados também, casos de transmissão por transfusão sanguínea, congênita e por drogas injetáveis. (SOUSA, 2017; VIOTTO, 2018; MAHMUD, 2019).

Figura 8.3 Formas evolutivas de *Leishmania spp*



Legenda: (A) Forma Promastigota (B) Forma Amastigota. **Fonte:** Centers for disease control and prevention, 2017.

Figura 8.4 Vetor transmissor da LV



Legenda: Flebotomíneo **Fonte:** FIOCRUZ, 2012.

O ciclo biológico (**Figura 8.5**) do vetor ocorre em matéria orgânica e passa por quatro fases: ovo, larva, pupa e adulto (alada); todo este processo se completa em 30 dias. Em relação ao reservatório na área urbana é o cão (*Canis familiaris*). No ambiente silvestre, os reservatórios são as raposas (*Dusicyon vetulus* e *Cerdocyonthous*) e os marsupiais *(Didelphis albiventris*). Entretanto, há um debate quanto ao cão ser um reservatório ou não, por apresentar sinais clínicos da doença. No ciclo biológico da doença é possível identificar duas formas evolutivas: a amastigota, encontrada nos hospedeiros vertebrados, e promastigota, que é encontrada nos hospedeiros invertebrados (REY, 2010; BRASIL, 2016; PRESTES-CARNEIRO, 2019).

O período de incubação no homem é de 10 dias a 24 meses, com média entre 2 e 6 meses. No cão varia de três meses a até vários anos. É uma doença crônica, sistêmica, caracterizada por febre de longa duração, perda de peso, astenia, adinamia, hepatoesplenomegalia e anemia. Quando não tratada, pode evoluir para o óbito em mais de 90% dos casos (BRASIL, 2016).

A infecção por leishmania se dá quando a fêmea hematófaga faz o repasto sanguíneo em um hospedeiro infectado, ingerindo macrófagos e monocitos parasitados. No estômago, há a ruptura das células que irão liberar as formas amastigotas, que após multiplicação por divisão binária, ocorre a transição para a forma promastigota, que sofrem sucessivas divisões. Após 48 a 72 horas do repasto sanguíneo, a matriz peritrófica é rompida e libera promastigotas livres que vão para o intestino (AGUIAR, RODRIGUES, 2017).

A forma promastigota metacíclica é a forma infectante, portanto quando as fêmeas se alimentam, podem contaminar seu hospedeiro com *Leishmania*. Como forma de evitar sua lise, a forma promastigota do parasito tenta driblar o sistema imunológico de seu hospedeiro, internalizando-se de maneira rápida, através de células do Sistema Mononuclear Fagocitário (SMF), especialmente os macrófagos. No interior do fagossomo, o parasito se diferencia em amastigota e faz inúmeras divisões binárias, essa multiplicação continua até o rompimento da célula hospedeira, que vão para a corrente sanguínea e linfática para posteriormente parasitar outros macrófagos, fazendo com que o hospedeiro esteja infectado (VIOTTO, 2018).

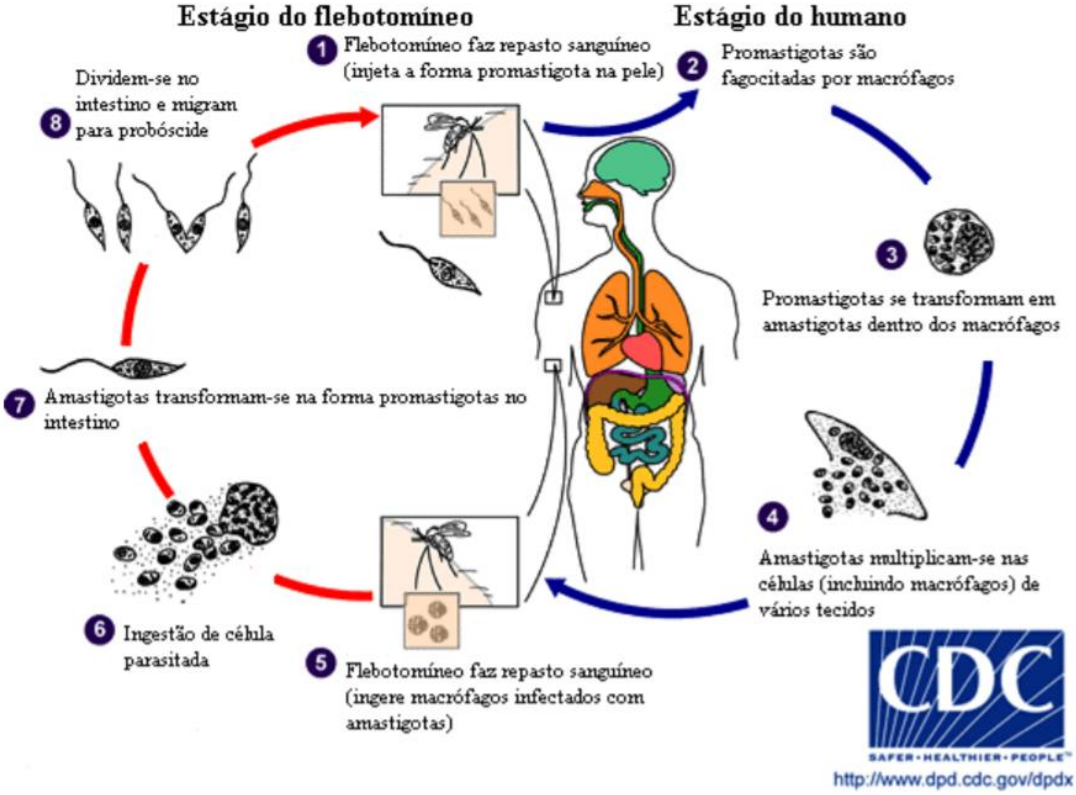
Aspectos Fisiopatológicos da Leishmaniose Visceral

Os sinais clínicos característicos da doença são febre, esplenomegalia, hepatomegalia, emagrecimento, anemia, astenia e hipergamaglobulinemia. Ao ocorrer a infiltração e proliferação do parasito, tem-se o
baço, fígado, linfonodo e medula óssea como principais órgãos acometidos. Todavia, durante

o curso da infecção outros órgãos podem ser afetados, tais como rins, pulmões e intestino. (SOUSA, 2017; SANTOS, 2019).

Segundo Laurenti e colaboradores (2010), o acometimento progressivo do sistema mononuclear fagocitário (SMF) que leva à hiperplasia, hipertrofia e parasitismo dos órgãos, levando aos sinais clínicos. As modificações perceptíveis no interstício dos órgãos que afetam os componentes fibrilares, celulares, a matriz extracelular e ainda tem a infiltração de células mononucleares.

Figura 8.5 Ciclo biológico da Leishmaniose Visceral

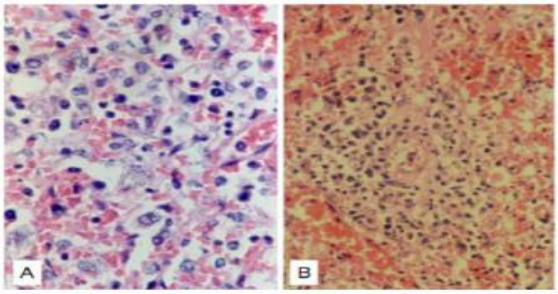


Legenda: Ciclo Biológico da LV. **Fonte:** Centers for disease control and prevention, 2017 (tradução FIOCRUZ).

Baço

A esplenomegalia é percebida no exame físico. Durante a palpação do órgão, nota-se uma superfície lisa, móvel e indolor, podendo chegar até a fossa ilíaca. O aumento do baço é o achado mais frequente. Em resposta ao parasitismo, ocorre a hiperplasia e hipertrofia das células do SFM, que são abundantes na polpa vermelha (**Figura 8.6A**), tornando a estrutura sinusoidal pouco perceptível. A polpa branca (**Figura 8.6B**) diminui sua densidade celular, há uma diminuição dos linfócitos T e aumento de macrófagos e plasmócitos, que podem estar parasitados. Ao corte é possível observar a mudança da coloração do órgão, que se torna vermelho-amarronzado, além disso, o baço acometido apresenta tecido friável e congesto. (LAURENTI *et al*, 2010; AGUIAR, RODRIGUES, 2017; VIOTTO, 2018).

Figura 8.6 Microscopia de baço de duas regiões, a polpa branca e a polpa vermelha



Legenda: (A) Polpa vermelha (B) Polpa branca
Fonte:LAURENTI, 2010.

Fígado

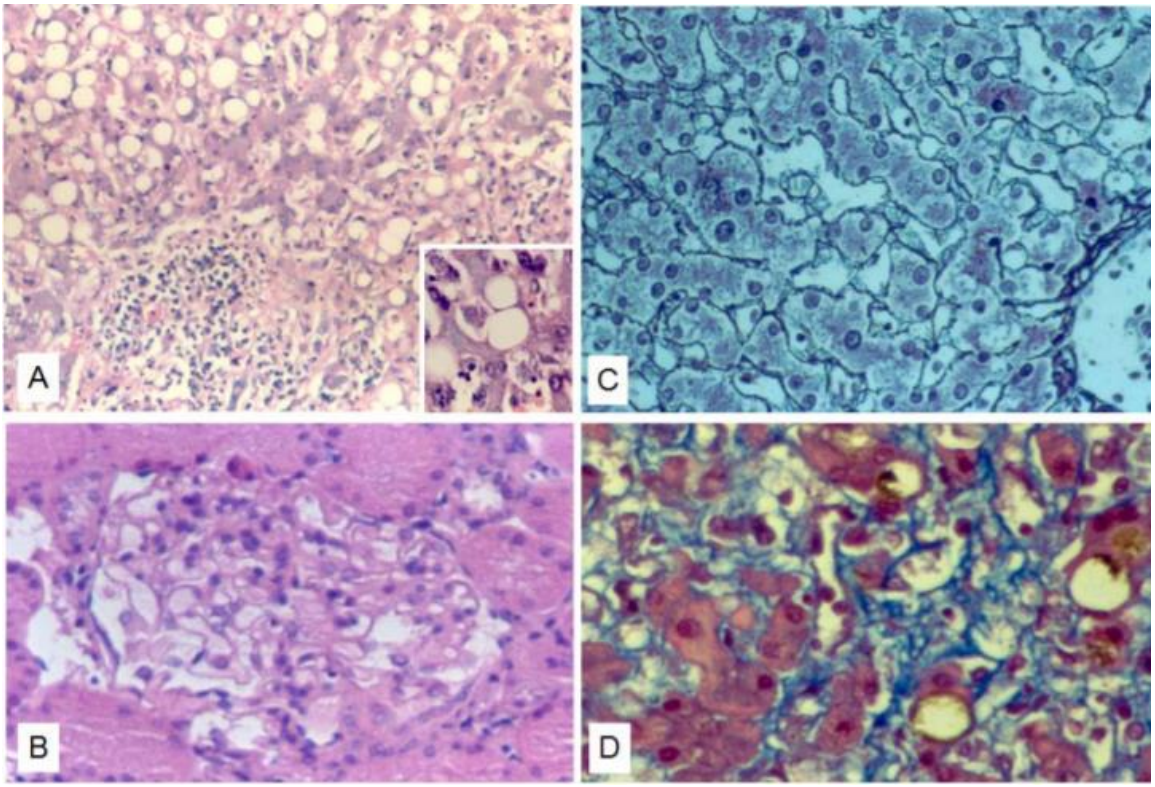
Na hepatomegalia, há aumento do fígado sem a presença de dor. É menos frequente quando comparado com a esplenomegalia. As alterações hepáticas típicas do padrão clássico (**Figura 8.7A**) da leishmaniose visceral são hipertrofia e hiperplasia acentuadas de células de Kupffer, focos de infiltrado linfo-plasmocitário intralobular e esteatose de diferentes intensidades nos hepatócitos. Além disso, infiltrados de macrófagos, linfócitos e plasmócitos expandem discretamente os espaços portais. Já no padrão nodular (**Figura 8.7B**), ocorre formação de agregados nodulares, devido ao acúmulo de macrófagos, linfócitos e plasmócitos, e localizam-se irregularmente em espaços portais e lóbulos. Nas células de Kupffer, há pequeno grau de hipertrofia e hiperplasia, e nos espaços portais, infiltrado inflamatório mononuclear. Este padrão, geralmente, está associado a respostas imunes mais eficazes do organismo hospedeiro em relação à infecção. No padrão denominado fibrogênico (**Figuras 8.7C** e **8.7D**), há aumento intralobular de fibras colágenas no espaço perissinusoisal e, em decorrência dele, observa-se alterações hepáticas gerando disproteinemia e, consequentemente, hipoalbuminemia. Nos casos graves é possível visualizar o quadro de esteatose ou necrose de células (AGUIAR, RODRIGUES, 2017; LAURENTI *et al*, 2010).

Aspectos Imunológicos da Leishmaniose Visceral

O desenvolvimento da doença depende da relação entre o parasito e o hospedeiro. Quando o hospedeiro, na infecção tem contato com os antígenos do parasito ativa a imunidade humoral e celular. Com isso, é relevante ressaltar que as manifestações vão depender da orientação da resposta imune para os linfócitos T helper do tipo 1 (Th1) e do tipo 2 (Th2) (MORAES, FERREIRA, 2017; SANTOS, 2019).

No linfócito Th1 há secreção de alta quantidade de TNF-y junto com a produção de citocinas pró-inflamatórias que estão relacionadas com a capacidade do hospedeiro em controlar a infecção. Já o Th2 é responsável pela produção de alta quantidade de interleucina 4 juntamente com citocinas promotoras da produção de anticorpos por linfócitos B, no qual estão associados com o processo progressivo da doença. Vale ressaltar que o predomínio de Th2, as manifestações são mais severas, progressivas e podem progredir para o óbito. A resposta está associada a uma diminuição do acúmulo de linfócitos T citotóxicos, com redução de interleucinas 2 (IL-2) e interferon-gama (INF-y), mas com aumento de interleucinas 4, 5, 6 e 10, além de ativação policlonal de linfócitos B. Vê se pois, que pacientes com predomínio de Th1, a resposta da célula será mais assentada, causando uma redução do processo infeccioso e presença de IL-2, INF-y, IL-12 e linfócitos TCD4+ e CD8+ (COURA, 2018).

Figura 8.7 Microscopia de fígado retratando as alterações hepáticas



Legenda: (A) Padrão clássico, (B) Padrão nodular, (C e D) Padrão fibrinogênico. **Fonte:** LAURENTI, 2010.

Os linfócitos do sangue periférico do paciente, ficam incapacitados de produzir interleucinas oriunda dos linfócitos do tipo 1, com isso ocorre uma compensação, onde aumenta a produção de interleucinas do padrão do tipo 2, apresentando reversibilidade logo após a cura do paciente. A leishmaniose visceral tem como característica promover a incapacidade do macrófago em destruir amastigotas. Ademais, o aumento de interleucina 10 juntamente com interleucina 4 nos doentes, é de extrema importância na progressão da doença, no qual tem a capacidade de inibir a ativação de macrófagos pelo INF-y produzido pelas células TCD4+; a transcrição do TNF-α e a produção de H2O2 (AGUIAR, RODRIGUES, 2017).

A produção acentuada de anticorpos IgM e IgG são responsáveis pelo reconhecimento e combate do corpo estranho. Vale ressaltar que, o conjunto desses eventos cultivam a infecção, levando a uma doença progressiva e letal se não for devidamente controlada. O nível da infecção depende da capacidade do hospedeiro em gerar uma resposta imune mediada por células. O conjunto de ações entre as células infectadas, linfócitos efetores e células regulatórias permite a obtenção de uma imunidade durável e resistente, no qual impede o aparecimento de reinfecções, visto que a constante imunoestimulação gerada por antígenos parasitários pode levar a geração de memória imunológica e manutenção da proteção. Entretanto, se não ocorrer um equilíbrio

entre estas populações pode haver a reativação da doença (PIRES, COSTA, 2012; AGUIAR, RODRIGUES, 2017).

Diagnóstico

A LV é uma doença de notificação compulsória e torna-se mais grave rapidamente, por isso é importante que exista um diagnóstico rápido. O diagnóstico da LV é feito a partir do quadro clínico, como a presença de febre, perda de peso progressivo, esplenomegalia, hepatomegalia e epidemiológico como a existência de cães infectados e a incidência da doença no local, entretanto, como os sinais e sintomas da doença podem ser comuns em outras enfermidades, portanto, à pesquisa feita com exames laboratoriais é essencial para confirmação da suspeita clínica (SOUZA, 2012; BRASIL, 2016; SOUSA, 2017; VIOTTO, 2018).

O diagnóstico parasitológico é feito pelo encontro de formas amastigotas do parasito, em material biológico obtido da medula óssea, do linfonodo, baço ou fígado. Examina-se o material aspirado de acordo com a sequência: exame direto, isolamento em meio de cultura (*in vitro*), isolamento em animais suscetíveis (*in vivo*). Este último é considerado o padrão-ouro por ser mais rápido e de menor custo. A coleta de material do baço e da medula óssea é invasiva e necessita de ambiente hospitalar para o procedimento, por isso deve ser avaliado a necessidade do diagnóstico a partir destes órgãos. Em pacientes coinfectados com HIV/LV pode ser feito o diagnóstico usando sangue periférico (BRASIL, 2016; AGUIAR, RODRIGUES, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

O diagnóstico imunológico, pesquisa anticorpos anti-leishmania e pode ser por imunofluorescência indireta (RIFI), por testes rápidos imunocromatográficos ou o ensaio imunoenzimático (ELISA) - este teste não está disponível na rede pública de saúde (SOUZA, 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Os testes moleculares baseados na reação em cadeia da polimerase (PCR) foram desenvolvidos para a detecção e identificação precisa dos parasitas do gênero *Leishmania*. Através desse método, o DNA de *Leishmania* pôde ser detectado em grande variedade de amostras biológicas, tais como sangue periférico, soro, urina, aspirados de medula óssea, baço, fígado ou linfonodos. O problema relacionado ao uso deste método é que ele ainda é caro e necessita de laboratórios mais tecnológicos, porém possui alta sensibilidade para detecção da *Leishamania* (BARBOSA JÚNIOR, 2016; VIOTTO, 2018).

Tratamento

O tratamento da leishmaniose visceral é limitado, devido à falta de estudos para o desenvolvimento de drogas mais eficientes e menos tóxicas. Os medicamentos disponíveis no Brasil são a Anfotericina B e antimoniais pentavalentes, como N-metilglucamina (Glucantime) e o estibogluconato sódico (Pentostam). A escolha para o uso destas drogas deve levar em consideração a idade, as comorbidades e presença de gravidez. (VIOTTO, 2018)

O antimonial pentavalente é uma das drogas utilizadas para o tratamento da LV, e seu mecanismo de ação ainda não é bem elucidado, mas sabe-se que tem relação com o metabolismo do parasito. O fármaco de primeira escolha no Brasil é o antimoniato de

N-metil glucamina, com administração de 20 mg/Kg/dia, por via endovenosa ou intramuscular, durante 20 dias e no máximo 40 dias. Entre os efeitos adversos esperados estão artralgia, mialgia, pirose, dor abdominal, entre outras. Como é administrado em nível ambulatorial, reduz os riscos de hospitalização. Como o uso do fármaco apresenta efeitos tóxicos para o sistema cardiovascular, é necessário que sejam feitos exames antes, durante e após a utilização da terapia. Outro problema relacionado ao uso deste fármaco são as recidivas relacionadas a descontinuidade do tratamento e a baixa dosagem do medicamento (MONGE-MAILLO, *et al*, 2014; MOREIRA, 2017; SANTOS, 2019; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

O uso de anfotericina B possui recomendação criteriosa, alguns dos grupos que não podem fazer o seu uso são as gestantes, os pacientes que tenham contraindicação do uso da droga de primeira escolha e pacientes com HIV. Em caso de recidiva ou falha terapêutica que não se enquadre nos critérios de uso de anfotericina B lipossomal, pode se utilizar desoxicolato de anfotericina B. A dose recomendada pela OMS, é a infusão de 3 a 5 mg/kg/dia ou uso de doses até uma dose total de 40 mg/kg/dia, porém sua dose não é um consenso entre a comunidade médica, podendo variar em decorrência do paciente. Seu mecanismo de ação é através da interferência do precursor do ergosterol da membrana plasmática, causando poros na membrana, alterando a permeabilidade dos íons, causando desorganização da célula e morte do parasito. Pode atuar tanto intracelular como extracelular. Os efeitos adversos relacionados a sua administração são cefaleia, febre, calafrio, astenia, mialgia, artralgia e hipotensão (AGUIAR-RODRIGUES, 2017; MOREIRA, 2017; LINDOSO, et al, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

A milterfosina foi desenvolvida como droga antineoplásica também é utilizada, seu mecanismo de ação também não é bem elucidado, porém sabe que tem relação com a apoptose da *Leishmania* e distúrbios nas vias de sinalização celular. Sua utilização deve ser bem avaliada, já que o fármaco é teratogênico, hepatotóxico e tem inúmeros efeitos adversos no sistema gastrointestinal, causando vômito, náusea, diarreia. É o único medicamento que é utilizado por via oral (GRANATO, 2017; MOREIRA, 2017; LINDOSO, *et al*, 2018).

A paramomicina tem seu efeito sobre a inibição da síntese proteica e age modificando os lipídeos polares da membrana do parasito, fazendo com que exita uma redução da fluidez e permeabilidade. Sua utilização ainda é restrita, pois seu uso causa efeitos graves cardíacos, gastrintestinais e renais (MOREIRA, 2017; LINDOSO, *et al*, 2018).

Durante o curso da terapia farmacológica devem ser feitos exames eletrocardiográficos e laboratoriais, como forma de avaliar a efetividade do tratamento e possível toxicidade. Os casos com maior risco de evoluir para óbito devem ser internados e tratados em hospitais e os leves ou intermediários devem ser avaliados em nível ambulatorial (BRASIL, 2016).

Profilaxia e Controle

Como forma de prevenção da leishmaniose visceral é importante orientar aos pacientes de área com alta incidência de LV, que utilizem repelente, telhem portas e janelas, e façam uso de mosqueteiros. É importante também que o

lixo orgânico tenha destino adequado, uma vez que o vetor se reproduz em matéria orgânica. Quanto ao reservatório da doença, o cão doméstico, é recomendado o uso de coleiras impregnadas com deltametrina a 4%, é importante também que aqueles animais que forem adotados realizem exames sorológicos. No mercado é possível encontrar a vacina para cães, porém pode ser caro e não ser de fácil acesso para a população. Quanto às medidas de controle da doença, se preconiza o diagnóstico precoce e posteriormente tratamento para controle da LV. Em casos de LV nos cães, como o tratamento tem alto custo, pode se optar pela eutanásia dos cães infectados (SOUSA, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

CONCLUSÃO

Foi possível perceber, por meio da realização deste trabalho, que a leishmaniose visceral afeta majoritariamente países emergentes, como Brasil, Sudão, Índia e Etiópia, nos quais os problemas de desnutrição e saneamento básico são frequentes. Como obstáculos para a cura da doença, encontramos a dificuldade de serem realizados diagnósticos e tratamentos precoces da doença, os quais ampliam, de forma significativa, as chances de cura dos pacientes. Por isso, nas áreas com alta incidência de LV, os profissionais da saúde devem ser bem orientados, de forma que consigam investigar um possível caso de leishmaniose. Além disso, é importante mencionar que há enorme escassez de pesquisas que visem ao desenvolvimento de fármacos menos tóxicos e que reduzam as chances de recidivas, e que, possivelmente, possam reduzir o tempo de tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, P.F., RODRIGUES, R.K. Leihmaniose visceral no Brasil: artigo de revisão. Visceral Leishmaniasis in Brazil: review article, v.19, p.192- 204, 2017.

BARBOSA JWL. Análise das regiões Polimórficas do gene HASPB (K26) De Leishmania infantum em amostras clínicas positivas para Leishmaniose Visceral e coinfecção LV/HIV [tese]. Recife: Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães / Fundação Oswaldo Cruz; 2016.

Bastos TSA. Aspectos gerais da leishmaniose visceral [tese]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás; 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde, ed 1. ed. Brasília DF, 2016. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/novembro/18/Guia-LV-2016.pdf>. Acesso em: 15 out 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde, ed. 3ª. Brasília DF., 2019. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf>. Acesso em: 23 outubro 2019.

FRADE, A. F. Leishmaniose visceral e susceptibilidade genética. Revista da Biologia,p.22-25, 2011.

GONTIJO, Célia Maria Ferreira; MELO, Maria Norma. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. Revista Brasileira de Epidemiologia, [S.L.], v. 7, n. 3, p. 338-349, set. 2004.

LAURENTI, M.D. Patologia e patogenia das leishmanioses. [Pathology and pathogenesis of leishamaiasis]. 2010. 84 f. Tese (Livre-Docência) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

LEMOS, Maria Deuzina Alves; SOUSA, Odaíris Holanda de; SILVA, Zilene do Socorro Santana Brígida da. PERFIL DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL: UMA REVISÃO BIBLIOGRAFICA. Facit Business And Technology Journal. [S. L.], p. 93-114. mar. 2019. Disponível em: http://revistas.faculdadefacit.edu.br/index.php/JNT/article/view/399. Acesso em: 4 out. 2019.

LINDOSO, J et al. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection: current perspectives. Hiv/Aids - Research And Palliative Care, [S.L.], v. 10, p. 193-201, out. 2018. Informa UK Limited. http://dx.doi.org/10.2147/hiv.s143929. Disponível em: https://www.dovepress.com/visceral-leishmaniasis-and-hiv-coinfection-current-perspectives-peer-reviewed-fulltext-article-HIV. Acesso em: 2 nov. 2019.

LISBOA, Antonio Ricardo et al. Leishmaniose visceral: uma revisão literária. Revista Brasileira de Educação e Saúde, [S.L.], v. 6, n. 2, p. 35-43, 28 dez. 2016. Grupo Verde de Agroecologia e Abelhas. http://dx.doi.org/10.18378/rebes.v6i2.4663. Disponível em: <https://www.gvaa.com.br/revista/index.php/REBES/article/view/4663>. Acesso em: 2 nov. 2019.

Machado PA. Atividade leishmanicida de análogos de alcalóides marinhos e bioisósteros do resveratrol em Leishmania amazonensis [dissertação]. Juiz de Fora: Universidade Federal de Juiz de Fora; 2013.

MACHADO, P. R. L. et al . Mecanismos de resposta imune às infecções. Anais Brasileiros de Dermatologia, 2004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962004000600002>. Acesso em: 04 out. 2019.

MAHMUD, I. C. et al. Epidemiological aspects of the first human autochthonous visceral leishmaniosis cases in Porto Alegre, Brazil. Brazilian Journal of Infectious Diseases, 2019. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702019000200124&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 24 out. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Leishmaniose Visceral, 2017. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/janeiro/28/leishvisceral-17-novo-layout.pdf>. Acesso em: 26 abril, 2021.

MONGE-MAILLO, B, et al. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in the Mediterranean region. PLoS neglected tropical diseases, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003021>. Acesso em: 23 out. 2019.

MORAIS RCS de. Aplicabilidade da técnica de PCR em tempo real para caracterização de espécies de Leishmania [dissertação]. Recife. Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz; 2015.

Moreira D S. Análise fosfoproteômica e genômica funcional de linhagens de Leishmania spp. Sensíveis9*4+8ª e resistentes ao antimônio trivalente [tese]. Belo Horizonte: Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz; 2017.

PRESTES-CARNEIRO LE, DANIEL LAF, ALMEIDA LC, ZAMPIERI DL, VIEIRA AG, ANJOLETE IR, ANDRÉ L, FLORES EF.. Spatiotemporal analysis and

environmental risk factors of visceral leishmaniasis in an urban setting in São Paulo State, Brazil. Parasites & vectors vol. 12, p.251, 2019.

REY L. Bases da parasitologia médica= 3ª ed.Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

REIS LL, BALIEIRO AAS, FONSECA FR, GONÇALVES MJF.. Changes in the epidemiology of visceral leishmaniasis in Brazil from 2001 to 2014. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., Uberaba, v. 50, n. 5, p. 638-645, 2017.

SANTOS ATO, BATISTA AG, OLIVEIRA ECR, MORAIS PB, TEIXEIRA DA. Patologia e patogênese da Leishmaniose Visceral Humanal. Revista Saúde dos Vales, Teófilo Otoni, MG, v. 1, n. 2674-8584, ed. 1, p. 19-37, 2019.

Sousa JMS. Aspectos sócio-epidemiológicos em Pernambuco e conhecimento de profissionais de saúde sobre o agravo de no município de Caruaru-PE. 2017 [Dissertação]. (Recife: Universidade Federal Rural de Pernambuco, 2017.

SOUZA, M.A., NUNES, R.F.F., VIANA, T.C., et al. Leishmaniose Visceral Humana: Do Diagnóstico Ao Tratamento. Mossoró: Universidade do Estado do Rio Grande do Norte – UERN; RN, Brasil. 10 Out 2012.

VIOTTO, M.A., Leishmaniose Visceral: Etiologia, Diagnóstico E Tratamento. Arquimedes: Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA; RO, Brasil. 11 Dez 2018.

WORD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Epidemiological situation. [S. l.: s. n.], 2017. Mapa. Disponível em < https://www.who.int/leishmaniasis/burden/en/ >. Acesso em: 5 nov. 2019.

WORD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Leishmaniasis. 14 dez. 2017. 2 fotografias. Disponível em:<https://www.cdc.gov/dpdx/leishmaniasis/index.html >. Acesso em: 5 nov. 2019.

ZHANG, W., GHOSH, A.K., MOHAMATH, R. et al. Development of a sandwich ELISA to detect Leishmania 40S ribosomal protein S12 antigen from blood samples of visceral leishmaniasis patients. BMC Infect Dis 18, 500 (2018). Disponível em < https://doi.org/10.1186/s12879-018-3420-2 > .

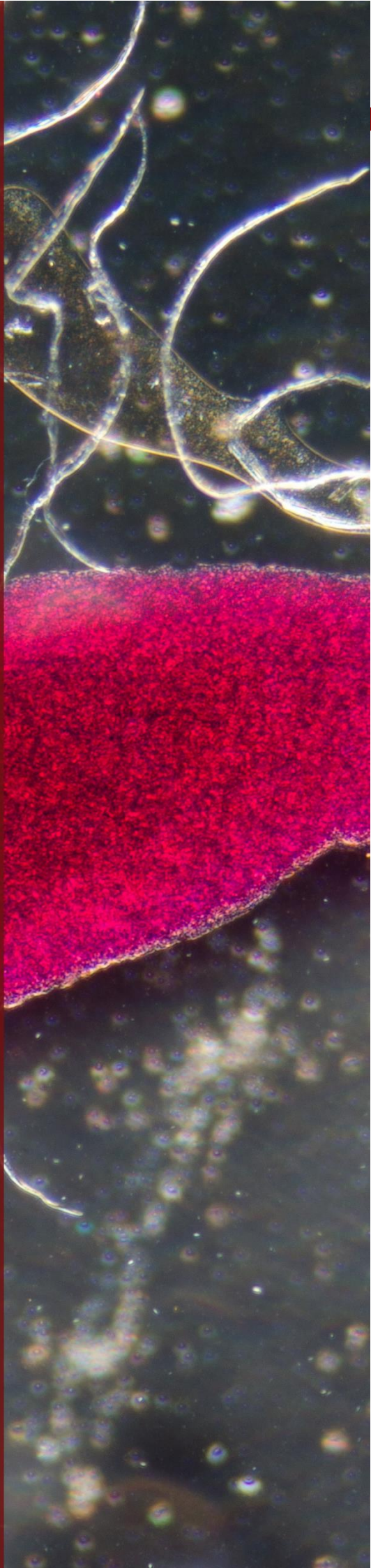
CAPÍTULO 9

COINFECÇÃO HIV/LEISHMANIOSE VISCERAL: UMA ABORDAGEM IMUNOFISIOPATOLÓGICA DE DOENÇAS NEGLIGENCIADAS

Marco Antônio Solimar Araújo[1]
Henrique Cássio Silva Rodrigues[1]
Karla Cândida Parreira[1]
Luanna Dornelas Rodrigues Couto[1]
Maria Eduarda Andrade De Mello[1]
Pedro Braga Cordeiro[1]
Yasmin Pinheiro Rocha[1]
Zilda Zilaies Maciel de Souza Reis[1]
Daniela Camargos Costa[2]

1Discente – Medicina da Faculdade de Minas – Belo Horizonte (FAMINAS-BH).
2Docente – Departamento de Parasitologia da Faculdade de Minas – Belo Horizonte (FAMINAS-BH).

Palavras-chave: *Leishmaniose; HIV; Coinfecção.*



INTRODUÇÃO

Os aspectos referentes à coinfecção HIV-leishmaniose são considerados de grande importância para a saúde pública devido a sua magnitude e expansão geográfica, principalmente em países tropicais em desenvolvimento ou subdesenvolvidos, onde estes dois agravos à saúde estão sobrepostos. A coinfecção é considerada emergente em diversas partes do globo apresentando elevadas taxas de morbimortalidade (LINDOSO *et al.*, 2018; BARBOSA JÚNIOR, 2016).

Estes dois agravos à saúde apresentam importante sinergismo: ambos afetam o sistema imune e deixam o paciente ainda mais suscetível à complicações, podendo evoluir a óbito. A coinfecção parece favorecer a reativação da infecção latente pela *Leishmania spp*., apresentar resposta limitada aos tratamentos convencionais, induzir a quadros graves da Leishmaniose visceral (LV) e potencializar o risco de recidivas (MONGE-MAILLO & LÓPEZ-VÉLEZ, 2013). Nesse contexto, há um impacto específico nas manifestações clínicas, imunopatogênese, diagnóstico e conduta farmacológica. Portanto, estudos que priorizem um maior esclarecimento das manifestações clínicas à luz da imunopatogênese da doença são primordiais para nortear melhores opções para o diagnóstico e terapêutica da coinfecção, melhorando a qualidade de vida do paciente (AKUFO *et al*., 2018).

Diante disso, o presente estudo tem por objetivo esclarecer os principais mecanismos imunopatológicos relacionados com a coinfecção HIV-Leishmaniose Visceral, a fim de nortear melhores opções de diagnóstico e tratamento.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa, realizada no período de fevereiro a junho de 2020, por meio de pesquisas nas bases de dados: Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), *Cochrane Library*, EBSCOhost, *Latin American and Caribbean Health Sciences Literature* (Lilacs), PubMed e Google Acadêmico. Foram utilizados os descritores: “HIV” and “Leishmania”. Desta busca foram encontrados 295 artigos nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2016 a 2020¸ posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram artigos que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Dos 295 artigos, foram selecionados 129 pela leitura do resumo, sendo 58 da BVS, 1 da Cochrane Library, 21 da EBSCO host, 3 da Lilacs, 37 da PubMed, 9 do Google Acadêmico. Desses, após a leitura completa e criteriosa de cada um, 16 artigos foram selecionados, o quais foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Foram incluídos materiais da Organização Mundial de Saúde (OMS) e do Ministério da Saúde, como também artigos originais devido à citação de dados utilizados.

Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas

abordando epidemiologia, imunofisiopatologia, histologia, diagnóstico, tratamento e prevenção.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

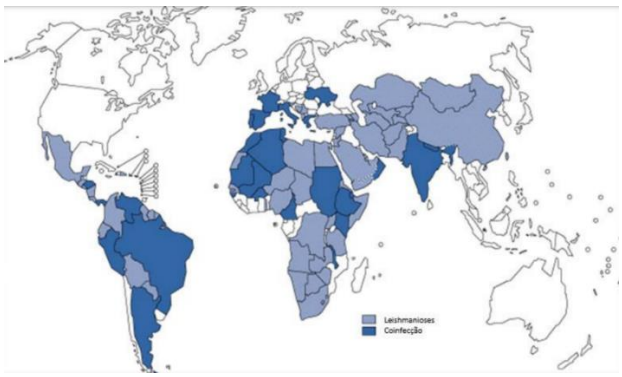
A leishmaniose humana é uma doença parasitária transmitida pela picada de flebotomíneos fêmeas, do gênero *Phlebotomus* e *Lutzomyia*, infectados pelo parasito *Leishmania sp*., o qual desencadeia duas principais manifestações clínicas: Leishmaniose Visceral (LV) e Leishmaniose Cutânea (LC), de acordo com qual célula fagocítica é invadida.

A LC é causada pelos parasitos *Leishmania braziliensis*, *Leishmania amazonensis* e *Leishmania guyanensis*, sendo caracterizada por lesões na pele e úlceras nas partes expostas do corpo. Já a LV tem como agente etiológico a *Leishmania chagasi*, *Leishmania donovani* e *Leishmania infantum*, sendo a forma mais grave da doença por acometer órgãos como fígado, medula óssea, baço, linfonodo e intestino. Posto isso, salienta-se que quadros de imunossupressão estão associados a manifestação da leishmaniose humana mais grave, que a infecção pelo HIV aumenta entre 100 e 2320 vezes o risco de desenvolver LV, sendo alarmante essa coinfecção (STEVERDING, 2017; BOTANA *et al*., 2019)

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima de 200.000 a 400.000 casos de LV, com 20.000 a 40.000 mortes por ano. Os últimos dados da OMS de 2015 relataram que mais de 90% dos novos casos ocorridos estão localizados em sete países: Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão do Sul e Sudão. Segundo a OMS, em 2016, 36,7 milhões de pessoas viviam com HIV - 25,6 milhões na África, 3,3 milhões nas Américas, 3,5 milhões no sudeste da Ásia, 2,4 milhões na Europa e 1,4 milhões no Pacífico Ocidental - com 1 milhão de mortes causadas pela AIDS. Consequentemente, pode-se observar que há uma relação intrínseca entre a LV e a área de transmissão do HIV (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2007).

Atualmente, o Brasil é país que tem o maior número de casos de coinfecção na América Latina, tal fato se deve à crescente sobreposição geográfica dessas duas doenças, sobretudo pelo processo de urbanização da leishmaniose, a coinfecção tem aumentado constantemente, na qual a prevalência de infecção pelo HIV em pacientes com LV é de 9%. Nesse sentido, a **Figura 9.1** mostra as áreas acometidas pela LV e pelo HIV no globo, evidenciando a sobreposição geográfica dessas doenças (LINDOSO *et al*., 2018; BOTANA *et al*., 2019).

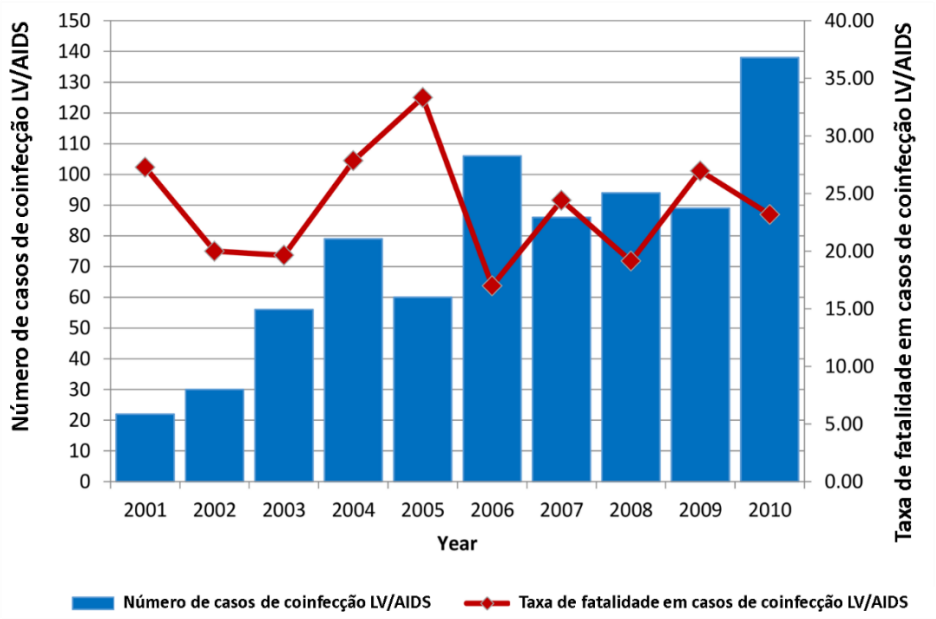
Figura 9.1 Área com sobreposição da coinfecção LV/HIV no mundo



Fonte: Barbosa Júnior, 2016.

Estudos epidemiológicos feitos por meio de dados disponibilizados pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), sobre as duas doenças evidenciam que 0,75% dos infectados por LV também possuem HIV, sendo essa população majoritariamente maior de 13 anos e preferencialmente homens, com a mediana da idade dos casos de coinfecção de 41 anos. Ademais, a fatalidade nos casos de coinfecção é de 25%, três vezes maior do que os não coinfectados. No **Gráfico 9.1,** é exposto, entre o ano de 2001 e 2010, o número de casos e a taxa de mortalidade de pacientes coinfectados por LV/HIV no Brasil, evidenciando que a fatalidade é significativa. (BRUHN *et al.*, 2018; SOUSA-GOMES et al., 2017).

Gráfico 9.1 Número de casos e taxa de mortalidade de pacientes coinfectados por LV / HIV de acordo com o ano da notificação no Brasil de 2001 a 2010



Fonte: traduzido de Sousa-Gomes *et al.*, 2017.

Imunofisiopatologia

Sabe-se que a imunossupressão é um fator de risco bem conhecido para o desenvolvimento de LV (CASTRO *et al.*, 2016). Isto porque tanto os portadores de LV quanto os de HIV mantêm uma baixa contagem de células T CD4 + e níveis mais altos de ativação celular, apesar da ingestão de antirretrovirais pelo segundo grupo. Tais semelhanças patogênicas entre HIV e LV corroboram o fato de que a LV pode contribuir para o agravamento da imunossupressão causada pelo HIV, antecipando uma progressão para a AIDS (SILVA-FREITAS *et al.*, 2016).

A adoção da terapia antirretroviral de alta eficácia (HAART) por indivíduos coinfectados prejudica a qualidade da resposta imune, já que reduz a capacidade proliferativa de linfócitos T

e, também, possui uma produção deficiente de interferon gama (IFN-γ), fator ativador de macrófago. Isso posto, a defasagem do controle de parasitos favorece a propagação do protozoário em locais inesperados e o aparecimento de características clínicas atípicas (SILVA-FREITAS *et al.*, 2016).

A resposta imunológica contra a *Leishmania* é mediada por macrófagos ativos e células TCD4+ (Th1). Citocinas pró-inflamatórias são responsáveis por uma melhora no funcionamento do Th1, enquanto o TNF-alfa e Interferon-y pela resposta de macrófagos (PAGLIANO *et al.*, 2016). O HIV e a LV compartilham mecanismos imunopatológicos semelhantes, sendo que ambos infectam células imunitárias como macrófagos e células dendríticas. Tal coinfecção aumenta a reprodução de leishmanias e eleva a ação fagocítica dos macrófagos, tanto daqueles infectados ou não pelo vírus HIV (JÚNIOR *et al.*, 2016).

A maior parte dos casos de coinfectados é provocada pela reativação de uma infecção latente, a qual se torna clinicamente aparente à medida que a imunossupressão progride e o parasita supera a capacidade de contingência do sistema imunológico do hospedeiro. A LV clássica, caracterizada por uma tríade convencional de sintomas: febre, hepato-esplenomegalia, sintomas constitucionais, além de citopenia e hipergamaglobulinemia, nem sempre se manifesta em indivíduos imunocomprometidos. No entanto, de modo geral, a apresentação clínica de LV/HIV é semelhante à não coinfectada, apesar de que existe uma tendência de envolvimento de órgãos e sistemas não parasitados convencionalmente, a título de exemplo pulmão, pele e trato gastrointestinal. (SILVA-FREITAS *et al.*, 2016).

Apesar do controle da carga viral e parasitária por HAART e anti-Leishmania terapia, pacientes coinfectados apresentam uma elevada taxa de CD38+, CD8+ e citocinas pró-inflamatórias (MIF, MIP1β, TNF, IL6, IL8 e IL 17). Logo, apresentam uma imunoativação crônica induzida pela presença de parasitas e/ou pela translocação microbiana pela barreira intestinal (LINDOSO *et al.*, 2018). Diante disso, o achado de parasitas na medula óssea e nos órgãos linfóides foi identificado como possível fator relacionado à manutenção da ativação imune (BOTANA *et al.*, 2019).

Entretanto, segundo estudos publicados na Revista Brasileira de Doenças Infecciosas, feito por meio de análise retrospectiva de coorte, no Ceará - Brasil, a manifestação de LV em indivíduos coinfectados por HIV difere do que se espera em um hospedeiro convencional, no caso, a tríade clínica (febre, esplenomegalia e emagrecimento), assim como a icterícia e edema periférico. Nessa perspectiva, a resposta imune menos intensa contra o parasita em imunocomprometidos pode ser responsável por essas diferenças, devido a diminuição de IFN-y. Além disso, supõe-se que as citocinas geradas pelas células Kupffer infectadas e pelos 5 linfócitos T CD4+ estimulados influenciam em número e em qualidade a formação dos granulomas, configurando o nível de inflamação. Em resposta a esses mecanismos tem-se, então, um controle inadequado na proliferação do parasita (HENN *et al.*, 2018).

Além disso, a infecção dos macrófagos pela *Leishmania* na LV leva a uma reposição dessa linhagem de células pela medula óssea e,

consequentemente, desvia a produção de outras células como eritrócitos, plaquetas e até mesmo de progenitores linfócitos T, o que causa o aparecimento de sinais característicos da infecção como anemia, hemorragias e comprometimento da resposta celular. Dessa forma, a LV evolui com uma imunossupressão da resposta imunológica celular (FREITAS, 2014).

Estudos apontam que a *Leishmania* induz nas células que infecta uma superexpressão de CCR5 (correceptor para a entrada do HIV nos linfócitos T CD4 + e CD8 +), o que repercute a um aumento na carga viral do HIV e, consequentemente, na imunossupressão que ele causa. Além disso, devido à expressão mais acentuada de moléculas inibidoras de CD4+ na superfície de células T, há um desequilíbrio entre células T reguladoras e a ativação imune, o que leva a uma carga residual persistente em paciente coinfectados, mesmo após o tratamento da LV. Outro fator importante são os baixos níveis de linfócitos TCD4+ e TCD8+ que tais pacientes apresentam, apesar do aumento das células T de memória. Tal fato sugere uma baixa renovação desse tipo celular e/ou uma consequência da infecção na medula óssea em virtude da leishmania (LINDOSO *et al*., 2018).

Nessas circunstâncias, a presença dos fenótipos CD57+ e CD27+ (que indicam senescência replicativa ou exaustão clonal) entre as células T senescentes promovem um declínio da competência imunológica, no que diz respeito à diminuição da produção tímica, acúmulo de células terminalmente diferenciadas e exaustão dos recursos imunes primários, levando a diversos casos de recidiva (SILVA-FREITAS *et al*., 2016).

Em pacientes reincidentes para LV/HIV, foram encontrados níveis elevados de sCD14 (correlacionado à LPS plasmático), o que sugere que essa molécula é biologicamente ativa. A ativação de monócitos/macrófagos pelo sCD14 é um fator que contribui para a elevada produção de citocinas, assim como para o comprometimento da reconstituição imune (tais níveis são correlacionados de maneira negativa à CD4+). Além disso, esses pacientes apresentaram altos níveis de IgG3 anti-leishmania, fator esse preditor para manutenção da remissão clínica. Em conjunto a isso, os reincidentes contêm uma maior taxa de IgG1 e IgG anti-leishmania se comparado a pacientes não reincidentes. Em contrapartida, pacientes não reincidentes tiveram uma redução significativa dos níveis de IgG3 ao longo do tempo (SILVA-FREITAS *et al*., 2016).

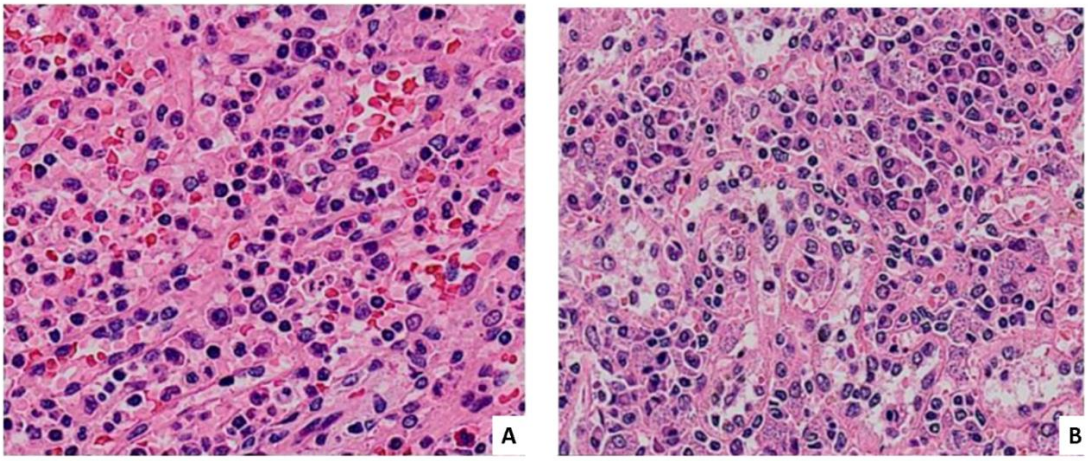
Alterações Histológicas dos Principais Órgãos Acometidos

O parasitismo no baço é comum no curso da doença e determina de alterações morfológicas progressivas. Tal processo patoloógico pode ocorrer tanto na polpa branca, onde haverá a desestruturação dos compartimentos esplênicos, quanto da polpa vermelha, na qual ocorrerá a substituição da celularidade normal por plasmócitos e macrófagos infectados pelo parasito, além de produção anormal de citocinas. Em decorrência dessas alterações, o órgão ficará inviabilizado de exercer uma resposta imune adequada, e a função esplênica de atuar no combate às infecções ficará comprometida. Há desestruturação do tecido linfóide, que é um dos achados principais, com hiperplasia dos folículos linfocitários e

aumento da população de macrófagos, favorecendo o quadro de esplenomegalia. Partindo desse pressuposto, observa-se na **Figura 9.2**, um corte de histológico de baço do grupo controle sem a LV na imagem A e outro corte do órgão de indivíduo infectado com LV, no qual há uma evidente plasmocitose, imagem B (MATOS, 2019).

As alterações na polpa branca podem ser definidas utilizando critérios para classificar a organização histoarquitetural do baço. Dito isso, na **Figura 9.3**, imagens A e B, nota-se a presença de um baço bem organizado, com boa definição das regiões da polpa branca, como a zona do manto, zona marginal e bainha periarteriolar, sendo classificado como Tipo 1; nas imagens B e C, observa-se a estrutura histoarquitetural pouco desorganizada, com perda dos limites entre as regiões da polpa branca, sendo classificado como Tipo 2; já nas imagen D e E, vê-se a uma uma intensa desorganizção histológica, com pouca ou nenhuma definição dos limites e/ou regiões da polpa branca, sendo classificado com Tipo 3 (HERMINDA *et al.*, 2018).

Figura 9.2 Exame anatomopatológico do baço

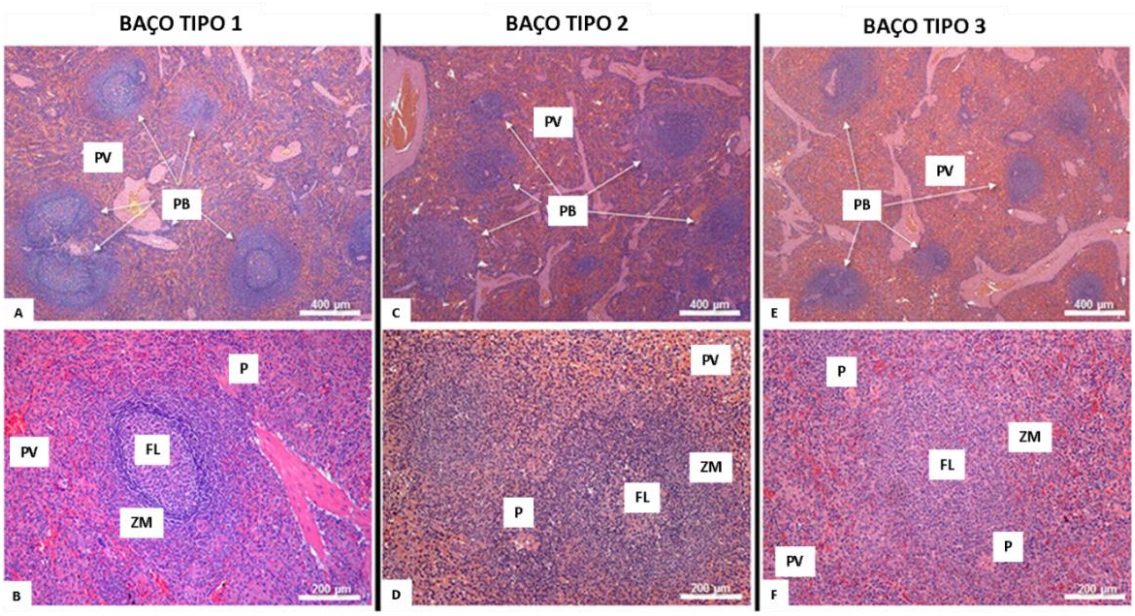


Legenda: baço do grupo controle, sem LV (A) e baço com LV mostra evidente plasmocitose (B). **Fonte:** Matos , 2019.

Leveando em consideração a imunossupressão ocasinada pelo HIV, os paciente coinfectados terão manifestações atípicas e diversas de acordo com o órgão acometido. Nesse contexto, pesquisas iniciais em 1989, já encontravam espessamentos de septos interalveolares de forma difusa e intensa infiltração celular com formas amastigotas raras ou inexistentes em fragmentos pulmonares obtidos por autópsia. A identificação de material antigênico no septo confirmou a correspondência entre pneumonite intersticial e LV. Posteriormente, demais trabalhos confirmaram a presença da afecção pulmonar em pacientes portadores de LV por meio da tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR). Os achados tomográficos encontrados com maior frequência foram opacidades reticulares e em “vidro fosco”, representando o acometimento do interstício

parenquimatoso (DUARTE *et al.*, 1989; COSTA & CERRI, 1999). Mais recentemente, em 2009 e 2015, descreveu-se o perfil imunológico da pneumonite intersticial ao analisar amostras de tecidos pulmonares também obtidos por autópsia. A resposta imune *in situ* foi estudada através da contagem de células, análise de citocinas e estudo imuno-histoquímico de marcadores fenotípicos. Os resultados foram comparados com um grupo controle. Foi encontrado um número maior de macrófagos intersticiais do que alveolares, um maior número de células T CD57 e de células T CD8, uma contagem similar de células T CD4, predomínio de células coradas com IL-4 e IL-10, menor número de células coradas com INF-γ.

Figura 9.3 Classificação histoarquitetural do baço infectado



Legenda: Tipo 1 - polpa branca bem organizada com bainha limfocitária peri-arteriolar, centro germinativo, zona do manto e zona marginal bem defindas (A e B); tipo 2 – polpa branca pouco desorganizada com hiperplasia ou hipoplasia e com perda das delimitações das estuturas (C e D); tipo 3 – polpa branca moderada a intensamente desorganizada com difícil delimitaçãos de estruturas ou estruturas indistinquiveis e estrutura folicular quase indistiquivel da polpa vermelha e das zonas de célula T. **Fonte:** traduzido de Hermida *et al*., 2018.

Os achados sugerem um padrão de resposta imunológica do tipo TH2, com pobre ativação de macrófagos, como evidenciado na **Figura 9.4**. A presença de um processo inflamatório intersticial e a pobre resposta macrofágica pode predispor a infecção pulmonar em paciente com LV (TUON *et al*, 2009; BISPO, 2015).

Ademais, o intestino é outro órgão em que já foi encontrado parasitismo em pacientes coinfectados. As principais alterações morfológicas encontradas em biópsias de duodeno foram em relação ao número de macrófagos parasitados, evidenciado na **Figura 9.5**, imagem A, variando de 0 a 30 até mais de 120 células e, na imagem B, presença de infla-

matório de leve a acentuado. (CIARLINI, 2018.)

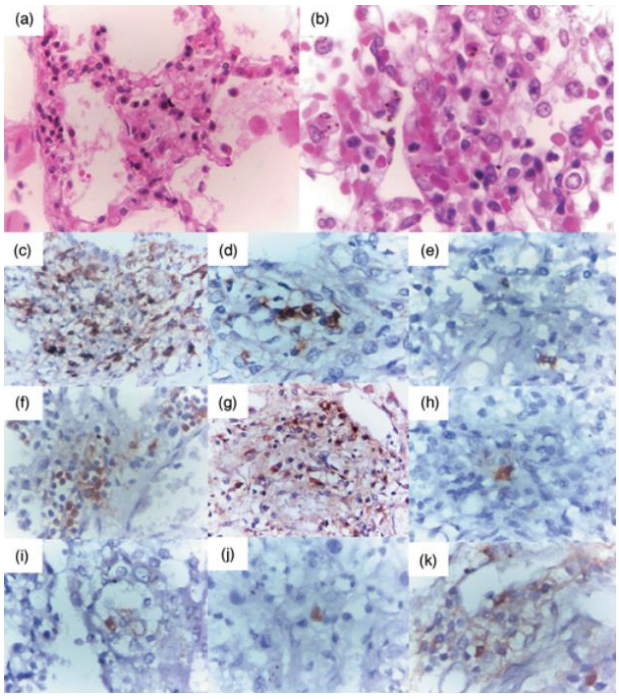
Diagnóstico

A coinfecção HIV e *Leishmania* possui pior prognóstico quando comparado ao encontrado em indivíduos imunocompetentes, visto que algumas manifestações podem ser difusas e agravadas pela doença preexistente, caracterizando fisiopatologia e manifestações diversas do quadro clínico usual, fato que limita a utilização do diagnóstico clínico. Pacientes imunocomprometidos, sobretudo HIV positivos, necessitam de métodos de diagnóstico diferentes dos convencionalmente utilizados na população. Atualmente grande parte dos diagnósticos utilizados são pautados na imunologia, todavia, o lentivírus é específico para a proteína CD4 dos linfócitos T e replica-se rapidamente nessas células essenciais para criação de uma resposta humoral efetiva. Assim sendo, tais pacientes podem apresentar falsos negativos em testes imunológicos (HENN *et al*, 2018).

Testes parasitológicos

A confirmação diagnóstica de LV mais amplamente utilizada pacientes HIV positivos é a parasitológica, principalmente por meio da investigação por análise do mielograma, e avaliação (com ou sem cultura anterior de parasitas em ágar Novy-McNeal-Nicolle) por coloração de Giemsa com busca pelas formas amastigotas dos parasitos. Algumas pesquisas demonstram que a biópsia do tecido esplênico pode ter uma especificidade e sensibilidade ainda maior quando comparada a análise da medula óssea, mas acresce risco ao paciente, sobretudo de ruptura esplênica. Entretanto, os procedimentos de punção medular e esplênica são demasiadamente invasivos, dolorosos e necessitam de equipamentos não disponíveis na rede pública de saúde básica do país (LIMA *et al*., 2017).

Figura 9.4 Pneumonite intersticial na LV



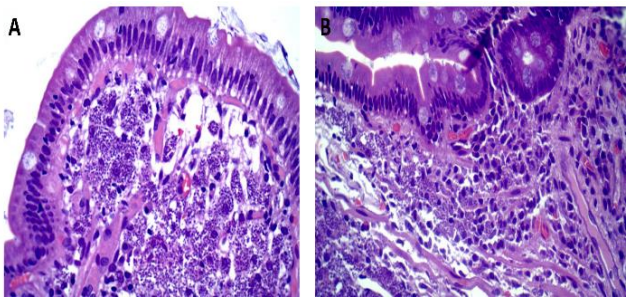
Legenda: Presença de infiltrado intersticial mostrando células mononucleares (a), prenseça de infiltrado intersticial mononuclear (b), prenseça de macrófagos no espaço intersticial (c), prenseça de células CD4 (d), prenseça de células NK (e), prenseça de linfocitos B (f), prenseça de células CD8(g), prenseça de IL-10 (l), prenseça de IL-4 (i), prenseça de IFN-γ (l), prenseça de TNF-α (k). **Fonte:** traduzido de Tuon *et al.*, 2009.

Testes moleculares

O teste molecular normalmente utilizado e pesquisado é a reação em cadeia da polimerase (PCR) em sangue periférico do paciente. Utiliza-se, usualmente o RV1 e RV2 primer para amplificar as sequências circulares de cinetoplasto; descrito por le Fichoux e

colaboradores em 1999. Todavia, o cinetoplasto é um alvo heterogêneo para qual uma grande diversidade de primers foi descrita resultando em perda da precisão do teste, dificuldade na construção de padrões de poliformismo de comprimento de fragmento de limitação (FRLP), e impossibilidade na identificação da espécie causadora da parasitose. Outro alvo comumente empregado é o uso do primer da subunidade menor ribossomal (SSUrRNA) com bom resultado em pacientes coinfectados assintomáticos, facilitando diagnóstico precoce (LIMA *et al.*, 2017; BOTANA *et al.*, 2019).

Figura 9.5 Exame anatomopatológico de duodeno de paciente coinfectado



Legenda: Presença de macrófagos infectados na lâmina própria do tecido duodenal (A), Presença de infiltrado inflamatório no tecido duodenal (B). **Fonte:** Ciarline, 2018.

A detecção por meio de PCR em aspiração da medula ou linfonodos tem se mostrado mais eficiente em questões de sensibilidade do que o PCR em sangue periférico ou a pesquisa de parasitas pós aspiração feitos isoladamente. Entretanto, existe a problemática de testes moleculares constituírem alto custo e não serem aplicáveis no cotidiano, mormente em locais de atenção básica precária, caso das principais zonas endêmicas do país (LIMA *et al.*,2017).

Testes antigênicos

Recentemente vêm sendo empregados novas pesquisas e testes na área de diagnóstico de pacientes coinfectados com HIV/LV. Para tanto, um dos métodos pesquisados é o latex *agglutination test* (KAtex), um teste de urina baseado em antígenos encontrados na leishmania. Esse teste possui moderada sensibilidade (84%), e bons resultados em pacientes portadores de HIV, sendo uma potente ferramenta no diagnóstico e na monitorização, além da possibilidade de utilização em áreas mais precárias e não especializadas. Cabe ressaltar, entretanto, que a especificidade é maior em algumas espécies de parasito como a *L. donovani* devido à particularidade para com o antígeno (VOGT *et al.*, 2018).

Tratamento e prevenção

Diante de análises diagnósticas e prognósticas percebe-se que pacientes com a coinfecção HIV/LV apresentam uma menor resposta aos tratamentos propostos. Logo, para pacientes nessa condição a droga de primeiro uso recomendado pela Organização Mundial de Saúde é a anfotericina B lipossomal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Para análise da efetividade da droga foi realizado um estudo com Anfotericina B lipossomal, aplicando-se em dias alternados a dose de 30 mg/Kg, na qual possuiu uma responsividade inicial de 59,5% ,bem como uma eficácia de 38%. Foi-se testado também o uso da Miltefosina, sendo aplicadas doses de 100 mg por dia durante 28 dias. O experimento teve uma responsividade inicial de 64%, porém, com curta duração de acompanhamento do

intervalo livre da doença. Por outro lado, a associação medicamentosa dessas drogas, aplicando-se 30 mg/kg em dias alternados ou 50mg/kg por dia, obteve-se oito recaídas de 100 pacientes que receberam alta após a cura inicial (BOTANA *et al.*, 2019).

Em caso de complicações durante a administração da anfotericina B lipossomal, é necessário administrar antitérmicos e/ou meperidina e programar a infusão mais lentamente e antecedida pela administração de anti-histamínicos meia hora antes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

A associação terapêutica medicamentosa, envolvendo a Anfotericina B Lipossomal, Miltefosina e Paramomicina e o uso de profilaxia secundária associada à terapia antirretroviral altamente eficaz (HAART) pode ser a melhor ferramenta para o tratamento da coinfecção pelo HIV. Ainda é possível analisar que essa combinação medicamentosa é satisfatória para pacientes os quais sofrem com altas recidivas. Com isso, a associação entre essas drogas envolve uma menor dosagem, sendo assim, menor toxicidade e maior eficácia (LINDOSO *et al.*, 2018; MONGE-MAILLO & LÓPEZ-VÉLEZ, 2013).

Além disso, deve-se citar que após tratamentos ineficazes é necessário terapia de manutenção. Nesse aspecto foi verificado que é possível incluir a HAART imediatamente após a execução da profilaxia secundária, sendo que ela não só reduz a replicação viral, mas também aumenta o número e a função das células T CD4+ (BOTANA *et al.*, 2019).

A profilaxia é de extrema importância no combate à coinfecção. Diante disso, é imprescindível que o ser humano faça uso de repelentes, mosquiteiros de malha fina, evite se expor nos horários de crepúsculo e a noite. Outrossim, é preciso que resíduos sólidos orgânicos sejam eliminados, destinados ao local correto, e que os cães sejam vacinados, sendo necessário realizar eutanásia nesses reservatórios quando infectados, a fim de evitar a infecção de LV. Além disso, o uso de preservativos sexuais e cuidado com transfusões de sangue, com injeções e com instrumentos pérfuro-cortantes, bem como o tratamento de gestantes infectadas são fundamentais para evitar a disseminação do HIV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

CONCLUSÃO

Observa-se que a coinfecção se apresenta em países onde há sobreposição de áreas endêmicas de *Leishmania*, com áreas de expansão da infecção por HIV. Não só, aponta-se que a coinfecção atua de forma sinérgica, pois os agentes etiológicos atacam o sistema imune do hospedeiro, possibilitando o avanço mútuo por meio de mecanismo como estímulo de citocinas pró-inflamatórias e a super-expressão de moléculas alvo nos linfócitos. O diagnóstico de leishmaniose em pacientes imunodeprimidos é mais eficaz por métodos parasitológicos e o uso da medula óssea possui menor risco. Ainda não há um tratamento seguro para pacientes coinfectados, sendo a anfotericina B lipossomal com melhor taxa de eficácia e a combinação com Miltefosina e/ou Paramomicina se faz benéfica a diminuição dos efeitos colaterais. O paciente coinfectado está sujeito a um tratamento longo, com altas chances de recidiva e precisa ser acompanhado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKUFFO, H. *et al*. New insights into leishmaniasis in the immunosuppressed. PLoS neglected tropical diseases, v. 12, n. 5, p. e0006375, 2018.

BARBOSA JÚNIOR, W.L. Análise das regiões polimórficas do gene HASPB (K26) de Leishmania infantum em amostras clínicas positivas para leishma niose visceral e coinfecção LV/HIV. [dissertação].2016.

BISPO, A.J.B. Avaliação de alterações pulmonares na leishmaniose visceral humana. [dissertação] 2015.

BOTANA, L. *et al*. Asymptomatic immune responders to Leishmania among HIV positive patients. PLoS neglected tropical diseases, v. 13, n. 6, p. e0007461, 2019.

BRUHN, F.R.P. *et al*. Human visceral leishmaniasis: factors associated with deaths in Belo Horizonte, Minas Gerais state, Brazil from 2006 to 2013. Epidemiology & Infection, v. 146, n. 5, p. 565-570, 2018.

CASTRO, A. *et al*. Lymphoproliferative response after stimulation with soluble Leishmania antigen (SLA) as a predictor of visceral leishmaniasis (VL) relapse in HIV+ patients. Acta tropica, v. 164, p. 345-351, 2016.

CIARLINI, N.S.C. Parasitismo duodenal de Leishmania spp. em pacientes com coinfecção HIV/Leishmania. [dissertação], 2018.

COSTA, N.S.S. & CERRI, G.G. Interstitial pulmonary alterations in visceral leishmaniasis: evaluation with high-resolution computed tomography; Alteracoes pulmonares intersticiais na leishmaniose visceral: avaliação pela tomografia computadorizada de alta resolução. Radiologia Brasileira, v. 32, 1999.

DUARTE, M. I. S. *et al*. Interstitial pneumonitis in human visceral leishmaniasis. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, v. 83, n. 1, p. 73-76, 1989.

FREITAS, M. L. S. Avaliação prospectiva do grau de ativação celular e de imunosenescência dos linfócitos T em pacientes coinfectados com leishmaniose visceral e HIV-1. [monografia], 2014.

HENN, G.A.L. *et al*. Is Visceral Leishmaniasis the same in HIV-coinfected adults? Brazilian Journal of Infectious Diseases, v. 22, n. 2, p. 92-98, 2018.

HERMIDA, M.D.R. *et al*. Histological disorganization of spleen compartments and severe visceral leishmaniasis. Frontiers in cellular and infection microbiology, v. 8, p. 394, 2018.

JÚNIOR, L.G.C. *et al*. Coinfecção por leishmaniose visceral e vírus da imunodeficiência humana: uma evolução clínica desfavorável. Revista de Patologia Tropical/Journal of Tropical Pathology, v. 45, n. 2, p. 233-240, 2016.

LIMA, E.C.B. *et al*. Characterization of Leishmania (L.) infantum chagasi in visceral leishmaniasis associated with hiv co-infection in Northeastern Brazil. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 59, 2017.

LINDOSO, J.A.L. *et al*. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection: current perspectives. Hiv/aids (Auckland, NZ), v. 10, p. 193, 2018.

MATOS, S.S. Alterações morfológicas e de populações celulares em baços de pacientes com formas graves de leishmaniose visceral humana. [dissertação], 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Atlas de Leishmaniose Tegumentar Americana: Diagnóstico Clínico e Diferencial. 2. ed. Brasília - DF, 2006.

MONGE-MAILLO, B. & LÓPEZ-VÉLEZ, R. Therapeutic options for visceral leishmaniasis. Drugs, v. 73, n. 17, p. 1863-1888, 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Report of the fifth consultative meeting on leishmania-HIV coinfection, Addis Ababa, Ethiopia, 20–22 March 2007. World Health Organization, 2007.

PAGLIANO, P. *et al*. Visceral leishmaniasis in immunocompromised: diagnostic and therapeutic approach and evaluation of the recently released IDSA guidelines. Infez Med, v. 24, n. 4, p. 265-71, 2016.

SILVA-FREITAS, M.L. *et al*. Immune activation and bacterial translocation: a link between impaired immune recovery and frequent visceral leishmaniasis relapses in HIV-infected patients. PloS one, v. 11, n. 12, 2016.

SOUSA-GOMES, M.L. *et al*. Visceral leishmaniasis and HIV/AIDS in Brazil: Are we aware enough? PLoS neglected tropical diseases, v. 11, n. 9, 2017.

STEVERDING, D. The history of leishmaniasis. Parasites & vectors, v. 10, n. 1, p. 1-10, 2017.

TUON, F. F. *et al*. In situ immune responses to interstitial pneumonitis in human visceral leishmaniasis. Parasite immunology, v. 31, n. 2, p. 98-103, 2009.

VOGT, F. *et al*. Antigen detection in urine for noninvasive diagnosis and treatment monitoring of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus coinfected patients: an exploratory analysis from Ethiopia. The American journal of tropical medicine and hygiene, v. 99, n. 4, p. 957-966, 2018.

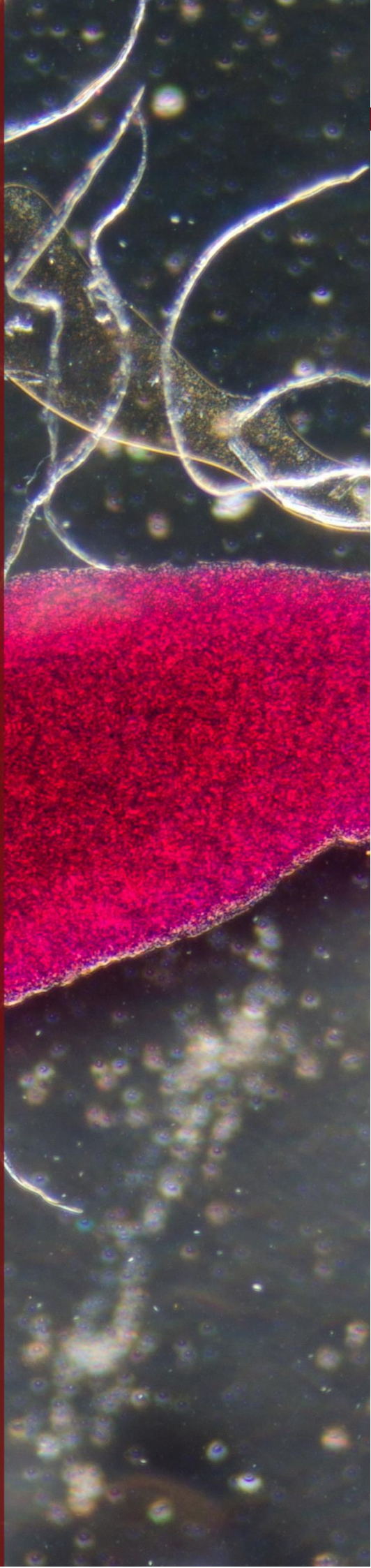
CAPÍTULO 10

USO EMPÍRICO DE ANFOTERICINA B DESOXICOLATO EM CASO SUSPEITO DE LEISHMANIOSE VISCERAL: UM RELATO DE CASO

Luana Paula de Faria Ribeiro[1]
Lívia Vilaça Cota Pereira[1]
Marcela de Castro Bastos Rodrigues[1]
Marayra Inês França Coury[2]
Marcilene Rezende Silva[3]
Roberta Passaglia Bolina[4]

1Discente - Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG).
2 Médica - Residência em Clínica Médica e Geriatria nos Hospitais Socor e Mater Dei.
3Docente - Parasitologia na Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG).
4Residente - Clínica Médica no Hospital Socor.

Palavras-chave: *Leishmaniose Visceral; Anfotericina B Desoxicolato; Tratamento*



INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) humana, conhecida como Kala-azar, é uma doença infecciosa sistêmica, de evolução crônica e potencialmente fatal para os seres humanos (NEVES *et al.*, 2016). Essa parasitose é causada pelos protozoários do complexo *Leishmania*, que são intracelulares obrigatórios do sistema mononuclear fagocitório. O mecanismo de transmissão desse agente etiológico ocorre através da picada de fêmeas infectadas do mosquito-palha *Lutzomyia longipalpis* (NEVES *et al.*, 2016). A doença apresenta sintomatologia grave e, caso o paciente não seja submetido ao tratamento, pode ser fatal em 95% dos casos (WHO, 2020). O diagnóstico clínico da LV é difícil devido ao diagnóstico dife-rencial de outras doenças com sintomatologia semelhante (NEVES *et al.*, 2016). A confirma-ção da LV pode ser realizada por meio de exames laboratoriais, como, por exemplo, a Reação de Cadeia Polimerase (PCR) (NEVES *et al.*, 2016). Por fim, seu tratamento é realizado com antimoniatos pentavalentes ou anfotericina B (existindo diferentes formulações) (CONTI; JUNIOR, 2015).

No período de 1990 a 2018, Minas Gerais foi o terceiro estado com o maior número de casos confirmados no Brasil, de acordo com o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) (Ministério da Saúde, 2020). Em Belo Horizonte foram registrados 1.900 casos no período de 1994 a 2019 (Prefeitura de Belo Horizonte, 2020).

MÉTODO

Nesse relato, foi apresentado um caso suspeito de LV, com clínica sugestiva e exames laboratoriais negativos, iniciando-se o tratamento empírico com desoxicolato de Anfotericina B.

RESULTADOS

Trata-se de uma paciente do sexo feminino, 18 anos, de Belo Horizonte, Minas Gerais, residente da regional Pampulha e acadêmica do curso de medicina. Possui cão portador de leishmaniose, tratado diariamente com 50 miligramas de Alopurinol, objetivando reduzir a parasitemia, o que diminui o risco de transmissão. Realizado recentemente o exame de imunohistoquímica apontaram carga parasitária insignificante no animal.

A paciente procurou atendimento médico em um hospital geral privado de Belo Horizonte, com dor abdominal intensa irradiando para a região lombar e náuseas. Realizado tomografia computadorizada de abdome, que constatou a presença de microcálculos renais, levando à hipótese diagnóstica de nefrolitíase calicinal múltipla à esquerda. Foi medicada com analgésicos simples e recebeu alta, porém a dor persistiu. Com a manutenção desse sintoma, recorreu ao urologista e solicitou extensa revisão laboratorial, constatando proteína C reativa elevada, anemia normocítica e normocrômica e plaquetopenia (valores apresentados na **Tabela 10.1**). Assim, a paciente foi internada em um hospital geral privado de Belo Horizonte após admissão, no dia 6 de dezembro de 2019.

Aos exames físicos e clínicos, paciente apresentava abdome palpável e extremamente doloroso, linfadenopatia, náuseas e vômitos. Foram realizados novos exames de imagem, que constataram hepatoesplenomegalia importante, e derrame pleural laminar bilateral, com

presença de pequena quantidade de líquido livre no espaço hepatorrenal, no recesso subfrênico esquerdo e na cavidade pélvica. As alterações apresentadas no exame de imagem sugeriram que a dor excessiva não estava relacionada com a nefrolitíase, logo a hipótese diagnóstica passou a ser pielonefrite, a qual foi descartada após urocultura negativa.

Tabela 10.1 Exames laboratoriais do primeiro dia de internação

Exames	Valores de Referência	Resultados
Hemácias 10^6/µl	3,8-5,8	3,22
Hemoglobina g/dL	12,0-16,5	10,1
Hematócrito	36-46%	28,4%
M.C.V (fL)	80-100	88
C.M.H (pg)	27-33	31,4
Leucócitos /µl	3.500-11.000	8.260
Segmentados /µl	1.500-7.000	6.608
Eosinófilos /µl	0-500	41,3
Linfócitos /µl	1.000-4.800	1.131,6
Monócitos /µl	0-1.000	479,1
Basófilos /µl	0-250	0
Plaquetas /µl	150.000-450.000	119.000
Bilirrubina total mg/dL	<1,2	0,94
Bilirrubina direta mg/dL	<0,2	0,75
Bilirrubina indireta mg/dL	<0,8	0,19
Aspartato aminotrasnferas (AST) µ/L	5-32	18
Alanina aminotrasnferase (ALT) µ/L	5-33	18
Proteína C reativa mg/L	0.3-5	283.82

As hipóteses diagnósticas da admissão eram doenças autoimunes, linfoma e patologias relacionadas à hepatoesplenomegalia, por isso, uma série de exames foram realizados ao longo das duas semanas de internação da paciente. Inicialmente, os exames descartaram doenças como toxoplasmose, citomegalovírus e sífilis. Depois, lúpus eritematoso sistêmico e outras doenças autoimunes foram descartadas após exames reumatológicos com resultados negativos e a possibilidade de linfoma foi rejeitada, após a realização de um *Positron Emission Tomography* (PET Scan).

O quadro clínico da paciente era extremamente sugestivo para Leishmaniose Visceral (LV), porém o teste imuno-cromatográfico com anticorpos anti-K39 apresentou resultado negativo e a sorologia indicou IgG e IgM não reagentes para essa doença. Nesse sentido, devido ao contexto clínico e ao histórico social (epistaxe, dor abdominal, hepatoesplenomegalia, anemia, plaquetopenia, presença de cão com leishmaniose em casa e moradia em região endêmica), sem apresentar melhoras clínicas, iniciou-se o tratamento empírico para LV, com desoxicolato

de Anfotericina B, no dia 11 de dezembro. O mielograma realizado apresentou-se inconclusivo (megacariócitos com acentuada hiperplasia, com predomínio de formas jovens basófilas, plaquetogênese deficiente, granulócitos com hiperplasia, apresentando elevada porcentagem de seus elementos com granulações tóxicas finas e médias, demais séries medulares sem alterações e nao foi encontrado parasitas e/ou elementos estranhos) e o exame PCR resultou negativo. Por fim, o tratamento empírico com a Anfotericina B se estendeu por 10 dias, apesar de nenhum exame realizado concluir a hipótese de LV. A paciente apresentou melhoras clínicas extremamente significantes, mesmo com diagnóstico inconclusivo, e teve alta no último dia da medicação.

DISCUSSÃO

Há diversos relatos na literatura que descrevem a clínica da Leishmaniose Visceral humana como semelhante ao quadro apresentado pela paciente (PASTORINO *et al*., 2002;GONTIKO & MELO, 2004). O presente caso inclui hepatoesplenomegalia, dor e aumento do volume abdominal, anemia, plaquetopenia e astenia como principais sintomas, os quais são descritos comumente em referências relacionadas à essa doença. Um estudo realizado em 2002 com 78 pacientes pediátricos portadores dessa doença indicou que a esplenomegalia se manifestou em 100% dos casos estudados, hepatomegalia em mais de 98% e aumento do volume abdominal em mais de 80% (PASTORINO *et al*., 2002). Nesse caso, em 4 pacientes (5,1%), a confirmação arasitológica não foi possível devido a contra-indicações clínicas ou laboratoriais para a realização dos exames (PASTORINO *et al*., 2002). Assim, a análise dos dados epidemiológicos e clínicos foi suficiente para a instituição de tratamento para LV, o qual foi seguido de melhora clínica-laboratorial (PASTORINO *et al*., 2002).

No relato de caso em questão, assim como no estudo descrito acima, os sintomas extremamente sugestivos e o histórico social da paciente (presença de cão portador de leishmaniose em casa e moradia em região endêmica) alertaram os médicos responsáveis pelo caso para a hipótese de LV, antes mesmo da realização de exames laboratoriais. Nesse sentido, apesar dos resultados negativos da PCR, da sorologia e do teste imunocromatográfico, e do mielograma inconclusivo, a hipótese prévia não foi descartada devido à história clínica do caso. Dessa forma, o estado agravado da paciente e a compatibilidade do seu quadro com a sintomatologia específica da leishmaniose visceral levaram os médicos a iniciarem o tratamento empírico com desoxicolato de anfotericina B, mesmo com exames negativos para essa parasitose.

Vale ressaltar que o tratamento da LV é relativamente complicado, comparando-se às outras parasitoses mais simples, visto que é necessário um acompanhamento ambulatorial durante a utilização da droga, pois, dependendo do medicamento escolhido para o tratamento, ela deve ser administrada via intravenosa ou via intramuscular (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2018; BulasMed, 2014). Considerando que a paciente em questão estava internada e sob constante monitorização, o tratamento foi facilitado. Além disso, a leishmaniose visceral apresenta sintomatologia

grave e, caso o paciente não seja submetido ao tratamento, pode ser fatal em 95% dos casos (WHO, 2020), fato que contribuiu para que os médicos iniciassem o tratamento empírico, mesmo sem resultados laboratoriais positivos, a fim de melhorar o quadro clínico preocupante da paciente.

O tratamento para leishmaniose visceral é realizado com antimoniatos pentavalentes (antimoniato de N-metil glucamina), anfotericina B (AmB), podendo ser sua formulação lipossomal ou com desoxicolato (BRASIL, 2008). A Anfotericina B é um fármaco microbiano sistêmico da classe dos polienos, que é administrado exclusivamente por via intravenosa (FALSI; PASQUALOTTO, 2015) e é usada principalmente na forma combinada com um agente solubilizante, como o deoxicolato de sódio (forma usada na paciente), o que aumenta a eficácia e reduz a toxidade do tratamento (CONTI; JUNIOR, 2015). A AmB foi inicialmente desenvolvida para o tratamento de câncer, porém, em 2002, foi observada atividade leishmanicida, principalmente em casos mais graves, ampliando, assim, os usos e estudos sobre esse fármaco (CONTI; JUNIOR, 2015). Seu mecanismo de ação ainda não foi totalmente elucidado, porém sabe-se que a anfotericina B atua diretamente na membrana do parasita (FALSI; PASQUALOTTO, 2015). Nos protozoários do reino leishmania, a AmB interage com o ergosterol (responsável pela fluidez) encontrado na membrana, resultando na formação de poros e no extravasamento de íons, o que gera morte celular (FALSI; PASQUALOTTO, 2015). Por isso, essa interação tem efeito tóxico ao patógeno, uma vez que o ergosterol é essencial para diversas funções celulares, logo alterações na sua composição ou quantidade são muito danosas ao protozoário. Por fim, como já evidenciado em muitos estudos, a AmB induz estresse oxidativo nas células do parasita, elevando a liberação de radicais livres, o que, junto com as alterações na membrana, são essenciais para a ação antimicrobiana do medicamento (FALSI; PASQUALOTTO, 2015).

Apesar de a AmB desoxicolato não ser a principal droga de escolha no tratamento da LV no Brasil (FALSI; PASQUALOTTO, 2015), o uso desse medicamento no relato apresentado envolveu questões burocráticas. Isso ocorreu porque o plano de saúde da paciente não concedeu liberação para uso do antimoniato de N-metil glucamina (glucantime) ou da anfotericina-B lipossomal, devido ao custo elevado dessas drogas, liberando apenas o desoxicolato de anfotericina B. Considerando que não havia exames laboratoriais que comprovassem que a paciente em questão portava LV, o convênio não liberou os medicamentos mais caros para o tratamento empírico. Apesar da anfotericina-B desoxicolato apresentar uma toxicidade maior que a formulação lipossomal (FALSI; PASQUALOTTO, 2015), a paciente não foi prejudicada com os efeitos adversos dessa droga e apresentou melhoras significativas após o início do tratamento.

CONCLUSÃO

Conclui-se que o julgamento dos médicos, os quais consideraram a clínica soberana aos exames laboratoriais, foi essencial para o prognóstico positivo da paciente, e consequente melhora do seu quadro clínico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Informações técnicas anfotericina B injetável, 2018. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13/-/asset_publisher/WvKKx2fhdjM2/content/anfotericina-b-injetavel/33868?inheritRedirect=true. Acesso em: 20 jul. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Leishmaniose Visceral (LV): tratamento, 2008. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/leishmaniose-visceral/11335-tratamento.> Acesso em 20 jul. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Sistema de informação de agravos de notificação de casos confirmados de Leishmaniose Visceral, 1990-2016. Disponível em: <http://portal arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/14/LV-Casos.pdf..> Acesso em: 28 abr. 2020.

GLUCANTIME. BulasMed, 2014. Disponível em: <https://www.bulas.med.br/p/bulas-de-medicamentos/bula/2792/glucantime.htm.> Acesso em: 20, jul. 2020.

CONTI, RENATA VIVAS; JUNIOR, VITOR LAERTE PINTO. Abordagem terapêutica da Leishmaniose Visceral no Brasil-revisão para clínicos. Revista de Medicina e Saúde de Brasília, v. 4, n. 2, 2015.

FALCI, DIEGO RODRIGUES; PASQUALOTTO, ALESSANDRO COMARU. Anfotericina B: uma revisão sobre suas diferentes formulações, efeitos adversos e toxicidade. Clinical & Biomedical Research, v. 35, n. 2, 2015.

GONTIJO, CÉLIA MARIA FERREIRA; MELO, MARIA NORMA. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 7, n. 3, p. 338-349, 2004.

NEVES, DAVID PEREIRA. *et al*. Parasitologia Humana. Brasil: Atheneu, 2016.

PASTORINO, ANTONIO C. *et al*. Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. Jornal de Pediatria, v. 78, n. 2, p. 120-127, 2002.

Prefeitura de Belo Horizonte (PBH). Leishmaniose Visceral Humana, 2020. Disponível em: <https://prefeitura.pbh.gov.br/saude/informacoes/vigilancia/vigilancia-epidemiologica/doencas-transmissiveis/leishmaniose.> Acesso em: 19 feb. 2020.

World Health Organization (WHO). Leishmaniose Visceral Americana. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>. Acesso em 28 abr. 2020.

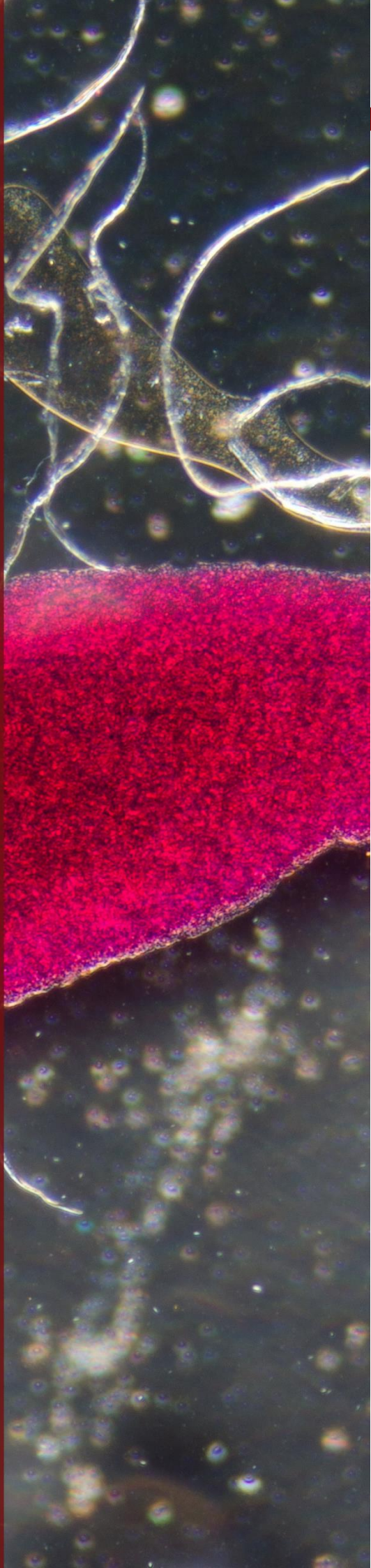
CAPÍTULO 11

CENÁRIO ATUAL, AVANÇOS E NOVAS PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DAS LEISHMANIOSES

Clara Tavares Araujo[1]
Débora Rodrigues Martins[1]
Jéssika Emelly Citelis Marques[1]
Julia Berzoini Albuquerque[1]
Lara Machado de Oliveira Brügger[1]
Maria Clara Dias Giacomini[1]
Mariana Lima Crispi Carneiro[1]
Nicolle Coimbra Ishii[1]
Otávio Cosendey Martins[1]
Sarha Aparecida dos Santos[1]
Vivian Maria Gomes de Oliveira[1]
Elaine Soares Coimbra[2]

1Discente – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora
2Docente – Setor de Parasitologia do Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Juiz de Fora

Palavras-chave: *Leishmanioses, Tratamento, Terapias Alternativas.*



INTRODUÇÃO

As leishmanioses são caracterizadas como um grupo de doenças que têm como agentes etiológicos protozoários do gênero *Leishmania spp*., responsáveis por grande impacto socioeconômico mundial. A forma de transmissão principal é por meio da picada do inseto vetor flebotomíneo fêmea infectado; e nas Américas, trata-se de um inseto hematófago do gênero *Lutzomyia spp*. A transmissão via canal do parto e sexual já foram registradas, apesar de muito raras. O gênero *Leishmania spp*. engloba parasitos que apresentam ciclo biológico heteroxênico, com duas formas evolutivas principais: promastigotas, presentes no sistema digestório de hospedeiros invertebrados; e amastigotas, parasitos intracelulares obrigatórios de células do sistema mononuclear fagocitário de hospedeiros mamíferos, incluindo o homem (NEVES, 2005).

As leishmanioses apresentam complexidade e caráter magnificente, podendo ser destacados: (I) diversidade das manifestações clínicas, que podem ocasionar, dentre outras, lesões cutâneas (leishmaniose cutânea - LC), que podem se curar espontaneamente ou se disseminar para mucosa com uma evolução crônica e de complicações clínicas, podendo gerar deficiências e mutilações (leishmaniose cutânea-mucosa - LCM) ou até visceralização (leishmaniose visceral - LV), sendo esta última considerada mais grave e fatal caso não tratada (BURZA *et al*., 2018; OPAS/OMS, 2019); (II) ampla abrangência mundial, atingindo mais de 90 países e territórios, com cerca de um bilhão de indivíduos vivendo em áreas de risco e com estimativas de 0,7-1 milhão de novos casos anualmente (BURZA *et al*., 2018; WHO 2020). De acordo com a OMS, em 2019, mais de 90% dos casos reportados de LC concentravam-se em dez países: Brasil, Etiópia, Eritreia, Índia, Iraque, Quênia, Nepal, Somália, Sudão do Sul e Sudão. No caso da LV, 87% dos casos concentravam-se no Afeganistão, Argélia, Brasil, Colômbia, Irã, Iraque, Líbia, Paquistão, Síria e Tunísia (WHO, 2019). A sua prevalência, portanto, predomina em regiões com menores índices de desenvolvimento. Nas Américas, estas doenças estão presentes em 18 países e o Brasil é considerado como o de maior incidência, com casos reportados em todas as Unidades Federativas (BRASIL, 2013; STEVERDING, 2017; OPAS/OMS 2019); (III) grande variedade de espécies infectantes: estima-se que mais de 20 espécies de *Leishmania* podem infectar o homem e outras estão em emergência, especialmente em associação com o HIV/AIDS (LINDOSO *et al.*, 2014; BURZA *et al.*, 2018). (IV) ser considerada uma zoonose em vários países, tendo no ciclo o envolvimento de vários animais mamíferos; sendo que no Brasil, o cão doméstico (*Canis familiaris*) tem importante destaque no ciclo de transmissão a humanos (BRASIL, 2013; WHO, 2016).

Em relação à LC, as manifestações clínicas podem ser divididas em: cutânea simples, mucosa, disseminada e difusa. A LC simples é caracterizada por uma pápula eritematosa, de progressão lenta, que poderá resultar na formação de ferida seca, de bordas elevadas, relatada como indolor pelo paciente, ou ter resolução espontânea; ela aparece no local da picada do vetor, após um período de incubação que pode variar de 10 dias a 3 meses. A forma cutâneo-mucosa (LCM) é caracterizada por uma lesão secundária que atinge mucosas,

principalmente orofaringe e septo cartilaginoso. A forma disseminada (LD) se inicia com o surgimento de diversas lesões papulares, normalmente próximas à lesão inicial, não contíguas, disseminadas principalmente por via linfática. A forma cutânea difusa (LCD), por sua vez, é caracterizada por lesões nodulares, não ulceradas, intradermicas, que podem estar distribuídas por todo o corpo do indivíduo, com evolução lenta e formação de placas, cujo tratamento é mais complicado devido à anergia da resposta imune do paciente (ROCHA *et al.*, 2019).

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença negligenciada associada a questões sócio-econômicas e ambientais. A LV é sistêmica e crônica e, quando não tratada, é letal na maioria dos casos (OLIVEIRA *et al.*, 2020). Os principais sintomas são hepatoesplenomegalia, febre crônica, perda de peso e pancitopenia (KALMI *et al.*, 2020). O resultado é determinado pela interação de características do parasita, biologia do vetor e fatores do hospedeiro, sendo que a resposta imune ocupa o centro do palco entre os fatores do hospedeiro (BURZA *et al.*, 2018).

O objetivo desse trabalho foi elencar os principais tratamentos convencionais vigentes globalmente para as leishmanioses, bem como trazer as alternativas terapêuticas e as novas perspectivas de tratamento e prevenção dessas doenças em estudo atualmente.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de abril a maio de 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e SciElo. Foram utilizados os descritores: "*leishmaniasis*", "*chemotherapy*" e "*drug therapy*". Os critérios de inclusão foram: artigos no idioma inglês publicados no período de 2016 a 2020 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, sendo estudos do tipo revisão sistemática ou ensaio clínico randomizado, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Com o objetivo de complementar os dados apresentados, foram incluídos alguns estudos que não se enquadraram nas buscas na base de dados. Os artigos incluídos foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: (I) cenário atual e terapias convencionais; (II) terapias e formas de administração alternativas; e (III) novas perspectivas preventivas e terapêuticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Cenário atual e terapias convencionais

1 Panorama Geral

Apesar da grande relevância e incidência das leishmanioses, o arsenal terapêutico ainda é limitado. Problemas como alto custo, toxicidade e outros efeitos adversos, além do tempo prolongado de tratamento (GHORBANI & FARHOUDI, 2018), prejudicam a adesão e favorecem o desenvol-vimento de mecanismos de resistência. Além disso, a vacina contra as leishmanioses, que reduziria significativamente

a ocorrência de novos casos, ainda não está disponível para uso humano. Nesse contexto, a quimioterapia tópica e sistêmica ainda é o principal tratamento no cenário atual. Ela inclui antimoniais pentavalentes (SbV), anfotericina B deso-xicolato (AmB-d), anfotericina B em suas formulações lipossomais, miltefosina (MF), paromomicina (PM) e pentamidina. O esquema terapêutico tende a variar de acordo com o país, a espécie associada à infecção e a condição individual do paciente. Abaixo tratamos dos principais aspectos envolvendo os medica-mentos tradicionalmente usados para tratar as leishmanioses no mundo como um todo, destinando ao final um tópico especial sobre como é a terapia no Brasil.

2 Terapias Convencionais

2.1 Antimonial Pentavalente (SbV)

No geral, a quimioterapia convencional tem sido baseada há mais de 60 anos com o uso de antimoniais pentavalentes (SbV), representados pelo estibogluconato de sódio (Pentostam®), disponíveis para tratamento nos EUA, China e na Europa e antimoniato de meglumina (Glucantime®), adotados para tratamento na América Latina e África ou formulações genéricas de SbV (DE MENEZES *et al.*, 2015; CARVALHO *et al.*, 2019; CORTES et al., 2020). O mecanismo de ação dos SbV ainda não está totalmente esclarecido. A janela terapêutica dos antimoniais é estreita e a droga apresenta eficácia variável para cada forma da doença (ORTEGA *et al.*, 2017).

Além disso, o uso desses fármacos envolve outros problemas, entre eles: ocorrência de resistência, que aparece mesmo em parasitos que não foram expostos à droga (resistência cruzada por exposição a arsênio); baixa eficácia em casos de coinfecção por HIV; toxicidade potencialmente fatal em pacientes com problemas cardíacos diversos e efeitos adversos como artralgia, mialgia e aumento das enzimas pancreáticas e hepáticas (SUNDAR & SINGH, 2018). Recentemente foi relatado que o uso dos antimoniais pode estar associado também a efeitos genotóxicos e mutagênicos (MOREIRA *et al.*, 2017). Independente da formulação, a administração do SbV ocorre por via parentérica, com monitoramento laboratorial do paciente devido aos efeitos tóxicos relatados acima, o que dificuldade o uso em localidades remotas (CARVALHO *et al.*, 2019; CHAKRAVARTY & SUNDAR, 2019). Em 2013, seguindo recomendações da OMS, a Organização Pan Americana de Saúde, incluiu o tratamento intralesional do antimoniato de meglumina nas diretrizes regionais, ressaltando que o tratamento pode ser administrado em paciente com lesão única e fora de articulações e da face, e deve ser restrito a centros de referência (BRITO *et al.*, 2017; RODRIGUES *et al.*, 2020).

2.2 Anfotericinas

A anfotericina B é um antibiótico com potente atividade em *Leishmania*: cujo mecanismo de ação principal está relacionado com a ligação ao ergosterol da membrana plasmática, formando poros (GRAY *et al.* 2012). É considerada, em geral, um fármaco de segunda linha para tratar LV e LC, demonstrando eficácia comparável aos anti-moniais pentavalentes no tratamento de LV no Brasil. Ela tem diferentes apresentações, que incluem a anfotericina B desoxicolato (AmB-d)

e suas formulações lipossomais, que são a anfotericina B Lipossomal (ABL), Complexo Lipídico de Anfotericina (ABCL) e anfotericina B de emulsão (ABE) (RODRIGO *et. al*, 2017).

A AmB-d é a droga de primeira escolha para o tratamento de leishmanioses em gestantes e coinfectados com HIV e de segunda escolha diante da resistência aos antimoniais pentavalentes ou na impossibilidade de seu uso. No entanto, a terapia deve ser rigorosamente monitorada, já que está relacionada a efeitos adversos como calafrios, febre, náuseas, vômitos, nefrotoxicidade, hipocalemia, miocardite e morte ocasional (STEIMBACH *et al.*, 2016).

As formulações lipossomais foram desenvolvidas com o intuito de diminuir a toxicidade e aumentar o índice terapêutico (STEIMBACH *et al.*, 2016). A ABL é indicada para pacientes com LV, sendo de primeira linha em indivíduos acima de 50 anos, com insuficiência renal estabelecida, refratariedade à AmB-d e em transplantados cardíacos, renais e hepáticos (BRASIL, 2011). Seu uso é de grande relevância em locais em que a resistência a SbV é alta, como na Índia (MACHADO *et al.*, 2018). O custo elevado, no entanto, é o fator limitante para o uso generalizado. Atualmente, a única formulação aprovada pelo órgão regulador e controlador de medicamentos e alimentos do Governo Americano "*Food And Drug Administration*" (FDA) é Amb-L-Ambisome®. (ROATT *et al.*, 2020.

2.3 Miltefosina

Medicamento originalmente concebido como antineoplásico, foi posteriormente registrado para o tratamento de LV e LC e é o único administrado por via oral (CROFT *et al.*, 1987; KUHLENCORD *et al.*, 1992). A taxa de cura de 94% foi observada com posologia de 50–100 mg/dia de miltefosina administrada por 28 dias (SUNDAR *et al.*, 2002), sendo promissora no tratamento de LV refratária a SbV. As limitações de uso consistem em seu potencial teratogênico e alto risco de seleção de linhagens resistentes ao medicamento, devido a sua meia vida longa (DORLO *et al.*, 2008). Pode causar efeitos colaterais gastrointestinais, como vômitos e diarreia, podendo ocorrer também hepatotoxicidade e nefrotoxicidade, além de apresentar altas taxas de recidivas (SUNDAR *et al.*, 2012 ; RIJAL *et al.*, 2013).

2.4 Paramomicina

A paramomicina corresponde a um antibiótico aminoglicosídeo cujo alvo é a síntese de proteínas do ribossomo do parasito. Esse fármaco também é capaz de alterar o metabolismo lipídico, a fluidez da membrana e a atividade mitocondrial, sendo utilizado no tratamento da LC. Algumas limitações de seu uso são o desenvolvimento de resistência em monoterapia e a administração parenteral. Ototoxicidade reversível, dor no local da injeção e hipertransaminasemia são alguns de seus efeitos adversos (MAAROUF *et al.*, 1997; FERNANDEZ *et al.*, 2021),

2.5 Pentamidina

A pentamidina é uma droga de segunda linha no tratamento das leishmanioses; seu uso, no entanto, tem sido relacionado à resistência. Além disso, a droga apresenta cardiotoxicidade, ocasiona distúrbios metabólicos e possui baixa

eficácia, estando associada a um alto índice de recidivas (JHA *et al.*, 1991). Alguns de seus efeitos adversos são: dor no local da injeção, abscesso, náuseas, vômitos, mialgia, dor de cabeça, tontura, hipotensão, síncope, hiperglicemia transitória e hipoglicemia (SUNDAR & CHAKRAVARTY, 2015).

3 Terapia Combinada ou Multi-Droga

Consiste na utilização de dois ou mais fármacos com atividade sinérgica ou aditiva, que possuem mecanismos de ação diferentes, com objetivo de aumentar a eficácia terapêutica, reduzir dose, toxicidade e duração de uso dos fármacos e o tempo de permanência hospitalar, além de diminuir o risco de desenvolvimento de resistência. Essa terapia é muito indicada para pacientes infectados com HIV e *Leishmania spp.* (OMS, 2010; SUNDAR & CHAKRAVARTY, 2015). Algumas combinações sugeridas são: (1) AmB-L em dose única com regimes alternados de miltefosina (SUNDAR *et al.*, 2008); (2) paromomicina e SSG (MELAKU *et al.*, 2007); (3) antimonial pentavalente associado à paromomicina (ULIANA *et al.*, 2018).

4 Esquema Terapêutico no Brasil

De acordo com a literatura mais recente, o tratamento da LC, também denominada no Brasil de Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é feito com Glucantime®, que é elegível para uso em todas as formas clínicas da doença. Sua administração se dá por via intravenosa, intramuscular ou intralesional. A duração é de 20 dias na forma cutânea; na forma mucosa, o tratamento é mais longo (30 dias). Pentoxifilina pode ser adicionada à terapia com Glucantime® em casos de lesão mucosa, recidiva e/ou falha no tratamento (BRASIL, 2019). Também, desoxicolato de anfotericina B, anfotericina B lipossomal ou pentamidina são indicados para o tratamento em casos de contraindicação ao uso de Glucantime®. A pentamidina, especificamente, é o medicamento de primeira escolha para as infecções por *L. (Viannia) guyanensis*, espécie hoje restrita à Região Norte do Brasil (Acre, Amapá, Roraima, Amazonas e Pará), estendendo-se para as Guianas (BRASIL, 2019).

Além dos medicamentos acima citados, a miltefosina foi também incluída no tratamento da LTA anunciada na Portaria n° 56, de 30 de outubro de 2018 pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2018), e sendo efetivamente incorporada como parte do arsenal terapêutico a partir de janeiro de 2021. Essa medicação representa a primeira forma de tratamento via administração oral para LTA pelo Sistema Único de Saúde. A ideia é possibilitar maior adesão, garantindo uma terapia segura e eficaz, menos invasiva e mais acessível. No entanto, convém relembrar que miltefosina tem contraindicações, dentre elas, a hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes; danos graves e pré-existentes da função hepática ou renal; síndrome de Sjögren-Larsson; problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glucose-galactase; e gravidez (BRASIL, 2019).

Em relação à LV, o fármaco de primeira escolha é o Glucantime® em tratamento com duração de 20 dias. No entanto, seu uso deve ser substituído por anfotericina B lipossomal em casos de refratariedade ou em específicos, como os de gestantes, indivíduos menores de 1

ano ou maiores de 50 anos, indivíduos com insuficiência cardíaca, hepática ou renal, coinfecção com HIV, hipersensibilidade aos componentes do Glucantime® e imunos-suprimidos. Caso o paciente apresente hiper-sensibilidade ou falha terapêutica ao SbV e não se enquadre em nenhum dos critérios de indicação para utilização da anfotericina B lipossomal, uma alternativa terapêutica é o uso de desoxicolato da anfotericina B (BRASIL, 2019).

Terapias e formas de administração alternativas

1 Terapias Alternativas

1.1 Reposicionamento de Drogas

Com um estoque limitado e resistência emergente aos medicamentos, o tratamento das leishmanioses é desafiador. Nesse sentido, o reposicionamento de drogas utilizadas para tratamento de outras doenças vem sendo implantado na terapia anti-leishmanial.

a) Azóis: o uso de azóis, agentes antifúngicos, têm sido testados no tratamento das leishmanioses, principalmente das formas cutâneas. No entanto, sua eficácia ainda é controversa, uma vez que tende a variar de acordo com a espécie e a localização geográfica. Um estudo demonstrou que a terapia oral para LC do Velho Mundo com fluconazol apresentou taxas de cura de 60%, apesar do tratamento estar associado a efeitos adversos como cardiotoxicidade e hepatotoxicidade (ALRAJHI *et al.*, 2002; EMAD *et al.*, 2011).

b) Amiodarona e dronedarona: a amiodarona é um antiarrítmico de classe III com atividade antileishmania, antifúngica e em *Trypanosoma cruzi*. Devido ao baixo custo e excelentes propriedades farmacocinéticas, apresenta-se como estratégia terapêutica relevante. O mecanismo de ação antiparasitário consiste na disrupção da homeostase do cálcio, importante para a patogênese e para a regulação de diversas funções celulares. Além disso, atua também bloqueando a síntese de ergosterol, componente da membrana celular de *Leishmania spp*. Os efeitos adversos da amiodarona incluem toxicidade pulmonar e tireoidiana, disfunções hepáticas e gastro-intestinais, fotosensitividade e toxicidade neurológica, além de apresentar alta taxa de acumulação nos tecidos. Para reduzir seus efeitos adversos, tem sido proposto seu uso em combinação com outras drogas, entre elas derivados azólicos e antioxidantes, além da aplicação tópica (ORYAN *et al.*, 2018).

A dronedarona é outra droga antiarrítmica. Apresenta os mesmos mecanismos de ação anti-parasitária da amiodarona, mas com a vantagem de ter menor acúmulo tecidual e menor tempo de meia-vida, o que leva à maior segurança em monoterapia (ORYAN *et al.*, 2018).

c) Alopurinol: o alopurinol possui ação quimioterápica clássica e atua também como antiparasitário. Além disso, seu principal derivado metabólico, o oxipurinol, também tem atividade anti-leishmanial. Seu uso é motivado no tratamento das leishmanioses pelos mínimos efeitos adversos, disponibilidade como terapia oral, custo mais acessível e fácil acesso. A terapia combinada com estibogluconato de sódio intralesional para tratar LC resultou em maiores taxas de cura completa e menor tempo para a cura das lesões (RACHID *et al.*, 2020;

MARTNEZ *et al.*, 1997; MOMENI *et al.*, 2002).

d) Cloroquina e Tetraciclina: a cloroquina e as tetraciclinas são fármacos conhecidos por suas ações anti-malárica e antibiótica, respectivamente. Em ensaio clínico randomizado, comparou-se a efetividade dessas drogas como terapia anti-leishmanial, de forma que ambas apresentaram eficácia superior a 90% para LC. O tempo de eficácia entre os dois grupos foi aproximadamente o mesmo, variando entre 2 e 12 semanas (MALIK *et al.*, 2019).

e) Tamoxifeno: em um ensaio clínico randomizado, o uso combinado de tamoxifeno oral ou tópico com antimoniato de meglumina foi comparado ao protocolo padrão de SbV para LC. Além de resultar em epitelização completa das lesões em seis meses após o tratamento, o grupo sob uso do tamoxifeno apresentou menor ocorrência de linfadenopatia. No entanto, apesar de promissora, a administração tópica ou oral adicional do tamoxifeno não foi significativamente superior à terapia padrão, sendo necessários novos estudos (MACHADO *et al.*, 2018).

1.2 Terapias Físicas

a) Termoterapia e laser de CO_2: a técnica se baseia na destruição direta dos parasitos pela aplicação de calor nas lesões das formas cutâneas, principalmente em áreas de alto parasitismo (ASILIAN *et al.*, 2004; VALENCIA *et al.*, 2013). A aplicação direta de calor parece acelerar a cura das feridas (NAVIN *et al.*, 1990). O uso de laser de CO_2 também se mostrou eficaz, com taxa de cura de 93,7% (SHAMSI *et al.*, 2011).

b) Crioterapia: baseia-se na aplicação de nitrogênio líquido (-195 °C) sobre as lesões duas vezes por semana, com taxas de cura em torno de 95% (MOSLEH *et al.*, 2008; NEGERA *et al.*, 2012). Ocorre formação de cristais de gelo intracelulares, destruindo o tecido infectado, sendo melhor indicada para lesão única (GONZÁLEZ *et al.*, 2008). Alguns efeitos adversos relatados foram eritema e edema no local da aplicação, além de hiper ou hipopigmentação (CHAKRAVARTY & SUNDAR, 2019).

c) Eletroterapia: baseia-se na estimulação por campos elétricos para controle da população de parasitos nas regiões lesionadas. Mostrou-se efetiva ao matar boa parte dos parasitos em lesões de pele de camundongos infectados por *L. major* (HEJAZI *et al.*, 2004), mas ainda carece de estudos para comprovar eficácia, segurança e metodologia de aplicação.

d) Terapia Fotodinâmica: uso de um agente fotossensível seguido de uma fonte de luz; a geração de espécies reativas de oxigênio a partir do oxigênio molecular, então, inviabiliza as células-alvo (KHARKWAL *et al.*, 2011). Apresentou taxa de cura de 93,5% em pacientes infectados por *L. major*. (ASILIAN & DAVAMI, 2006). A eficácia tende a variar de acordo com a espécie de *Leishmania spp.* e alguns efeitos adversos incluem: prurido, queimadura, vermelhidão, edema, dor, hipo ou hiperpigmentação (ASILIAN & DAVAMI, 2006; VAN DER SNOEK *et al.*, 2008).

1.3 Imunoterapias

Os agentes etiológicos das leishmanioses, *Leishmania spp.*, como evolutivamente esperado, desenvolveram mecanismos de resistência ao sistema imune do hospedeiro. Nesse sentido, a invasão dos macrófagos, além de representar o destino final desses

protozoários, também inicia um contexto de oportunidades de manipulação dos mecanismos imunes pelo parasito em prol da sua sobrevivência. Assim, tratamentos que utilizem fatores do sistema imune podem ser abordagens alternativas oportunas para o combate da infecção.

a) Citocinas e anticorpos monoclonais: a descoberta da importância da razão Th1/Th2 na resolutividade das leishmanioses (SCOTT & NOVAIS, 2016) apontou para as citocinas e anticorpos monoclonais como potenciais ferramentas de manipulação dessa razão, através do bloqueio ou promoção de determinadas vias. A interleucina 12 (IL-12) e o IFN-gama são dois exemplos de moléculas que estão sendo abordadas nesse sentido, assim como a inibição de citocinas Th2, como IL-10. Um relato recente com anti-IL-10R e antiGITR *(glucocorticoid-induced TNF receptor related protein*) mostrou que o bloqueio de IL-10 consegue controlar a carga parasitária em ratos infectados (FALEIRO *et al*., 2016).

b) Imunomoduladores: são substâncias sintéticas ou naturais que possuem propriedade de imunoregular as vias da resposta imune. Sua utilização na terapia anti-leishmanial se baseia na potencialidade de reverter a subversão do sistema imune promovida pela infecção. Em um modelo animal, a administração oral de L-arginina limitou a infecção, uma vez que essa substância estimula a via de produção de óxido nítrico em macrófagos (FAEZI, 2015). Um estudo conduzido no Peru da terapia combinada de imiquimod, medicamento aprovado pela "*United States Food and Drug Administration*" (US-FDA), com antimoniato de meglumina, mostrou uma importante eficácia e rapidez de cura em pacientes com o diagnóstico recente de LC (AREVALO *et al.*, 2007).

c) Terapia combinada: a combinação de dose menor de miltefosina com dose única de um imunomodulador, Pam3Cys (*tripalmytoil-Cysteine*), foi capaz de promover tratamento significativo em experimento animal, devido a aumento nos níveis de produção de citocinas, espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e peróxido de hidrogênio (SHAKYA *et al*., 2012).

d) Terapia celular: envolve os papéis decisivos das células dendríticas e T regulatórias durante a infecção. As dendríticas são as principais apresentadoras de antígeno na interface entre imunidades inata e adaptativa, enquanto as T regulatórias são essenciais para o controle da infecção. Logo, com essa lógica, células dendríticas derivadas da medula óssea (*bone marrow-derived dendritic cells* - BMDDCs) (VANLOUBBEECK *et al.*, 2004; DE CASTRO & PEREIRA, 2014) e rIL-2/anti-IL-2 Ab, para expandir as células T reguladoras (EHRLICH *et al*., 2014), têm sido utilizados em modelos animais para testagem de potencial terapêutico.

1.4 Terapias com Produtos Naturais

Como forma de ultrapassar alguns obstáculos provenientes do uso das drogas, muitos grupos de pesquisa têm investigado produtos naturais para o tratamento das leishmanioses. Dentre as plantas estudadas, destacam-se: *Asparagus gracilis; Stellaria media; Sida cordata* e *Jurinea dolomiaea*, estudadas contra uma cepa de *L. tropica* (SHAH *et al*., 2014). No Brasil, há relatos de 16 plantas testadas *in vitro* contra a *L. amazonensis*, sendo as mais potentes: *Dipteryx alata*; fração etanólica da *Hymenaea stigonocarpa* e ambas as frações de clorofórmio e de etanol da *Jacaranda cuspidifolia* (RIBEIRO *et al.*, 2014). Em

relação à diminuição da resposta inflamatória e à atividade antioxidante, as lignanas e neolignanas, metabólitos encontrados em cerca de 60 famílias de plantas vasculares, destacam-se devido às suas propriedades favoráveis de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (MAIA *et al.*, 2020). Um exemplo de neolignana estudado contra *L. amazonensis* é o *2,3-dihydrobenzofuran*, encontrado na própolis (DE CASTRO OLIVEIRA *et al.*, 2017).

2 Formas de Administração Alternativas

2.1 Quitosana

A quitosana, polímero biocompatível e biodegradável, constitui uma abordagem terapêutica promissora das leishmanioses por aprimorar o transporte de drogas polares em superfícies epiteliais (LANG *et al.*, 2020). Seu uso em pacientes com contraindicação ou refratários ao tratamento padrão de LC resultou em reepitelização e extinção das formas amastigotas em apenas 8 semanas (ABDOLLAHIMAJD *et al.*, 2019). Apesar de promissora, são necessários mais estudos para demonstrar sua real aplicabilidade na prática clínica habitual.

2.2 Nanocarreadores

A nanotecnologia tem sido utilizada para desenvolvimento de nanocarreadores e nanopartículas. Essa estratégia aumenta a biodisponibilidade, especificidade e reduz a ocorrência de efeitos adversos dos fármacos (JEBALI & KAZEMI, 2013); (WAGNER *et al.*, 2019). A nanoformulação de anfotericina B-Quitosana apresentou eficiência de 90% no carregamento da droga. *In vitro*, evidenciou-se menor citotoxicidade e melhora da atividade. *In vivo*, identificou-se redução significativa das lesões associadas à cicatrização completa da ferida (MEHRIZ *et al.*, 2018).

No entanto, no contexto do tratamento das leishmanioses, as nanopartículas carreadoras mais utilizadas são os lipossomas (SALEEM *et al.*, 2019). Essa prevalência é consequência do *clearance* dos lipossomas realizado pelos macrófagos, células infectadas por *Leishmania*. Assim, foram desenvolvidas formulações lipossomais para as terapias convencionais. Nesse sentido, a formulação lipossomal do antimonial pentavalente, por exemplo, foi significativamente mais eficaz em comparação ao princípio não encapsulado utilizado no tratamento da LV. Além disso, formulações lipossomais para a administração de miltefosina e anfotericina B também evidenciaram maior eficácia.

2.3 Administração Intralesional

A administração intralesional de antimoniais pentavalentes visa reduzir os efeitos adversos da terapia sistêmica, mantendo a eficácia e a segurança. A prática é preconizada para os casos de LC em que o tratamento sistêmico não é indicado. Os principais efeitos adversos são infecção bacteriana secundária, eritema, irritação local e dor na aplicação, que tendem a desaparecer ao longo do tratamento (ROATT *et al.*, 2020).

Novas perspectivas preventivas e terapêuticas

1 Vacinas

A vacinação é o meio mais econômico e eficaz para prevenção de doenças infecciosas.

Porém, ainda não se desenvolveu uma vacina com segurança e eficácia para prevenção das leishmanioses O uso de coadjuvante é um possível método para induzir imunidade abrangente considerado em estudos de modelos de camundongo. Em camundongos BALB/c imunizados com serina protease que secreta IL-12, houve uma forte resposta Th1, o que poderia reduzir a carga parasitária no fígado e baço, além de aumentar o nível de IgG no soro, suprimindo o desenvolvimento da doença (CHOUDHURY *et al.*, 2013). Apesar de promissores, estudos sobre o desenvolvimento de uma vacina contra as leishmanioses ainda precisam ser mais aprimorados.

2 Possíveis Novos Alvos Terapêuticos

Uma das estratégias que podem alavancar o avanço da quimioterapia anti-leishmanial é baseada no estudo e identificação de moléculas essenciais para a sobrevivência do parasito. Na grande maioria das vezes, estas moléculas são proteínas com atividade enzimática e a inibição nos processos bioquímicos poderá comprometer a sobrevivência do parasito. Alguns dos novos alvos terapêuticos estudados foram listados abaixo.

2.1 Enzimas da via de síntese da Tripanotiona

A tripanotiona é uma molécula presente no metabolismo do *Leishmania spp.*, cuja ação neutraliza o estresse causado pelas espécies reativas de oxigênio advindas do metabolismo próprio e/ou da célula hospedeira (MONOSTORI *et al.*, 2009). Devido à ausência da tripanotiona ou semelhantes no organismo humano, as enzimas que constituem sua via de síntese caracterizam excelentes alvos da terapia anti-leishmanial (SELZER, 2013). São 3: a glutationil-espermidina-sintase (GSS), a tripanotiona-sintase (TS), e a tripanotiona-redutase (TR) (OZA *et al.*, 2005; SARWAR *et al.*, 2017). Dentre essas enzimas, o maior destaque é dado a TS, preferencialmente escolhida como alvo terapêutico devido à ação exclusiva no metabolismo e à pouca semelhança com outras proteínas humanas. A TR, apesar da mínima semelhança com a glutationa-redutase humana (COLOTTI *et al.*, 2013), é considerada também como relevante alvo terapêutico. Estudos indicam que os SbV possuem ação inibitória sobre a TR. A GSS, por sua vez, é pouco utilizada, devido a sua ação substituível no metabolismo da tripanotiona (SOUSA *et al.*, 2014).

2.2 Triparedoxina (TXN) e Tripare-doxina-Peroxidase (TxP)

Ambas as enzimas, de caráter essencial à sobrevivência do *Leishmania spp.*, participam da desintoxicação do parasito contra as espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (SUMAN *et al.*, 2016). Somado ao fato de que algumas isoformas da TxP estão presentes em espécies do gênero mais resistentes ao mecanismo de defesa dos macrófagos, estas são consideradas alvos terapêuticos de grande relevância na elaboração de drogas anti-leishmanial (HENARD *et al.*, 2014).

2.3 Arginase e Enzimas da Biossíntese de Poliaminas

As poliaminas, moléculas com potencial antioxidante no metabolismo do *Leishmania spp.*, são sintetizadas mediante ação da enzima arginase, sendo esta, um possível alvo terapêutico na quimioterapia anti-leishmanial.

Contudo, em decorrência da semelhança dessa enzima com a arginase humana, estudos demonstraram comprometimento do metabolismo do hospedeiro por meio da ação de inibidores da arginase desenvolvidos como terapia anti-leishmanial (DA SILVA & FLOETER-WINTER, 2014). Além disso, a sua ausência na forma intracelular do parasito reduz seu potencial como alvo terapêutico.

Ademais, outras três enzimas da biossíntese de poliaminas, igualmente essenciais ao *Leishmania spp.*, são estudadas para comprovar a sua inibição como potencial terapêutico devido a certa semelhança com a estrutura humana. São elas: ornitina, espermidina e S-adenilmetionina-descarboxilase (JIANG *et al.*, 1999; ROBERTS *et al*., 2001; ROBERTS *et al.*, 2002).

CONCLUSÃO

Apesar do grande número de estudos visando à terapia anti-leishmanial, bem como o uso de diferentes estratégias, ainda não se obteve um novo fármaco com ação nestes protozoários. Assim, a busca de um único composto ou mesmo de fármacos associados, seja proveniente de rota sintética ou natural, seletivo e que seja efetivo contra todas as espécies de *Leishmania* e nas variadas formas clínicas das leishmanioses ainda constitui um desafio a ser enfrentado. Visto que as leishmanioses são doenças de alta incidência e prevalência em diversos países subdesenvolvidos, o empenho para a elaboração de uma terapia mais abrangente, segura, eficaz e barata precisa superar disparidades de cunho socioeconômico e humanitário, tornando esse desafio ainda maior.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDOLLAHIMAJD, F. *et al.* Chitosan-based biocompatible dressing for treatment of recalcitrant lesions of cutaneous leishmaniasis: A pilot clinical study. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology, v. 85, p. 609-614, 2019.

ALRAJHI A.A. *et al.* Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania major. The New England Journal of Medicine, v. 346(12), p. 891–895, 2002.

AREVALO, Iracema *et al.* Role of imiquimod and parenteral meglumine antimoniate in the initial treatment of cutaneous leishmaniasis. Clinical Infectious Diseases, v. 44, n. 12, p. 1549-1554, 2007.

ASILIAN, A. & DAVAMI, M. Comparison between the efficacy of photodynamic therapy and topical paromomycin in the treatment of Old World cutaneous leishmaniasis: a placebo-controlled, randomized clinical trial. Clinical and Experimental Dermatology, v. 31, p. 634–637, 2006.

ASILIAN, A. *et al*. Evaluation of CO laser efficacy in the treatment of cutaneous leishmaniasis. International Journal of Dermatology, v. 43, p. 736–738, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Volume 3. Brasília DF, 2019. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf. Acesso em: 19 mai. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. Volume 2. Brasília DF, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade / Ministério da Saúde.

BRASIL. Portaria n° 56, de 30 de outubro de 2018. Dispõe sobre Orientações sobre o uso da miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar no âmbito do Sistema Único de Saúde. Brasília DF., out., 2018. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/17/nota-informativa-miltefosina.pdf.> Acesso em: 19 de mai de 2021.

BRITO, N. C. *et al*. Efficacy of pentavalent antimoniate intralesional infiltration therapy for cutaneous leishmaniasis: A systematic review. v. 12, n. 9, p. 29, 2017.

BURZA, S. *et al.* Leishmaniasis. The Lancet, v. 392, n. 10151, p. 951–970, 2018.

CARVALHO, S. H. *et al.* American tegumentary leishmaniasis in Brazil: a critical review of the current therapeutic approach with systemic meglumine antimoniate and short-term possibilities for an alternative treatment. v. 24, n. 4, p. 380–391, 2019.

CHAKRAVARTY, J. & SUNDAR, S. Current and emerging medications for the treatment of leishmaniasis. Expert Opinion on Pharmacotherapy, v. 20, n. 10, p. 1251–1265, 2019.

COLOTTI, G. *et al.* Metal-based compounds as prospective antileishmanial agents: inhibition of trypanothione reductase by selected gold complexes. ChemMedChem, v. 8, p. 1634-1637, 2013.

CROFT, S. *et al.* The activity of alkyl phosphorylcholines and related derivatives against *Leishmania donovani*. Biochemical Pharmacology, v. 36, p. 2633–2636, 1987.

DA SILVA, MF & FLOETER-WINTER, LM. Arginase in leishmania. Proteins and proteomics of Leishmania and Trypanosoma, p. 103-117, 2014.

DE CASTRO, M.C. *et al.* Dendritic cell-based approaches in the fight against diseases. Frontiers in immunology, v. 5, p. 78, 2014.

DE CASTRO OLIVEIRA, L.G. *et al. In vitro* effects of the neolignan 2,3-dihydrobenzofuran against *Leishmania amazonensis.* Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, v. 120, p. 52-58, 2017.

DE MENEZES, J. P .B. *et al.* Advances in Development of New Treatment for Leishmaniasis. BioMed Research International, v. 2015, p. 1–11, 2015.

DORLO, T. *et al.* Pharmacokinetics of miltefosine in Old World cutaneous leishmaniasis patients. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 52, p. 2855–2860, 2008.

EHRLICH, Allison *et al.* The immunotherapeutic role of regulatory T cells in Leishmania (Viannia) panamensis infection. The Journal of Immunology, v. 193, n. 6, p. 2961-2970, 2014.

EMAD M. *et al*. Superior efficacy of oral fluconazole 400 mg daily versus oral fluconazole 200 mg daily in the treatment of cutaneous Leishmania major infection: a randomized clinical trial. Journal of the American Academy of Dermatology, v. 64(3), p. 606–608, 2011.

FALCÃO DE OLIVEIRA, EVERTON *et al.* Spatio-temporal modeling of visceral leishmaniasis in Midwest Brazil: An ecological study of 18-years data (2001-2018). *PloS one* v. 15, 10, 2020.

FALEIRO, Rebecca J. et al. Combined immune therapy for the treatment of visceral leishmaniasis. PLoS neglected tropical diseases, v. 10, n. 2, p. e0004415, 2016.

FAEZI, F. Partial Immunotherapy of Leishmaniasis by in vivo trial of L-arginine in Balb/c mice infected with Leishmania major via nitric oxide pathway. International Journal of Biological Chemistry, v. 9, p. 110-122, 2015.

FERNANDEZ, M. M., *et al.* Differential effects of paromomycin on ribosomes of Leishmania mexicana and mammalian cells. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 55, p. 86–93, 2011.

FREITAS, C. S.*et al*. In vitro and in vivo antileishmanial activity of β-acetyl-digitoxin, a cardenolide of Digitalis lanata potentially useful to treat visceral leishmaniasis. Parasite, v. 28, p. 38, 2021.

GALVÃO E.L. et al. Efficacy of azole therapy for tegumentary leishmaniasis: a systematic review and meta-analysis. PLOS One, v.12 (10), 2017.

GRADONI, L.; GRAMICCIA, M.; SCALONE, A., [Change in human visceral leishmaniasis treatment in Italy: retrospective study of 630 patients], v. 46, n. 1-2, p. 199–201, 2004.

GRAY, K. C. *et al*, Amphotericin primarily kills yeast by simply binding ergosterol, v. 109, n. 7, p. 2234–2239, 2012.

GHORBANI, M & FARHOUDI, R. Leishmaniasis in humans: drug or vaccine therapy? v. 12, p. 25–40, 2017.

GONÁLEZ, U. *et al*. Interventions for Old World cutaneous leishmaniasis. Cochrane database of systematic reviews, v. 4, 2008.

HEJAZI, H. *et al.* The parasiticidal effect of electricity on Leishmania major, both in vitro and in vivo. Annals of Tropical Medicine and Parasitology, v. 98 (1), p. 37-42, 2004.

HENARD, C.A. *et al.* Leishmania amazonensis amastigotes highly express a tryparedoxin peroxidase isoform that increases parasite resistance to macrophage antimicrobial defenses and fosters parasite virulence. PLoS neglected tropical diseases v. 8, p. e3000, 2014.

JHA, S. N. *et al.* (1991). Changing response to diamidine compounds in cases of kala-azar unresponsive to antimonial. Journal of the Association of Physicians of India v. 39, p. 314–316, 1991.

JEBALI, A & KAZEMI, B. Nano-based antileishmanial agents: A toxicological study on nanoparticles for future treatment of cutaneous leishmaniasis. Toxicology in Vitro, v. 27, p. 1896-1904, 2013.

JIANG, Y. *et al.* Ornithine decarboxylase gene deletion mutants of Leishmania donovani. Journal of Biological Chemistry v. 274, p. 3781-3788, 1999

KALMI, G. *et al*. Visceral leishmaniasis in patients with lymphoma. Medicine, v. 99, n. 45, 2020.

KHARKWAL, G. *et al*. Photodynamic therapy for infections: clinical applications. Lasers in Surgery and Medicine, v. 43, p. 755–767, 2011.7.

KUHLENCORD, A. *et al.* Hexadecylphosphocholine: oral treatment of visceral leishmaniasis in mice. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 36, p. 1630–1634, 1992.

LANG, X. et al. Advances and applicationsof chitosan-based nanomaterials as oral delivery carriers: A review. International Journal of Biological. Macromolecules, v 154, p. 433-445, 2020.

LINDOSO, J.A. *et al.* Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection in Latin America. PLoS Neglected Tropical Diseases, v. 8, n. 9, p. e3136, 2014.

MAAROUF, M., *et al.* In vivo interference of paromomycin with mitochondrial activity of Leishmania. Experimental Cell Research, v. 232, p. 339–348, 1997.

MACHADO, P. R. L. *et al.* Tamoxifen and meglumine antimoniate combined therapy in cutaneous leishmaniasis patients: a randomised trial. Tropical Medicine & International Health, v. 23, n. 9, p. 936–942, 2018.

MAIA, M.D.S. *et al*. Virtual screening and the *in vitro* assessment of the antileishmanial activity of lignans. Molecules, v. 25, 2020.

MALIK, F.; HANIF, M.; MUSTAFA, G. Comparing the Efficacy of OralChloroquine versus Oral Tetracycline in the Treatment of CutaneousLeishmaniasis. Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan, v. 29, n. 5, p. 403–405, 2019.

MARTINEZ, S.; GONZALEZ, M.; VERNAZA, M. E. Treatment of Cutaneous Leishmaniasis with Allopurinol and Stibogluconate. Clinical Infectious Diseases, v. 24, n. 2, p. 165–169, 1997.

MEHRIZ, T. et al. Novel nano-sized chitosan amphotericin B formulation with considerable improvement against Leishmania major. Nanomedicina, v. 13, p. 3129-3147, 2018.

MELAKU, Y. *et al.* Treatment of kala-azar in Southern Sudan using a 17-day regimen of sodium stibogluconate combined with paromomycin: a retrospective comparison with 30-day sodium stibogluconate monotherapy. Am J Trop Med Hyg, v. 77, p. 89–94, 2007.

MOMENI, A. Z.; REISZADAE, M. R.; AMINJAVAHERI, M. Treatment of cutaneous leishmaniasis with a combination of allopurinol and low-dose meglumine antimoniate. International Journal of Dermatology, v. 41, n. 7, p. 441–443, 2002.

MONOSTORI, P. *et al.* Determination of glutathione and glutathione disulfide in biological samples: an in-depth review. Journal of Chromatography. B, v. 877, p. 3331-3346, 2009.

MOREIRA V.R. *et al.* Meglumine Antimoniate (Glucantime) Causes Oxidative Stress-Derived DNA Damage in BALB/c Mice Infected by Leishmania (Leishmania) infantum. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 61(6), 2017.

MOSLEH, I.M. *et al*. Efficacy of a weekly cryotherapy regimen to treat Leishmania major cutaneous leishmaniasis. Journal of the American Academy of Dermatology, v. 58(4), p. 617–624, 2008.

NAVIN, T.R. *et al.* Placebo-controlled clinical trial of meglumine antimoniate (glucantime) vs. localized controlled heat in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Guatemala. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 42, p. 43-50, 1990.

NEGERA, E. *et al.* Treatment response of cutaneous leishmaniasis due to Leishmania aethiopica to cryotherapy and generic sodium stibogluconate from patients in Silti, Ethiopia. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, v. 106, p.496–503, 2012.

NEVES, D.P. Parasitologia Humana. Gênero *Leishmania*. São Paulo: Atheneu; 2016.

OPAS - ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Leishmanioses. Informe Epidemiológico das Américas, 2019. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51738>. Acesso em: 26 mai. 2021.

ORTEGA, V. *et al.* Liposomal formulations in the pharmacological treatment of leishmaniasis: a review. Journal of Liposome Research v. 27, p. 234-248, 2017.

ORYAN, A.; BEMANI, E.; BAHRAMI, S. Emerging role of amiodarone and dronedarone, as antiarrhythmic drugs, in treatment of leishmaniasis. Acta Tropica, v. 185, p. 34–41, 2018.

OZA, S.L. *et al.* Trypanothione biosynthesis in Leishmania major. Molecular and biochemical parasitology, v. 139, p. 107-116, 2005.

RASHID HU;ULLAH I;ADEEB H;ZEB M;MOHAMMAD A;REHMAN N. Synergistic Effect Of Oral Allopurinol And Intralesional Sodium Stibogluconate In The Treatment Of Cutaneous Leishmaniasis. Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC, v. 32, n. 4, 2020.

RIBEIRO, T.G. *et al*. Antileishmanial activity and cytotoxicity of Brazilian plants. Experimental Parasitology, v. 143, p. 60-68, 2014.

RIJAL, S. *et al*. Increasing failure of miltefosine in the treatment of Kala-azar in Nepal and the potential role of parasite drug resistance, reinfection, or noncompliance. Clinical Infectious Diseases, v. 56, p. 1530–1538, 2013.

ROATT, Bruno Mendes *et al*, Recent advances and new strategies on leishmaniasis treatment, v. 104, n. 21, p. 8965–8977, 2020.

ROBERTS, S.C. *et al.* Genetic analysis of spermidine synthase from Leishmania donovani. Molecular and biochemical parasitology v. 115, p. 217-226, 2001

ROBERTS, S.C. *et al.* S-Adenosyl methionine Decarboxylase from Leishmania donovani: molecular, genetic, and biochemical characterization of null mutants and overproducers. Journal of Biological Chemistry v.277, p. 5902-5909, 2002.

RODRIGUES, B. C. et al. A retrospective cohort study of the effectiveness and adverse events of intralesional pentavalent antimonials in the treatment of cutaneous leishmaniasis. International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance, v. 14, p. 257–263, 2020.

RODRIGO, C. *et al*, Amphotericin B for treatment of visceral leishmaniasis: systematic review and meta-analysis of prospective comparative clinical studies including dose-ranging studies, v. 24, n. 6, p. 591–598, 2018.

SALEEM, K. et al. Applications of Nanomaterials in Leishmaniasis: A Focus on Recent Advances and Challenges. Nanomaterials, v. 9 (12), p. 1749, 2019.

SARWAR, H.S. *et al.* Redox biology of Leishmania and macrophage targeted nanoparticles for therapy. Nanomedicine, v. 12, p. 1713-1725, 2017.

SCOTT, Phillip; NOVAIS, Fernanda O. Cutaneous leishmaniasis: immune responses in protection and pathogenesis. Nature Reviews Immunology, v. 16, n. 9, p. 581-592, 2016.

SELZER, P.M. Trypanosomatid diseases: molecular routes to drug discovery. New Jersey: John Wiley & Sons, 2013.

SHAH, N.A., *et al.* Antileishmanial, toxicity, and phytochemical evaluation of medicinal plants collected from Pakistan. Biomed Research International, v. 2014, 2014.

SHAKYA, Nishi et al. Enhancement in therapeutic efficacy of miltefosine in combination with synthetic bacterial lipopeptide, Pam3Cys against experimental visceral leishmaniasis. Experimental parasitology, v. 131, n. 3, p. 377-382, 2012.

SHAMSI, S.M. *et al*. Efficacy of CO2 laser for treatment ofanthroponotic cutaneous leishmaniasis, compared with combination of cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate. The Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, v. 25, p. 587–591, 2011.

SOUSA, A.F. *et al.* Genetic and chemical analyses reveal that trypanothione synthetase but not glutathionylspermidine synthetase is essential for Leishmania infantum. Free radical biology & medicine v. 73, p. 229-238, 2014.

STEIMBACH, Laiza M. *et al*, Efficacy and safety of amphotericin B lipid-based formulations-A systematic review and meta-analysis, v. 60, n. 3, p. 146–154, 2016.

STEVERDING, D.. The history of leishmaniasis. Parasites & Vectors, v. 10, n. 1, 2017.

SUMAN, S.S. *et al.* Up-regulation of cytosolic tryparedoxin in Amp B resistant isolates of Leishmania donovani and its interaction with cytosolic tryparedoxin peroxidase. Biochimie, v. 121, p. 312-325, 2016

SUNDAR, S. *et al.* New treatment approach in Indian visceral leishmaniasis: single-dose liposomal amphotericin B followed by short-course oral miltefosine. Clin Infect Dis, v. 47, p. 1000–1006, 2008b.

SUNDAR, S. *et al*, Ambisome plus miltefosine for Indian patients with kala-azar, v. 105, n. 2, p. 115–117, 2011.

SUNDAR, S. *et al.* Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. The New England Journal of Medicine, v. 347, p. 1739–1746, 2002a

SUNDAR, S., & SINGH, A. Chemotherapeutics of visceral leishmaniasis: Present and future developments. *Parasitology*, 2018.

SUNDAR, S. *et al.* Single-Dose indigenous liposomal Amphotericin B in the treatment of Indian visceral leishmaniasis: a phase 2 study. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 92(3), p. 513–517, 2015.

SUNDAR, S. & CHAKRAVARTY, J. An update on pharmacotherapy for leishmaniasis. Expert Opinion on Pharmacotherapy, v. 16(2), p. 237–252, 2015.

TASLIMI, Y. *et al.* Leishmaniasis and various immunotherapeutic approaches. Parasitology, v. 145, n. 4, p. 497, 2018.

VALENCIA, B.M. *et al.* Novel low-cost thermotherapy for cutaneous leishmaniasis in Peru. PLOS Neglected Tropical Diseases, v. 7, p. 2196, 2013.

VAN DER SNOEK, E. *et al.* A review of photodynamic therapy in cutaneous leishmaniasis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, v. 22, p. 918–922, 2008.

VANLOUBBEECK, Yannick F. *et al.* CD4+ Th1 cells induced by dendritic cell-based immunotherapy in mice chronically infected with Leishmania amazonensis do not promote healing. Infection and immunity, v. 72, n. 8, p. 4455-4463, 2004.

WAGNER, V. et al. Innovative Solutions for the Control of Leishmaniases: Nanoscale Drug Delivery Systems. Current Pharmaceutical Design, v. 25, p. 1582-1592, 2019.

WHO. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the World Health Organization. Expert Committee on the Control of Leishmaniases. Geneva, 22–26 March 2010. World Health Organization Technical Report Series, n. 949, p. 1–186, 2010.

WHO. Leishmaniasis. Disponível em <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. Acesso em 19 mai. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Control of the Leishmaniases: WHO TRS N°949, 2016. Disponível em: <https://www.who.int/neglected_diseases/resources/who_trs_949/en/>. Acesso em: 26 mai. 2021

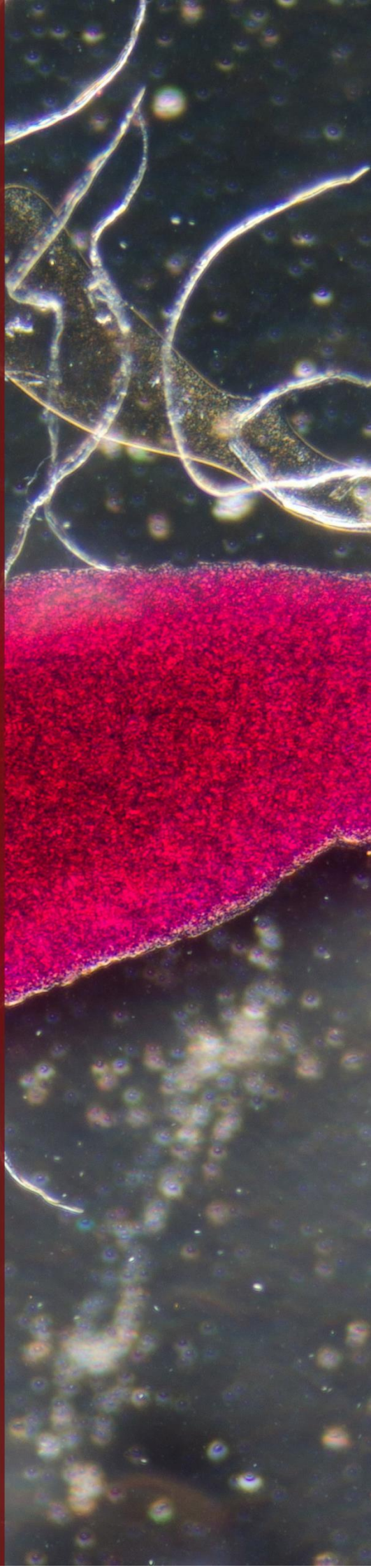
CAPÍTULO 12

ABORDAGEM INTERDISCIPLINAR DA ANCILOSTOMOSE

Dayane Jardim Pessanha[1]
Arthur de Andrade Carvalho Moreira[1]
Caroliny Santana Viana[1]
Dayane Katharine Marques Luziano[1]
Flávia Regina Borges dos Santos[1]
Iago de Oliveira Magalhães[1]
Juliana Bretas Camargo[1]

1 Acadêmico(a) do Curso de Medicina da Faculdade de Minas – FAMINAS-BH.

Palavras-chave: *Hookworm; Parasitology; Immunology.*



INTRODUÇÃO

Doenças causadas por agentes infecciosos ou parasitos possuem, frequentemente, prevalência em populações de baixa renda, constituindo uma das principais causas de morbimortalidade no mundo (GUIMARÃES *et al*., 2019; REY, 2010; VALENTE, 2013). Todavia, muitas destas doenças, são consideradas negligenciadas, visto o baixo investimento em pesquisas, produção de medicamentos e controle (ELFAWAL *et al*., 2019). Neste grupo, destacam-se as parasitoses intestinais como um problema de saúde pública, frequentemente tratado como atenção primária. Dentre estas, a ancilostomose, conhecida popularmente como "amarelão", é uma das causas de infecção crônica mais comuns, com 740 milhões de casos estimados, especialmente em áreas rurais (GUIMARÃES *et al*., 2019). Ademais, no Brasil, esta parasitose, possui ampla distribuição geográfica, atingindo todas as regiões do país, principalmente, nas zonas rurais e periferias de centros urbanos, decorrente do saneamento básico precário, não sendo uma doença de notificação compulsória (HORNING, 2013).

O objetivo deste estudo foi ilustrar a importância da ancilostomose, como doença de altos índices de morbimortalidade e prevalencia na população marginalizada. Desta forma, pretende-se enfatizar os impactos na qualidade de vida dos pacientes, principalmente crianças, de modo à fomentar o interesse em novas pesquisas da área.

MÉTODO

Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados eletrônicos Scielo, Pubmed e Google Scholar no período de outubro a dezembro de 2019. Como critérios de inclusão tem-se artigos publicados entre os anos 2007 à 2019, artigos de livre acesso e nos idiomas inglês, português e espanhol, além de, resumos que abrangessem aspectos morfológicos, imunológicos, genéticos e fisiopatológicos da ancilostomíase. Os critérios de exclusão foram resumos que não abordassem a totalidade da doença, artigos experimentais e teses de informações não comprovadas sobre a doença.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A ancilostomose é transmitida pelo contato com solo contaminado por parasitas nematóides, das espécies: *Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale* (VALENTE, 2013).

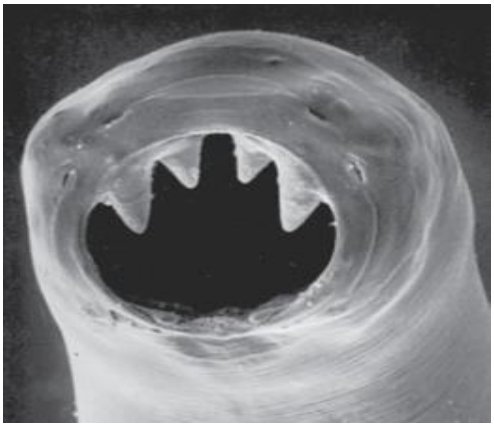
Aspectos Morfológicos

Os *Ancylostoma duodenale*, são vermes adultos, onde os machos possuem 11 mm e fêmeas 18 mm, são caracterizados pela forma cilíndrica, com extremidade anterior curvada dorsalmente. Apresentam uma cápsula bucal profunda, com 2 pares de dentes ventrais e 1 par de lancetas ou dentes triangulares subventrais (**Figura 12.1**). Possuem coloração róseo-avermelhada e dimorfismo sexual acentuado, visto que as fêmeas têm maiores dimensões em relação aos machos, além da extremidade posterior afilada, com um pequeno processo espiniforme terminal (REY, 2010).

Já, os *Necator americanos*, quando vermes adultos, possuem formato cilíndrico, com extremidade cefálica recurvada. Apresentam cápsula bucal profunda, com 2 lâminas cortantes, semilunares e subventrais, e outras 2 lâminas subdorsais. O fundo da cápsula bucal

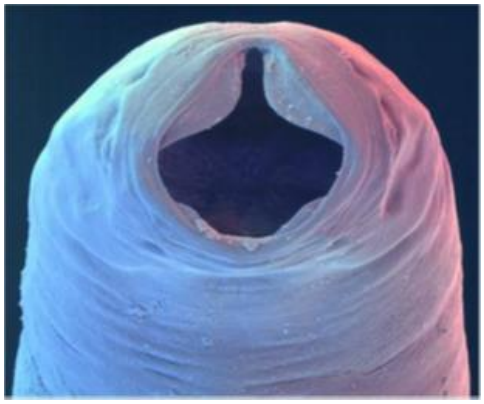
possui 1 dente longo e 2 lancetas triangulares e subventrais (**Figura 12.2**). Possuem coloração róseo-avermelhada, apresentando também dimorfismo sexual. Neste caso, porém, a fêmea não apresenta processo espiniforme terminal, enquanto o macho apresenta bolsa copuladora bem desenvolvida (REY, 2010).

Figura 12.1 Morfologia do *Ancylostoma duodenale*



Fonte: John, D.T. *et al.*, 2006.

Figura 12.2 Morfologia do *Necator americanos*



Fonte: Hotez, P.J. *et al.*, 2005.

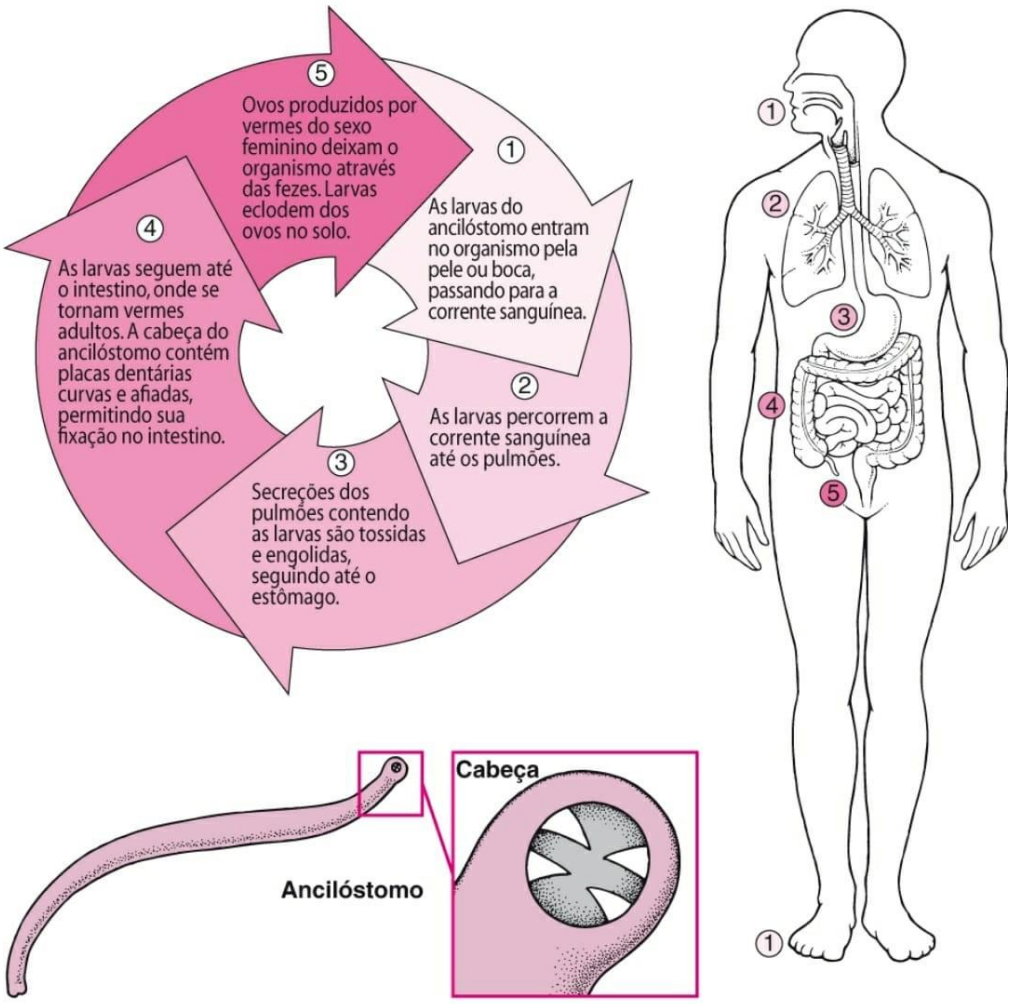
No Brasil, a ancilostomose é mais frequente por *Necator americanus*, ocorrendo, preferencialmente, entre 6-18 anos ou em indivíduos na terceira idade (GUIMARÃES *et al.*, 2019).

Ciclo Biológico

O ciclo biológico se inicia com a deposição dos ovos no intestino delgado do hospedeiro pelas fêmeas (**Figura 12.3**). Esses, são eliminados junto com as fezes. A formação da larva L1 do tipo rabditóide e sua eclosão depende de boa oxigenação, umidade e temperatura elevada. Posteriormente, L1 é convertida a L2, perdendo sua cutícula externa. A larva L2 inicia a produção de uma nova cutícula, interna, coberta pela antiga, desse modo, atinge o estádio L3 do tipo filarióide (estádio infectante). A infecção de um novo hospedeiro pode ocorrer ativamente por via transcutânea, ou, passivamente por via oral (GUIMARÃES *et al.*, 2019).

Na via transcutânea, as larvas L3 penetram a pele do hospedeiro com o auxílio de seus movimentos serpentiformes e enzimas semelhantes à colagenase. Posteriormente, atingem a circulação sanguínea/linfática, chegando ao coração e aos pulmões. Durante esta migração, L3 transforma-se em L4, perdendo novamente sua cutícula. Após atingir os pulmões, as larvas ascendem as vias aéreas inferiores até a laringofaringe, de onde podem ser expectoradas ou deglutidas. Caso ocorra a deglutição, as larvas percorrem o trato gastrointestinal até o intestino delgado, seu habitat final. Após 15 dias da infecção, L4 é convertida a L5. Após 30 dias, ocorre a diferenciação em verme adulto, com o início da hematofagia, cópula e postura de ovos (GUIMARÃES *et al.*, 2019).

Figura 12.3 Ciclo biológico dos ancilostomídeos



Fonte: Pearson R.D., 2019.

A infecção por via oral está, geralmente, associada à ingestão de água e alimentos contaminados. Neste caso, a larva filarióide L3 perde sua cutícula externa no estômago, por ação do suco gástrico e pH, migrando para o intestino delgado. No intestino, as larvas penetram na mucosa, alcançando as células de Lieberkühn e sendo convertidas em L4. Em seguida, retornam à luz do intestino, fixam-se a mucosa e iniciam a hematofagia. O período de formação de L5 e vermes adultos é o mesmo da infecção transcutânea (REY, 2010).

Aspectos Imunológicos

A resposta imune ao ancilostomídeo se inicia no instante em que as larvas filarióides, L3, liberam citocinas para auxiliar sua penetração na pele e invasão tecidual no hospedeiro (SOUZA, 2016). Após a invasão tecidual, o parasito atinge a corrente sanguínea, neste ponto, há uma estimulação para a

produção de imunoglobulinas, principalmente IgG e IgE. Há, também, uma eosinofilia periférica e tecidual, especialmente nos pulmões. Além disso, estudos demonstram que a eosinofilia periférica está associada à chegada das larvas no intestino do hospedeiro (PASSOS ARAÚJO, 2013).

A resposta imune à ancilostomose apresenta perfil Th1 e Th2. Na resposta Th1, a liberação de interferon gama ativa macrófagos infectados e linfócitos TCD8+, enquanto a interleucina-2, também liberada, induz a proliferação de linfócitos T, inclusive CD4+. Já na resposta Th2, há a produção de IL-4, IL-5, IL-13, IL-25 e IL-33. Destas citocinas, destacam-se as ações da IL-4, que induz a troca de classes das imunoglobulinas produzidas pelos plasmócitos para IgE, e da IL-5, que induz a produção e ativação de eosinófilos (GEIGER *et al*., 2007; JÚNIOR *et al*., 2010).

Além de Th1 e Th2, a resposta imune apresenta, também, interação inata e adaptativa. Contudo, apesar da presença de eosinófilos e anticorpos IgE, os parasitos, geralmente, sobrevivem ao ataque. Tal fato criou o paradigma entre a comunidade de pesquisadores, esses questionam se a presença desta resposta seja com a finalidade de sinalizar uma mudança de padrão da resposta imune Th1 para Th2 e não necessariamente para proteger o hospedeiro (GEIGER *et al*., 2007).

O fato do ancilostomídeo sobreviver às agressões do sistema imune sugere sua capacidade de criar um sítio de "privilégio imune", no qual, teoricamente, ele não poderia ser atingido. Isso é possível graças a sua capacidade de inibir as respostas locais através de proteases, que clivam estruturas específicas, prevenindo o recrutamento de eosinófilos para o sítio da infecção. Ademais, os parasitos também são capazes de produzir proteínas que se ligam aos linfócitos NK, induzindo a secreção de interferon gama, que pode redirecionar ou até mudar o perfil local das citocinas pró-inflamatórias (SOUZA, 2016).

Aspectos Fisiopatológicos

A fisiopatologia da ancilostomose é iniciada a partir do momento da infecção, essa, pode se dividir em etapas. Estas etapas se correlacionam, diretamente, à passagem do parasito pelo organismo. Dito isto, podem ser divididas em três: a invasão cutânea, o período migratório das larvas e o período de parasitismo intestinal. No período de invasão cutânea, são formadas lesões mínimas e imperceptíveis nos locais de penetração da larva filarióide L3. Em casos de hipersensibilidade ou entrada de maior número de larvas, podem ocorrer erupções papulo-eritematosas, edemas e dermatites alérgicas (REY, 2010).

O período migratório das larvas corresponde à passagem destas pelos pulmões e árvore brônquica. Em geral, esta fase é silenciosa, não manifestando sinais ou sintomas. Já o período de parasitismo intestinal, configura o estágio final da infecção, em que os parasitos já atingiram a fase adulta e iniciaram a espoliação sanguínea (REY, 2010). Além do mais, diversos fatores podem alterar a gravidade das lesões na ancilostomose, dentre eles, destacam-se a espécie responsável pela infecção, a carga parasitária, a fase da infecção, localização, estádio dos parasitos e vias de infecção, ou seja, se a infecção foi via oral ou transcutânea (REY, 2010).

As lesões da mucosa intestinal, presentes no quadro da ancilostomose, são originadas pela ação de aspiração do parasito, com sua cápsula bucal, na parede do duodeno/jejuno (**Figura**

12.4). Durante este processo, os dentes do parasito causam dilacerações e macerações de fragmentos da mucosa (GUIMARÃES, 2019). Como consequência desta ação, parte do tecido intestinal necrosado é ingerido pelo ancilostomídeo, junto ao sangue do hospedeiro. A cada deslocamento do verme adulto, esse repete a agressão à mucosa, deixando no sítio anterior, uma pequena ulceração que sangra por algum tempo após a saída do parasito (REY, 2010).

Em episódios de parasitismos intensos, a mucosa pode atingir estado edemaciado, com infiltrado leucocitário, especialmente de eosinófilos (REY, 2010; WANG *et al*., 2011).

Figura 12.4 Ancilostomídeos fixados na mucosa duodenal



Fonte: Calvopiña M. *et al*., 2017.

Ademais, os parasitos possuem substâncias anticoagulantes em suas secreções, responsáveis por facilitar a perda de sangue por parte do hospedeiro. O *Necator americanus* é capaz de espoliar entre 0,03 a 0,06 ml de sangue/dia. Já o *Ancylostoma duodenale* espolia uma quantidade de 0,15 a 0,30 ml de sangue/dia, causando, portanto, episódios mais graves de anemia (REY, 2010). O sangue retirado pelos ancilostomídeos é evacuado e boa parte do ferro é reabsorvida neste processo (cerca de 30-40%). O percentual não reabsorvido deve ser obtido através de tratamento dietético e medicamentoso. Caso contrário, o quadro pode cursar com anemia ferropriva, o tipo mais comum de anemia carencial (AMARANTE *et al*., 2015; REY, 2010).

O quadro de anemia em pacientes com ancilostomose é frequente, dependendo do volume sanguíneo perdido por dia e de sua dieta (CALVOPIÑA *et al*., 2017). Com a perda de sangue, a quantidade de ferro do paciente também se reduz. Após o esgotamento das reservas hepáticas (ferritina), inicia-se o quadro de anemia ferropriva, esta apresenta-se microcítica e hipocrômica. Ou seja, o volume das hemácias diminui (VCM baixo) e também sua coloração, consequente à redução da quantidade de hemoglobinas (HCM baixo) (AMARANTE *et al*., 2015).

Além da anemia, a perda de albumina pode originar o quadro de hipoalbuminemia, responsável por alterações de pressão osmótica e surgimento de edemas (REY, 2010). É importante salientar, que existem grupos de risco para anemia ferropriva. Caso estes grupos adquiram ancilostomose, seu quadro resultante será mais grave. Dentre eles, destacam-se principalmente as gestantes e pacientes com desnutrição (AMARANTE *et al*., 2015). Além do mais, hipoproteinemia, se manifesta com edemas, como supracitado, e em certos casos, atrofias da mucosa intestinal, redução ou achatamento das vilosidades, assim como, diminuição da capacidade de absorção intestinal. Os principais fatores que contribuem para o surgimento deste quadro são: perda intestinal total de sangue, comprometimento hepático da capacidade de síntese de proteínas plasmáticas (decorrente da hipóxia tecidual,

originada pela diminuição da quantidade de hemoglobinas) e, também, a ingestão insuficiente de proteínas na dieta (REY, 2010).

Ocorre também, manifestações da ancilostomose em outros órgãos corporais. A nível cardíaco, podem ocorrer manifestações como dilatação e hipertrofia global, ou maior à esquerda, como também, edemas e derrames cavitários (WANG, 2011). No fígado, pode ocorrer congestão dos ductos hepáticos, lesões atróficas centrolobulares e degeneração gordurosa. Já na urina do paciente, pode ser encontrada albuminúria e hematúria, provenientes de uma provável lesão renal (REY, 2010).

Sintomatologia

Os sintomas do paciente são observados em duas etapas diferentes da infecção, a forma aguda e a forma crônica (REY, 2010).

O início da infecção é, geralmente, assintomático, podem aparecer pruridos na região invadida pelas larvas, eritema edematoso ou erupções papulo-vesiculosas. Esses ocorrem poucos minutos após a penetração das larvas filarióides, perdurando por alguns dias. As manifestações pulmonares costumam ser discretas. Em infecções por *A. duodenale*, podem estar presentes tosse seca ou com expectoração, estertores pulmonares e sinais radiológicos da síndrome de Loeffler, como também, febre (REY, 2010). Estando na forma aguda, a eosinofilia no sangue periférico é intensa, podendo atingir 30-60% no primeiro mês da doença (CALVOPIÑA *et al*, 2017). Quando a carga parasitária é alta, entre a terceira e a quarta semana podem aparecer sintomas, como, mal-estar em região epigástrica, anorexia, náuseas e vômitos, cólicas e diarreia, febre ligeira, cansaço e perda de peso (WANG, 2011).

Em crianças e indivíduos subnutridos, pode-se simular um quadro de abdome agudo, úlcera duodenal ou apendicite. A infecção pode levar rapidamente a um quadro de anemia grave, com dilatação cardíaca, insuficiência circulatória e, eventualmente, óbito (REY, 2010).

Todavia, a forma crônica é a mais habitual, visto que a aquisição dos vermes ocorre de pouco a pouco e com reduzido número de parasitos. Indivíduos bem nutridos suportam perfeitamente as cargas parasitárias leves ou médias, sem ocorrer manifestação de sintomas. Com a instalação lenta e progressiva da espoliação sanguínea, é comum que o organismo dos pacientes se adapte, tornando a situação “fisiológica”. Só serão evidenciados sinais e sintomas de anemia quando essa atingir um grau avançado (REY, 2010).

Os sinais e sintomas predominantes são palidez de pele e mucosas, atrofia das papilas linguais, cansaço, desânimo, fraqueza, vertigens, zumbidos nos ouvidos, percepção de manchas no campo visual, dores musculares (especialmente ao caminhar), dores precordiais, cefaleias, hipertensão (com hiato entre PAS e PAD), amenorreia, diminuição da libido e impotência sexual (REY, 2010). Em crianças, o desenvolvimento pode ser comprometido, com crescimento e ganho de peso insuficientes, apetite reduzido, podendo, ocasionalmente, manifestar-se de maneira exagerada ou pervertida, edemas na região do rosto e membros, dificuldade de atenção e apatia, conduzindo a um déficit no rendimento escolar (VALENTE, 2013). Acentuando-se a anemia, podem aparecer palpitações, sopros cardíacos, faltar de ar aos esforços e outros sinais de

deficiência circulatória, que cursam com insuficiência cardíaca congestiva (REY, 2010).

Aspectos Moleculares

Com o advento da biologia molecular, métodos baseados na PCR (reação em cadeia da polimerase) permitiram a diferenciação de espécies de *Ancylostoma* em amostras de fezes com microscopia positiva, melhorando a precisão dos diagnósticos e elucidação dos aspectos epidemiológicos (OLIVEIRA-ARBEX *et al*., 2017). Além do auxílio no diagnóstico, o uso da triagem fenotípica foi descrito como uma abordagem essencial para a descoberta de novos medicamentos. Com esta ferramenta, é possível identificar alelos de resistência aos medicamentos atualmente recomendados pela OMS para o tratamento da ancilostomose, sendo eles o albendazol e o mebendazol (ELFAWAL *et al*., 2019).

Outro estudo importante na área genética molecular é o estudo das proteínas ASP-1 e ASP-2. Estas são proteínas secretadas pela espécie *Ancylostoma caninum*, que possuem propriedades angiogênicas, importantes para facilitar a entrada do parasito no hospedeiro (GIRALDO; CASTAÑO, 2009). Apesar disto, os estudos envolvendo nematódeos ficaram para trás devido à falta de casos atingindo estágios relevantes da doença (ELFAWAL *et al*., 2019).

Tratamento

O tratamento da ancilostomose envolve uma abordagem multisistêmica. Além de medicamentos que possuam ação direta contra o parasito, é necessário o controle dos quadros decorrentes da infecção, como a anemia e hipoproteinemia (CALVOPIÑA *et al*., 2017). O tratamento anti-helmíntico, em geral, é realizado com drogas a base de benzimidazóis, sendo os mais indicados o mebendazol e o albendazol (VALENTE, 2013; WANG *et al*., 2011).

Além disto, é importante o acompanhamento nutricional da dieta do paciente, para que haja a ingestão suficiente de ferro e proteínas. Em casos mais graves de anemia, é necessária a suplementação com sulfato ferroso (AMARANTE *et al*., 2015). O acompanhamento laboratorial é indispensável para avaliar a eficácia do tratamento. A regressão da doença poderá ser observada através da diminuição dos sinais e sintomas de anemia, como o aumento da contagem de reticulócitos (marcadores de hiperplasia de medula óssea), podendo até mesmo ultrapassar os valores de referência de 0,5 a 1,5% no sangue periférico (AMARANTE *et al*., 2015; REY, 2010).

CONCLUSÃO

A ancilostomose é uma doença que acomete diferentes locais do organismo dos pacientes. Dito isto, torna-se essencial o seu estudo interdisciplinar, para que possam ser elucidados os mecanismos de ação do parasito e a resposta do organismo à infecção. Ademais, o estudo da doença auxilia na caracterização dos pacientes mais acometidos, além dos locais de endemia. Dessa forma, por meio destes dados, é possível a elaboração de políticas públicas de conscientização da população, para que sejam possíveis a redução de casos e a melhoria das condições higiênico-sanitárias destes indivíduos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMARANTE, M.K. *et al.* Anemia Ferropriva: uma visão atualizada. Biosaúde, v. 17, p. 1, 2015.

CALVOPIÑA, M. *et al* Anemia crônica grave por *Ancylostoma duodenale* em Ecuador. Diagnóstico por duodenoscopia. Revista chilena de infectologia, v. 34, p. 5, 2017.

ELFAWAL, M.A. *et al*. Drug Screening for Discovery of Broad-spectrum Agents for Soil-transmitted Nematodes. Scientific Reports, v. 9, p. 12374, 2019.

GEIGER, S.M. *et al*. Stage-specific immune responses in human *Necator americanus* infection. Wiley Parasite Immunology, v. 29, p. 7, 2007.

GIRALDO, M.G. & CASTANO, J.C. Inmunogenicidad de la proteína recombinante ASP1R de *Ancylostoma caninum* em um modelo murino. Revista MVZ Córdoba, v. 14, p. 2, 2009.

GUIMARÃES, B.C.S. *et al.* Infecções por parasitas: ancilostomíase. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Reaserch, v. 26, p. 3, 2019.

Horning E. Verminose: ancilostomíase, uma proposta de intervenção [tese]. Lapa: Universidade Federal do Paraná; 2013.

HOTEZ, P.J. *et al*. Hookworm: "The Great Infection of Mankind". PLoS Medicine, v. 67, 2005.

John D. & Petri W. Markell and Voge's Medical Parasitology. 9 ed. Missouri: Saunders Elsevier; 2006.

JUNIOR, D.M. *et al.* Sistema Imunitário – Parte II. Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 50, p. 5, 2010.

OLIVEIRA-ARBEX, A.P. *et al.* Molecular indentification of *Ancylostoma* species from dogs and a assessment of zoonotic risk in low-income households. Journal of Helminthology, v. 91, p. 1, 2017.

Pearson, R.D. Ancilostomíase. Manual MSD, versão saúde para a família, 2019. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com>. Acesso em: 26 abr. 2021.

Passos LSA. Avaliação do perfil de ativação dos monócitos na ancilostomíase humana [tese]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2013.

Rey L. Bases da parasitologia médica. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.

Souza DC. Anticorpos IgY anti-larvas de *Ancylostoma ceylanicum* aplicados no imunodiagnóstico da ancilostomíase humana e reatividade cruzada com estrongiloidíase [tese]. Uberlândia: Universidade Federal de Uberlândia; 2016.

VALENTE, V.F. Dinâmica da infecção e reinfecção por ancilostomídeos seguido ao tratamento anti-helmíntico em crianças residentes em seis comunidades dos municípios de Novo Oriente de Minas e Caraí na região nordeste de Minas Gerais, Brasil. Fundação Oswaldo Cruz, 2013. Disponível em: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:http://www.cpqrr.fiocruz.br/texto-completo/D_109.pdf>. Acesso em: 06 out. 2019.

WANG, C.H. *et al.* Hookworm infection in a healthy adult that manifested as severe eosinophilia and diarrhea. Journal of Microbiology, Immunology and Infection, v. 44, p. 6, 2011.

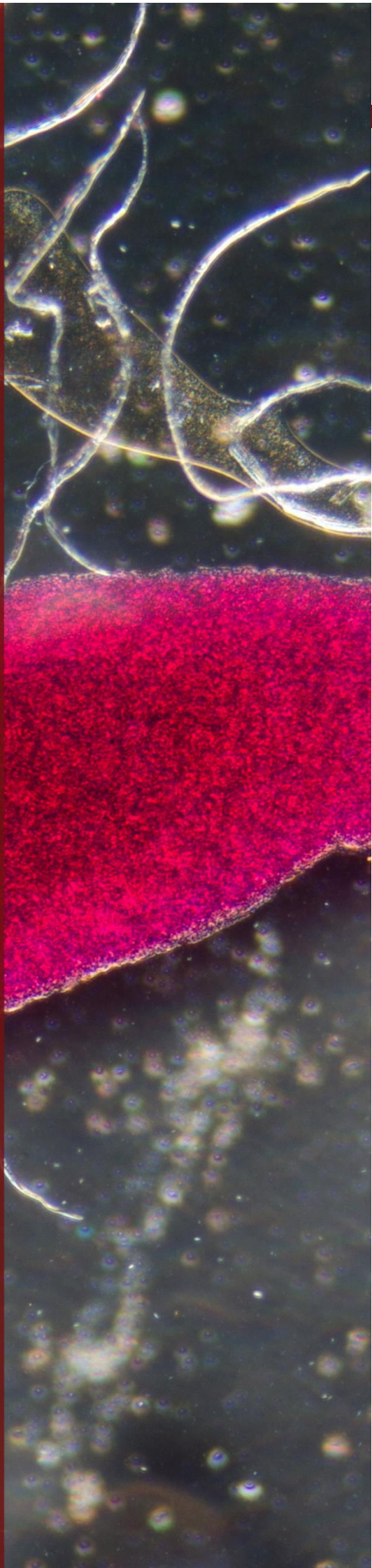
CAPÍTULO 13

PROCESSO FISIOPATOLÓGICO DA INFECÇÃO POR *ASCARIS LUMBRICOIDES*

Catarina Itho Piazzini Neves[1]
Ana Luiza Dos Santos Fantoni[1]
Luma Candian Gundling[1]
Julia Torres Rocha[1]
Natália Cariello Brotas Corrêa[1]
Amália Brandão Piovesan[1]
Dhiego De Souza Siqueira[1]
Larissa Kammers Corrêa[1]
Isabella Oliveira Bezerra[1]
Anna Beatriz De Carvalho Manzoli[1]

1Discente - Medicina pela Universidade Vila Velha (UVV).

Palavras-chave: *Parasitologia; Ascaridíase; Ascaris lumbricoides.*



INTRODUÇÃO

A ascaridíase é uma doença helmíntica ocasionada pelo *Ascaris lumbricoides*, parasita do filo Nematoda. A maioria dos pacientes que apresentam ascaridíase são assintomáticos ou demonstram sintomas leves, como dor abdominal intermitente, febre e diarreia (DE ALMEIDA *et al.*, 2020). Porém, indivíduos que apresentam uma alta carga parasitária, podem desenvolver quadros mais severos, como a Síndrome de Löeffer ou uma obstrução intestinal mecânica, que requer intervenções cirúrgicas como tratamento (RACIOPPI *et al.*, 2020; DESLYPER *et al.*, 2020).

A prevalência dessa verminose está associada à faixa etária, havendo maior índice de infecção em crianças acima de um ano de idade, e, com decréscimo na vida adulta; além de estar relacionada com magreza, anemia, higiene pessoal precária e falta de tratamentos anti-helmínticos (AMARE *et al.* 2020; FERREIRA *et al.*, 1991). Assim, nota-se que a pobreza, a falta de higiene pessoal, de saneamento básico e a carência de educação sanitária são fatores que afetam, também, nessa prevalência (LIM-LEROY E TOCK H., 2020). Ademais, segundo a Organização Mundial da Saúde (2001), esta é uma doença disseminada no mundo todo, principalmente, em regiões tropicais e subtropicais, pois os ovos dos parasitas se desenvolvem melhor em solos de áreas quentes e úmidas, como Ásia, África Subsaariana e América Latina, infectando de 807 milhões a 1,2 bilhões mundialmente (CDC, 2020). Outrossim, é influenciada, especialmente, pelo grau de desenvolvimento socioeconômico da população, o que revela que a doença é um problema de saúde pública, o que favorece sua disseminação, principalmente, entre as camadas mais pobres da população (SOARES *et al.*, 2020).

Seu ciclo biológico se inicia quando as fêmeas adultas, habitantes do lúmen do intestino delgado de humanos, põem seus ovos em quantidade que pode atingir 200 mil unidades por dia, contaminando assim, as fezes (Ministério da Saúde, 2010; CDC, 2020). Assim, quando as fezes infectadas são depositadas no solo, se inicia o processo de desenvolvimento larval, pois esses ovos ainda não são fertilizados, ou seja, incapazes de causar a infecção, caso ingeridos. Se as condições ambientais forem favoráveis, isto é, um local com solo quente e úmido, os ovos passam por seu processo de desenvolvimento, tornando-se fertilizados, desenvolvendo-se, então, a larva na sua forma infectante (DA SILVA E MASSARA, 2016). A infecção se inicia quando os ovos, que contêm a larva infectante, são ingeridos. Após algum tempo de contaminação, esses ovos eclodem e as larvas atingem a mucosa intestinal. Depois, migram para os pulmões através da circulação, no qual sofrem um processo de maturação, que ocorre em cerca de 10 a 14 dias. Em seguida, os vermes penetram na parede alveolar e ascendem pela árvore brônquica até chegarem na traqueia. Nesse momento, eles são expelidos pela boca ou nariz ou deglutidos, chegando novamente no trato gastrointestinal, mais especificamente no intestino delgado, para se tornarem vermes adultos e se reproduzirem, dessa forma reinicia-se o ciclo (DESLYPER *et al.*, 2020). Todo esse processo, desde a ingestão dos ovos até a postura desses pelas fêmeas, dura de 2 a 3 meses (CDC, 2019).

Durante seu ciclo biológico, o A. lumbricoides atinge diversos órgãos, podendo acometê-los e causar complicações respiratórias, hepatobiliares e intestinais. Dentre as complicações respiratórias, está a Síndrome de

Löeffer, que ocorre devido ao infiltrado parenquimatoso eosinofílico, podendo provocar manifestações alérgicas, febre, tosse, bronquite e pneumonia (DA SILVA E MASSARA, 2016; ACAR *et al.*, 2009). Já as complicações intestinais podem ser por perfurações que causam a oclusão do ducto colédoco e das vias biliares, o que pode acarretar icterícia ou cólica biliar (UNA-SUS, 2020). Além disso, a elevada carga parasitária presente no intestino, também, pode ocasionar a obstrução mecânica do mesmo (DA SILVA E MASSARa, 2016); ademais, infecções maciças, principalmente em crianças, estão relacionadas com uma redução na entrada e na absorção de nutrientes, levando a uma desnutrição, desta forma, retardando o crescimento físico, mental e intelectual (MELO E BARROS, 2017). As complicações hepato-biliares, podem ser pontos hemorrágicos e necrosados no fígado, que posteriormente se tornam fibrosados (DA SILVA E MASSARA, 2016). A ascaridíase biliar pode apresentar dor abdominal, podendo evoluir para quadros mais raros de colangite aguda ou subaguda, colecistite acalculosa, icterícia obstrutiva, pancreatite e múltiplos abscessos hepáticos (DE JESUS *et al.*, 2006; DE JESUS *et al.*, 2004).

MÉTODO

Buscou-se a identificação de produções acerca da temática da fisiopatologia da infecção por Ascaris lumbricoides, bem como dados epidemiológicos e clínicos da ascaridíase. Adotou-se o método de Revisão Integrativa da Literatura (RIL) (MENDES, SILVEIRA, GALVÃO 2008).

A estratégia para identificação e seleção dos estudos foi realizada na base de dados da biblioteca do portal regional da BVS com base de dados do LILACS, MEDLINE e Biblioteca Cochrane no mês de abril de 2021. Foram utilizados os descritores em língua portuguesa: “Ascaris Lumbricoides” AND “Ascaridíase”. Em seguida, foram adotados os critérios de inclusão para a seleção dos artigos, sendo eles: texto completo, relato de caso, estudo clínico, ensaio clínico, ensaio clínico controlado, artigo de revista, meta-análise, ensaio controlado randomizado, estudos publicados nos últimos 4 anos, nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola.

Foram excluídos dessa produção, artigos que não se encaixavam nos critérios de inclusão e artigos que não contemplavam a questão norteadora já descrita na introdução, e para isso, foi realizada a leitura dos títulos e resumos, fazendo, portanto, uma escolha adequada da produção a ser utilizada. A seleção dos trabalhos, que resultaram em um número de 180 Esse processo de seleção seguindo o modelo PRISMA (GALVÃO, PANSINI, HARRAD 2015).

Foram recuperados um total de 180 publicações. Após o processo de aplicação dos filtros e seleção por título e resumo, resultou-se em um total de 23 artigos. Após a descrição feita, os estudos foram organizados por meio do ano de publicação (**Tabela 13.1**), contendo: tipo de estudo, ano de publicação e breve conclusão, sumarizada de acordo com o ano de publicação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A ascaridíase é a mais cosmopolita e frequente das helmintíases humanas. Na maioria dos casos a infecção é leve e clinicamente benigna, apesar de que um único verme possa responder por sintomas clínicos vigorosos. Os Ascaris lumbricoides são vermes longos, cilín-

dricos e com extremidades afiladas, são sexuados e suas fêmeas são consideravelmente maiores, podendo ter de 10 a 40 cm dependendo do número de parasitos no ambiente intestinal. Na fisiologia dos nematoides, cabe à cutícula um papel importante, dentre suas principais funções destaca-se a proteção do microrganismo contra ações externas é importante camada muscular que auxilia na locomoção, além disso, a cutícula está bastante associada aos mecanismos de evasão da resposta imunológica do hospedeiro, e produzem dezenas de substâncias que funcionam como inibidores das ações leucocitárias. A mucina 12, por exemplo, é um componente produzido na cutícula do Ascaris lumbricoides que igualmente está presente na microbiota intestinal humana, dificultando a percepção do organismo sobre uma invasão parasitária, caracterizando um mecanismo extremamente avançado de adaptação (HAYASHI, ITOKO, *et. al*, 2019).

Estudos feitos mediante radioscopia contrastada, em pacientes que albergavam pequeno número de parasitos, mostraram que cerca de 90% dos espécimes localizavam-se ao longo das alças jejunais, encontrando-se os restantes no íleo. Poucos são vistos no duodeno ou no estômago. Mas, nas infecções intensas, todo o intestino delgado encontrava-se povoado (REY, 2008).

Migrações mais extensas e anômalas dos vermes podem ocorrer de preferência em crianças fortemente povoadas, por exemplo no apêndice, nas vias biliares e pancreáticas, traqueia ou em um brônquio, nos seios da face, na trompa de Eustáquio ou ouvido médio. (RIVADENEIRA DUEÑAS *et al.*, 2018). Os vermes adultos utilizam os materiais semi digeridos e outros, contidos geralmente em abundância na luz intestinal, e dispõem das enzimas necessárias para a digestão de proteínas, de carboidratos e de lipídios. O Ascaris lumbricoides é um microrganismo aeróbio facultativo e é capaz de se adaptar de acordo com a disponibilidade de oxigênio do ambiente, bem como, de acordo com a fase do ciclo biológico.

A fêmea do *Ascaris lumbricoides* após ser fecundada repetidas vezes pelo macho, pode dar forma a ovos férteis assim como, eliminar ovos inférteis incapazes de evolução posterior; a temperatura e umidade do ambiente são os principais fatores que configuram o desenvolvimento larvário. A larva formada deve sofrer a primeira muda, no interior do ovo para que tenha a capacidade de infectar um novo hospedeiro, a qual configura a fase infectante do A. lumbricoides, assim que o ovo for ingerido. A eclosão do ovo ocorre devido a estímulos fornecidos pelo próprio hospedeiro, como por exemplo, a concentração de CO2 (REY, 2008).

Após a eclosão, na região intestinal, o metabolismo do verme se torna dependente de oxigênio (aeróbio), forçando sua migração que se inicia pela perfuração da parede intestinal, ao nível do cécum, penetra na circulação sanguínea ou linfática até chegar ao coração, direito pelo sistema porta intra-hepático e veia cava inferior e vai até os pulmões, onde se encontram em um meio favorável para sua evolução, 4 a 5 dias após ingestão (REY, 2008).

Por volta do oitavo á nono dia, as larvas sofrem a segunda muda, transformando-se em larva de terceiro estágio, cujo sexo já é reconhecível; nesta fase, atravessam a parede que separa os capilares das cavidades alveolares e, nos alvéolos pulmonares, realizam sua terceira muda, chegando aos bronquíolos (após duas semanas), os parasitos passam a ser arrastados com o muco pelos movimentos ciliares da mucosa, sobem pela traqueia e laringe, para serem finalmente deglutidos com as secreções

brônquicas e alcançarem passivamente o estômago e o intestino. Em cerca de 20 a 30 dias após a infecção) dá-se a quarta e última muda, que os transforma em adultos jovens.

Tabela 13.1 Sumarização dos artigos selecionados

Título	Autor	Ano	Idioma	Achados clínicos e/ou fisiopatológicos:
Shared expression of mucin12 in Ascaris lumbricoides and the human small intestine.	HAYASHI, ITOKO; *et. al*	2019	Inglês	A mucina 12 foi encontrada durante a comparação de elementos presentes no muco da A. lumbricoides, igualmente na microbiota intestinal humana, caracterizando como um mecanismo adaptativo de evasão às defesas do hospedeiro.
Ascariasis biliar: caso clínico pediátrico reportado en Hospital General Enrique Garcés / Biliary ascariasis: pediatric clinical case reported in Hospital General Enrique Garcés	RIVADENEIRA DUEÑAS, JOSÚE DAVID; *et. al*	2018	Espanhol	Estudo de caso realizado em uma clínica pediátrica onde foi observado presença de A. lumbricoides na bile e ducto biliar; caracterizando um desvio da migração/ciclo usual do parasita;
Ascaris lumbricoides infection induces both, reduction and increase of asthma symptoms in a rural community.	ZAKZUK, JOSEFINA; *et. al*	2018	Inglês	Análise consequências respiratórias crônicas, durante a infecção e pós-infecção por A. lumbricoides
Comparison of Cytokine Responses in Ecuadorian Children Infected with Giardia, Ascaris, or Both Parasites.	WEATHERHEAD, JILL *et. al*	2017	Inglês	O artigo trata sobre como infecções helmínticas podem induzir padrões de respostas imunes polarizantes, principalmente em casos de coinfecção parasitária.
Energy and food intake are associated with specific intestinal parasitic infections in children of rural Mexico.	ZAVALA, GERARDO A. *et. al*	2017	Inglês	O artigo discursa sobre uma relação encontrada entre certas infecções helminto-parasitárias e a quantidade de macronutrientes e calorias consumidas pelos grupos que são mais afetados por esses parasitas. Os achados sugerem que há uma relação entre as infecções parasitárias e o

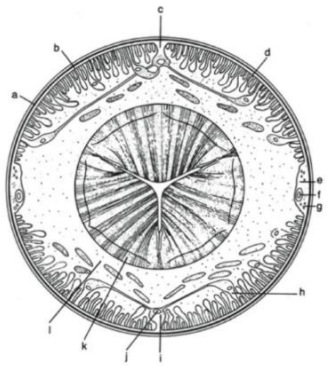
				perfil nutricional, porcentagem de gordura corporal e peso das crianças afetadas por tais patologias abordadas no estudo.
Parasitic contamination of raw vegetables and fruits collected from selected local markets in Arba Minch town, Southern Ethiopia.	BEKELE, FITSUM *et. al*	2017	Inglês	O artigo trata sobre o risco de se adquirir uma infecção parasitária ao consumir frutas e vegetais sem antes realizar a higiene dos mesmos e a importância de se orientar e instruir a população no que tange à higiene de frutas e vegetais antes do consumo.
Association of community sanitation usage with soil-transmitted helminth infections among school-aged children in Amhara Region, Ethiopia.	OSWALD, WILLIAM E. *et. al*	2017	Inglês	O artigo aborda a relação entre o saneamento básico e a transmissão de doenças infecciosas, como Ascaris, além disso trata sobre a prevenção a partir da ingestão de medicamentos anti-helmínticos.
A Case of Biliary Ascariasis in Korea.	CHOI, JUN-HO; SEO, MIN. *et. al*	2017	Inglês	O artigo relata um caso de ascaridíase biliar, principal causa de complicação cirúrgica da ascaridíase, buscando aumentar a consciência e informações acerca das infecções parasitárias.
Hepatobiliary and pancreatic ascariasis	KHUROO, MIHAMMAD S; *et. al*	2016	Inglês	O artigo relata sobre a ascaridíase hepatobiliar e pancreática (HPA) que se caracteriza pela invasão e migração do Ascaris lumbricoides para o trato biliar e ducto pancreático.
Prevalence and intensity of geohelminths infection characterizing the socio-cultural and environmental factors that affect the infection of school children, Paraguay, 2015	VÁZQUEZ, FÁTIMA AIDÉE; *et. al*	2018	Espanhol	Prevalência nacional de infecções por helmintos transmitidos pelo solo, levando em consideração valores culturais e socioeconômicos das populações fortemente acometidas, além disso os fatores ambientais que desencadeiam um aumento dos casos de ascaridíase, principalmente em crianças.

Efficacy and Safety of a Single-Dose Mebendazole 500 mg Chewable, Rapidly-Disintegrating Tablet for Ascaris lumbricoides and Trichuris trichiura Infection Treatment in Pediatric Patients: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Study.	SILBER, STEVEN A; *et. al*	2017	Inglês	Estudo de eficácia e segurança de novos métodos de tratamentos contra infecções, muitas vezes mais práticos para a utilização em unidades de atendimento em populações específicas.
Ascaridiosis en la vía biliar intrahepática: a propósito de un caso pediátrico/ Ascariasis in the intrahepatic biliary duct: about a case in pediatrics	RACIOPPI, CESTARI, *et. al*	2020	Espanhol	Cita o estudo de uma criança com ascaridíase hepatobiliar que dentre os seus sinais e sintomas destaca-se febre no decorrer de alguns dias, a presença de parasitas em sua via biliar não foi resolvido somente com anti-helmínticos e moduladores, foi necessária intervenção cirúrgica para a extração dos parasitas.
Biliary ascariasis and severe bacterial outcomes: Report of three cases from a paediatric hospital in Brazil.	ALMEIDA, SILVA, *et. al*	2020	Inglês	A ascaridíase biliar, mesmo sendo incomum, pode gerar complicações decorrentes das infecções e quadros graves. Em alguns casos pediátricos, os pacientes apresentaram febre, dor e distensão abdominal, icterícia e cólica. Em algumas situações a infecção apresentou complicações, como sepse e abscesso hepático.
Disturbance in human gut microbiota networks by parasites and its implications in the incidence of depression]	RAMÍREZ-CARRILLO, GAONA, *et. al*	2020	Inglês	Alguns parasitas causam deficiências nutricionais e diminuem a efetividade de processos cognitivos, como a memória e a inteligência não verbal. Assim, vê-se uma relação entre as perturbações causadas pelo Ascaris lumbricoides na microbiota intestinal com a depressão.
The impact of seasonality on the dynamics and control of Ascaris	COOPER AJ, HOLLINGSWORTH. *et. al*	2018	Inglês	O artigo fala sobre o tratamento medicamentoso na população, na qual comunidades pobres apresentam maior índice de contaminação. Estudos apontam

lumbricoides infections.				que o uso de medicamentos em meses mais quentes aumenta a eficácia do tratamento.
Host-Parasite Interactions in Individuals with Type 1 and 2 Diabetes Result in Higher Frequency of Ascaris lumbricoides and Giardia lamblia in Type 2 Diabetic Individuals	MACHADO, MATOS, *et. al*	2018	Inglês	Diferentes respostas imunológicas ao A. lumbricoides podem estar associadas a comorbidades específicas do paciente, como diabetes mellitus do tipo 1 e 2, caracterizando diferentes quadros da infecção
Small bowel obstruction complicating an Ascaris lumbricoides infestation in a 4-year-old male: a case report.	MBANGA, CLARENCE MVALO; *et. al*	2019	Inglês	O artigo relata um caso de um garoto de 4 anos que possui uma obstrução intestinal causada pela Ascaris lumbricoides. Devido a grande gravidade do caso, foi necessário realizar uma enterotomia de 2 cm para retirar os vermes e desobstruir o intestino.
Ascariasis and its relationship with selected psycho-neurological symptoms among children and adults in Poland.	GRAS-OZIMEK, JORDI; *et. al*	2019	Inglês	O estudo busca provar a hipótese de que ascaridíase em crianças e adultos está relacionado a sintomas psiconeurológicos selecionados. De acordo com os estudos, foi relatado que pessoas infectadas com Ascaris lumbricoides têm maior probabilidade de apresentar hiperatividade, onicofagia e distúrbios de tiques. A maioria dos sintomas estudados foi mais intensa entre mulheres e crianças.
The Impact of Anthelmintic Treatment on Human Gut Microbiota Based on Cross-Sectional and Pre- and Post-deworming Comparisons in Western Kenya.	EASTON, ALICE V; *et. al*	2019	Inglês	O estudo sugere que a presença de algumas espécies de helmintos intestinais está associada a mudanças na composição e diversidade da microbiota do hospedeiro.
An Unwanted Guest in the Biliary Tract: A Case Report.	LOHALA, NITA; *et. al*	2019	Inglês	O artigo relata o caso de uma mulher de 38 anos que possuiu um caso grave de ascaridíase biliar. A Ascaris lumbricoide geralmente permanece no lúmen intestinal e

				ocasionalmente migra para o trato biliar através da ampola de Vater.
Ascaris lumbricoides infection: Still a threat for iron deficiency anaemia in 2-year-old Bangladeshi slum-dwelling children.	HOSSAIN, MD SHABAB; *et. al*	2019	Inglês	O artigo relaciona infecções parasitárias com anemia por deficiência de ferro. De acordo com os estudos com crianças de até 2 anos de idade foi identificado que a prevalência de anemia e ADF em crianças que moram em favelas de Dhaka é alta e a infecção por Ascaris lumbricoides apresentou forte associação com ADF aos 24 meses de idade.
Efficacy of Anthelminthic Drugs and Drug Combinations Against Soil-transmitted Helminths: A Systematic Review and Network Meta-analysis.	CLARKE, NAOMI E; *et. al*	2019	Inglês	O artigo cita sobre a eficácia de regimes diferentes de medicamentos anti-helmínticos, incluindo tratamentos padrão, novos e combinados. De acordo com os estudos foi evidenciado várias combinações de drogas promissoras que podem aumentar o impacto dos programas de controle de helmintos transmitidos pelo solo no T. trichiura, sem comprometer a eficácia contra Ascaris lumbricoides e ancilostomíase.
Obstrucción intestinal por Ascaris lumbricoides en un adulto mayor.	ALFREDO CHIAPPE; *et. al*	2016	Espanhol	Relato de caso de ascaridíase em população geriátrica. O artigo traz algumas informações gerais sobre a infecção por A. lumbricoides e resultados

Figura 13.1 Corte transversal esquemático de um Ascaris, ao nível da região esofagiana



Legenda: Na parede do corpo veem-se: a) cutícula; b) hipoderma; c) cordão dorsal; d) campos musculares; e) cordão lateral; f) canal excretor; g) feixe nervoso; h) miocélula com prolongamento que alcança o feixe nervoso no cordão ventral; i) cordão ventral; j) feixe nervoso ventral. Internamente está a faringe muscular (k), com sua luz trirradiada, envolvida pelo líquido do pseudoceloma (l). **Fonte:** Levine — Nematode Parasites of Domestic Animals and of Man, 1968.

Figura 13.2 Segmento do intestino obstruído por um novelo de Ascaris



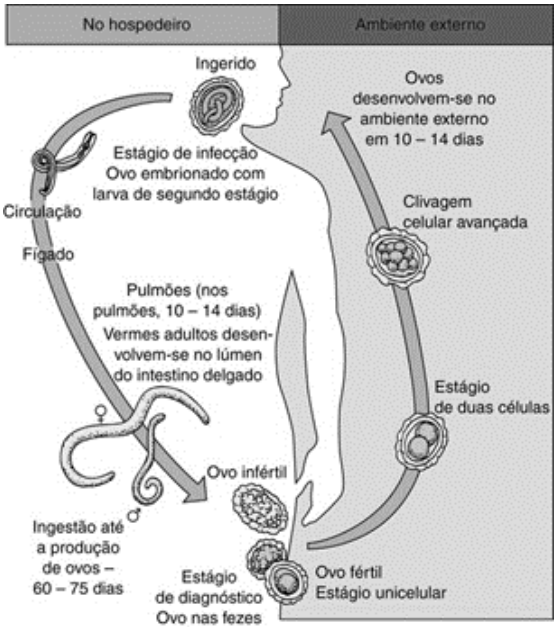
Fonte: Documentação do Dep. de Gastrenterologia Clínica da Escola Paulista de Medicina/MEC, São Paulo.

Os últimos estádios larvários são aeróbios facultativos e suportam demorados períodos em anaerobiose, sendo, portanto, o intestino um ambiente propício para a sobrevivência do A. lumbricoides em sua fase adulta por prover grande quantidade de nutrientes; A duração do ciclo evolutivo, de cada ovo, requer um mínimo de dois meses, nas condições mais favoráveis; destaca-se que a longevidade dos Ascaris adultos é estimada em um a dois anos (REY, 2008).

A maioria das infecções humanas envolve menos de dez vermes adultos e é assintomática (F.M.U. Parasitologia Contemporânea. Grupo GEN, 2020). A gravidade dos sintomas está diretamente relacionada com a grande quantidade de vermes albergados. Nesses pacientes, as complicações intestinais são as manifestações mais comuns de ascaridíase, levando eventualmente ao bloqueio mecânico do intestino delgado (especialmente do íleo) por uma grande quantidade de vermes e, consequentemente, a isquemia e a necrose da parede intestinal, sendo tratada em algumas ocasiões com intervenção cirúrgica (F.M.U. Parasitologia Contemporânea. Grupo GEN, 2020).

A migração anômala de vermes adultos pelos dutos biliares e pancreáticos ou pelo fígado é outra complicação grave de infecções maciças, especialmente quando existe febre (que parece estimular o movimento desses helmintos). É mais comum em adultos, provavelmente porque a árvore biliar dos adultos tem um diâmetro suficientemente grande para alojar os vermes adultos. As infecções crônicas em crianças, ainda que quase sempre assintomáticas, frequentemente produzem retardo de crescimento físico (HALL ET AL., 2008).

Figura 13.3 Ciclo do Ascaris lumbricoides



Fonte: Banco de imagens Centros de Controle e Prevenção de Doenças.

Embora a fase de migração pulmonar das larvas seja assintomática na maioria dos pacientes, alguns (especialmente crianças) apresentam uma pneumonite clinicamente caracterizada pela tosse não produtiva, febre e dispneia, eventualmente com reação de hipersensibilidade levando a obstrução brônquica e sibilos. Uma resposta inflamatória intensa, com infiltrado eosinofílico, produz alterações radiológicas evidentes. Conhecido como síndrome de Loeffler, este quadro pode ocorrer na infecção por qualquer helminto com ciclo pulmonar, tendo como característica marcante a eosinofilia. Embora as infecções por nematódeos com ciclo pulmonar sejam associadas à sibilância em crianças (LEONARDI-BEE *et al*., 2006), esse quadro não está necessariamente ligado à ocorrência concomitante ou posterior de asma de origem alérgica. Além disso, a infecção por Ascaris lumbricoides em crianças comumente leva a

subnutrição e depauperamento físico e mental, consequente da ação espoliadora do parasita, o qual consome grande quantidade das proteínas, carboidratos e vitaminas no intestino do hospedeiro (NEVES, 2005).

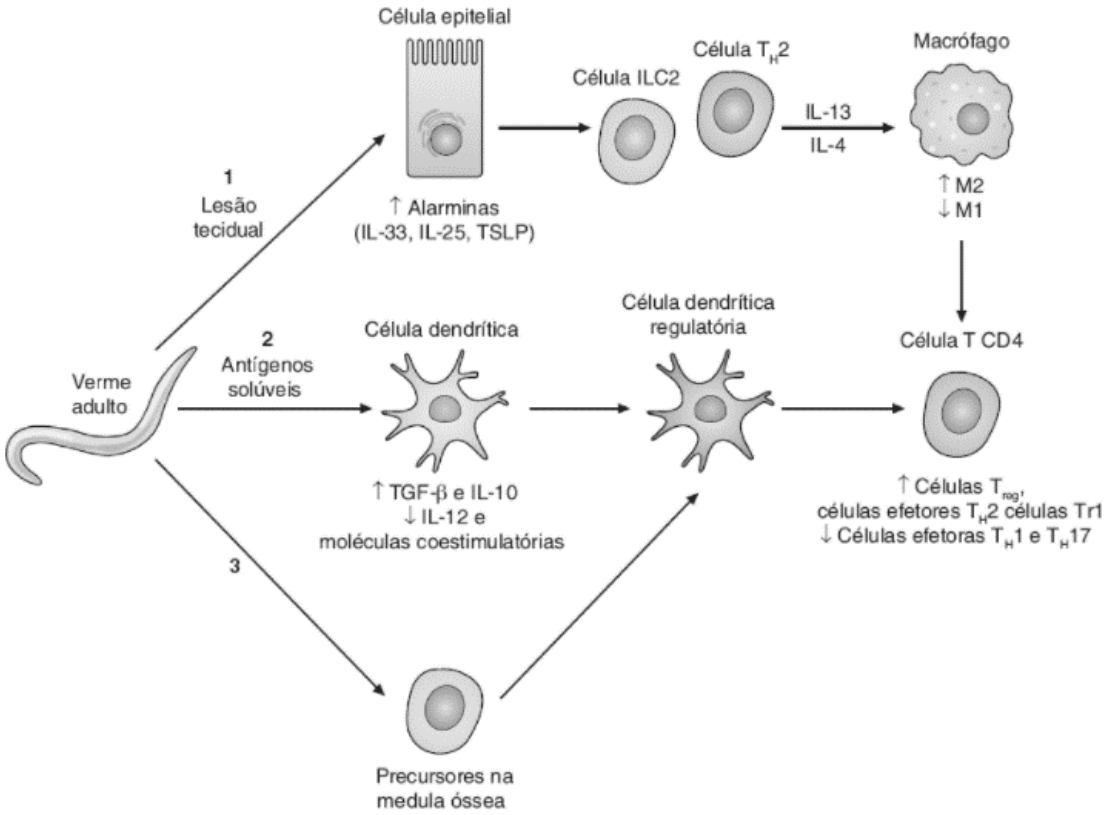
Ao quebrar a barreira mucosa, as larvas infectantes dos helmintos entram em contato primeiramente com as células epiteliais trato digestório do hospedeiro, mas as moléculas do parasito reconhecidas e as vias de sinalização utilizadas para iniciar uma resposta inflamatória não são plenamente conhecidas, sabe-se, no entanto, que há ativação da via alternativa do sistema complemento nessa fase inata. As mucinas produzidas pelas células caliciformes imobilizam os vermes, facilitando seu revestimento por proteínas tóxicas provenientes de granulócitos e células epiteliais e por anticorpos do hospedeiro (F.M.U. Parasitologia Contemporânea. Grupo GEN, 2020). A presença de helmintos no lúmen intestinal induz a resposta Th2, resultando na troca de isotipos IgE, dependente da IL-4, e na eosinofilia estimulada pela IL-5 (**Figura 13.4**). Essa imunoglobulina é responsável pela ativação de eosinófilos e mastócitos e, através da sua ligação com os receptores dessas células, promove a degranulação e liberação de substâncias tóxicas a helmintos, como a proteína básica principal, proteína catiônica eosinofílica e a peroxidase eosinofilica (ABBAS, 2019). Além disso, a IL-4 estimula o aumento da peristalse no intestino, o que contribui para a expulsão do parasita. As células dendríticas com características regulatórias favorecem a expansão de células T reguladoras (Treg) e suprimem a diferenciação de populações de células TH1 e TH17 efetoras. Nessas infecções, há um grande número de macrófagos M2, os quais possuem uma potente ação anti-inflamatória, ajudando na regulação da resposta imune. As respostas regulatórias induzidas durante a infecção pelos parasitos afetam não somente a resposta específica ao helminto, mas podem limitar a resposta imune contra antígenos não relacionados, podendo suprimir a resposta contra outros patógenos. Por outro lado, as infecções por helmintos podem modular o desenvolvimento de manifestações alérgicas, como asma e eczema (MAIZELS; YAZDANBAKHSH, 2003). Desta forma, a resposta Tipo 2 tem como objetivo eliminar o parasita e diminuir o efeito patológico causado pela inflamação.

Os helmintos, em especial os nematóides do gênero A. lumbricoides, são organismos multicelulares complexos, o que pode prejudicar a atuação e efetivo funcionamento do sistema imune do hospedeiro no que tange a eliminação do patógeno, além de serem organismos maiores possuem mecanismos de evasão à resposta imune por vezes muito efetivos.

Muitos helmintos possuem mecanismos de camuflagem, que atua por mascarar a sua existência para o sistema imune num geral na intenção de permanecer no organismo que parasita por um prolongado período, mecanismo que permite que infecções crônicas pelos parasitas existam. Os A. lumbricoides conseguem resistir ao lúmen intestinal e atividade das células do sistema imune inato e sistema complemento por apresentarem um tegumento grosso e espesso. Um dos mecanismos que permite que helmintos estabeleçam infecções crônicas, é ter como alvo receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) do tipo toll-like, lectina tipo C e

inflamassomos. Tomando base a importância desses mecanismos na regulação de respostas imunes inatas e direcionando a imunidade adaptativa por meio de respostas alérgicas de linfócitos Th1 e Th2 (ZAKERI, *et al*., 2018).

Figura 13.4 Regulação da resposta imune do hospedeiro por helmintos. 1. A lesão tecidual por vermes adultos estimula a produção de alarminas (IL-33, IL-25 e TSLP), que promovem a produção de citocinas do tipo TH2 por células linfoides inatas do tipo 2 (ILC2,) e linfócitos TH2, além de eosinófilos e basófilos. Por sua vez, IL-4 e IL-13 suprimem a ativação clássica de macrófagos, o que resulta em diminuição da população de macrófagos M1, e estimulam sua diferenciação em macrófagos ativados de modo alternativo, também conhecidos como macrófagos M2. Enquanto os macrófagos M1 produzem grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, os macrófagos M2 secretam moléculas com potente ação anti-inflamatória. 2. Antígenos solúveis dos vermes adultos estimulam a liberação de TGF-β e IL-10 por células dendríticas, inibindo a produção de IL-12 e de moléculas coestimulatórias (CD40, CD80 e CD86). As células dendríticas com características regulatórias favorecem a expansão de células T CD4 reguladoras (Treg), de células TH2 efetoras e de células reguladoras TH1 (Tr1), além de suprimirem a diferenciação de populações de células TH1 e TH17 efetoras. 3. A infecção por helmintos parece favorecer a produção de células dendríticas reguladoras a partir de precursores da medula óssea, incapazes de desencadear respostas efetoras TH1



Fonte: Adaptada de Salgame et al., 2013.

Em relação à resposta imune adaptativa, o processamento de antígenos dos linfócitos B pode ser afetado pelos A. Lumbricoides por meio da liberação de polissacarídeos e glicoconjugados, que atuam como inibidores da proteína aspártica, que pode bloquear a apresentação e processamento de antígenos pelo linfócito B (MAIZELS; YAZDAN-BAKHSH, 2003).

O diagnóstico deve ser feito principalmente ao se suspeitar de pacientes que vivem em zonas rurais endêmicas, em especial de crianças que apresentam geofagia e sintomatologia previamente apresentada. Por ser uma parasitose usualmente pouco sintomática, o seu diagnóstico em exame clínico se torna mais difícil. O diagnóstico, portanto, é feito de modo laboratorial, pela identificação dos ovos do parasito nas fezes humanas. Em fases precoces da infecção, ou seja, quando as larvas estão passando pelos pulmões, o exame de fezes é negativo. Portanto os primeiros ovos só aparecem nas fezes cerca de 40 dias após a contaminação do paciente (NEVES, 2005).

CONCLUSÃO

A presença de ascaridíase e de inúmeras enteroparasitoses está intimamente associada a níveis socioeconômicos baixos, falta de infraestrutura e saneamento básico precário, sendo reflexo do subdesenvolvimento de um país ou região. Ao analisar o ciclo biológico do A. lumbricoides, é preciso destacar que os ovos de áscaris podem permanecer viáveis por mais de um ano nos ambientes doméstico e peridoméstico e são resistentes à ação de diversos desinfetantes. Apesar da distribuição geográfica mundial da doença, populações urbanas desprovidas de habitação e saneamento adequados, em áreas de alta densidade demográfica, podem estar sujeitas a níveis de contaminação ambiental superiores em comparação aos encontrados em comunidades rurais primitivas, onde a dispersão populacional dificulta o acúmulo de material contaminante, salientando a relação entre a transmissão da doença e a organização do espaço urbano. Além disso, descreve-se maior prevalência de ascaridíase em crianças na faixa etária de 1 a 12 anos, grupo de alto risco para infecções de parasitas devido ao contato com o solo e o hábito de levar a mão suja à boca (NEVES, 2005). Diante do exposto, é evidente a necessidade de melhoria no saneamento básico, a partir de mais investimentos públicos nesse setor. Outra forma de profilaxia para a doença seria a administração em massa de medicamentos, tais como Albendazol e a Ivermectina (HARRISON, 2018). Além disso, é fundamental a educação sanitária, principalmente para crianças, que estão mais vulneráveis às contaminações, distribuindo informações indispensáveis sobre práticas relativas à higiene pessoal e para o desenvolvimento da saúde, conscientizando a população de que o cidadão também é um promotor da saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

A, LIM-LEROY; TOCK, H CHUA. Prevalence and risk factors of geohelminthiasis among the rural village children in Kota Marudu, Sabah, Malaysia. Plos One, Malásia, v. 15, p. 1-16, set., 2020.

ABBAS, ABUL K.; PILLAI, SHIV; LICHTMAN, ANDREW H.. Imunologia:Celular e Molecular. 9 ed. Rio De Janeiro: Editora Elsevier Ltda, 2019.

ACAR, A. *et al*. Case report: Löffler's syndrome due to Ascaris lumbricoides mimicking acute bacterial community-acquired pneumonia. Turkiye Parazitol Derg. v. 33, 2009.

AMARE, H. H. e LINDTJORN, B. Helminth infections among rural schoolchildren in Southern Ethiopia: A cross-sectional multilevel and zero-inflated regression model. PLoS neglected tropical diseases, v. 14, dec., 2020.

CA, SANTA ANA. Parasite - Ascariasis. Centers for Disease Control and Prevention, 2020.

DE ALMEIDA, B. L., *et al.* Biliary ascariasis and severe bacterial outcomes: Report of three cases from a paediatric hospital in Brazil. International Journal of Infectious Diseases. Salvador, v. 95, p. 115-177, jun., 2020.

DE ALMEIDA, B. L., *et al.* Biliary ascariasis and severe bacterial outcomes: Report of three cases from a paediatric hospital in Brazil. International Journal of Infectious Diseases. Salvador, v. 95, p. 115-177, jun., 2020.

DOENÇAS do Aparelho Digestivo. Universidade Aberta do SUS, 2020. Disponível em: <http://production.latec.ufms.br/new_pmm/u3a6.html> Acesso em: 25 maio. 2021.

FERREIRA, M. U. Parasitologia contemporânea. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

FERREIRA, C.S., FERREIRA, M.U., NOGUEIRA, M. R. Prevalência e intensidade de infecção por Ascaris lumbricoides em amostra populacional urbana. Caderno de Saúde Pública, São Paulo, v. 7, n. 1, p. 82-89, 1991.

DESLYPER; OA, SOWEMIMO; J, BERESFORD; CV, HOLLAND. Ascaris lumbricoides and Ascaris suum vary in their larval burden in a mouse model. Journal of Helminthology, v. 94, e128, p. 1-8, jan,. 2020.

G. DESLYPER *et al.* Ascaris lumbricoides and Ascaris suum vary in their larval burden in a mouse model. Journal of Helminthology, Nova Zelândia, v. 94, n. 128, p. 15-94, jul., 2020.

JESUS, LISIEUX EYER DE, RAPOSO, RICARDO PECORARO E GUAZELLI, ALEXANDRE. Ascaridíase biliar complicada: espectro de problemas e táticas cirúrgicas. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, Rio de Janeiro, v. 31, n. 3, p. 172-179, mai./jun. 2004.

REY, L. Parasitologia. 4aed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2008.

MELO, ZÓZIMA FERNANDA MATOS DE. Complicações da ascaridíase em crianças: uma revisão literária. 2017. Brasília, 2017.

NEVES, David Pereira. Parasitologia humana. 12.ed. São Paulo: Atheneu, 2011.

NEVES, David. Parasitologia Humana. 13. ed. Rio de Janeiro: Ed. Atheneu, 2016.

O'LORCAIN, P.; HOLLAND, C. V. The public health importance of Ascaris lumbricoides. Parasitology, Dublin, 2000.

CDC- CENTRO DE PREVENÇÃO E CONTROLE DE DOENÇAS. Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA. Biossegurança em Laboratórios Biomédicos e de Microbiologia. 4a edição. Washington. EUA. 1999. Tradução: Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Brasília, DF. 2000.

RACIOPPI, FERNANDA A *et al.* Ascaridiosis en la vía biliar intrahepática: a propósito de un caso pediátrico / Ascariasis in the intrahepatic biliary duct: about a case in pediatrics. Arch argent pediatr, Buenos Aires, v. 118, n. 5, p. 476-479, mar. 2020..

SOARES, A. L.; NEVES, E. A. de O.; SOUZA, I. F. A. C. de. A importância da educação sanitária no controle e prevenção ao *Ascaris lumbricoides* na infância. v. 3, n. 3, p. 22, 2018.

SOARES, ANA CLARA DAMASCENO *et al.* Ascaridíase: um grave problema de saúde pública no brasil e no mundo. *In:* da silva, As ciências biológicas e a interface com vários saberes. 2. ed. Paraná: Atena, 2020. p. 22-31.

ZAKERI, AMIN; HANSEN, ELINE P.; ANDERSEN, SIDSEL D.; *et al*. Immunomodulation by Helminths: Intracellular Pathways and Extracellular Vesicles. Frontiers in Immunology, v. 9, 2018.

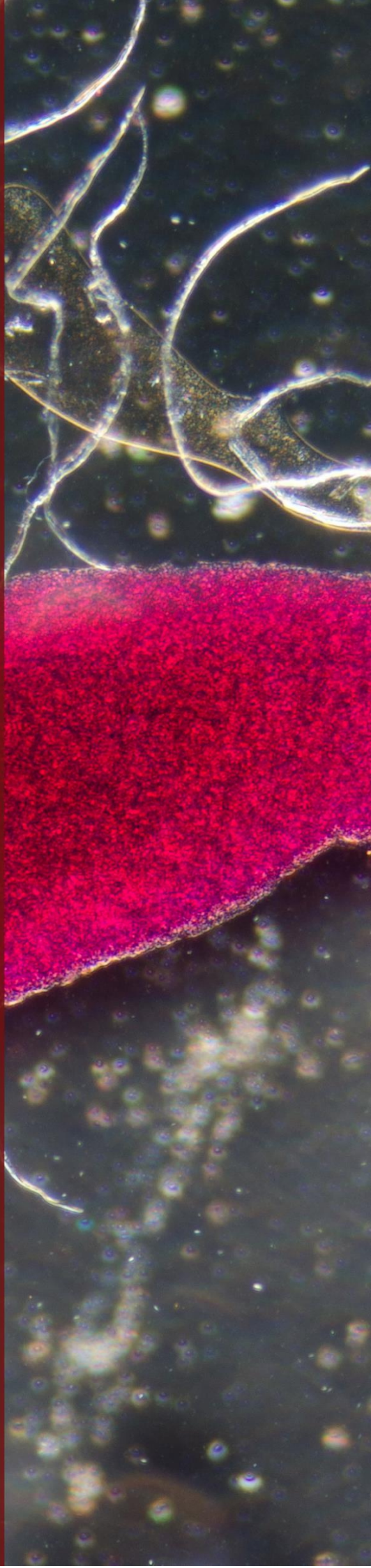
CAPÍTULO 14

IMPACTOS DA EDUCAÇÃO EM SAÚDE E DOS ANTIPARASITÁRIOS NO COMBATE DE ASCARIDÍASE EM CRIANÇAS

Ana Flávia Gomes Viana[1]
Antônio Henrique Fagundes Diniz Oliveira[1]
Fernanda Freitas Pinheiro[1]
Flávia Aparecida Serpa Belém[1]
Júlia Neiva de Melo Franco Oliveira[1]
Karoline Carvalho Ramos Gonçalves[1]
Lucas Camargo Assunção[1]
Marcella Ricardo Silva Simonetti[1]
Rafael Stephan Faion[1]
Janaina Sousa Campos Alvarenga[2]

1Discente da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Betim/MG.
2Docente da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Betim.

Palavras-chave: *Ascaridíase; Educação em saúde; antiparasitário*



INTRODUÇÃO

A ascaridíase é uma geo-helmintíase causada pelo helminto *Ascaris lumbricoides*, conhecido popularmente como lombriga ou bicha e pertencente à família *Ascarididae*, subfamília *Ascaridinae*. Na forma adulta, esses parasitas são longos, cilíndricos e possuem as extremidades afiladas (NEVES, 2016).

O ciclo biológico é monoxênico, sendo que cada fêmea pode eliminar 200.000 ovos não-embrionados diariamente, que se tornarão embrionados em 15 dias na presença de temperatura, umidade e oxigênio ideais. A transmissão acontece por meio da ingestão de água e de alimentos contaminados com ovos contendo a larva em terceiro estágio (L3) (NEVES, 2016; REY, 2008).

As duas principais manifestações da doença são: a reação de hipersensibilidade imunomediada à migração das larvas e a obstrução de nutrientes pela presença de vermes na forma adulta no trato gastrointestinal (TGI) (LAMBERTON; JOURDAN, 2006). Todavia, na maioria dos casos, a infecção é assintomática e os quadros graves dependem, sobretudo, da quantidade de vermes no hospedeiro. O diagnóstico é feito por meio de exame de fezes, uma vez que os métodos imunológicos não são, muitas vezes, satisfatórios, visto que eles encontram indicações nas fases de migração das larvas e apenas nas infecções causadas por vermes machos (REY, 2008).

Em relação à epidemiologia, sabe-se que as geo-helmintíases estão entre as infecções crônicas humanas mais prevalentes em todo o mundo. Estima-se que cerca de 819 milhões de pessoas no mundo foram infectadas por *A. lumbricoides* em 2010 e que 2.824 mil pessoas tiveram mortes atribuíveis a esse parasita no mesmo ano, com a maioria ocorrendo em populações da Ásia. Essa infecção é mais predominante em regiões de clima tropical e subtropical e em países em desenvolvimento, visto que são locais onde geralmente não há água e condições de saneamento básico adequados", além de superpopulação (BROOKER, 2006; PULLAN, 2014).

A faixa etária mais acometida por *A. lumbricoides* é de 1 a 12 anos de idade. Essa prevalência está associada a certos hábitos das crianças, como brincar no peridomicílio e no solo. Além disso, algumas práticas, como levar a mão suja à boca são comuns nesses indivíduos, aumentando as chances de reinfecção (NEVES, 2016).

O tratamento de ascaridíase é através de medicamentos antiparasitários, devido a ser um método mais acessível e eficaz no combate à morbidade causada por esses nematóides (SAVIOLI *et al*, 1992; ALBONICO *et al*, 1999). O mecanismo de ação da quimioterapia antiparasitária envolve a imobilização inicial do verme seguido por sua morte, com a eliminação completa do trato gastrointestinal do hospedeiro levando até 3 dias, dependendo da carga parasitária (DAVIS, 1973). Uma série de agentes antiparasitários são usados para tratar a ascaridíase, como pamoato de pirantel, mebendazol e albendazol sendo os mais amplamente prescritos (KHUROO, 1996; Sarinas PS & Chitkara RK, 1997). Apesar da alta eficácia de anti-helmínticos no combate à ascaridíase, esse tratamento é ineficaz contra as suas larvas, durante a fase de migração (KHUROO, 1996). O tratamento da infecção em gestantes é de extrema importância uma vez que acredita-se existir a transmissão trans-

placentária (CHU, 1972) e aumento da incidência de retardo de crescimento intrauterino (VILLAR, 1989).

Complicações graves como obstrução intestinal, apendicite aguda com perfuração, perfuração ileal, diverticulite de Meckel, ruptura da anastomose intestinal pós-operatória, volvo e intussuscepção, são episódios conhecidos e descritos nas infecções por ascaridíase, que podem necessitar de intervenção cirúrgica para o tratamento (OCHOA, 1991; YOUSRI, 1995). O uso de enema de solução salina hipertônica na ascaridíase gastrointestinal é recomendado como parte de uma combinação de tratamento conservador e cirúrgico, uma vez que a solução foi capaz de irritar os vermes, comumente situados no íleo terminal, causando sua desintegração (TONDON, 1999). Além do tratamento medicamentoso, medidas preventivas são importantes em relação às parasitoses em geral, tendo em vista que possibilitam uma mudança de comportamento na sociedade. Nesse sentido, orientações em relação ao preparo, manipulação e armazenamento dos alimentos e ao consumo de água devem ser promovidas por meio da educação em saúde, a fim de prevenir e reduzir a incidência dessas doenças e, também, colocar em prática o novo conceito de saúde, que visa não só a ausência da doença, mas a fonte de vida (BARBOSA et al, 2009). No que tange à faixa etária infantil, a educação em saúde é ainda mais relevante, pois nas crianças a parasitose em questão possui alta prevalência, relatos de resistência aos medicamentos e é comum a ocorrência de reinfecções (NEVES, 2016).

O objetivo desta revisão narrativa é analisar o impacto dos tratamentos com antiparasitários e da educação em saúde na faixa etária infantil no combate à ascaridíase.

MÉTODO

Na edificação deste trabalho, foi feito um estudo retrospectivo, com revisão narrativa de literatura. A busca por publicações para a composição deste estudo foi realizada através de quatro bases de dados: PubMed/MEDLINE (pertencente ao NCBI – *National Center for Biotechnology Information*), SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), Portal de Periódicos CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde, coordenada pela OMS – Organização Mundial de Saúde). Para a busca nas referidas bases, foram utilizados como descritores a combinação dos termos “Ascaridíase”, “Educação em Saúde”, “Pré-Escolar”, “Criança” e “Antiparasitários”, tanto em português quanto nas suas respectivas versões em inglês.

Dessa forma, como critérios de inclusão foram: estudos descritivos e transversais, disponíveis para download, que abordavam a combinação de descritores já citados, redigidos nos idiomas inglês, português e espanhol, além de terem sido publicadas nos últimos 20 anos. Os critérios de exclusão foram: relato de caso, resumo, artigos duplicados, estudos que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, os artigos foram submetidos à leitura minuciosa. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas

abordando: incidência da ascaridíase no Brasil, tratamento anti-helmíntico periódico, melhorias no saneamento e educação em saúde para o controle da doença.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O *Ascaris lumbricoides* é um parasita com distribuição mundial e estima-se que cerca de 25% da população mundial esteja infectada. A maior incidência acontece em pessoas com recursos escassos, saneamento inadequado, superlotação, baixos níveis de educação e falta de acesso aos sistemas de saúde (RACIOPPI et al, 2020). Em países subdesenvolvidos como Gabão, na África, a prevalência desse helminto é de 61,7% (M'BONDOUKWÉ *et al*, 2018).

Pesquisas apontam que, no Brasil, 70% das internações hospitalares na rede pública de saúde refletem deficiências de saneamento básico. Um exemplo desse cenário é a prevalência de infecção por *A. lumbricoides* de 12,2% verificada em crianças da cidade do Alto Caparaó, em Minas Gerais. Esse mesmo estudo aponta um risco de 4,6 vezes maior de ascaridíase em pessoas que residem em casas superlotadas e sem água encanada quando comparadas àquelas que possuem melhores condições de vida, saneamento e educação. Para crianças de 2 a 10 anos, esse cenário mostra-se mais alarmante, sobretudo se considerarmos que as doenças de etiologia infecciosas e parasitárias correspondem a 17,46% das mortes, representando a segunda causa mais importante de mortalidade, precedida apenas por condições perinatais (CARNEIRO *et al*, 2002).

A grande incidência da ascaridíase no Brasil está associada à fatores como a falta de informação específica sobre os parasitos, o que se configura como um grave problema de saúde pública em todas as regiões do país, principalmente em zonas rurais e periféricas, as quais destacam-se por uma certa porcentagem não dispõe de saneamento básico e baixo conhecimento sobre transmissão e prevenção da doença (BRASIL, 2018).

A contaminação ocorre através da ingestão de ovos viáveis eliminados por humanos infectados em solo úmido e sombreado, sendo certo que, as aglomerações e a falta de saneamento básico, tipicamente encontradas em países subdesenvolvidos, aumenta a probabilidade de infecção fecal-oral característica do parasita. A contaminação decorre da ingestão de seus ovos no estado infectante, juntamente com alimentos, água contaminada e, em crianças, principalmente pelo hábito de levar a mão à boca sem a higienização adequada (RACIOPPI *et al*, 2020).

Os manifestações clínicas da ascaridíase dependem, principalmente, da carga parasitária, idade do hospedeiro, coinfecção com outros parasitas e predisposição genética. Entre os sintomas observados, mais frequentemente podemos citar: dor e distensão abdominal, náuseas, vômitos, obstrução intestinal parcial ou completa. Da mesma forma, durante o período de migração das larvas através do tecidos, pode causar febre, urticária, tosse, dispnéia associado a infiltrados pulmonares e eosinofilia. Além disso, em razão do parasita não apresentar estrutura de fixação no intestino, pode entrar na ampola de Vater e migrar em direção aos dutos biliares e pancreáticos,

levando a icterícia obstrutiva, colangite ascendente, colecistite alitiásica ou pancreatite (RACIOPPI *et al*, 2020).

Vale mencionar que, frequentemente, a infecção é assintomática e seus efeitos podem contribuir substancialmente à morbidade infantil, principalmente quando associada à desnutrição, pneumonia, doenças entéricas e deficiência de retinol (CARNEIRO *et al*, 2002). Nas crianças com relato de coinfecção há risco aumentado de crescimento atrofiado, retardo mental e deficiências cognitivas e de aprendizagem (MASCARINI-SERRA *et al*, 2010).

Nos termos preconizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) existem três intervenções principais que visam o controle de doenças parasitárias entéricas: tratamento anti-helmíntico periódico, melhorias no saneamento e educação em saúde (BÓIA *et al*, 2006). Em relação ao tratamento com anti-helmínticos como os derivados de benzimidazol (albendazol e mebendazol), o mecanismo de ação baseia-se na inibição da tubulina-polimerase, impedindo a formação de microtúbulos e a divisão celular (BÓIA *et al*, 2006).

Segundo o Ministério da Saúde (2010) as opções de uso atualmente descritas são:

- Albendazol (ovicida, larvicida e vermicida), 400 mg/dia, em dose única para adultos; em criança, 10 mg/kg, dose única;
- Mebendazol, 100 mg, 2 vezes ao dia, durante 3 dias consecutivos. Dose independe do peso corporal e da idade.
- Levamizol, 150 mg, via oral , em dose única para adultos; crianças abaixo de 8 anos, 40 mg, e acima de 8 anos, 80 mg, também em dose única.
- Para o tratamento da obstrução intestinal: piperazina, 100 mg/kg/dia associado a óleo mineral 40 a 60 ml/dia, antiespasmódicos e hidratação. Nesse caso, também é indicado sonda nasogástrica e jejum associado ao mebendazol, 200mg ao dia, dividido em 2 tomadas, por 3 dias.

O tratamento farmacológico de primeira escolha nas geo-helmintíases no Brasil é o albendazol, que, além de ser amplamente utilizado em diversos países, é um fármaco que proporciona poucos efeitos adversos e baixa toxicidade por ser pouco absorvido pelo intestino e por ter uma rápida eliminação. Da mesma forma é um fármaco de amplo espectro, baixo custo e que é disponibilizado gratuitamente no Sistema Único de Saúde na apresentação de comprimidos mastigáveis de 400 mg, administrados em dose única (BRASIL, 2018).

Já no que se concerne ao saneamento, importa ressaltar que, trata-se do conjunto de serviços e medidas que incluem abastecimento de água, esgotamento sanitário, limpeza e drenagem urbana, manejos de resíduos sólidos e de águas da chuva para prevenir doenças e promover a saúde, melhorando a qualidade de vida da população (BRASIL, 2020). No Brasil, o saneamento básico é um direito assegurado pela Constituição, definido pela Lei no. 11.445/2007, além de ser considerado um direito humano essencial pela declaração da Organização das Nações Unidas (BRASIL, 2018). Contudo, até hoje o Brasil convive com a falta de saneamento. Segundo dados do Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento (SNIS) e do Instituto Trata Brasil,

em 2018, o indicador médio do tratamento de esgotos dos 100 maiores municípios foi de 56,07%, um pouco maior que o observado no ano anterior, que apresentou 55,61%. Também percebeu-se que a média nacional foi de 46,3%, isto é, concluiu-se que as maiores cidades tratam, na média, mais esgotos que o país, porém, em ambos os casos, o indicador está abaixo do esperado, mostrando o complexo cenário ainda vigente no país (BRASIL, 2019; INSTITUTO TRATA BRASIL, 2020).

A ausência dos serviços de saneamento pode acarretar a incidência de mais de 100 doenças, dentre elas as geo-helmintíases. Nos locais em que os serviços de saneamento básico são deficientes as doenças podem ocorrer devido à contaminação de águas residuais que escoam a céu aberto em valas nas ruas ou são despejadas sem coleta e tratamento. Ademais, a falta ou inconstância no acesso à água potável também pode ser causa de doenças, impedindo a higiene adequada do indivíduo e do ambiente (BRASIL, 2018). Assim, devido a forma de transmissão da ascaridíase, o mais importante para a sua prevenção, combate e controle, além de outras ações sanitárias, é uma disposição adequada dos esgotos com coleta e tratamento, visando interromper ciclos de transmissão. O esgotamento sanitário evita infiltrações de águas poluídas que contaminam o solo. A melhoria das condições sanitárias locais, a conservação dos recursos naturais e a eliminação de focos de poluição produzem benefícios diretos na saúde coletiva (BRASIL, 2018).

Em relação à educação em saúde trata-se de uma das ferramentas indispensáveis para o controle e prevenção da infecção por *A. lumbricoides*. Por óbvio, o setor de saúde não pode, sozinho, melhorar a qualidade de vida das pessoas. Para que isso aconteça é necessário a implementação de medidas de educação em saúde que se tornam eficazes quando são integradas a outros setores da sociedade sendo, portanto, de suma importância o envolvimento com as comunidades, de modo que sejam discutidas a história natural das doenças que mais as afligem, levando em consideração as problemáticas que interferem na situação de saúde (BRASIL, 2018). Por meio das ações educativas, a população busca melhorar as condições de vida a partir do conhecimento de sua realidade e participa da discussão sobre a situação de saúde de sua comunidade. Ademais é importante que seja dado um enfoque para a faixa etária infantil, pois, ao se trabalhar o indivíduo nessa fase da vida, aumentam-se as possibilidades de se tornarem, na idade adulta, pessoas com uma maior qualidade de vida, com consciência crítica e com poder sobre as questões de saúde (BARBOSA *et al*, 2009).

Em resumo, a ascaridíase é mais prevalente em pacientes de idade pré-escolar, além de tratar-se de uma doença cujas complicações podem ser cirúrgicas e até fatais. Ao melhorar as condições sanitárias e de higiene é possível prevenir a infecção e, ao se empregar uma abordagem farmacológica adequada pode-se evitar o agravamento do quadro. Diante disso, é de suma importância ações de educação em saúde, melhoria sanitária e um acesso ao tratamento.

CONCLUSÃO

A educação em saúde é fundamental para mitigar os casos de ascaridíase no Brasil, visto que essa parasitose é mais prevalente em países

em desenvolvimento, principalmente dentre as populações socialmente vulneráveis. Nesse sentido, a educação em saúde trata-se não só de uma estratégia para ensinar sobre as formas de contágio, profilaxia e consequências da doença, de modo a trabalhar na prevenção do contágio, mas também se faz útil para que a população tome ciência sobre seus direitos que interferem diretamente na saúde e que impactam na qualidade de vida.

No que tange a terapia farmacológica para tratamento da parasitose em questão, o SUS disponibiliza tratamento gratuito e eficaz. Nesse sentido, vale pontuar que, por se tratar de uma infecção assintomática, os benefícios da busca ativa e tratamento precoce de crianças de 2 a 10 anos em regiões com elevada prevalência de ascaridíase poderiam ser avaliados por profissionais de saúde e biólogos como forma de prevenção da contaminação.

Por fim, indubitavelmente, a educação em saúde e o tratamento medicamentoso contribuem significativamente para a prevenção primária e de agravos pela ascaridíase. Entretanto, essas medidas devem ser potencializadas pelo saneamento básico, que deveria estar disponível a todos os brasileiros, tal como previsto na Constituição do país. O descaso com o cumprimento desse direito, integralmente contribui para perpetuação de várias doenças infecciosas, dentre elas a ascaridíase. Isso gera consequências negativas tanto na saúde e bem-estar da população brasileira em vulnerabilidade social, quanto para gastos públicos com doenças que poderiam ser prevenidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBONICO, M. *et al*. A controlled evaluation of two school-based anthelminthic chemotherapy regimens on intensity of intestinal helminth infections. Int J Epidemiol, 1999.

BARBOSA, Loeste de Arruda. A educação em saúde como instrumento na prevenção de parasitoses. RBPS, Fortaleza, 22(4): 272-278, out/dez., 2009.

BÓIA, Márcio *et al.* Mass treatment for intestinal helminthiasis control in an Amazonian endemic area in Brazil. Rev Inst Med Trop São Paulo, v.48, n.4, p.189-195, jul-ago 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652006000400003&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 01 abr.2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia Prático para o Controle das Geo-helmintíases. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 33 p. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_pratico_controle_geohelmintiases.pdf>. Acesso em: 01 abr.2021.

BRASIL, Ministério do Desenvolvimento Regional. Secretaria Nacional de Saneamento – SNS. Do SNIS ao SINISA Informações para planejar o Saneamento Básico. Brasília: SNS/MDR, 2020. Disponível em: <http://www.snis.gov.br/downloads/cadernos/2019/DO_SNIS_AO_SINISA_SANEAMENTO_BASICO_SNIS_2019.pdf>. Acesso em: 01 abr.2021.

BRASIL. Ministério do Desenvolvimento Regional. Secretaria Nacional de Saneamento – SNS. Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento: 24º Diagnóstico dos Serviços de Água e Esgotos – 2018. Brasília: SNS/MDR, 2019. 180 p. Disponível em: <http://www.snis.gov.br/downloads/diagnosticos/ae/2018/Diagnostico_AE2018.pdf>. Acesso em: 01 abr.2021.

BROOKER, Simon *et al.* Global epidemiology, ecology and control of soil-transmitted helminth infections. Adv Parasitol. 2006.

CARNEIRO, Fernando *et al.* The risk of Ascaris lumbricoides infection in children as an environmental health indicator to guide preventive activities in Caparaó and Alto Caparaó, Brazil. Bull World Health Organ, v.80, n.1, p. 40-46, 2002.

CHU WG. *et al*. Neonatal ascariasis. J Pediatr, 1972.

DAVIS, A. Drug treatment in intestinal helminthiases. Geneva, World Health Organization, 1973.

INSTITUTO TRATA BRASIL. [Homepage]. 2020. Disponível em: <http://www.tratabrasil.org.br/blog/2020/03/12/instituto-trata-brasil-lanca-mais-um-ranking-do-saneamento-basico/r>. Acesso em: 01 abr.2021.

KHUROO MS. Ascariasis. Gastroenterol Clin North Am. 1996.

LAMBERTON, Poppy H. L.; JOURDAN, Peter M. Human Ascariasis: Diagnostics Update. Curr Trop Med Rep. 2015.

MASCARINI-SERRA, Luciene Maura *et al*. Reductions in the prevalence and incidence of geohelminth infections following a city-wide sanitation program in a Brazilian Urban Centre. *PLoS neglected tropical diseases*, v. 4, n.2, 2010.

M'BONDOUKWÉ, Noé Patrick *et al*. Prevalence of and risk factors for malaria, filariasis, and intestinal parasites as single infections or co-infections in different settlements of Gabon, Central Africa. Infectious diseases of poverty, v. 7, n.6, 2018.

NEVES, D.P. Parasitologia Humana. 13ª ed, São Paulo, Atheneu, 2016.

OCHOA, B. Surgical complications of ascariasis. World J. Surg. 15, 222–227, 1999.

PULLAN, Rachel L. Global numbers of infection and disease burden of soil transmitted helminth infections in 2010. Parasit Vectors. 2014.

REY, L. Parasitologia, 4ª ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2008.

RACIOPPI, Fernanda *et al*. Ascaridiosis en la vía biliar intrahepática: a propósito de un caso pediátrico. Arch Angent Pediatr, v.118, n.5, p.476-479, 2020.

SAVIOLI, L.; BUNDY, D.; TOMKINS, A. Intestinal parasitic infections: A soluble public health problem. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2019.

SARINAS, P.S.; CHITKARA, R.K. Ascariasis and hookworm. Semin Respir Infect. 1997.

TONDON A. *et al.* Hypertonic saline enema in gastrointestinal ascariasis. Indian J Pediatr, 1999.

VILLAR J, *et al.* The effect on fetal growth of protozoan and helminthic infection during pregnancy. Obstet Gynecol, 1989.

YOURSI, B. *et al.* Les complications chirurgicales de l'ascaridiose intestinale. J Chir (Paris), 1995.

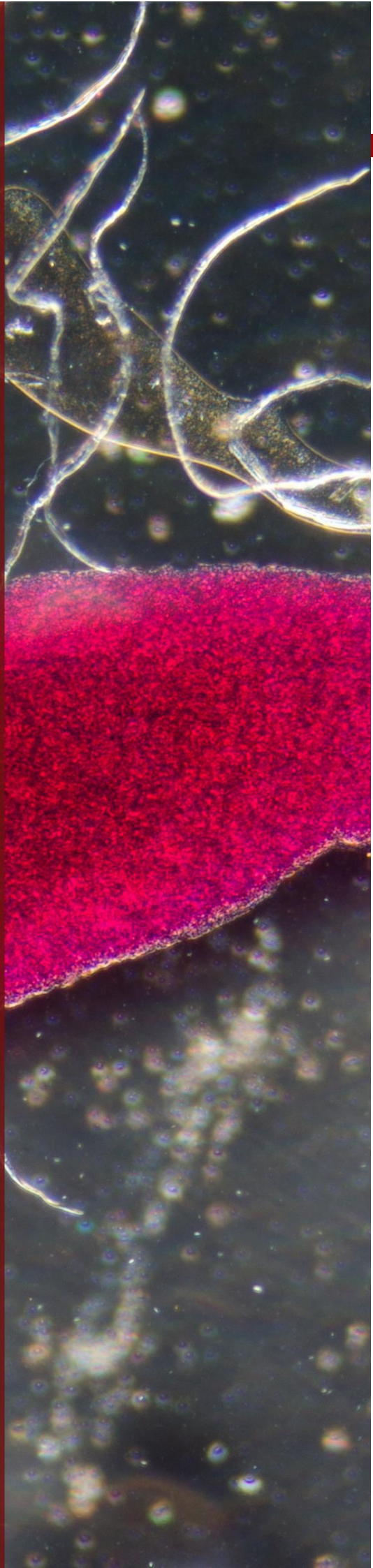
CAPÍTULO 15

A UTILIZAÇÃO DA FISITOTERAPIA COMO ALTERNATIVA TERAPÊUTICA NO TRATAMENTO DE PARASITOSES INTESTINAIS: ASCARIDÍASE E GIARDÍASE

João Matheus Pereira Falcão Nunes[1]
Davi Salles Xavier[2]
Jean Pierre Santos Trindade[3]
Gabriel Legat Corrales[3]
Amanda Dias Pinheiro Santos Brito[3]
Jamille Macedo Leite Diogens[3]
Edicleide Dos Santos Brito[3]
Lilian Sandes Dos Santos[3]
Emile Neris Garcês De Menezes Melo[4]

1Mestrando em Gestão em Saúde Pública pela Universidad Colúmbia del Paraguay
2Doutorando em Parasitologia pela Universidade de São Paulo
3Graduando(a) em Biomedicina pelo Centro Universitário UNIFAS
4Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário UNIFAS

Palavras-chave: *Ascaris; Giardia; Medicina alternativa.*



INTRODUÇÃO

A utilização de plantas como tratamento de sintomas e cura de patologias é recorrentemente relatada em diversas civilizações antigas, não sabendo ao certo a sua origem específica. Certos arquivos literários originados na China demonstram a utilização pioneira das propriedades do *Panax ginseng* (ginseng) e da *Cinnamomum camphora* (cânfora), cerca de 3000 anos a.C. (HALBERSTEIN, 2005; LUCA *et al*, 2014).

Já no Brasil, a utilização de plantas terapêuticas está inicialmente relacionada aos indígenas, sendo posteriormente agregado ao conhecimento popular dos portugueses e escravos devido ao processo de colonização e implantação de novas culturas no território brasileiro (ALMASSY *et al*., 2005; LIPORACCI & SIMÃO 2013).

Tal intervenção é comumente encontrada nas regiões mais interioranas, territórios indígenas e quilombolas devido à cultura repassada hereditariamente entre seus anciões. Entretanto, tais práticas também são presentes em regiões mais urbanizadas com os praticantes da medicina alternativa (GOTTLIEB *et al.*, 1998; GOMES & BANDEIRA, 2012).

Importantemente, a aplicabilidade de princípios ativos de origem fitoterápicas encobre uma universalidade socioeconômica uma vez que a sua obtenção é facilitada em regiões que a frequência de certas parasitoses é exponencialmente maior. Destacam-se certos parasitos intestinais tais como o helminto *Ascaris lumbricoides* e o parasito *Giardia lamblia*, frequentemente encontrados em áreas subdesenvolvidas e intrinsicamente relacionadas com a precariedade no saneamento básico, por exemplo (DAVID, 2011).

Atualmente, a terapêutica com a medicina alternativa fitoterápica é cada vez mais amplamente utilizada como forma primária de intervenção dos sintomas ou proliferação infecciosa, podendo ser utilizada como potencial anti-helmíntico e antiparasitário devido a diversas propriedades farmacológicas que auxiliam no tratamento (SCHULZ, 2002).

O objetivo da pesquisa foi identificar a importância da medicina alternativa frente ao tratamento de Ascaridíase e Giardíase, sendo posteriormente importante definir as características etiológicas, identificar as plantas que atuam nos seus tratamentos e embasar suas especificidades terapêuticas.

MÉTODO

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica tendo como objetivo descrever um tratamento alternativo e de fácil acesso disponível para ascaridíase e malária, enfatizando o a utilização de plantas nativas. Para tal, utilizamos o banco de dados *Medline* PubMed, com a aplicação dos seguintes descritores: "*Ascariasis", "Malaria"* e *"Alternative medicine".*

Primeiramente foi realizada uma busca com os descritores isolados para embasamento teórico, e posteriormente utilizamos os descritores combinados entre si.

Os critérios de inclusão foram trabalhos originais que apresentassem de forma sucinta as inter-relações das plantas medicinais com as patologias alvo, bem como mecanismos

fisiopatológicos. Os critérios de exclusão compõem-se por trabalhos sem ano de publicação ou nome autoral, artigos obsoletos ou que não apresentaram correlação com o tema proposto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ascaridíase e etiologia

O *Ascaris lumbricoides* é um parasito da família *Ascarididae* encontrado amplamente em todo o território brasileiro, tendo seus primeiros relatos pelo botânico e médico sueco Carlos Lineu em 1758. Também conhecido popularmente como "lombriga", é um dos principais helmintos responsáveis pela ascaridíase (NEVES, 2005).

A ascaridíase esta intrinsicamente relacionada às condições socioeconômicas da população devido ao seu mecanismo de transmissão, incluindo má higienização de alimentos, falta de saneamento básico, déficit financeiro e falta de educação em saúde preventiva. Outro fator relevante são as condições climáticas das regiões endêmicas, visto que para eclosão dos ovos férteis há a necessidade de temperaturas por volta de 25ºC e 30ºC (REY, 2002; NEVES, 2005).

Morfologicamente os vermes são filiformes, apresentam dimorfismo sexual, com tamanhos que podem variar de 20 a 30 centímetros para os machos, e 30 e 40 centímetros para as fêmeas, com coloração branca leitosa. São encontrados geralmente no jejuno e íleo, podendo migrar para outras regiões intestinais em infecções acentuadas (CIMERMAN, 2005).

Ascaridíase e possíveis intervenções terapêuticas fitoterápicas

Uma das espécies conhecidas com poder anti-helmíntico que combate a *A. lumbricoides* é a *Euphorbia abbyssinica*, uma planta da família *Euphorbiaceae* originária de diversos países do continente africano presente também em algumas regiões do Nordeste do Brasil. É grandemente provável que sua inserção no território brasileiro foi realizada por escravos ou imigrantes vindos da África. É uma espécie altamente especializada a sobrevivência no clima semi-árido, sendo morfologicamente muito similar ao *Cereus jamacaru*, como evidenciado na **Figura 15.1** (MELO *et al*, 2017).

Figura 15.1 Semelhança entre *Euphorbia abbyssinica* e *Cereus jamacaru*



Legenda: Acima, *Euphorbia abbyssinica*, planta nativa da África e embaixo, *Cereus jamacaru*, nativo do Nordeste brasileiro. **Fonte:** Ken Fern, 2014; ISPN.

Outra planta que apresenta comprovação científica com ação anti-helmíntica frente ao *A. lumbricoides* é a *Ficus insipida* (**Figura 15.2**), uma planta nativa da Mata Atlântica. Também conhecida como "Figueira Branca" e "Quaxinduba", a *F. insipida* já tinha sido estudada anteriormente por Werner em 1943 a fim de pesquisar as propriedades gerais da planta (MELO, 2017; WERNER, 1943).

Figura 15.2 Extensão de um espécime de *Ficus insipida*



Fonte: Alejandro Bayer Tamayo, 2014.

Giardíase e etiologia

A giardíase é causada pelo protozoário flagelado cientificamente conhecido como *Giardia duodenalis*, sendo um parasito com sítio no intestino delgado de diversos animais como anfíbios, mamíferos e aves. O gênero *Giardia* contém várias espécies que são, em sua maioria, morfologicamente indistinguíveis e são compostas por espécies tais como a *G. lamblia, G. duodenalis, G. ardea* e *G. muris* tendo variações mais marcantes no comportamento zoonótico em relação aos hospedeiros que são capazes de infectar (NEVES, 2005; TANGTRONGSUP, S. e SCORZA, V., 2010).

A descrição pioneira da *Giardia* inicia-se com Anton Van Leeuwenhoek (1681), comerciante e construtor de microscópios que observou e descreveu "animalúnculos móveis", que serão posteriormente identificados como sendo trofozoítos do parasito. Posteriormente, Vilém Dušan Lambl (1882) também descreveu o parasito de forma mais detalhada e Kunstler, em 1882, foi responsável por criar o gênero *Giardia* pois suas pesquisas permitiram a observação do parasito em animais diferentes do já estudados anteriormente (BECK *et al.*, 2005; NEVES, 2005).

A fisiopatologia da infecção por *Giardia* permanece grandemente incompreendida, mas descreve-se a interrupção do epitélio intestinal do hospedeiro, alteração da microbiota do hospedeiro, perda da função da barreira epitelial e recrutamento de linfócitos CD8 + (CHIN *et al.*, 2002; SCOTT *et al.*, 2002, 2004; KESELMAN *et al.*, 2016; ALLAIN *et al.*, 2017; AMAT *et al.*, 2017; BEATTY *et al.*, 2017).

Giardíase e possíveis intervenções terapêuticas fitoteráticas

Certos estudos já se debruçaram em analisar a capacidade de alguns compostos em eliminar a *Giardia*, se importando em analisar qual constituinte está majoriatriamente presente no

analito e associar esta abundância a atuação do mesmo como princípio ativo giardicida.

O óleo essencial da *Syzygium aromaticum* (popularmente conhecida como cravo-da-índia) (**Figura 15.3**), apresentou uma variedades de compostos das classes dos mono e sesquiterpenos, conjuntamente com um fenilpropanoide. O fenilpropanoide eugenol foi identificado como sendo o composto majoritário do óleo, com 85,3% da constituição (COSTA *et al.*, 2011). A avaliação do óleo essencial e do composto majoritário eugenol mostraram atividade antigiardicida com um IC50 = 134 µg/ml e 101 µg/ml, respectivamente, sugerindo que o composto ativo no óleo seja o próprio eugenol (COSTA *et al.*, 2011).

Figura 15.3 Planta *Syzygium aromaticum* (cravo-da-índia)



Fonte: Prates (2015).

A *Hippocratea excelsa*, conhecida como mata-piolho, é uma planta medicinal encontrada na península de Yucatán no México (NAVARRETE *et al.*, 2002). Um estudo fitoquímico das cascas de suas raízes levou ao isolamento de triterpenos do tipo oleanano, fridelano e quinonametideos. A avaliação da atividade antigiardicida dos compostos isolados mostrou que os triterpenos pristimerina e tingenona foram os mais altos com valores de IC50 = 0,1 e = 0,74 µM respectivamente, comparados com o padrão metronizadol com IC50 1,23 µM (NAVARRETE *et al.*, 2002).

O estudo fitoquímico dos frutos de *Solanum lycocarpum* (**Figura 15.4**) levou ao isolamento de dois glicoalcaloides solasonina e solamargina (GILMARCIO *et al.*, 2015). Em um estudo feito, a mistura dos glicoalcalóides solasonina e solamargina apresentou atividade antigiardicida com um IC50 = 13,23 µg/ml (GILMARCIO *et al.*, 2015).

Adicionalmente, as plantas *Thymbra capitata*, *Origanum virens*, *Thymus zygis* e *Lippia graveolens* também possuem óleos essenciais com atividade antiparasitária e foram analisadas quanto a sua capacidade giardicida. Dentre estas, o óleo essencial da *Thymbra capitata* mostrou uma maior atividade contra a *Giardia* com valores de IC50 de 71,0 µg/mL (ELMENDORF *et al.*, 2003).

Figura 15.4 *Solanum lycocarpum* (“Lobeira” ou “Fruta de lobo”)



Fonte: Prates (2015).

CONCLUSÃO

Tendo em vista as constantes evoluções dos microorganismos parasitas e a resistencia à drogas farmacológicas, a medicina alternativa é uma solução mais que eficaz para auxiliar e tratar as patologias supracitadas. Observa-se a necessidade de caracterização e pesquisa em torno dos princípios ativos das plantas medicinais, visando a utilização correta e aperfeiçoamento dos efeitos antiparasitários das mesmas.

A grande maioria das plantas utilizadas são estudadas e possuem sua eficácia comprovada, sendo utilizadas na medicina preventiva popular desde os primórdios. A sua aplicabilidade é de grande auxilio tanto para a sociedade, quanto para o sistema de saúde, de forma que podem evitar internações e excesso de ocorrências corriqueiras.

Apesar dos benefícios apresentados na pesquisa, as parasitoses causadas pela *Ascaris lumbricoides* e a *Giardia sp.* ainda são doenças negligenciadas e acometem populações de baixa renda, com falta de saneamento básico e educação preventiva em saúde, demonstrando a fragilidade e as lacunas que o sistema de saúde público tem que preencher. Por isso a utilização de tal medicina alternativa surge como uma possibilidade acessível e eficaz para ser utilizada de maneira horizontal, independente de renda e escolaridade

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMASSY JÚNIOR, A. A. et al. Folhas de Chá – Plantas Medicinais na Terapêutica Humana. [s.l.] UFV, 2005.

BECK, C. et al. Freqüencia da infecção por Giardia lamblia (Kunstler, 1882) em cães (Canis familiaris) avaliada pelo Método de Faust e cols. (1939) e pela Coloração da Auramina, no município de Canoas, RS, Brasil. Ciência rural, v. 35, n. 1, p. 126–130, 2005.

CIMERMAN, B.; CIMERMAN, S. Parasitologia humana e seus fundamentos gerais. 2. ed. [s.l.] Atheneu, 2008.

DAVID, E. B. Prevalência de parasitas intestinais e caracterização genotípica de Giardia duodenalis em creche do município de Patrânia, estado de São Paulo, Botucatu, SP: Universidade Estadual Paulista, 2011.

DE LUCA, V. D. et al. Utilização de plantas medicinais no entorno do Parque Estadual da Serra Furada, Santa Catarina, Brasil: uma abordagem etnobotânica. Revista Brasileira de Biociências, v. 12, n. 2, p. 59, 2014.

DUNN, N.; JUERGENS, A. L. Giardiasis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.

GOMES, T. B.; BANDEIRA, F. P. S. DE F. Uso e diversidade de plantas medicinais em uma comunidade quilombola no Raso da Catarina, Bahia. Acta botanica Brasilica, v. 26, n. 4, p. 796–809, 2012.

GOTTLIEB, O. R. et al. Biodiversidade: o enfoque interdisciplinar brasileiro. Ciência e Saúde Coletiva, v. 3, n. 2, p. 97–102, 1998.

HALBERSTEIN, R. A. Medicinal plants: historical and cross-cultural usage patterns. Annals of Epidemiology, v. 15, n. 9, p. 686–699, 2005.

LIPORACCI, H. S. N.; SIMÃO, D. G. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais nos quintais do Bairro Novo Horizonte, Ituiutaba, MG. Revista Brasileira de Plantas Medicinais, v. 15, n. 4, p. 529–540, 2013.

MELO, C. R. et al. O uso de plantas medicinais para doenças parasitárias. Acta Brasiliensis, v. 1, n. 1, p. 28, 2017.

NEVES, D. P. Parasitologia Humana. [s.l.] Atheneu, 2005.

OLIVEIRA-FERREIRA, J. et al. Malaria in Brazil: An overview. Malaria Journal, v. 9, n. 1, p. 115, 2010.

PRATES, M. R. Relatos de plantas medicinais contra giardíase. [s.l.] Faculdade São Lucas, 2015.

REINERS, A. A. O. et al. Adesão e reações de usuários ao tratamento da malária: implicações para a educação em saúde. Texto e Contexto Enfermagem, v. 19, n. 3, p. 536–544, 2010.

REY, L. Bases da Parasitologia Médica. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

SCHULZ, V.; HANSEL, R.; TYLER, V. E. Fitoterapia racional: Um guia de fitoterapia para as ciências da saúde. [s.l.] Editora Manole, 2002.

SRINIVASA, B. Antihelmintic activity of methanol extract of *Amaranthus caudatus*. Journal of Food Safety, v. 12. Pg, p. 127–129, 2010.

TANGTRONGSUP, S.; SCORZA, V. Update on the diagnosis and management of *Giardia spp* infections in dogs and cats. Topics in Companion Animal Medicine, v. 25, n. 3, p. 155–162, 2010.

TJITRA, E. et al. Multidrug-resistant *Plasmodium vivax* associated with severe and fatal malaria: a prospective study in Papua, Indonesia. PLoS Medicine, v. 5, n. 6, p. e128, 2008.

VITORINO, R. et al. Malária grave por *Plasmodium falciparum.* Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbti/a/fF8CRKZ9TBX6X8MD4WvVTqS/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 11 jun. 2021.

WERNER, J. The sap of fig trees as an anthelmintic. Tropical Diseases Bulletin, v. 40, p. 612, 1943.

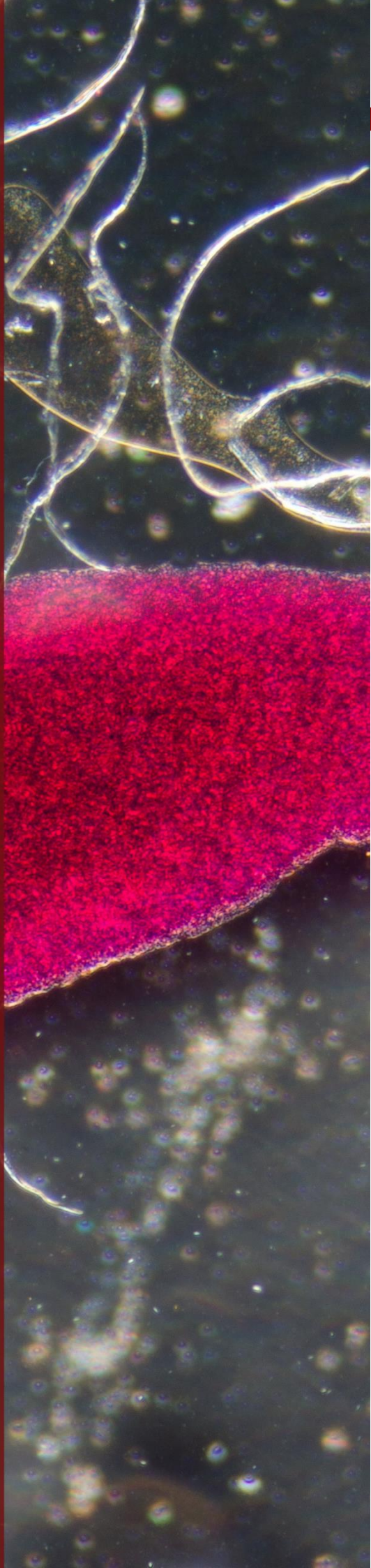
CAPÍTULO 16

CAMINHOS PARA O COMBATE ÀS PARASITOSES NO BRASIL: ENTRE ANTI-HELMÍNTICOS JÁ CONSOLIDADOS E VACINAS EM POTENCIAL

Carlos André dos Reis Ursulino Soares[1]
Beatriz Moura Mourão[2]

1Discente – Medicina da Universidade Federal da Grande Dourados.
2Discente – Medicina da Universidade Federal da Grande Dourados.

Palavras-chave: Parasitoses, Anti-helmínticos, Vacinas.



INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma doença parasitária causada pelo helminto *Schistosoma mansoni*, classificada pelo Ministério da Saúde como uma doença negligenciada por estar diretamente relacionada a precárias condições de higiene e recursos sanitários, bem como à pobreza e ao baixo desenvolvimento econômico (SILVA *et al.*, 2012). A transmissão da esquistossomose se dá pela penetração ativa na pele humana da larva cercária, cujo hospedeiro intermediário são caramujos do gênero Biomphilaria. Segundo o Guia de Vigilância em Saúde (2019), a prevalência e severidade dessa doença a tornam um problema de saúde pública no Brasil.

Esta não é uma doença recente, estima-se que as esquistossomoses originaram-se nas bacias dos rios Nilo, na África, e do Yangtze, na Ásia (BRASIL, 2014), há milhares de anos, tendo em vista achados de ovos calcificados de *Schistosoma* em múmias egípcias datadas de 1.250 a.C. e em múmias chinesas de 2 mil anos de idade (KATZ & ALMEIDA, 2003). No Brasil, a esquistossomose foi introduzida com a chegada de escravos africanos para trabalharem nas lavouras de cana-de-açúcar no nordeste brasileiro (KATZ & ALMEIDA, 2003), o que explica o fato de essa região ter sido a primeira área endêmica da doença. Mais tarde, com o ciclo do ouro, estados ao sudeste se tornaram foco da doença, a qual se espalhou até a região sul. Estima-se que, em 1997, cerca de seis milhões de brasileiros estavam infectados com a doença (BARRETO *et al.* 2011).

O fracasso do programa de controle da esquistossomose no país deveu-se principalmente pela verticalização do tratamento desde o início em 1975 até 1993, quando ocorreu a ampliando da participação para estados e municípios. Assim, foram feitas obras de engenharia sanitária, evitando a eliminação inadequada de dejetos e impedindo a propagação da doença por meio de esgotos a céu aberto, córregos e rios poluídos. A partir daí houve uma diminuição de potenciais criadouros de caramujos hospedeiros e, por conseguinte, redução de 80% na ocorrência e redução de 29% nas mortes por esquistossomose no período de 1995 a 2006, além de queda na da prevalência de 8,4% (em 1995) para 5,5% (em 2006) (BARRETO *et al.*, 2011). No entanto, ainda há uma parcela da poulação negligencianda, estando exposta ainda hoje à falta de saneamento básico e susceptível a contrair a doença, podendo evoluir a óbito.

Com relação à filariose linfática (FL), ela é uma doença parasitária crônica causada por vermes nematóides da espécie *Wuchereria bancrofti* que vivem nos vasos linfáticos dos indivíduos infectados causando linfedema e hidrocele, principalmente nos membros inferiores e no trato urogenital, manifestação clínica que explica o fato de a doença ser conhecida por “elefantíase”. Isso causa morbidade aos cerca de 112 milhões de pessoas infectadas por *W. bancrofti* em todo o mundo, o que faz a filariose linfática ser considerada uma das maiores causas mundiais de incapacidades permanentes ou de longo prazo (BRASIL, 2009). Sua transmissão ocorre através da picada da fêmea do mosquito da espécie *Culex quinquefasciatus* infectada com larvas do parasito, aquiridas de uma pessoa que apresenta microfilárias no sangue, já que esse é o único reservatório do parasito (BRASIL, 2019).

Tal como a esquistossomose, a filariose é uma doença antiga que acredita-se ter sua origem no Egito, um local com abundância de vetores e condições climáticas favoráveis. Registros antigos sobre manifestações clínicas compatíveis com a doença corroboram essa teoria, visto que a estátua do faraó Mentuhotep, datada de cerca de 2000 a.C., e esculturas africanas Nok, de cerca de 500 d.C., retratam a hidrocele característica da elefantíase. No Brasil, essa enfermidade provavelmente foi introduzida pelo tráfico de escravos africanos durante o período colonial, tal como a esquistossomose, e se disseminou pelo fato de o parasito ter encontrado um bom vetor, o mosquito *Culex quinquefasciatus*, e condições climáticas apropriadas para sua dispersão (ROCHA & FONTES, 1998).

As primeiras microfilárias de *W. bancrofti* no Brasil foram descritas em 1868 por Otto Wucherer, em Salvador (BA), a partir da urina de paciente com hematoquilúria, mas só houve estudos sistematizados a partir de 1942 em Belém (PA) (ROCHA & FONTES, 1998). Somente no início da década de 50 que o Ministério da Saúde lançou a Campanha Nacional contra a filariose linfática no Brasil, ficando a cargo do Serviço Nacional de Malária (SNM) realizar inquéritos que permitissem identificar portadores de microfilaremia em setenta e duas localidades, o que resultou em onze áreas reconhecidas como áreas de transmissão, sendo Belém e Recife cidades consideradas de maior importância médico-sanitária (BRAGA *et. al.*, 2004). Em 1956 o SNM foi englobado pelo novo Departamento Nacional de Endemias Rurais, fato que reduziu a verba e consequentemente os esforços no combate à filariose (BRAGA *et. al.*, 2004).

A doença só voltou a ter atenção devida em 1975 com a iniciativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), sendo que 1986 que o governo brasileiro instituiu o Programa de Pesquisas em Filariose, visando de fato a investigação e o controle da FL em regiões endêmicas (BRAGA *et. al.*, 2004). Desde então, houve considerável avanço no combate a essa endemia, considerada uma doença potencialmente eliminável por Dreyer & Coelho (1997) a partir da diminuição de focos de mosquistos transmissores e cuidados especializados aos portadores de FL, alguns inclusive em estágios que são considerados reservatório da doença (BRASIL, 2009). O Brasil pretendia erradicar a FL até o ano de 2020 (BRAGA *et. al.*, 2004), mas ela ainda é um problema de saúde pública no país.

Em se tratando de neurocisticercose (NCC), ela é a forma mais severa relacionada ao complexo teníase-cisticercose (FARIAS, 2012), pois trata-se de uma infecção do sistema nervoso central (SNC) ocasionada pela forma larvária da *Taenia solium*, cujo sintoma mais frequentemente associado é a epilepsia (BITTENCOURT *et al.*, 2008). Essa doença é produto do saneamento básico deficiente e possui íntima relação com os hábitos de higiene pessoal, familiar e ambiental, visto que sua transmissão se dá através da ingestão de ovos de *T. solium* em água e alimentos contaminados. Esses ovos ingeridos evoluem para larvas que penetram a parede intestinal, ganham acesso à circulação sanguínea e chegam ao SNC. Vale ressaltar que no ciclo evolutivo da doença o homem é tanto hospedeiro intermediário como definitivo da *T. solium*, enquanto os suínos são apenas hospedeiros intermediários (BITTENCOURT *et al.*, 2008).

A prevalência populacional da NCC no Brasil ainda não é definida, talvez pela ausência de notificação da doença ou por ter ficado despercebida por muitos anos devido a dificuldade de diagnóstico, o qual foi possível com a a popularização da Tomografia Computadorizada (TC) nas últimas décadas. No entanto, sabe-se que essa doença tem elevada frequência de casos nos estados de São Paulo, Minas Gerais, Paraná e Goiás (BRASIL, 2005). E, em termos de gravidade, a NCC possui elevado coeficiente de letalidade constatado em diferentes serviços, variando de 16,4% a 25,9% (BRASIL, 2005, *apud* Takayanagui *et al.*, 1983; Canelas, 1962). Estima-se que são gastos aproximadamente 85 milhões de dólares por ano no tratamento de complicações dessa enfermidade (BITTENCOURT *et al.*, 2008 *apud* Pal, Carpio *et al*., 2000), o que constitui um importante problema de saúde no Brasil que necessita de mais ações preventivas.

No que diz respeito a malária, conhecida como maleita ou febre intermitente, ela é uma doença infecciosa febril aguda, cujo agente etiológico é o protozoário do tipo *Plasmodium spp*, sendo comum em regiões tropicais e subtropicais, sobretudo em nações africanas, mais precisamente ao sul do deserto do Saara onde sua incidência é maior (GOMES *et al*., 2011). Também é encontrada no Sudeste Asiático e na Região Amazônica do Brasil, país que concentra o maior número de casos no continente americano, estimando-se a ocorrência de mais de 300.000 casos anuais (GOMES *et al*., 2011). Assim, pode-se dizer que a malária é a protozoose de maior impacto no mundo, pois coloca sob risco aproximadamente 40% da população mundial (cerca de 2,4 bilhões de pessoas) em mais de 100 países, sendo os quadros graves quase sempre devidos ao *P. Falciparum*, o qual será foco de estudo neste capítulo (GOMES *et al*., 2011).

Sua transmissão ocorre exclusivamente através da picada da fêmea do mosquito *Anopheles* infectada pelo protozoário, o qual provavelmente foi adquirido da picada prévia de outro humano infectado, pois o homem é o principal reservatório para malária humana (BRASIL, 2019). No Brasil, o principal vetor da doença é o *An. darlingi*, mas a transmissão, no geral, também pode ocorrer através de transfusão sanguínea, compartilhamento de agulhas contaminadas ou mesmo por transmissão congênita (BRASIL, 2019). Além disso, turistas provenientes de regiões livres de malária, são altamente vulneráveis a contrair a doença em viagens com destino a áreas endêmicas. Por isso, a malária é considerada a causa mais comum de morte prevenível entre as doenças infecciosas em viajantes, assim como a causa mais frequente de febre pós viagem (GOMES *et al*., 2011).

Essa é uma doença antiga que causou inúmeras baixas na Primeira Guerra Mundial, e foi considerada “a doença que causou mais mal ao maior número de nações do Continente” pela XI Conferência Sanitária Pan-Americana, em 1942. Frente a isso, foi feito o uso de diclorodifeniltricloroetano (DDT), um inseticida que era borrifado nos domicílios durante a 2ª Guerra Mundial a fim de evitar a malária, mas que depois se demonstrou tóxico por gerar danos ao ecossistema (ROCHA *et al*., 2006).

No Brasil, a trajetória em busca de erradicar essa doença começou em 1942, com a criação de dois serviços:o Serviço Especial de Saúde

Pública, que atuaria na Região Amazônica e Vale do Rio São Francisco, e o Serviço Anti-Malária atuando no estado de São Paulo. Com isso, até 1970 houve redução considerável de casos, e nesse mesmo ano 73% dos casos estavam na Região Amazônica, fato explicado pela colonização da região amazônica na década de 70, ocasionando um recrudescimento da malária e aumento no número de casos com epidemias localizadas (ROCHA *et al.*, 2006).

A partir disso, o Brasil passou por diversas reformulações no empenho na erradicação da malária e, a partir de 1973, adotou uma estratégia de controle integrado por meio de diagnóstico precoce e preciso aliado ao tratamento imediato e eficaz dos casos (ROCHA et al., 2006). Todavia, essas medidas não foram suficientes para conter o avanço da malária, sobretudo na Amazônia Legal, onde estão 99% (315.809 casos) dos casos registrados no país, fato que é um problema se saúde pública (BARRETO *et al.*, 2011).

Diante do exposto, o objetivo do presente estudo é realizar uma análise sintética acerca das vantagens e desvantagens de alguns anti-helmínticos utilizados atualmente no tratamento de doenças parasitárias como da esquistossomose, da filariose, da neurocisticercose e da malária. Do mesmo modo, discorre-se a respeito das perspectivas, vantagens e desafios no desenvolvimento de vacinas destinadas a essas doenças.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada nos meses de abril e maio de 2021, por meio de pesquisas em Guias de Vigilância disponibilizados pelo Ministério da Saúde e na base de dados PubMed. Foram utilizados os descritores: "*worms*" AND "Brasil"; *"antihelmintics"* AND "*adverse effects*"; "vacina" AND "esquistossomose". Desta busca foram encontrados 479 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos em Português; publicados no período de 1945 a 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, relatos de caso e meta-análise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 23 artigos e 4 guias do Ministério da Saúde, que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Inicialmente fez-se um panorama histórico acerca das patologias: esquistossomose, filariose, neurocisticercose e malária; explicitando, ainda, algumas das estratégias de intervenção utilizadas no passado. Em seguida discutiu-se a efetividade e a toxicidade dos fármacos utilizados hoje nessa seara, bem como as perspectivas e os desafios no desenvolvimento de vacinas destinadas às parasitoses.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Anti-helmínticos consolidados

A respeito da esquistossomose mansônica, o esquema de tratamento adotado atualmente no Brasil prevê o uso do praziquantel para todas as formas clínicas da doença, excetuando-se os casos de contraindicação (BRASIL, 2019). A droga em questão é um derivado pirazino-

isoquinoleínico, do grupo dos tioxantônicos e faz parte do Programa de Controle da Esquistossomose desde 1996, quando substituiu a Oxamniquina por apresentar valor consideravelmente inferior a esta última (BRASIL, 2014). Dessa forma, o praziquantel é, hoje, o único medicamento distribuído gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) com a finalidade de tratar a esquistossomose (BRASIL, 2019).

Carvalho *et. al.* (1985), buscou avaliar os efeitos neurotóxicos do oxamniquine em pacientes tratados contra infecção por *S. mansoni*. Segundo esse trabalho, o medicamento apresenta efeitos neurotóxicos consideráveis em termos de incidência, embora ele apresente elevado potencial esquistossomicida e seja bem absorvido. As reações mais intensas documentadas foram amnésia transitória, psicose tóxica e convulsões, o que levou os autores a concluir expressando a necessidade de manter o paciente sob observação por algumas horas após a administração do fármaco. A despeito dos achados de Carvalho *et. al.* (1985), a oxamniquina foi amplamente empregada no tratamento da esquistossomose entre as décadas 1970 e 1990 (BRASIL, 2014).

No caso do praziquantel, esse tem sido experimentado em animais desde 1975, demonstrando atuar em vermes adultos e em sua fase larval, e ser eficaz contra infecções por outras espécies parasitárias além do *S. mansoni* (SILVA *et. al.*, 2012). O índice de cura desse medicamento varia entre 80% em adultos a 70% em crianças, sendo que não foram elucidadas cepas resistentes à droga (BRASIL, 2014). Não obstante, esse anti-helmíntico também apresenta problemas, tais como a baixa solubilidade, razão pela qual os pacientes tratados necessitam de ingestão em grandes quantidades (SILVA *et. al.*, 2012).

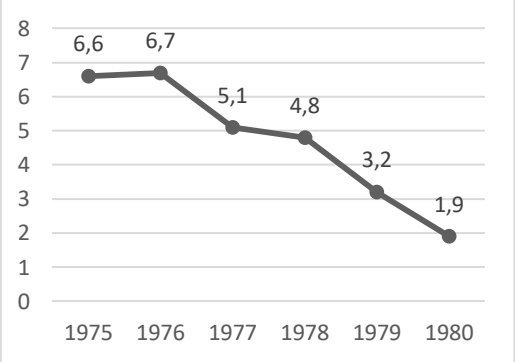
Os efeitos colaterais do praziquantel são, em geral, de leves a moderados, raramente perdurando até o dia seguinte, porém, estão presentes em aproximadamente 83% dos pacientes (COUTINHO *et. al.*, 1984). Foi documentado dor abdominal, diarréia, tontura, entre outros, verificando-se relação proporcional entre a carga parasitária e a intensidade dos efeitos. Em se tratando da toxicidade, essa droga mostra-se tolerável pelo organismo, pois mesmo verificando alterações em exames hepáticos, elas se mostraram temporárias e discretas (COUTINHO *et. al.*, 1984).

No geral, ambos os anti-helmínticos usados no tratamento específico da esquistossomose se mostram poderosas armas no combate à doença, como bem o coloca Bina (1992), quem ainda argumenta que, para além da cura, os medicamentos são importantes no sentido de prevenir e reverter formas graves da doença. E em seu artigo, o autor ilustra a redução de casos no período de uso dos medicamentos por meio de um gráfico (**Gráfico 16.1**).

Para analisar as duas drogas, deve-se ter como parâmetros: ser bem tolerado pelo organismo, ter o mínimo de efeitos adversos, o máximo de eficácia, ser de fácil distribuição e apresentar baixo custo. Sendo assim, fica evidente que ambos os anti-helmínticos são eficientes e apresentam bons resultados contra a esquistossomose mansônica, ainda que ambos tenham alta incidência de efeitos colaterais. Em relação à apresentação, o praziquantel é administrado em comprimidos de 600mg, enquanto a oxamniquina existe tanto na forma de cápsulas de 250 mg quanto de solução a 50

mg/ml (BRASIL, 2014). As duas formas de apresentação não diferem em termos de dificuldades de distribuição, mas o aspecto financeiro foi um fator determinante para a substituição da oxamniquina pelo praziquantel como droga de escolha, pois sob essa ótica o praziquantel é mais vantajoso.

Gráfico 16.1 Percentual de casos de esquistossomose hepatoesplênica necropsiados nos períodos de 1956-1975/ 1976-1980 – Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, Salvador, BA



Fonte: Adaptado de Bina, 1992.

Diante disso, é imperativo pensar em saídas como o esforço coletivo em educação sanitária, mudando o comportamento dos indivíduos para que o cuidado parta de cada um. Ademais, é preciso superar o argumento economicista de que é inviável promover obras de engenharia sanitária em um país em desenvolvimento como o Brasil, afinal, melhorando o saneamento básico, os resultados no controle da esquistossomose em médio e longo prazo seriam ainda melhores, além de ser uma medida eficaz para outras doenças, o que no fim reduz custos (KATZ, 1999). Outrossim, é necessário investir na pesquisa por novas drogas alternativas a essas, pensando em um possível desenvolvimento de resistência no futuro (SILVA *et. al.*, 2012 *apud.* LESCANO, 2004). A vacinação contra essa patologia também se mostra como boa alternativa no combate à esquistossomose, sendo, inclusive, extensos e avançados os estudos em andamento nessa área, os quais serão apresentados mais à frente neste capítulo.

Em suma, as drogas analisadas mostram-se sim grandes armas no controle da esquistossomose, mas não as únicas e, talvez não as melhores, devido aos números apresentados em relação aos efeitos colaterais. Além disso, nem todos os pacientes alcançam a cura via esquemas terapêuticos com praziquantel e oxamniquina, restando cerca de 20 a 30% não beneficiados pela primeira droga, por exemplo. Assim, deve-se pensar em estratégias alternativas e passíveis de serem combinadas ao uso dos fármacos, de modo a resolver o problema por completo, desde sua prevenção até o tratamento mais seguro, pois para combater e mal endêmico e duradouro é necessário mais que tratar os doentes, mas empregar um esforço coletivo a fim de prevenílo.

No que tange à filariose linfática, o atual esquema terapêutico propõe como fármaco de escolha a dietilcarbamazina (DEC), um derivado da piperazina eficiente como macro e microfilaricida e distribuído gratuitamente pelo SUS (BRASIL, 2019). A recomendação da OMS é administração de 6 mg/Kg/dia, podendo ser a dose total dividida 3 vezes, o que, segundo estudos, é interessante pois permite manter a concentração sanguínea do fármaco relativamente constante ao longo do dia (Guia de Vigilância em Saúde, 2019; DREYER, 1997). Ademais, o fracionamento da dose total

diária é capaz de minimizar os efeitos colaterais do medicamento como sonolência e náusea, os quais são dose dependentes (BRASIL, 2009; DREYER, 1997).

Interessante é o fato de a DEC, apesar de amplamente empregada, ter tido sua ação filaricida descoberta de modo empírico, assim como foi sua posologia *standart*. Não bastando isso, após tanto tempo ainda há muitos vácuos de conhecimento e muitas hipóteses divergentes em relação, por exemplo, à sua atuação, como pode ser depreendido através do trabalho de Dreyer, 1997. No entanto, isso não significa que a droga seja ineficiente, pelo contrário, estudos como o de Fontes *et. al.* (2005) demonstram a eficácia do tratamento específico com esse fármaco no combate à FL. Em seu trabalho, o autor conclui que a redução de casos da patologia a partir dos anos 1950 em cidades do Pará, de Florianópolis e de Alagoas se deve principalmente à ação da DEC.

Dentre os efeitos adversos do tratamento específico da filariose com a droga em questão, estão febre, cefaléia e dor próximo à localização de macrofilárias, os quais ocasionam o abandono indevido do esquema terapêutico por alguns pacientes, visto serem indicadores de eficácia da droga (BRASIL, 2009). Com efeito, foi identificado que para contornar esse problema, pode-se lançar mão de um esquema terapêutico alternativo no qual a DEC é administrada em dose única com repetições anuais, ou mesmo, pode-se recorrer ao fracionamento da dose diária (BRASIL, 2019; BRAGA *et. al.*, 2004).

Não se deve desconsiderar que avanços têm sido conquistados no que diz respeito aos estudos acerca da DEC, como aqueles advindos da ultrassonografia que permitiu visualizar os parasitas adultos no interior de vasos linfáticos. A identificação do chamado Sinal da Dança da Filária tornou possível, por exemplo, demonstrar a existência de alguns vermes refratários ao tratamento ou imunes à reação inflamatória causada pela morte de filárias circunvizinhas (DREYER, 1997). Nesses casos de espécimes resistentes, o Guia de vigilância e eliminação da filariose linfática (BRASIL, 2009) recomenda a associação da DEC com outros filaricidas, como ivermectina ou albendazol, ou mesmo, pode ser útil repetir o esquema padrão. Nesse ponto, vale lembrar que em determinado momento a própria ivermectina foi considerada um possível substituto para a DEC, o que não aconteceu pois a primeira, apesar de eficiente microfilaricida, não atua no verme adulto (DREYER, 1997).

Feitas essas considerações, pode-se perceber que o anti-helmíntico em discussão é, de certa forma, controverso, uma vez que apresenta por um lado efetividade no combate à FL, mas por outro, falhas importantes. É certo que a ação filaricida dessa droga é de grande valia, uma vez que contribui tanto na prevenção quanto no tratamento da patologia. Na prevenção, a redução de microfilárias em um doente evita a infecção do mosquito vetor e, consequentemente, a transmissão. Quanto ao tratamento, a morte e possível esterilização dos vermes evita a ocorrência de lesões e obstruções de vasos linfáticos, bem como as complicações subsequentes.

Não se pode deixar de analisar também questões muito relevantes que são desfavoráveis ao uso da DEC, como as chances de abandono do tratamento, a existência de subpopulações de vermes resistentes à droga e a necessidade de mais estudos acerca da

atuação do fármaco. No que tange ao abandono do tratamento, mesmo existindo um esquema alternativo para minimizar os efeitos, como mencionado anteriormente, deve-se questionar quantos médicos optam por aderi-lo logo de início. Afinal, há grandes chances de um paciente, especialmente se pouco informado, interpretar que que aquele fármaco é inadequado a ele devido aos sintomas associados, especialmente no Brasil, onde o hábito da automedicação está arraigado. Dessa forma, se a prescrição não levar em consideração tal possibilidade desde o início, muito provavelmente, o tratamento do paciente que apresentar reações adversas será interrompido sem ciência do médico.

Outro ponto desfavorável à DEC, mas interessante a ser discutido é o fato de sua ação macrofilaricida, apesar de comprovada, não ser completa e, por vezes, ser necessária até a complementação com outras drogas para alcançar o efeito desejado. Acontece que, como colocado anteriormente, o ultrassom demonstrou a resistência de alguns vermes adultos à ação da DEC, a qual é inclusive independente da posologia do remédio. É evidente que atuação ante os vermes sensíveis é valiosa à saúde e à qualidade de vida do doente, no entanto, a percepção que se tem é a de o anti-helmíntico ser, de certo modo, incompleto, visto que as macrofilárias restantes continuam a causar danos ao organismo. Sendo assim, aparenta ser mais interessante e até necessário investir na busca de um fármaco capaz de suprir essa falha na eficiência da DEC.

Por fim, ficou claro na realização desse trabalho ser imperativo realizar novos e mais aprofundados estudos em relação à DEC, uma vez que ainda existem muitas imprecisões na literatura acerca desse medicamento paradoxalmente tão antigo. Conhecer de fato os mecanismos de ação, os efeitos e compreender os motivos para a posologia de referência ser empiricamente tão eficiente parecem questões-chave para que o medicamento possa ser aproveitado ao máximo e para que os caminhos no combate à filariose tornem-se mais fáceis e seguros de serem trilhados.

Com relação à Neurocisticercose (NCC), antigamente tratada com o praziquantel, hoje tem como cisticida de escolha o albendazol, sendo esse combinado com corticosteróides em alguns casos (BITTENCOURT *et. al.*, 2008). Essa substituição, como relatam Bittencourt *et. al.* (2008), se deve a várias vantagens apresentadas pelo albendazol como maior tolerância, menor custo e maior eficácia, sendo essa por volta de 75% a 90% de eficácia na destruição de cistos no parênquima cerebral.

No entanto, ainda que seja superado em muito pelo albendazol, o praziquantel há cerca de 30 anos atrás ainda era considerado o fármaco de maior valia no tratamento da NCC. Em seu trabalho do ano de 1990, Takayanagui (1990) menciona o avanço das pesquisas acerca do albendazol e questionar “o entusiasmo” que permeava a literatura, ressaltando os feitos do praziquantel. O autor apontou uma eficácia de 62,5% deste na mitigação das lesões císticas observadas via TC, que além de estar abaixo do encontrado por outros autores, em pouco supera os resultados do grupo controle.

Quanto aos efeitos colaterais do praziquantel (cefaléia, náusea e vômito, entre outros), Takayanagui (1990) relata sua ocorrência em 60% dos pacientes medicados, sendo necessária, a suspensão do tratamento de alguns deles, o que o levou a concordar com

outros autores quanto ao desaconselhamento do uso da droga em casos ambulatoriais. Além disso, ele afirma a necessidade de a indicação do fármaco ser melhor estudada de modo a evitar o uso indiscriminado do praziquantel em todos os casos de NCC. Takayanagui (1990) estava correto, de certa forma, tendo se equivocado apenas quanto ao cisticida mencionado. Hoje, a indicação do albendazol é aconselhada para indivíduos sintomáticos com cistos viáveis em topografia intraparenquimatosa com positividade em provas imunológicas, ou para portadores de formas extraparenquimatosas, além de ser útil na realização de provas terapêuticas, sendo contraindicado para casos fora desses critérios (BITTENCOURT *et. al.*, 2008).

Quanto à eficácia do albendazol, não parece haver dúvidas na literatura, entretanto, o questionamento proposto neste capítulo é o mesmo que Takayanagui (1990) procura responder em seu trabalho sobre NCC de 1990 e retoma 10 anos depois em outro trabalho com a mesma temática: considerado o panorama geral, são os cisticidas o melhor caminho no combate à Neurocisticercose? Embora não seja fácil chegar a uma conclusão concreta em uma discussão desse escopo, alguns aspectos devem sim ser levados em consideração.

Em primeiro lugar, cabe aqui a mesma reflexão feita anteriormente no caso da esquistossomose mansônica a respeito da imprescindibilidade de se aliar tratamento e prevenção a fim de eliminar a NCC do Brasil, visto que esta também é uma doença relacionada às más condições de saneamento e higiene que acomete países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. Assim, fica demonstrada a importância de investir em nível coletivo, para além de remediar cada paciente portador de NCC, e não somente em reformas urbanas e ambientais, consoante o ocorrido em terras germânicas, mas igualmente em educação sanitária. Por conseguinte, torna-se mister ampliar o saneamento básico no país, assim como as ações da vigilância sanitária e, também, o ensino sobre higiene pessoal de alimentos.

Outrossim, a prevenção e o tratamento da teníase não devem ser desconsiderados nas ações de controle da NCC. Ocorre que ambas as patologias estão intimamente relacionadas, formando um ciclo o qual pode ser interrompido removendo uma de suas etapas. Assim, para traçar um caminho realmente eficaz no combate à NCC é imperioso aumentar o controle de qualidade das carnes, especialmente as suínas, bem como desencorajar o consumo das mesmas ainda cruas ou mal cozidas. Ademais, é preciso empregar mais esforços com vistas a fomentar a informação acerca dessas patologias, para que os indivíduos possam ser protagonistas no combate a elas. Finalmente, sabendo da importância da prevenção, se faz interessante a realização de mais pesquisas científicas a fim de encontrar uma vacina capaz de imunizar contra a NCC.

No que diz respeito ao combate à Malária, deve-se ter noção de que essa é uma doença bem mais complexa que as anteriores no quesito de tratamento medicamentoso, uma vez que vários fatores influenciam na escolha do esquema terapêutico. De acordo com o Guia de Vigilância em Saúde (2019), o tratamento objetiva atingir o parasito em momentos cruciais do seu desenvolvimento, dessa forma diversos medicamentos são utilizados, sendo todos distribuídos gratuitamente pelo SUS.

Ademais, nem sempre a terapêutica pode ser conduzida em regime ambulatorial, sendo necessário observar os critérios para preferência da hospitalização.

No caso específico da malária por *P. falciparum*, a qual será enfocada neste capítulo, o protocolo empregado recomenda o uso da associação entre artemisinina, arteméter e lumefantrina ou entre artesunato e mefloquina, ambas as combinações aliadas ao uso da primaquina (BRASIL, 2019). O uso conjunto desses medicamentos (excetuando-se os casos de contraindicação) é importante pois, enquanto a primaquina atua na eliminação dos gametócitos, os demais fármacos agem tratando as formas sanguíneas, ocorrendo, assim, complementariedade. A padronização dos esquemas terapêuticos da malária, até o momento, manteve baixos os níveis de resistência aos medicamentos (BARRETO *et al.*, 2011).

Entretanto, o *P. falciparum*, demonstrou resistência a drogas como a cloroquina, amplamente utilizada contra a malária desencadeada por outras espécies do gênero *Plasmodium* (CARDOSO, 1996). Todavia, tanto o artesunato quanto a mefloquina têm demonstrado eficácia nesse tipo de infecção, sendo a primeira utilizada no clareamento da parasitemia, e a segunda na ação residual, chegando a associação entre as duas a uma taxa de 95,2% de cura com efeitos colaterais leves e transitórios, conforme relata Cardoso *et. al.* (1996). Segundo a OMS, o uso combinado dos dois medicamentos é positivo, também, no sentido de reduzir a taxa de recrudescimento dos sintomas a apenas 3%, quando a duração do tratamento é de 3 dias, como indicado atualmente, sendo recomendado, ainda, a adequação das doses de acordo com o peso do paciente (CARDOSO, 1996; BRASIL, 2019).

Em suma, o uso combinado de mefloquina e artesunato no tratamento da malária por *P. falciparum* (objeto de análise deste estudo) representa, realmente, uma poderosa arma no combate à doença no Brasil. No entanto, novamente cabe a reflexão: seria esse o melhor caminho? Até o momento sim, visto que atua tratando o doente, reduzindo, assim, a morbimortalidade da patologia, e ainda evita a disseminação do protozoário, à medida que controla a parasitemia.

Uma questão abordada amplamente neste capítulo e que não deixa de se aplicar para a malária é a necessidade de se aliar ao tratamento medicamentoso esforços no campo da prevenção, o que inclui estratégias educativas, como aponta Rocha *et. al.* (2006). Afinal, percebe-se haver ainda muita desinformação acerca da malária, especialmente sobre a forma de contaminação, e o combate a uma doença como só será efetivo à medida que a população se tornar um agente ativo, apresentando conhecimento e autonomia para exercer a auto-prevenção, bem como aderir ao tratamento.

Não obstante, é preciso investimento, também, nos próprios profissionais de saúde que atuam em áreas de risco da doença, os quais devem estar bem capacitados para lidar com a malária por *P. falciparum*, especialmente em casos mais graves, como aqueles apresentados na primeira infecção do indivíduo. Nesse sentido, seria adequado promover maior difusão de escalas como a *Malaria Prognosis Score* (MPS), a qual permite estratificar os pacientes com quadros graves. Ademais, é fulcral que haja estruturas funcionais e capazes

de realizar o diagnóstico precoce da patologia, tendo em vista esse ser um fator determinante para o prognóstico do paciente (GOMES *et. al.*, 2011).

Não se deve, ainda, manter postura excessivamente conservadora, sendo necessário investir em pesquisas destinadas a encontrar uma vacina eficaz contra a malária por qualquer que seja o protozoário, o que seria positivo tanto para reduzir os casos graves por infecção primária, quanto para minimizar o número de casos e a morbidade da doença em áreas endêmicas.

Vacinas em potencial

As quatro doenças abordadas ao longo deste capítulo são Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN), o qual é um grupo com algumas características em comum, a saber, ocorrência em populações com pouca visibilidade e poder político; disseminação restrita (em algumas delas) e discriminação dos afetados (LUNA & CAMPOS, 2020). Tais características levam a imaginar que a produção de uma vacina para elas é algo de pouco interesse, no entanto, como coloca Katz (1999), os investimentos em obras de engenharia sanitária e demais medidas são demasiado altos e ainda mais desanimadores para as autoridades, o que coloca a vacina como um dos caminhos possíveis no combate a parasitoses. Ainda não existe vacina para infecções por helmintos, mas os candidatos a imunizantes contra a esquistossomose já se encontram em fase avançada de testes, sendo notório o protagonismo brasileiro em termos de estudos para vacinas contra DTNs (LUNA & CAMPOS, 2020).

Especificamente em relação à esquistossomose, várias tentativas de chegar ao imunizante já surgiram ao redor do mundo, sendo 6 delas consideradas pela OMS como as mais viáveis. Os imunizantes têm como foco impedir a migração e a maturação de vermes, evitando a evolução para formas mais graves como a hepatoesplênica (LUNA & CAMPOS, 2020). De maneira geral, o que se busca é uma vacina que atenda da melhor forma possível às características esperadas de uma vacina ideal, como prevê Katz (1999) (**Quadro 16.1**).

Baseadas em princípios diferentes, cada vacina apresenta seu mecanismo de ação, sua efetividade e sua toxicidade específica. Nenhuma vacina, contudo, ultrapassou 70% de eficácia se medida a diminuição do número de vermes no sistema porta, apesar de serem todas promissoras (KATZ, 1999). A brasileira Sm-14, por exemplo, chegou a 67% de redução da carga parasitária, e a Sm-p80 demonstrou eficiência contra todas as fases de vida do parasito, enquanto isso, a Bilhvax já chegou à fase 3 de testes (LUNA & CAMPOS, 2020). Ou seja, os imunizantes são funcionais e estão bem avançados em suas pesquisas, todavia, eles parecem não alcançar os padrões esperados.

Quadro 16.1 Características de uma vacina ideal contra a esquistossomose mansoni

Dose única· Administração oral · Custo baixo · Imunidade permanente (longa duração) · Atividade protetora em crianças pré-escolares · Associação com outras vacinas · Não produza efeitos tóxicos e/ou patológicos · Não exacerbe infecção existente

Fonte: Adaptado de Katz, 1999.

A despeito do exposto, existem vários fatores que sustentam a ideia de que a busca pelo aprimoramento dos imunizantes já em testes, ou mesmo o desenvolvimento de outras

opções é interessante, entre eles a relação custo-efetividade, o alto custo que a quimioterapia apresenta após a reinfecção rápida e a possibilidade de a expansão dos programas de quimioterapia levar à resistência às drogas (KATZ, 1999). Todos esses argumentos são rebatidos por outros autores, dessa forma é preciso chegar a uma conclusão após o estudo e a análise do caso da esquistossomose.

A vacina para a esquistossomose apresenta, como as outras vacinas contra helmintos, obstáculos para sua elaboração, entre eles questões éticas (KATZ, 1999). Em primeiro lugar, deve-se testar a eficácia da vacina em regiões de transmissão e, para não impactar nos testes, os indivíduos que se infectassem não poderiam seguir o protocolo terapêutico. Isso gera um problema, pois existindo um tratamento eficaz para a doença, não se deve privar as cobaias, colocando-as em risco de morte evitável. Ademais, no caso das pesquisas acerca de uma vacina que reduza apenas a evolução para formas graves, é necessário avaliar como corre a patologia, também sem interferir, o que implica submeter pessoas a um risco desnecessário, já que o tratamento poderia ser eficaz (KATZ, 1999).

Em suma, a análise que se deve fazer em relação à vacina contra a esquistossomose é se vale a pena todo o investimento financeiro e humano empregado para produzir uma imunização – às vezes apenas contra as formas mais graves – contra uma doença de tratamento eficiente e bem aceito.

Já com relação à filariose linfática (FL), o estudo de Khatri *et al* (2018) desenvolveu a vacina r*Bm*HAXT que está potencialmente pronta para avançar para o teste em um ensaio clínico humano. Isso surgiu da necessidade de uma estratégia eficaz e mais sustentável que, combinada com aos medicamentos em uso, pudesse de fato interromper a transmissão e a reemergência da FL em países endêmicos.

Na última década, a abordagem utilizada para a interrupção da transmissão da doença foi a "*mass drug administration*, (MDA)", uma administração profilática de um combinado de três drogas em todos os indivíduos que moram em áreas endêmicas, o que foi eficaz, mas não o suficiente para eliminar completamente a FL. Isso porque a estratégia MDA manteve a transmissão ativa da doença, mesmo em níveis baixos, devido a dois fatores principais: o não cumprimento do tratamento, dificultando o sucesso da estratégia; e ao fato de que as drogas usada no MDA (dietilcarbamazina e albendazol) têm muito pouco efeito nos parasitas adultos que vivem dentro dos vasos linfáticos e que continuam a causar dano e, consequentemente, a patologia.

Frente a isso, Khatri *et al* (2018) desenvolveu o imunizante e realizou ensaios de vacinação duplo-cego em primatas não humanos, obtendo em ensaios iniciais 35% de proteção nos macacos. Porém em 2018, seu estudo melhorou a eficiência do imunizante para 57% de proteção com a imunização por r*Bm*HAXT mais AL019, o que gerou anti-corpos protetores funcionais e células T de memória. Assim, tendo por base a recomendação da OMS de que: "*se uma vacina contra helmintos pode diminuir a carga parasitária em 50%, será eficaz na redução da morbidade mortalidade e mortalidade e na redução da transmissão de doenças*", a vacina em questão está potencialmente pronta para avançar para o teste em um ensaio clínico humano (KHATRI *et al.*, 2018). Dessa

maneira, há muitas perspectivas que o imunizante possa cessar a transmissão da FL em poucos anos.

Em se tratando de NCC, é mais difícil falar em vacina humana, uma vez que os testes existentes atualmente estão voltados para o desenvolvimento de imunizantes para porcos. Conforme esclarece Farias (2012), a aplicação de vacinas anti-helmínticas na medicina veterinária acaba por ser mais vantajosa devido a fatores econômicos e à maior exigência de segurança ao tratar com humanos, além do empecilho ético mencionado anteriormente quando se tratou da esquistossomose.

No entanto, a questão que fica é se tais argumentos economicistas superam as possíveis vantagens de uma vacina contra uma doença variando entre 17 e 26% de letalidade. De certa forma, vacinar suínos é sim proveitoso no combate à NCC, visto que interfere no ciclo teníase-cisticercose, mas a questão é quão melhor isso seria frente a uma vacina humana. Nepal *et. al.* (2020) aponta em seu trabalho o uso massivo e desenfreado do albendazol como um problema capaz de levar pacientes com cisticercose assintomática a manifestar sintomas, às vezes graves, como epilepsia e encefalopatia. Assim, na avaliação custo-benefício para a produção do imunizante, há muitas variáveis negativas, mas também muitas positivas e todas devem ser consideradas.

No que tange ao combate da malária, é sabido que erradicar essa doença é um desafio que não poderá ser alcançado pelas medidas de controle atuais, mas uma vacina eficaz seria uma saída para o problema. A própria OMS mudou o objetivo de erradicar a malária para controlar a morbimortalidade dessa doença devido à dificuldade de controle do vetor. Hoje, ainda não há uma vacina eficaz na prevenção da malária, tendo em vista a natureza extremamente polimórfica de muitas das proteínas do protozoário (CORREIO, 2021). No entanto, há pesquisas em curso para o desenvolvimento vacinas contra a malária com alvo em três estágios cíclicos de desenvolvimento do parasita, como mostra a **Tabela 16.2**.

As vacinas bloqueadoras de infecção têm ação biológica direta no alvo com a função de anular os efeitos da infecção no hospedeiro, o que pode interromper o ciclo de transmissão do protozoário. Já as vacinas modificadoras não têm o objetivo de proteger o indivíduo da doença, mas sim evitar formas graves da malária, reduzindo com isso a morbimortalidade.

A vacina RTS,S/AS01 é uma forte candidata contra o *P. falciparum*, agente etiológico enfocado neste capítulo e atualmente, é a mais adiantada para malária, já estando com pesquisas de fase III (CORREIO, 2021). Malgrado essas perspectivas, nota-se ainda grandes desafios no desenvolvimento e pesquisa de um imunizante contra a malária devido a complexa relação hospedeiro-parasita e a escassez de modelos animais adequados aos estudos in vivo.

Além disso há fortes pressões de grupos de direitos animais que influenciam diretamente nas pesquisas, bem como há possibilidade de modelos animais não refletirem com precisão a doença humana (CORREIO, 2021). Porém, as novas tecnologias moleculares parecem deixar mais alcançável a obtenção da vacina contra a malária, especialmente se combinadas as ações nos ciclos pré-eritrocitário e esporogônio.

Tabela 16. 2 Atuais vacinas para malária em fase de estudos clínicos

Ciclo Esporogônico	Ciclo Pré-eritrocitário	Ciclo eritrocitário
Pfs25/EPA Pfs230/EPA	RTS,S/ AS01A PfCSP PfSPZ (iSPZ, GAS, CPS) PfCSP + PfAMA-1 (Ad5) PfCelTOS PfCSP (Ad35) PvCSP (VMP001/AS01B)	PfMSP1 – PfAMA-1 (ChAd63/MVA) PfAMA-1/ AS02A (FMP2.1) PfAMA-1 (DiCo) PfGLURP/ PfMSP3 (GMZ2) PvDBP (ChAd63/MVA)

*Todas as vacinas atuais encontram-se em fases de estudos clínicos I, II ou III, não havendo nenhuma em fase IV.

Fonte: Adaptado de Correio, 2021.

CONCLUSÃO

Após tudo o que foi exposto e discutido nesse capítulo, fica claro que tanto o uso de anti-helmínticos já consolidados e as vacinas em potencial têm suas vantagens e desvantagens. Não obstante, quando se deseja combater patologias tão endêmicas danosas quanto às tratadas neste capítulo, não se pode restringir as ações a apenas um caminho, e sim atuar em tanto na prevenção, quanto no tratamento. Dessa forma, os fármacos e os possíveis imunizantes são complementares no combate às parasitoses, devendo, ainda, ser aliados a medidas de educação em saúde e obras sanitárias. Deve-se evidenciar que não está excluída a necessidade de maiores estudos tanto no desenvolvimento das vacinas, para que sejam eficazes e duradouras, quanto na redução da toxicidade e dos efeitos colaterais dos anti-helmínticos já consolidados, de modo a torná-los cada vez mais eficientes e seguros.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARRETO, M.L. *et. al.* Sucessos e fracassos no controle de doenças infecciosas no Brasil: o contexto social e ambiental, políticas, intervenções e necessidades de pesquisa. The Lancet. London. p. 47-60, mai. 2011.

BINA, J.C. O tratamento específico como arma no controle da esquistossomose. Mem Inst Oswaldo Cruz. v. 87, p. 195-202, 1992.

BITTENCOURT, P. C. T. *et. al*. Neurocisticercose. Neurologia.UFSC.BR, 2008. Disponível em: <http://www.neurologia.ufsc.br/wp-content/uploads/2008/08/rev-nc.pdf>. Acesso em: 28 mai. 2021.

BRAGA, C. *et. al*. A produção do conhecimento científico e as políticas de saúde pública: reflexões a partir da ocorrência da filariose na cidade do Recife, Pernambuco, Brasil. Cad Saude Publica. p. 351-61, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância e eliminação da filariose linfática, 2009. 80 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Plano Nacional de Vigilância e Controle das Enteroparasitoses, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Vigilância da Esquistossomose mansoni: diretrizes técnicas. 4. ed. Brasília, 2014.144 p

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia De Vigilância em Saúde: volume único; 3. ed. Brasília, 2019.

CARDOSO, B. da S. *et. al.* Estudo da eficácia e tolerância do artesunato oral isolado e em associação com mefloquina, no tratamento da malária falciparum não complicada em área endêmica do Pará, Brasil. Rev Soc Bras Med Trop, v. 29, May-Jun, 1996.

CARVALHO, S. A. de. *et. al.* Neurotoxicidade do oxamniquine no tratamento da infecção humana pelo Schistosoma mansoni. Rev Inst Med Trop São Paulo, v. 27, Mai-Jun, 1985.

COUTINHO, A. D. *et. al.* Tratamento da Esquistossomose Mansônica hepatesplênica com Praziquantel. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo, v. 26, p. 38-50, Jan-Fev, 1984.

CORREIO, D. A. L. C. Imunização contra malária: perspectivas e desafios. Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR, Umuarama, v. 25, n. 1, p. 53-59, jan-abr. 2021.

DREYER, G. & COELHO G., Filariose linfática: uma doença potencialmente eliminável. Cad. Saúde Públ., Rio de Janeiro. v. 13, p. 537-543, Jul-Set, 1997.

DREYER, G. & NORÕES, J. Dietilcarbamazina no tratamento da filariose bancroftiana. Rev Soc Bras Med Trop. v. 30, p. 229-40, May-Jun, 1997.

FARIAS, C. R. de. Avaliação da imunidade protetora induzida com antígeno bruto e purificado de *Taenia crassiceps* contra cisticercose murina [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2012.

FONTES, G. *et. al*. Filariose linfática em Belém, Estado do Pará, Norte do Brasil e a perspectiva de eliminação. Rev Soc Bras Med Trop. v. 38, p.131-6. Mar-Apr. 2005.

GOMES, A. P. *et. al*. Malária grave por Plasmodium falciparum. Rev Bras Ter Intensiva. p. 358-369, 2011.

KATZ, N. Dificuldades no desenvolvimento de uma vacina para a esquistossomose mansoni. Rev da Soc Bras de Medicina Tropical. v. 32, p.705-711, nov-dez, 1999.

KATZ, N. & ALMEIDA, K. Esquistossomose, xistosa, barriga d'água. Cienc. Cult., São Paulo, v. 55, n. 1, p. 38-43, Jan. 2003.

KHATRI, V., *et al*. Prospects of developing a prophylactic vaccine against human lymphatic filariasis – evaluation of protection in non-human primates. Int. J. Parasitol., 2018.

LUNA, E.J.A. & CAMPOS, S.R.S.L.C. O desenvolvimento de vacinas contra as doenças tropicais negligenciadas. Cad. Saúde Pública, v. 36, 2020.

NEPAL, G *et. al*. The dangers of mass drug administration of albendazole in Nepal, a Neurocysticercosis-endemic region. Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines. v. 6, p. 22. 2020

ROCHA, E. M. M. & FONTES, G., Filariose bancroftiana no Brasil. Rev. Saúde Pública. v. 32, p. 98-105, 1998.

ROCHA, M. de N. A.; FERREIRA, E. A. P; SOUZA, J. M. de, Aspecto Histórico da Malária. Rev. Paraense de Medicina, v. 20, jul-set, 2006.

SILVA, K.E.R. et. al. Alternativas terapêuticas no combate à Esquistossomose Mansônica. Rev Ciênc Farm Básica Apl. v.33, p. 9-16, 2012.

TAKAYUNAGUI, O.M. Neurocisticercose. II. Avaliação da terapêutica com praziquantel. Arq Neuropsiquiatr. v.48, p. 11-5, mar. 1990.

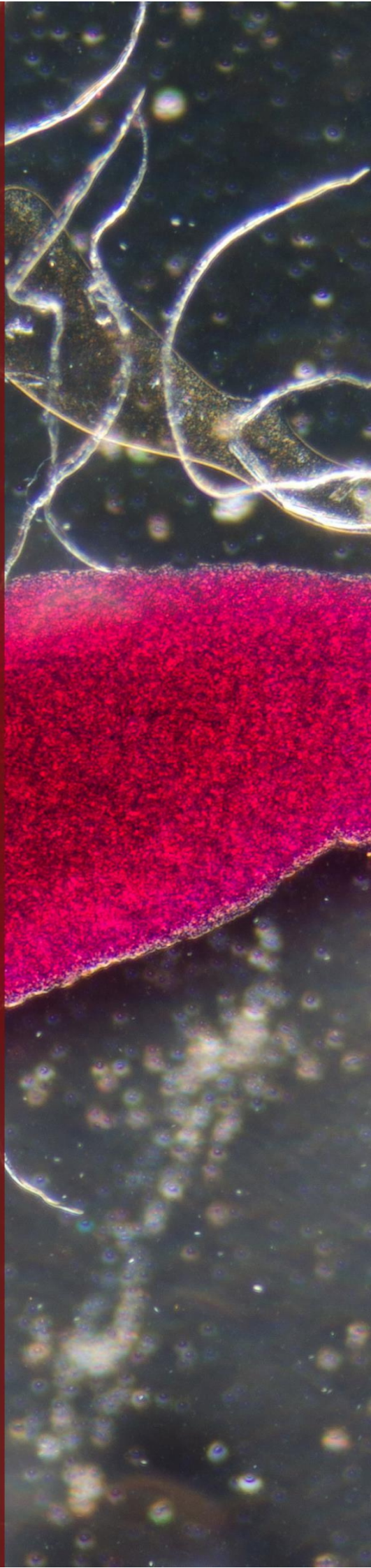
CAPÍTULO 17

OS HELMINTOS COMO MODULADORES IMUNOLÓGICOS NA TERAPÊUTICA DA ARTRITE REUMATOIDE

Ana Beatriz Araújo Motta[1]
Bárbara Garcia Ardison[1]
Beatriz Charbel Leitão de Almeida[1]
Bruna Machado Staico[1]
Camila Magalhães Souza[1]
Daniella Flávia Alvarenga Gonçalves[1]
Marcilene Rezende Silva[2]

[1]Discentes da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.
[2]Docente da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

Palavras-chave:*Helmintos; Artrite reumatoide; Modulação; Imunológico.*



INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune caracterizada como sistêmica, de natureza inflamatória e crônica. O seu desenvolvimento progressivo é marcado pelo comprometimento gradual das articulações periféricas - principalmente das membranas sinoviais, das cartilagens articulares e dos ossos subcondrais. Trata-se de uma doença multifatorial, com mecanismos de ação ainda não completamente definidos. Dentre eles, destacam-se as alterações metabólicas, genéticas e ambientais (IKE, E.M. *et al*., 2020; OLIVEIRA *et al*., 2017). Um importante fator na etiopatogênese da AR é o seu componente inflamatório crônico, que se apresenta como o maior responsável pelo acometimento das articulações (OLIVEIRA *et al*., 2017; APAER *et al.*, 2016).

A relevância da artrite reumatoide se dá, em parte, pelo seu importante impacto socioeconômico, já que se trata de uma doença que pode gerar queda da produtividade em consequência de suas limitações funcionais irreversíveis (APAER *et al.*, 2016). Ademais, também é enfatizado o seu significativo impacto na população brasileira, uma vez que sua prevalência no país é de 1%, sendo as mulheres mais acometidas que os homens (ALMEIDA; ALMEIDA; BERTOLO, 2014).

Por ser uma doença inflamatória crônica, o manejo da artrite reumatoide enfatiza o controle da inflamação que, nessa doença, é mediada por linfócitos efetores Th1 e Th17. O controle da AR é feito a partir de fármacos, medidas fisioterapêuticas e, em alguns casos, intervenção cirúrgica. Por ser uma enfermidade de curso persistente e de alta incidência e relevância, a busca de novos tratamentos para otimizar o curso da doença é de fundamental importância. No propósito de moldar a resposta inflamatória, o uso dos helmintos como moduladores imunológicos se apresenta como uma promissora opção para o manejo da AR (OLIVEIRA *et al*., 2017).

Alguns helmintos são capazes de modular o sistema imunológico do hospedeiro, o que permite com que sobrevivam no organismo infectado em estado de equilíbrio (OLIVEIRA *et al*., 2017). Essa modulação é feita, em parte, por meio do controle que esses vermes realizam sobre a resposta pró-inflamatória ao regularem a resposta imune inata e adaptativa do hospedeiro. Como exemplos, tem-se a ação desses parasitas em estimular a resposta adaptativa Th2 e em inibir as respostas Th1 e Th17.Atentando-se a esses mecanismos, iniciou-se uma avaliação sobre como a indução da resposta Th2 durante uma infecção parasitária, que antagoniza as respostas Th1 e Th17, poderia ser benéfica no manejo de doenças que cursam com a ativação exacerbada de Th1 e Th17, como é o caso de algumas enfermidades autoimunes como a artrite reumatoide (OLIVEIRA *et al*., 2017; WAMMES *et al*., 2014).

Dessa forma, a partir do conhecimento da capacidade de manipulação do sistema imune pelos helmintos e sua ação inibitória na resposta inflamatória, foram realizados ensaios clínicos e pesquisas com o objetivo de analisar e especificar quais eram as principais proteínas sintetizadas por esses parasitos que seriam as responsáveis por regular a resposta imunitária do hospedeiro infectado. Uma das proteínas centrais descoberta foi a ES-62, especialmente

importante para a redução da produção de citocinas pró-inflamatórias por Th1 e Th17 (WAMMES *et al.*, 2014; PINEDA *et al.*, 2014). Logo, ao se estabelecer a importância das substâncias secretadas pelos helmintos na compreensão dos mecanismos de controle do sistema imunológico, espera-se ser possível o aprofundamento e a ampliação do uso terapêutico dessas moléculas e proteínas no manejo da progressão e dos sintomas clínicos de algumas doenças (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

Assim sendo, o objetivo desta revisão narrativa foi o de revisar artigos literários que abordem o uso dos helmintos como agentes moduladores imunológicos, discutindo-se o uso de proteínas produzidas por esses vermes no manejo da artrite reumatoide. Ademais, analisou-se os mecanismos de atuação desse método de intervenção e seus possíveis alvos terapêuticos.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa, realizada no período entre abril e maio de 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e Scielo. Foram utilizados os descritores: “parasitas”, “imunologia”, “helmintos” e “artrite reumatoide”. Os critérios de inclusão estabelecidos foram: (1) artigos nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2014 a 2020 e que abordavam as temáticas propostas para este artigo; (2) estudos do tipo revisão da literatura ou revisão integrativa, disponibilizados na íntegra. Como critérios de exclusão foram determinados: (1) artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão; (2) artigos publicados anteriormente ao ano de 2001.

Após os critérios de seleção restaram 7 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: (1) mecanismos de modulação dos helmintos sobre a imunidade inata e adquirida e (2) o uso dos helmintos na terapêutica da artrite reumatoide.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Admitindo-se a artrite reumatoide como uma doença de caráter essencialmente inflamatório, uma forma efetiva de manejá-la seria por meio de fármacos capazes de realizar a modulação da resposta pró-inflamatória exacerbada que ocorre na etiopatogênese dessa enfermidade (OLIVEIRA *et al.*, 2017). Diante dessa busca por terapêuticas no manejo da AR e sabendo-se do potencial efeito dos helmintos na regulação imune, diversos estudos com moléculas bioativas responsáveis por mimetizar os efeitos gerais provocados pela infecção parasitária por esses vermes vêm sendo feitos (PINEDA *et al.*, 2014).

Mecanismos de modulação dos helmintos sobre a imunidade inata e adquirida

A modulação dos helmintos sobre a imunidade inata se relaciona com a ativação e a apresentação de antígenos por células dendríticas (DCs) aos componentes da defesa adaptativa. Ou seja, as DCs, ao terem contato com antígenos advindos dos parasitas, induzem

uma resposta celular Th2 (APAER *et al.*, 2016). Essa resposta é capaz de controlar a reação pró-inflamatória Th1 e Th17 através da supressão de citocinas pró-inflamatórias (INF-γ, IL-1 e TNF-α) e o aumento da secreção de citocinas anti-inflamatórias (IL-4 e IL-10). Ademais, foi demonstrado que a resposta Th2 é capaz de aumentar a expressão de linfócitos T regulatórios, responsáveis por suprimir a resposta inata e adaptativa (PINEDA *et al.*, 2014; APAER *et al.*, 2016). Por fim, destaca-se também a influência de Th2 sobre a resposta inata. Mais detalhadamente, pesquisas mostraram que durante a infecção helmíntica ocorre o aumento da produção das citocinas IL-10, IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, as quais induzem uma maior ativação dos macrófagos de fenótipo alternativo. Esse subtipo de macrófago é responsável por favorecer a resposta anti-inflamatória de células Th2 (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

Diante do conhecimento da resposta imune desencadeada pela infecção por helmintos, foram feitos estudos que buscaram identificar os principais antígenos derivados desses parasitas que fossem capazes de ativar, de maneira efetiva, a resposta Th2 e a supressão de Th1 e Th17. Nesse contexto, o uso de tais moléculas poderia ser benéfico na terapêutica de doenças de cunho pró-inflamatório, como a artrite reumatoide. A partir disso, houve o interesse em isolar produtos derivados de helmintos capazes de mimetizar os efeitos da infecção causadas por esses vermes em humanos. A título de exemplo tem-se (1) a proteína ES-62, que é um produto derivado do nematoide filarial *Acanthocheilonema viteae*, sendo esse um parasita infectante de roedores e (2) o glicerofosfolipídeo Lyso-PS, sintetizado pelo trematódeo *Schistosoma mansoni* (PINEDA *et al.*, 2014; RZEPECKA, Justyna *et al.*, 2015).

O uso dos helmintos na terapêutica da Artrite Reumatoide

Os mecanismos etiológicos da artrite reumatoide ainda não são completamente conhecidos. Entretanto, atualmente admite-se que essa doença apresenta como evento fundamental a perda da tolerância imunológica a antígenos próprios em pessoas com susceptibilidade genética (OLIVEIRA *et al.*, 2017). Essa resposta autoimune é descrita na literatura como mediada por células T, especialmente Th1 e Th17, e macrófagos. Essas células, ao serem ativadas, irão secretar de maneira desregulada citocinas pró-inflamatórias tais como IL-1, IL-6, IL-17 e TNF-α. Mais especificamente, a IL-17 e TNF-α são relatadas como centrais na gênese desse processo inflamatório (PINEDA *et al.*, 2014).

A tempestade de citocinas acarretada pela desregulação de IL-17 causa hiperplasia de tecidos sinoviais, além de danos às articulações através do aumento da produção de metaloproteinases e ativação de osteoclastos, resultando em danos irreversíveis às estruturas da cartilagem, dos ossos e dos ligamentos (PINEDA *et al.*, 2014). Já o TNF promove a liberação de outros fatores inflamatórios e a ativação de macrófagos e linfócitos que exacerbam a inflamação da membrana sinovial (OLIVEIRA *et al.*, 2017). Ademais, o conjunto dessas citocinas pró-inflamatórias tem efeito sistêmico, podendo causar anemia imuno-mediada, trombocitose, fadiga e osteoporose. (PINEDA *et al.*, 2014).

Nesse contexto, foi possível propor uma nova medida terapêutica a partir do uso de produtos derivados de helmintos em pacientes com AR, uma vez que esses vermes têm o potencial de regular o balanço imunológico entre as citocinas pró e anti-inflamatórias. Mais especificamente, como foi anteriormente mostrado, alguns helmintos desempenham um papel importante em induzir a resposta celular Th2, além de aumentar a produção de citocinas IL-4 e IL-10 e regular negativamente as citocinas IL-17 e TNF-α. Essa modulação pode ser capaz de restringir a progressão da artrite reumatoide e participar de forma importante em seu manejo (WAMMES *et al.*, 2014; PINEDA *et al.*, 2014).

CONCLUSÃO

A análise das infecções helmínticas e das substâncias sintetizadas por esses vermes têm se mostrado fundamentais na criação de novos alvos terapêuticos que buscam desencadear ações modulatórias na resposta pró-inflamatória imune. Como um dos principais exemplos dessa aplicação foi visto que o uso desse mecanismo de controle imunológico se apresentou, em pesquisas, como possível alternativa terapêutica para a artrite reumatoide. Para isso, produtos imunomodulatórios derivados de helmintos, como a ES-62 e o glicerofosfolipídeo Lyso-PS, devem ser purificados ou sintetizados em laboratório com o objetivo de serem usados em ensaios clínicos. Ou seja, esses compostos precisam ser devidamente avaliados e testados para que seja comprovado que são efetivos em mimetizar a infecção parasitária helmíntica e, por meio disso, ativar vias de modulação de ação anti-inflamatórias. Todavia, a identificação de tais moléculas e a formulação de fármacos seguros ainda são incipientes, o que torna necessário que ocorra a ampliação e o aprofundamento desses estudos (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, Maria do Socorro Teixeira Moreira; ALMEIDA, João Vicente Moreira; BERTOLO, Manoel Barros. Características demográficas e clínicas de pacientes com artrite reumatoide no Piauí, Brasil - avaliação de 98 pacientes. Rev. Bras. Reumatol., São Paulo, 2014.

APAER, Shadike*et al*. Parasitic infection as a potential therapeutic tool against rheumatoid arthritis.Pmc Us National Library Of Medicine, Usa, v. 3, n. 12, p. 2359-2366, 2016.

IKE, E.M. *et al*. Helminth Infection as Immunomodulator and Therapeutic Agent Against Rheumatoid Arthritis. Research Journal Of Immunology, v. 13, n. 1, p. 10-15, 2020.

RZEPECKA, Justyna *et al*. Prophylactic and therapeutic treatment with a synthetic analogue of a parasitic worm product prevents experimental arthritis and inhibits IL-1β production via NRF2-mediated counter-regulation of the inflammasome. Journal Of Autoimmunity, v. 20, p. 59-73, jun. 2015.

OLIVEIRA, Sandra Maximiano de *et al*. Parasitoses intestinais: efeito protetor na artrite reumatoide. .Rev. Bras. Reumatol., São Paulo , v. 57, n. 5, p. 461-465, 2017.

PINEDA, M.A. *et al*. Lessons from helminth infections: ES-62 highlights new interventional approaches in rheumatoid arthritis. ClinExp Immunol. 2014 WAMMES, Linda J *et al*. Helminth therapy or elimination: epidemiological, immunological, and clinical considerations. The Lancet Infectious Diseases, v. 14, n. 11, p. 1-13, 27 jun. 2014.

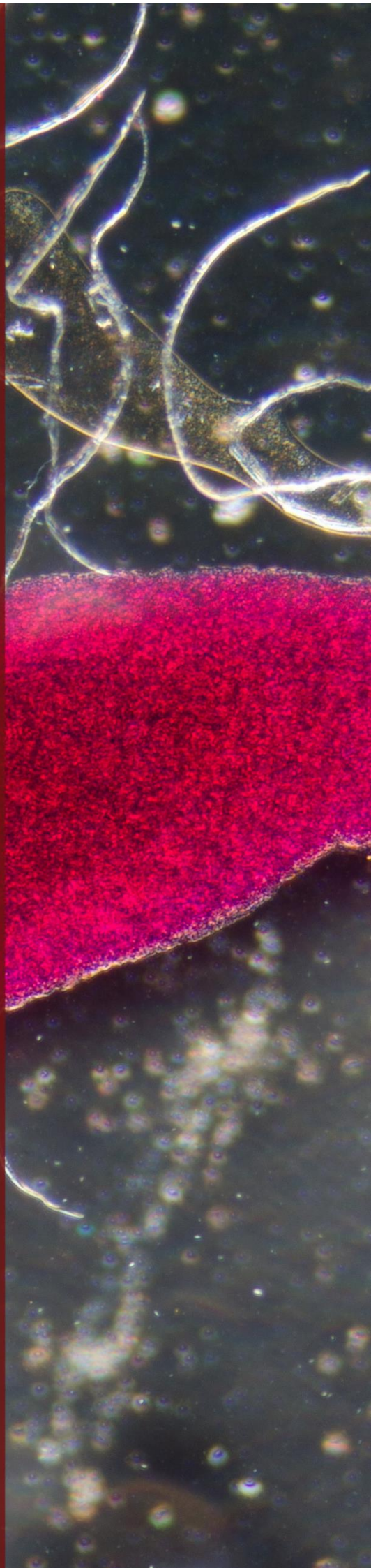
CAPÍTULO 18

ASPECTOS PARASITOLÓGICOS E FISIOPATOLÓGICOS DA DOENÇA DE CHAGAS

Ana Carolina Mendes de Sá[1]
Clara de Moraes Reis e Silva[1]
Gabriel Ribeiro Viana[1]
Larissa Marques Lacerda [1]
Maria Clara Rocha Mineli[1]
Victoria de Araújo Andrade[1]
Gisele Eva Bruch[2]
Izabela Ferreira Gontijo de Amorim[2]
Daniela Costa Camargos[2]

1Discente - Medicina Faculdade de Minas (FAMINAS BH).
2Docente – Medicina Faculdade de Minas (FAMINAS BH)

Palavras-chave: *Doença de Chagas; Trypanosoma Cruzi; Cardiomegalia.*



INTRODUÇÃO

A Doença de Chagas é definida como uma infecção parasitária, causada pelo protozoário *Trypanosoma Cruzi* (CHAGAS, 1909). Apresenta uma fase aguda, que pode ou não ser sintomática, e uma fase crônica que apresenta as seguintes formas: indeterminada, em que o paciente não irá apresentar nenhum sinal ou sintoma clínico da doença; cardíaca; digestiva e a mista ou também chamada de cardiodigestiva (BRASIL, 2021; BOZELLI *et. al.*, 2006). No ano de 2020, foram confirmados cerca de 146 casos da Doença de Chagas no Brasil sendo a maioria no sexo masculino, e 6% dos casos em gestantes, possuindo uma letalidade estimada de 3%, ou seja, 3 a cada 146 casos evoluem para óbito no Brasil. A forma de transmissão mais frequente no Brasil em 2020 foi a forma oral (BRASIL, 2021; VINHAES *et. al.*, 2000).

As fontes de transmissão para a doença são: vetorial, por meio do contato com fezes de triatomíneos infectados após o repasso sanguíneo; oral, por meio da ingestão de alimentos contaminados com parasitos provenientes de triatomíneos infectados; vertical, ou seja, da mãe para o feto durante a gestação: pode ocorrer por transfusão de sangue /hemoderivados ou por transplantes de órgãos e também pode ocorrer de forma incidental, ou seja, por meio do contato da pele ferida ou de mucosas com material contaminado durante a manipulação em laboratório ou durante a manipulação de caça (VINHAES *et. al.*, 2000).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, realizada a partir de um levantamento bibliográfico nas bases de dados SciElo, PubMed e Google Acadêmico. Os critérios de inclusão foram artigos publicados nos idiomas português e em inglês disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram artigos disponibilizados na forma de resumo e que não abordavam diretamente a proposta estudada.

Os descritores utilizados de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) foram: “Doença de Chagas”; “*Trypanosoma Cruzi*”; “Cardiomegalia”; “Triatomíneos”. Foram encontrados 35 artigos dessa busca, os quais foram selecionados pro meio dos critérios de seleção, resultando em 11 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para coleta de dados. Além disso, foi feita pesquisa em diretrizes do Ministério da Saúde, da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Organização Mundial da Saúde.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aspectos parasitológicos da Doença de Chagas

A doença de Chagas foi descoberta pelo pesquisador brasileiro Carlos Roberto Justiniano Chagas no ano de 1908 quando se mudou para a cidade de Lassance, interior de Minas Gerais. As primeiras descobertas vieram a partir da visualização microscópica do sangue de um sagui, no qual foi identificado o parasito do gênero *Trypanosoma*, mas foi analisando o intestino do barbeiro que encontrou a forma flagelada de um protozoário muito semelhante a aquele encontrado no sangue do sagui. Esta enfermidade ocorre a partir do contato da área ferida (pelo repasso do inseto vetor) e ou através de mucosas com as fezes contaminadas do inseto *Triatoma infestans* ou pela ingestão

de alimentos contaminados por triatomíneos infectados (NEVES *et. al.*, 2007).

A fase aguda da doença consiste no predomínio do parasito na corrente sanguínea. Nesta fase evidenciam-se as seguintes manifestações clínicas: febre baixa (37,5ºC - 38,5ºC) e prolongada (tem duração superior a 7 dias), o paciente pode apresentar cefaléia, mialgia, inapetência e manchas avermelhadas na pele com ou sem prurido. É comum nesta fase a observação de edemas na região da face (no caso de transmissão vetorial verifica-se o sinal de Romaña, caracterizado como um edema bipalpebral unilateral e em membros inferiores (DIAS *et. al.*, 2016).

A fase crônica da doença pode se dividir na seguintes formas: forma assintomática a qual o paciente não apresenta nenhum sinal ou sintoma da doença mas continua infectado pelo parasito, a forma cardíaca, que se tem a instalação do parasito no tecido cardíaco, possuindo um tropismo, podendo levar aos quadros de alterações no eletrocardiograma e a quadros de cardiomegalia e cardiopatias. A forma digestiva que cursa com a instalação do parasito no trato digestivo, nesta o paciente pode apresentar quadro de megacólon e megaesôfago e a forma mista na qual o paciente portador da doença pode apresentar tanto sinais e sintomas da forma cardíaca quanto da forma digestiva (ALMEIDA, 2004).

A **Figura 18.1** retrata o ciclo de vida do *Trypanosoma cruzi* apresenta diversos estágios de acordo com a sua morfologia, além de retratar o seu estágio dentro do *Triatomíneo*, ou seja, no seu hospedeiro invertebrado e dentro de seu hospedeiro vertebrado. O *T. cruzi* possui as seguintes formas evolutivas: amastigota, tripomastigotas e epimastigotas. A forma amastigota é a forma intracelular do *Trypanosoma cruzi*, e é encontrada nos tecidos do hospedeiro vertebrado. A amastigota possui aproximadamente 4 µm de diâmetro e não possui flagelo exterior ou até mesmo membrana ondulante. Já a forma epimastigota consiste na forma extracelular do *T. cruzi*, esta forma entretanto possui flagelo diferente da forma amastigota e é encontrada no trato digestivo do *Triatomíneo*, possui aproximadamente de 20 a 40 µm de comprimento e cerca de 2 a 5 µm de largura. Entretanto, a forma de epimastigota possui como principal característica o fato de ser encontrada tanto no hospedeiro vertebrado, como os mamíferos, quanto no hospedeiro invertebrado (*Triatomíneo*), ela possui núcleo central composto por cinetoplasto com DNA altamente empacotado na sua região posterior.

Quanto aos métodos de diagnóstico da doença existe uma grande variedade:

1) Diagnóstico parasitológico: considerado padrão-ouro na fase aguda. Este consiste na coleta de sangue periférico do indivíduo, e realização do esfregaço que pode ser para a pesquisa de tripanosomatídeos a fresco, corada por métodos de concentração ou corada por gota espessa ou esfregaço do sangue do paciente. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

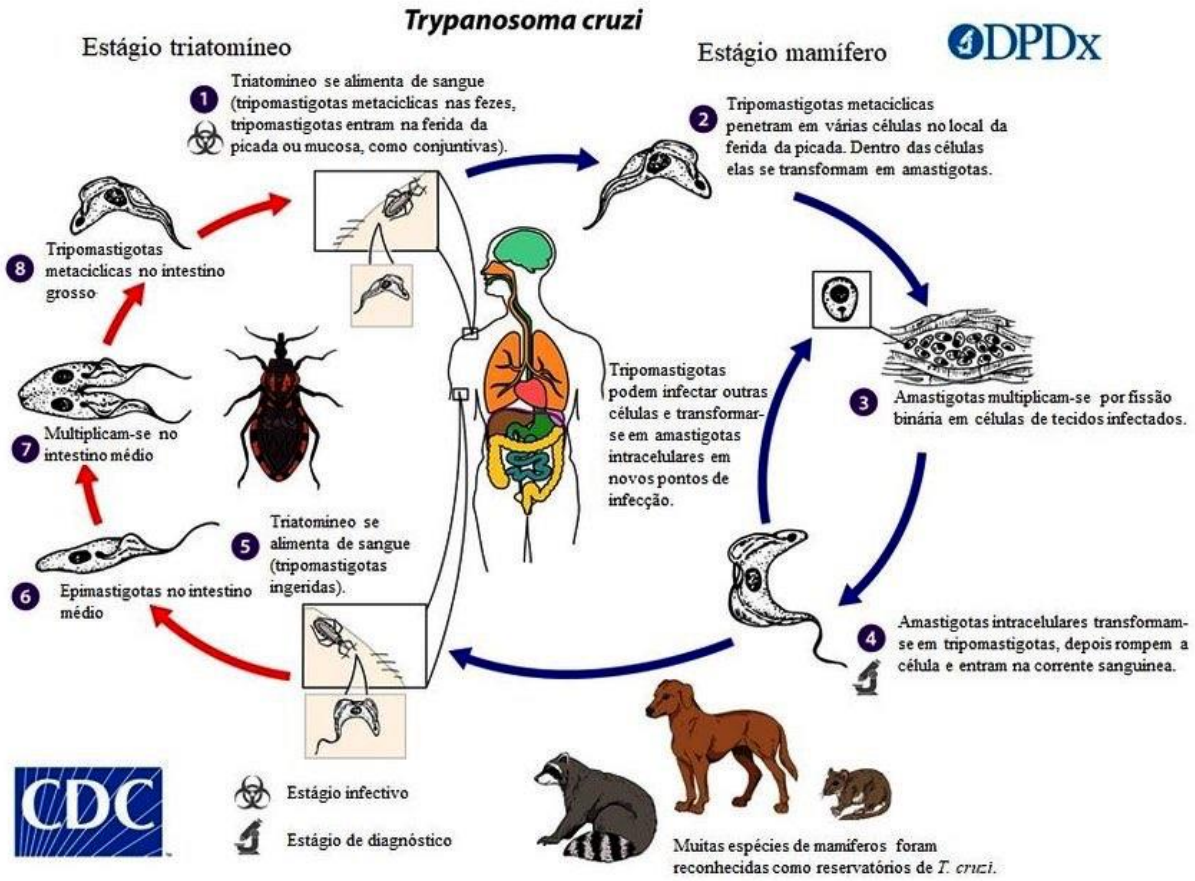
2) Sorológico: consiste na detecção de anticorpos anti *T.cruzi* de classe IgG para a fase crônica da doença e de IgM para a fase aguda, os métodos sorológicos que podem ser utilizados são ELISA, HAI e IFI (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

3) Diagnóstico molecular: consiste na realização da técnica de PCR (reação da cadeia da polimerase), este é um método que não pode ser utilizado sozinho para descartar a doença do paciente, já que esse método é ideal para diagnóstico da fase aguda da doença,e não da fase crônica,então o PCR deve ser realizado em

conjunto aos outros métodos citados acima (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

As recomendações que poderiam ser feitas à população quanto a doença seriam fazer a melhoria habitacional, pois os barbeiros apresentam o hábito de viver nas frestas das paredes de casas de barro; melhoria dos hábitos de higiene, cuidado com os animais domésticos, pois os insetos podem se alimentar do sangue destes; o conhecimento das características do barbeiro, pois este pode ser confundido com outros insetos e juntamente a isso é necessário difundir o conhecimento acerca da doença (OMS, 2015).

Figura 18.1 Ciclo de vida do *Trypanosoma cruzi*



Fonte: CDC, 2021.

Aspectos fisiopatológicos da Doença de Chagas

Ao ser infectado, o paciente com a Doença de Chagas poderá ou não apresentar sua fase aguda, que dura de 6 a 8 dias. A sintomatologia se assemelha a outros casos de miocardite, com a presença sistêmica de febre, taquicardia, edema e esplenomegalia. Os outros sintomas terão uma correlação com o local de penetração, como a inflamação na pele na região de penetração do parasito ou quando a penetração do parasito for na região ocular, pode gerar um quadro de conjuntivite acompanhada de edema bipalpebral unilateral (Sinal de Romaña). Quando a doença é transmitida de forma congênita, pode ser associada a alterações como

icterícia, hepatoesplenomegalia, hemorragia cutânea e sinais neurológicos, que podem ser agravados caso o recém-nascido seja prematuro (TEIXEIRA, 2006).

A fase crônica, no caso da forma cardíaca sintomática, grande parte dos pacientes apresenta insuficiência cardíaca progressiva ou até morte súbita ou, os pacientes podem desenvolver uma distensão do trato gastrointestinal ou transtornos relacionados a motilidade destes órgãos, neste caso seria a forma gastrointestinal (DIAS *et al.,* 2016).

As lesões celulares particulares da doença de Chagas são uma degeneração hialina, edema, hipotrofia e necrose do músculo cardíaco. Por exemplo, durante a fase crônica da doença pode ser encontradas lesões significativas nas células musculares e lesões que podem acometer até os neurônios (LOPES, *et al.*, 1997).

Um dos aspectos mais relevantes na fase crônica da doença de chagas é a fibrose cardíaca, que se inicia lenta e progressivamente, sendo considerada como um dos principais fatores responsáveis pela progressiva perda da atividade contrátil do miocárdio nos pacientes chagásicos crônicos. Morfologicamente existem regiões irregulares de neoformação colagenogênica. Apresenta-se como neoformação conjuntiva que substitui células necróticas (tipo cicatricial), mas nota-se, também, fibrose endomisial difusa em regiões próximas de áreas de fibrose cicatricial (LOPES, *et al.*, 1997; PINTO, *et al*., 2003).

A fase crônica da doença de Chagas possui sua forma cardíaca que gera a hipertrofia, degeneração de fibras, fibrose e o infiltrado inflamatório no coração. Os três folhetos cardíacos e o sistema de condução ficam prejudicados. O dano cardíaco é resultado de alterações fundamentais (necrose, fibrose e inflamação) desencadeada pelo *Trypanossoma cruzi* direta ou indiretamente no miocárdio contrátil, no tecido especializado de condução e no sistema nervoso intramural (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2011; DIAS *et al*., 2016).

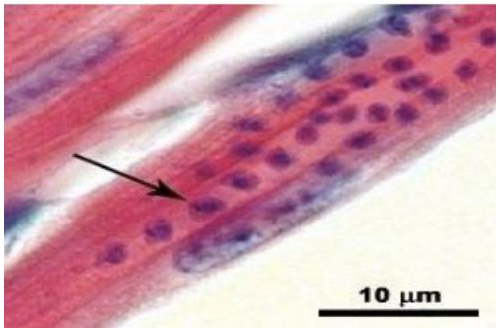
Os bloqueios atrioventriculares, intraventriculares e a disfunção sinusal são devido ao frequente comprometimento do nó sinusal, nó atrioventricular e feixe de His pelas alterações degenerativas fibróticas e alterações inflamatórias. A história natural da cardiopatia chagásica se inicia pelo processo inflamatório que destrói as fibras miocárdicas e a substituição por tecido fibroso que pode levar a um estágio crítico, o que faz com que os ventrículos se remodelam devido a perda de seus elementos contráteis (PEDROSA, *et al.*, 2013).

A hipertrofia das fibras íntegras seguida da dilatação da cavidade ventricular são formas de remodelamento ventricular. Esse mecanismo recupera temporariamente o volume sistólico já comprometido, mas no processo a dilatação cardíaca é crescente, devido a perda da capacidade de ejeção ventricular, a miocardite e a sobrecarga mecânica. Em estágios mais avançados, não há somente o comprometimento sistólico, mas também o diastólico, devido ao enrijecimento cardíaco pela fibrose e a grande dilatação. Ademais, as arritmias ventriculares complexas, a insuficiência das válvulas tricúspide e mitral e o tromboembolismo pulmonar contribuem ainda mais para o agravamento da cardiopatia (SIMÕES *et al.*, 2018).

O parasita, no decorrer da fase crônica da doença, pode-se encontrar na forma de amastigotas, que estarão instaladas no interior de células do hospedeiro, as amastigotas, possuem forma arredondada, tem presença de cinetoplasto que pode ter o formato de barra ou

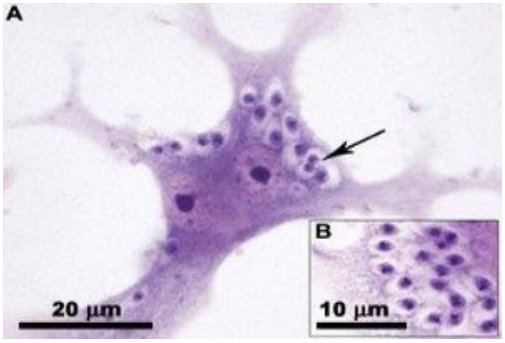
de bastão, este localiza-se na região anterior do núcleo, possuem também flagelo curto (não visível na microscopia óptica) que emerge da bolsa flagelar. Os aspectos microscópicos citados acima podem ser observados na **Figura 18.2** e na **Figura 18.3** (COURA, 2003).

Figura 18.2 Músculo cardíaco de camundongo infectado com *T. Cruzi* infectadas com as formas amastigotas intracelulares do *Trypanosoma cruzi*



Legenda: Músculo cardíaco de camundongo infectado com *T. cruzi*. Formas amastigotas (seta preta). **Fonte:** CARVALHO, 2017.

Figura 18.3 Formas amastigotas intracelulares do *Trypanosoma cruzi*



Legenda: Amastigotas intracelulares do *Trypanosoma cruzi*. **Fonte:** CARVALHO, 2017.

CONCLUSÃO

A partir do conteúdo exposto neste resumo, pode-se concluir que a doença de Chagas afeta milhares de pessoas principalmente na América Latina, e é uma doença a ser combatida, devido ao fato de que o parasito irá estar presente durante toda a vida do paciente infectado. Além disso, observa-se que grande parte da população brasileira não te acesso devido as informações acerca do parasito, e concluem que a mesma já foi erradicada do país.

Diante do exposto ao decorrer deste resumo percebe-se que a doença de Chagas pode ser combatida através de medidas simples, como melhoria do saneamento básico, de moradia da população, também com educação sanitária e epidemiológica relacionada a característica do vetor, sintomas e principais formas de contágio e quando tiver algum sinal ou sintoma da doença, deve-se procurar o sistema de saúde para realizar o diagnóstico da doença e iniciar o tratamento, também para formalizar um acompanhamento, tendo em vista que a doença pode causar diversas complicações para a vida do paciente infectado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, D.R. Insuficiência Cardíaca na Doença de Chagas. Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul, 2004.

Andrade J.P., Marin-Neto J.A., Paola A.A.V., Vilas-Boas F., Oliveira G.M.M., Bacal F., Bocchi E.A, Almeida D.R., Fragata Filho A.A., Moreira M.C.V., Xavier S.S., Oliveira Junior W. A., Dias J.C.P. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Latino Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. Arq Bras Cardiol 2011; 97(2 supl.3): 1-48.

BOZELLI, Carlos Eduardo et al. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes com doença de Chagas no Hospital Universitário de Maringá, Paraná, Brasil. Cadernos de Saúde Pública, v. 22, p. 1027-1034, 2006.

BRASIL, Ministério da Saúde. Recomendações sobre o diagnóstico parasitológico, sorológico e molecular para confirmação da doença de Chagas. Revista de Patologia Tropical / Journal of Tropical Pathology, v. 42, n. 4, 11, 2013.

BRASIL, Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico: Doença de Chagas. Brasília, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/abril/14/boletim_especial_chagas_14abr21_b.pdf. Acesso em: 22 jun.2021.

CARVALHO, T. U. DE. Organização Estrutural do Trypanosoma cruzi - Microscopia eletronica. Disponível em: http://chagas.fiocruz.br/parasita/organizacao-estrutural/.Acesso em: 22 jun.2021.

CASTRO, Emanuella de. Composto ativador de procaspase-1 induz apoptose-like em Trypanosoma cruzi. 2018. 53 f. Dissertação (Mestrado em Biociências e Biotecnologia) - Instituto Carlos Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Curitiba, 2018.

CENTERS OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Disponível em: https://www.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisamerican/index.html. Acesso em: 22 jun. 2021.

COURA, J.R., *et al.* Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review. Acta tropica, v. 115, n. 1-2, p. 5-13, 2010.

CHAGAS, C. Nova tripanozomiaze humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do Schizotrypanum cruzi n. gen., n. sp., etiológico da nova entidade morbida do homem. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 1, n. 2, p. 159–218, ago. 1909.

DIAS, J.C.P. *et al.* Brazilian Consensus on Chagas Disease. Epidemiology and Health Services, v.5, p. 7-86, 2016.

LOPES, E.R. *et. al.* Anatomia patológica da doença de Chagas. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 1997.

PEDROSA, R. *et al.* Cardiopatia chagásica. Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio de Janeiro, 2013.

PINTO, A.Y.D.N. *et. al*. Emerging acute Chagas Disease in Amazonian Brazil: case reports with serious cardiac involvement.Brazilian Journal of Infectious Diseases, v.8, n.6, p.454-460, 2003.

SIMÕES, M.V. *et al.* Chagas Disease Cardiomyopathy. International Journal of Cardiovascular Sciences, v.31, n.2, p. 173-189, 2018.

TEIXEIRA, A.R.L. *et al*. Chagas dissease. Postgraduate Medical Journal, v. 82, p. 788-798, 2006.

VINHAES, M.C. *et. al*. Chagas Disease in Brazil. Reports in Public Health, v.16 suppl. 2, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire, v. 90, n. 06, p. 33-44, 2015.

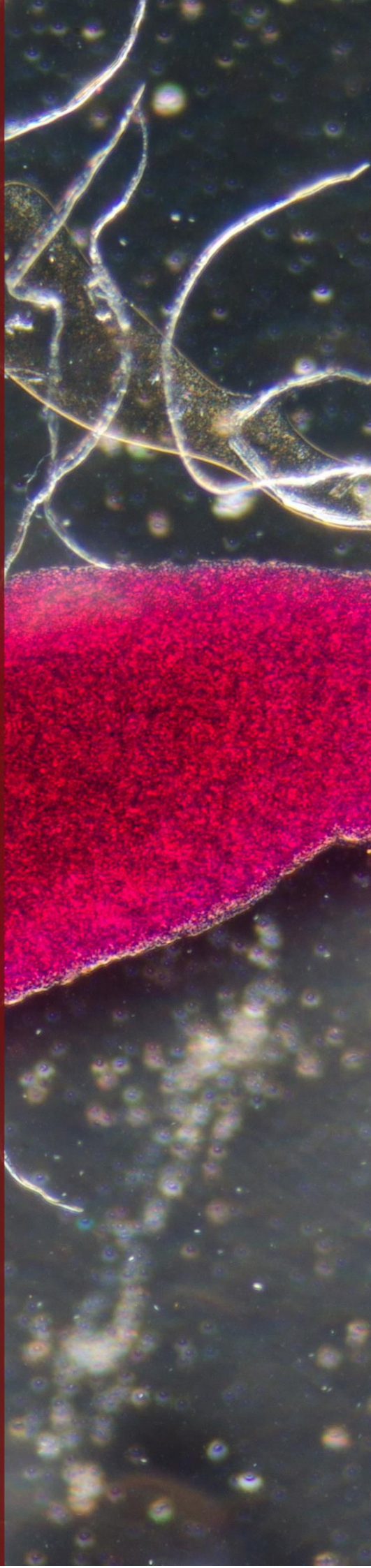
CAPÍTULO 19

DOENÇA DE CHAGAS AGUDA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Amanda Cypreste Alves Bartista[1]
Bernardo Saraiva Resende De Camargos[1]
Daniel Domingues Barbosa[1]
Diana Santos Abreu[1]
Gustavo Prates Alves De Miranda[1]
Laís De Castro Gonçalves[1]
Lorrane Morais Sales[1]
Rayana Miranda Costa[1]
Janaina Sousa Campos Alvarenga[2]

1Discente da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Betim/MG.
2Docente da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Betim/MG.

Palavras-chave: *Doença de chagas; Transmissão; Curso clínico.*



INTRODUÇÃO

A doença de Chagas é uma antropozoonose causada pelo protozoário hemoflagelado *Trypanosoma cruzi*. A Amazônia brasileira é uma região que nunca foi livre da doença, permanecendo como endêmica ainda hoje. Nessa região o protozoário tem um ciclo enzoótico bem estabelecido entre os animais silvestres nativos (DE GOES COSTA, 2017; PINTO *et al.*, 2008; SANTOS *et al.*, 2020).

A transmissão do *Trypanosoma cruzi* ocorre por meio das fezes de insetos infectados da subfamília *Triatominae*, popularmente conhecidos como barbeiros. Existem diversas formas de transmissão, sendo a mais conhecida aquela que acontece logo após o repasto sanguíneo do inseto. Nesse momento ele deposita as fezes na pele do hospedeiro, que é contaminado quando, de forma passiva, as fezes são inoculadas no orifício da picada ou mucosa dos olhos, nariz e boca. Outra importante rota de transmissão em áreas urbanas dá-se via transfusão sanguínea, sendo responsável por cerca de 10% dos casos. Outra possibilidade é via congênita, com a transmissão da mãe chagásica para o filho, responsável por aproximadamente 5000 a 18000 casos por ano. Por último, o consumo de alimentos contaminados, como carne, açaí e cana de açúcar, caracteriza a via oral de transmissão e vem causando microepidemias, não só em áreas endêmicas (PRATA, 2001; TEIXEIRA *et al.*, 2001). No Brasil, de acordo com o Sistema de Informação de Agravos de Notificação do DATASUS os casos comfir-mados de doença de chagas aguda segundo UF de residência no período de 2019 somam um total de 384 casos.

O curso clínico da doença de Chagas é dividido em fases aguda e crônica. A fase aguda foi descrita originalmente por Carlos Chagas em Lassance - MG e na maioria dos casos há uma manifestação de sintomas leves e inespecíficos que ocorrem após a infecção e podem durar até quatro meses. No entanto, na infância, os sintomas podem ser mais severos com cefaléia, vômitos, convulsões, rigidez de nuca e a chance de óbito aumenta até 5% devido à miocardite ou meningoencefalite (PINTO *et al.*, 2008; SANTOS *et al.*, 2020).

Subsequentemente, os indivíduos infectados entram em um período muitas vezes assintomático, no qual os parasitas raramente aparecem no sangue periférico. A fase crônica é caracterizada por um longo período de latência da doença, que tem duração de 10 a 30 anos ou até o fim da vida. Após esse período, muitos pacientes apresentam manifestações que indicam uma disfunção em órgãos como coração, esófago, cólon e sistema nervoso (PRATA, 2001).

A situação epidemiológica da doença de Chagas aguda no Brasil, entre 2001 e 2018 é de 20 casos notificados a cada 10 milhões de habitantes, ocorrências vistas em 55,0% dos municípios brasileiros, mas principalmente na região Norte que é responsável por mais da metade dos casos no país. Além disso, podem ser estimados de 20 a 100 outros casos da doença para cada caso agudo notificado, caracterizando a subnotificação da doença (SANTOS *et al.*, 2020; PINTO *et al.*, 2008; TEIXEIRA *et al.*, 2001).

Diante da relevância desse tema, este capítulo tem como objetivo apresentar a doença de Chagas, principalmente na sua forma aguda, reunindo informações fundamentais, como a incidência, sinais, sintomas, prevalência e tratamento, a partir da análise de casos registrados no Brasil.

MÉTODO

O presente estudo se trata de uma ampla revisão de literatura. Foram realizadas buscas de artigos nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed/MEDLINE (pertencente ao NCBI – National Center for Biotechnology Information) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Os descritores utilizados foram “chagas disease”, “*Trypanosoma cruzi”*, “cardiology”, “chagas cardiomyopathy”, “pregnancy complications” e "Brazil". Para facilitar a seleção, foram aplicados os operadores booleanos AND e OR e utilizados filtros de publicações escritas nos últimos cinco anos entre 2015 e 2020. Entretanto alguns artigos usados são publicações anteriores a essa data devido à escassez de bibliografia com as características desejadas para esse recorte temático. Além disso, foram consultados livros, manuais e sites do Ministério da Saúde como o DATASUS.

Como critérios de inclusão, foram consideradas publicações nacionais e internacionais originais, disponíveis nas bases de dados para download na íntegra. Como critérios de exclusão, foram desconsideradas publicações com temática divergente da objetivada e que não contemplavam as temáticas que motivaram a realização deste trabalho.

Os materiais encontrados foram analisados e selecionados totalizando 15 arquivos usados como referências bibliográficas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Reservatórios e transmissão

Os insetos vetores do *Trypanosoma cruzi* são triatomíneos hematófagos (GUARNER, 2019), popularmente conhecidos como barbeiros. Entretanto, existem outras designações regionais, como: baratão, bicho-de-parede, bicho-de-parede-preto, bicudo, bruxa chupão, cafote, cascudo, chupança, fincão, furão, quiche-do-sertão, percevejão, percevejo-do-sertão, percevejo-francês, percevejo-gaudério, percevejo grande, piolho-de-piaçava, procotó, porocotó, rondão e vum-vum (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). As principais espécies vetor são: *Panstrongylus megistus*, *Rhodnius prolixus* e *Triatoma dimediata* (COURA, 2015). Os percevejos (*Cimex lectularius*) também são vetores potenciais, uma vez que compartilham hábitos em comum com os triatomas (GUARNER, 2019).

Estes insetos gravitam ao redor de superfícies úmidas, como as mucosas do hospedeiro, possuem padrão de alimentação noturno e costumam se alimentar com mais frequência quando a umidade atmosférica está baixa e a temperatura está acima de 30° (GUARNER, 2019). Há, portanto, maior frequência de casos entre os meses mais quentes do ano, devido à maior atividade vetorial (PINTO *et al*., 2008). Os vetores infectados, ao realizarem o repasto sanguíneo, defecam sobre o hospedeiro, liberando *T. cruzi* (GUARNER, 2019) que entra no hospedeiro a partir das mucosas dos olhos, nariz e boca ou de lesões na pele (PRATA *et al*, 2001).

Os vetores não transmitem o parasito exclusivamente para o homem. São também reservatórios os mamíferos silvestres e os mamíferos domésticos (GUARNER, 2019). Os animais utilizados como hospedeiros reservatórios pelo *T. cruzi* são: primatas, marsupiais, xenarthra (como tatus, tamanduás e preguiças), roedores, carnívoros (como gatos, cães e guaxinins), artiodátilos (como bois, carneiros,

cabras e porcos) e morcegos (TEIXEIRA *et al*, 2001).

A transmissão da doença de Chagas pode ocorrer por diversas vias. Dentre elas, estão as vias vetorial, oral, congênita, transfusional, por transplante de órgãos e por acidentes laboratoriais. A transmissão vetorial se dá pelo contato com fezes ou com a urina dos vetores. Já a via oral ocorre quando há a ingestão de alimentos contaminados com os protozoários provenientes de triatomíneos infectados. Estes alimentos contaminados podem incluir carnes mal cozidas de mamíferos reservatórios do parasito, o fruto de açaí e seus derivados e cana de açúcar. A forma oral é frequentemente a via com mais desfechos graves e letais da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

A transmissão congênita é a transmissão de mãe chagásica para o neonato. São aproximadamente 518 casos por ano. A probabilidade de transmissão na fase crônica é baixa, ao contrário do risco de transmissão em fase aguda, que é alto (variação entre 22 a 71%). Há potencial impacto na saúde dos neonatos afetados, o que reforça a necessidade de uma triagem pré-natal em regiões de maior vulnerabilidade para a doença de Chagas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Já a via transfusional ocorre a partir da transfusão de sangue total ou de derivados e depende de fatores, como o produto (as plaquetas, por exemplo, possuem maior probabilidade de transmitir o *T. cruzi*), a concentração de parasitas no sangue do doador e a cepa do parasita. O risco de infecção após a transfusão de um doador infectado é calculado em torno de 10 a 20% (GUARNER, 2019).

O transplante de órgãos também pode ser uma via de transmissão da doença de Chagas. Dentre os órgãos transplantados capazes de conter o parasito, rins, coração, ossos e medula são os mais comuns (PRATA *et al*, 2001). Por fim, a transmissão por acidentes laboratoriais pode ocorrer pelo contato acidental da pele ferida ou de mucosas com material contaminado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Esta exposição pode ocorrer a partir do contato com o aerossol formado durante a centrifugação do material ou por picada acidental no dedo com seringas contaminadas (PRATA *et al*, 2001).

As condições de moradia influenciam fortemente a transmissão, especialmente nas zonas rurais. Casas de madeira e telha, de pau a pique, de estuque, de taipa e de sapê aumentam a exposição dos moradores ao contato com vetores. Isso porque estes tipos de construção permitem a colonização pelos insetos, que se escondem em rachaduras e fendas (VARGAS *et al*, 2016). Já nas áreas urbanas e periurbanas, nas mesmas condições habitacionais, a exposição se torna menos provável, mas não deve ser descartada (PINTO *et al*, 2008). Além disso, áreas com palmeiras podem ser endêmicas, uma vez que os barbeiros utilizam as árvores como moradia.

Curso clínico

A doença de Chagas é uma patologia parasitária com curso clínico bifásico, ou seja, possui uma fase aguda e uma fase crônica (ESPER *et al*, 2019). A fase crônica ocorre após finalizada a fase aguda e os pacientes podem demorar de 10 a 30 anos para irem de uma infecção aguda a uma infecção sintomática crônica (GUARNER, 2019). A fase aguda pode se desenvolver de maneira aparente ou inaparente e na ausência do tratamento específico, ocorre redução espontânea da parasitemia com tendência à evolução para as

formas crônicas assintomática (forma indeterminada) e sintomática (forma cardíaca, forma digestiva, forma cardiodigestiva e forma nervosa) (BRASIL, 2013).

A fase aguda, portanto, será detalhada a seguir considerando as suas generalidades, manifestações e diagnósticos.

Manifestações clínicas nas diferentes fases da doença

A fase aguda da doença de Chagas ocorre imediatamente após a infecção (ESPER *et al*, 2019) e geralmente se desenvolve de maneira sintomática. No entanto, pode-se desenvolver também de forma assintomática (BARBOSA *et al*, 2015). Ambas as formas estão relacionadas com o estado imunológico do hospedeiro (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

A manifestação clínica mais comum da doença de Chagas é o comprometimento cardiovascular de curso lento. O surgimento dos primeiros sintomas de insuficiência cardíaca pode suceder cerca de 20 anos após a infecção inicial (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). A progressão clínica da doença de Chagas está ligada à reação imunológica contra antígenos cardíacos como a miosina cardíaca que ocorre durante a infecção. O dano provocado pelo parasito pode levar ao mimetismo molecular entre epítopos de proteínas do parasito e do hospedeiro. Dessa forma, são gerados estímulos imunológicos humorais potentes que podem exceder a intensidade aceitável da ativação imunológica para auto tolerância. Com isso, ocorrem reações cruzadas com moléculas do próprio hospedeiro, resultando em destruição tissular progressiva (DE BONA *et al*, 2018). Essa destruição provoca miocardite crônica e substituição dos miócitos por tecido fibrótico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). A miocardite difusa é uma manifestação clínica da doença, e possui maior intensidade quando comparada às miocardites de outras etiologias. Em geral, são acompanhadas de pericardite serosa e endocardite (PINTO *et al*, 2008). A progressão da cardiopatia pode estar associada a alguns fatores como a duração da doença, o sexo (mais comum no sexo masculino), atividade física intensa, cepa do parasita, etnia (mais comum em indivíduos de etnia negra), exposição ao parasita, gravidade da infecção na fase aguda, estado nutricional, alcoolismo e comorbidades concomitantes (PRATA *et al*, 2001).

Os pacientes com cardiopatia chagásica podem apresentar cardiomegalia, insuficiência cardíaca, problemas de contratilidade miocárdica, arritmias, aneurismas apicais, anormalidades no sistema de condução, tromboembolismos pulmonares ou sistêmicos (devido à associação de fatores como dilatação da câmara cardíaca, estase venosa, fibrilação atrial e baixo débito cardíaco), congestão passiva crônica do fígado, ortopneia, dispneia paroxística noturna, edema agudo de pulmão, dor precordial, megaesôfago, megacólon, palpitações, lipotimia, síncope e morte súbita (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Este último desfecho é geralmente atribuído à cardiomegalia e ao tromboembolismo (capaz de provocar um acidente vascular cerebral) ou às arritmias (GUARNER, 2019).

Em doenças cardíacas leves, as mudanças iniciais são discretas. Observa-se no eletrocardiograma (ECG) alterações como bloqueio atrioventricular de primeiro grau, alterações primárias do segmento ST e da onda T, batimentos ventriculares prematuros, bloqueio de ramo direito e voltagem baixa de

QRS não associados a alterações do ventrículo esquerdo. Alguns indivíduos podem apresentar piora do quadro da cardiopatia chagásica ao longo dos anos, como aumento de arritmias ou piora da insuficiência cardíaca (PRATA *et al*, 2001).

Já no caso de doenças cardíacas severas, as alterações do ECG mais significativas são os bloqueios atrioventriculares, bloqueios intraventriculares (bloqueio do ramo direito e bloqueio divisional anterossuperior do ramo esquerdo), bradicardia sinusal e batimentos ventriculares prematuros (PRATA *et al*, 2001).

As manifestações clínicas mais frequentes da fase aguda da doença são febre (geralmente constante, não ultrapassando 39ºC), astenia, prostração, mal-estar, cefaléia e edema. A febre está presente em 100% dos casos agudos. Os edemas (generalizados ou localizados na face ou nos membros inferiores) aparecem na segunda semana da infecção e possuem consistência elástica ou mole. Outros sintomas relatados incluem mialgia, inapetência e dispneia. Além disso, o paciente pode apresentar exantemas e chagomas hematógenos; estes acometem a pele e o tecido celular subcutâneo, mas não são aderentes a planos profundos. Não apresentam alteração de cor, são geralmente indolores e apresentam tamanho variável. Há também relatos de gânglios linfáticos aumentados (aumento do volume discreto a moderado), hepatomegalia e esplenomegalia (pequena a moderada), encefalite, anemia, hiporexia, náuseas, diarreia, vômitos, linfocitose com presença de linfócitos atípicos, plasmocitose, neutropenia relativa, sinal de porta de entrada (Sinal de Romaña), encefalite, meningoencefalite (cujas principais manifestações são cefaleia, vômitos, convulsões e rigidez de nuca) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Em casos de infecção congênita, alguns neonatos podem ser assintomáticos até começarem a manifestar megacólon ou megaesôfago. Outros podem nascer prematuros e com baixo peso. Outras manifestações incluem hipotonicidade, febre, hepatomegalia e anemia (GUARNER, 2019).

As complicações mais frequentes da doença de Chagas são as cardíacas. Entretanto, há também a possibilidade de ocorrência de acometimentos digestivos devido à alteração nas funções motora, secretora e absortiva dos órgãos provocada pela denervação autonômica destes. As manifestações digestivas mais comuns são megaesôfago (grau I a IV) e megacólon dos grupos II e III e a peristalse do grupo I com alterações na dinâmica do órgão (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Tanto no quadro de megaesôfago quanto no quadro de megacólon, há algum grau de destruição do sistema nervoso autônomo com consequente alteração da motilidade. Esta alteração pode se manifestar como dificuldade de esvaziamento, aumento do calibre do órgão e trânsito lento do alimento (PRATA *et al*, 2001).

Quando há comprometimento esofágico, o quadro clínico pode conter sintomas como disfagia, dor, regurgitação, pirose, soluços, tosse e perda de peso. A disfagia é o sintoma mais importante e tem curso lento. A dor esofágica geralmente acompanha a deglutição e ocorre devido à hipersensibilidade do esôfago à contração (PRATA *et al*, 2011). Em necropsias realizadas em casos de transmissão congênita foram encontradas lesões no trato digestivo com infiltrado inflamatório e degeneração de neurônios do plexo mioentérico (RASSI; REZENDE, 2011).

Já o megacólon é frequentemente caracterizado por constipação (GUARNER, 2019). Pode estar acompanhado de sintomas como dor abdominal, discinesia e meteorismo intestinal. As complicações deste quadro envolvem úlceras, peritonite, fecaloma e vôlvulos (PRATA *et al*, 2001).

A transmissão oral apresenta quadros clínicos diferenciados e com maior letalidade. Na fase aguda são mais comuns manifestações como rash cutâneo, hemorragia digestiva, náuseas e vômitos, diarreia, dor abdominal, icterícia, quadros mais graves de insuficiência cardíaca e hemorragia gastrointestinal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Já as manifestações particulares da transmissão vetorial são o sinal de porta de entrada da infecção, ou sinal de Romaña e o chagoma de inoculação. O Sinal de Romaña consiste em um edema elástico unilateral das pálpebras. É indolor e acompanhado por reação do linfonodo satélite (principalmente pré-auricular). É frequentemente propagado à hemiface correspondente. Já o chagoma de inoculação é uma erupção cutânea endurecida, avermelhada, pouco dolorosa e pouco saliente. Pode estar localizado na face e circundado por edema elástico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Na fase aguda, alguns exames laboratoriais podem ser utilizados para identificação da doença de Chagas e suas complicações. A urinálise (ou exame de sedimento urinário – EAS) é utilizada para identificar sangramento pelas vias urinárias. Utiliza-se também o hemograma completo com plaquetas (onde o *T. cruzi* pode ser diretamente detectado). Já o exame de líquor cefalorraquidiano é utilizado em casos de suspeita clínica de meningoencefalite (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Em casos de suspeita de acometimento hepático, são realizados testes de função hepática, principalmente em casos de doença de Chagas em fase aguda por transmissão oral. Há elevação das aminotransferases (AST e ALT), enquanto as bilirrubinas (totais e frações) podem estar alteradas, independente da presença de quadro de icterícia visível. O tempo de protrombina (TAP ou TP), caso esteja prolongado, sugere que houve dano hepático. Por fim, os coagulogramas (TTPA) devem ser realizados em todos os casos possíveis, porém, estes são essenciais para investigação de casos suspeitos de acometimento hepático ou com manifestações hemorrágicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Já os exames de imagem utilizados incluem o eletrocardiograma (ECG) e radiografia de tórax para investigação de acometimento cardíaco, e o ecocardiograma (para casos de suspeita de miopericardite). Outro exame de imagem muito utilizado é a endoscopia digestiva alta; este auxilia na investigação de dores epigástricas resistentes ao tratamento farmacológico específico ou na presença de manifestações como hematêmese, vômitos persistentes, anemia, disfagia e melena (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

A reativação é caracterizada pelo aumento da parasitemia (como na fase aguda) associada à incapacidade do sistema imunológico de controlar a infecção. A imunossupressão provocada tanto pela infecção por HIV quanto pelo transplante é importante fator de risco para os casos de reativação (SECRETARIA DE CIÊNCIA, 2018). É um quadro raro, porém com alta morbimortalidade, causada por reativação da infecção no sistema nervoso central e pela miocardite. Com a reativação, é possível que ocorram lesões necróticas ou

tumorais no cérebro e a intensificação das miocardites preexistentes (PRATA, 2001).

Em relação à reativação em pacientes com AIDS, o aumento da parasitemia pode ocorrer sem anticorpos IgM e sem aumento de IgG. Nesses casos, é comum haver miocardite aguda, exacerbação de cardiomiopatia e insuficiência cardíaca congestiva. Podem haver também manifestações sistêmicas como febre e manifestações neurológicas como hipertensão craniana, meningite, cefaléia, perda da consciência e convulsões (PRATA, 2001).

Quanto à reativação em pacientes submetidos a transplante, é difícil diferenciar os efeitos da reativação dos efeitos da rejeição do órgão por parte do sistema imunológico. No caso da reativação, há manifestação de febre, miocardite, lesões cutâneas e IgM negativo para o parasito. O *T. cruzi* é frequentemente detectado em lesões de pele e em biópsias cardíacas, o que é útil para realizar o diagnóstico diferencial (PRATA, 2001).

Diagnóstico

Na fase aguda da doença de Chagas, o diagnóstico laboratorial é realizado pelo exame a fresco, gota espessa ou esfregaço, dentre estes, o exame a fresco é o método mais sensível. Estes exames denominados parasitológicos diretos de sangue periférico consistem na detecção de parasitos circulantes (BRASIL, 2013).

Em pacientes com quadros sintomáticos por mais de 30 dias, devido ao declínio da parasitemia, os testes de concentração (teste de Strout, micro hematócrito e QBC) passam a ser os mais recomendados para o diagnóstico da doença aguda. Ademais, o diagnóstico da doença de Chagas, pode ser realizado por meio da sorologia convencional positiva (presença de anticorpos IgM anti-*T. cruzi* no sangue) associada a epidemiologia e a forte suspeita clínica (BRASIL, 2013).

Além disso, seu diagnóstico na fase crônica é feito no indivíduo que apresenta anticorpos IgG anti-*T. cruzi* detectados por dois testes sorológicos de princípios distintos, sendo os mais recomendados a imunofluorescência indireta, hemoaglutinação e o ELISA. É importante ressaltar que testes de xenodiagnóstico, hemocultivo ou PCR positivos podem sugerir a doença crônica (BRASIL, 2013).

No diagnóstico diferencial da doença de Chagas deve ser excluída a possibilidade de outras patologias, como: leishmaniose visceral, esquistossomose mansônica aguda, hantavirose, toxoplasmose, leptospirose, miocardites virais, febre tifóide e mononucleose infecciosa (BRASIL, 2013). Deve-se atentar ao diagnóstico diferencial da doença de Chagas na forma gastrointestinal, considerando acalasia primária idiopática, refluxo, tumores, gastrenterite eosinofílica, amiloidose, coinfecção por *Helicobacter pylori* e sarcoidose. São utilizados exames com-plementares de imagem como a endoscopia e a radiografia (convencional ou contrastada), especialmente quando o objetivo é descartar a existência de neoplasias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Tratamento

O tratamento da forma aguda, congênita ou crônica em pacientes menores de 12 anos, deve ser realizado o mais precocemente possível. Sendo que, cada uma destas formas da doença requer um tratamento específico (BRASIL, 2013).

No Brasil, a terapia farmacológica é realizada com o Benzonidazol. A posologia

para uso pediátrico é de 5 a 10mg/kg diárias durante um período de 60 dias e para os adultos, 5 mg/kg diárias durante um período de 60 dias. Para adultos acima de 60 quilos, o tempo de tratamento pode ser estendido para que a dose total necessária seja atingida. A dose do medicamento não deve ultrapassar 300 miligramas diários e deve ser dividida em 2 a 3 vezes por dia. O Benzonidazol é contraindicado para gestantes (BRASIL, 2013).

O tratamento de pacientes sintomáticos na fase aguda ou crônica, depende das manifestações clínicas. Em caso de alterações cardíacas decorrente da doença de Chagas, o tratamento é realizado a partir das mesmas drogas usadas para outras cardiopatias (diuréticos, antiarrítmicos, cardiotônicos, vasodilatadores, entre outros). Lavagens, laxativos e dietas são tratamentos conservadores indicados nas formas digestivas da doença (BRASIL, 2013).

Características epidemiológicas

No Brasil, existem aproximadamente 3 milhões de pessoas infectadas com a doença de Chagas e na América cerca de 12 milhões (BRASIL, 2013). Devido a distribuição de mais de 140 espécies do inseto vetor (*Triatominae*, *Hemiptera*, *Reduviidae*) na América, a transmissão vetorial, mais relevante para o contágio da doença, ocorre exclusivamente neste continente, sendo assim chamada de tripanossomíase americana (DIAS, 2016). Apesar disso, em 2006, devido ao controle de transmissão vetorial, houve a eliminação da transmissão pela principal espécie: o *Triatoma infestans* (BRASIL, 2013) e ao longo dos anos foi observado um importante declínio nos casos de transmissão transfusional e um aumento expressivo nos casos de transmissão oral e vertical, com ênfase na região da Amazônia Legal tendo assim, uma grande importância epidemiológica (DIAS, 2016).

Antes dos anos 2000, a Organização Pan-americana da Saúde (OPAS) estimou que cerca de 21,8 milhões de pessoas no Brasil estavam expostas a áreas de risco para o contágio da doença de Chagas (DIAS, 2016). Em 2014, a primeira revisão sistemática e metanálise para estimativa da prevalência da doença de Chagas no Brasil permitiu uma maior transparência e análise do contexto epidemiológico da doença. No período de 2000 a 2013, foram notificados 1.570 casos de doença de Chagas aguda na maioria dos estados brasileiros, com exceção do Distrito Federal, Mato Grosso do Sul e Paraná. A região Norte foi responsável por 91% dos casos, seguido das regiões Nordeste (4,7%), Sudeste (0,8%), Centro-Oeste (1,8%) e Sul (0,2%). O estado do Pará, sozinho, registrou 75% dos casos agudos da doença de Chagas no Brasil (DIAS, 2016).

Ainda neste estudo, com Intervalo de Confiança de 95%, verificou-se maior prevalência da doença de Chagas em: mulheres (4,2%) maiores de 60 anos (17,7%) residentes das regiões sudeste (5%) e nordeste (5%), e em áreas urbanas e rurais (6,4%). Ademais, estima-se um total de 19.384 casos de coinfecção *T. cruzi*/HIV-aids no Brasil. No mesmo cenário, outro estudo identificou os estados de Goiás e Minas Gerais (quase que em suas totalidades), o Distrito Federal, alguns municípios de São Paulo, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Tocantins, Piauí e Bahia como regiões de alto risco de mortalidade por doença de Chagas. (DIAS, 2016). Apesar dos dados relativos da vigilância epidemiológica específica da doença de Chagas, não é possível estimar a magnitude da doença no Brasil, visto que apenas os casos agudos são notificados no Sistema Nacional de

Agravos de Notificação (Sinan) e estima-se que apenas cerca de 10 a 20% dos casos da doença aguda sejam de fato notificados (DIAS, 2016).

Após 1950, o contexto epidemiológico da doença de Chagas no Brasil, que antes era quase exclusivamente rural e ligado a áreas de extrema vulnerabilidade social, passou por uma urbanização. Isso foi ocasionado pela industrialização, migração interna no país e pelo crescimento das cidades. Além disso, a presença de brasileiros, potencialmente infectados pela doença no exterior e o fluxo de imigrantes de países endêmicos no Brasil, tornou o cenário epidemiológico ainda mais complexo, aumentando a necessidade da vigilância epidemiológica e da atenção das políticas públicas a esta doença negligenciada (DIAS, 2016).

Vigilância epidemiológica

Segundo a Portaria SVS/MS nº 204, de 17 de fevereiro de 2016, os casos de suspeita, surto e agregação de casos de doença de Chagas na fase aguda no Brasil são de notificação compulsória às autoridades locais, pela esfera municipal até a estadual. Já a notificação dos casos da doença na fase crônica deve ser fortemente considerada para ampliar o acesso e o desenvolvimento de atenção integral. A notificação deve ser feita em até 24 horas e registrada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN. Se o caso da doença em fase aguda for confirmado, a vigilância epidemiológica municipal deve ser acionada para a realização de medidas de controle no local da provável infecção (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Essas medidas são realizadas de acordo com a via de transmissão. No caso de transmissão vetorial, as ações da vigilância epidemiológica devem estar integradas às ações da vigilância ambiental. Devem ser realizadas investigações de reservatórios e dos insetos vetores e solicitações de sorologia dos habitantes das residências onde foram encontrados os triatomíneos intra domiciliares e peridomiciliares positivos para a *T. cruzi*. Além disso, ações de educação em saúde devem ser desenvolvidas. As medidas tomadas no caso de transmissão vetorial são semelhantes às tomadas nos casos de transmissão oral. Entretanto, à estas, soma-se a inspeção sanitária para a avaliação de possíveis alimentos contaminados pelo parasito e posteriormente são desenvolvidas as ações de vigilância sanitária (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Novamente, as ações de educação em saúde também devem estar associadas. Já nos casos de transmissão vertical, caso a infecção no neonato seja identificada antes da infecção na mãe, deve-se investigar a mãe e os familiares a partir de exames laboratoriais. No caso de identificação da infecção na gestante, o protocolo é diferenciado pelo estágio da doença: fase aguda ou fase crônica. Gestantes chagásicas em fase aguda devem ser acompanhadas e observadas em serviços especializados de atenção à saúde. Já as gestantes na fase crônica, não apresentando comprometimento cardíaco ou demais comorbidades devem ser acompanhadas pelas equipes da Atenção Primária à Saúde (APS). Apesar da notificação na fase crônica não ser compulsória, é interessante realizá-la para determinar com maior precisão a ocorrência de eventos neonatais, que podem ocorrer devido à infecção ou pelo uso de antiparasitários (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Nos últimos anos, a região da Amazônia Legal vem apresentando surtos de doença de Chagas aguda por via oral, a partir da ingestão

de alimentos contaminados. Assim, as ações de vigilância no local devem ser desenvolvidas e executadas amplamente a partir da detecção de casos febris (apoiada na vigilância da malária), da identificação e do mapeamento de marcadores ambientais a partir da identificação de áreas de prevalência de vetores e da investigação de suspeitas de presença de vetores em domicílios (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2013).

O acompanhamento anual a partir do eletrocardiograma (ECG) convencional é recomendado para todo indivíduo na fase crônica indeterminada da doença de Chagas. Isso permite promoção de assistência e ações de prevenção e/ou redução de danos no território (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

CONCLUSÃO

Desse modo, levando em consideração o que foi mencionado na presente revisão de literatura, a doença de Chagas é subnotificada no Brasil, uma vez que apenas parte dos casos agudos são de fato notificados. Além disso, nos últimos anos, foram constatados surtos da doença por via oral na região da Amazônia Legal. Fato esse preocupante por se tratar da forma de transmissão considerada mais letal.

Outro aspecto muito relevante são as condições de moradia e como elas influenciam fortemente na transmissão da doença, fato que dificulta o seu controle nas regiões rurais do Brasil. Por fim é de extrema relevância citar a necessidade da triagem pré-natal para a doença de Chagas em regiões de maior vulnerabilidade, fato que promoveria um impacto positivo na saúde dos neonatos afetados, pois o tratamento da doença deve ser realizado o mais precoce possível.

Portanto, faz-se necessário a elaboração e realização de novos estudos científicos sobre as medidas de controle da doença, sobretudo na região da Amazônia Legal. Cabe ainda a realização de estudos que apresentem soluções para a prevenção do contágio nas áreas rurais e que abordem e quantifiquem os impactos da triagem pré-natal para a doença de chagas em regiões vulneráveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARBOSA, Maria das Graças Vale *et al*. Chagas disease in the State of Amazonas: history, epidemiological evolution, risks of endemicity and future perspectives. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., Uberaba, v. 48, supl. 1, p. 27-33, Junho 2015.

BRASIL, Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS, Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/chagasbr.def>. Acesso em: 17 de maio de 2021.

BRASIL, Ministério da saúde. Portaria nº 57, de 30 de outubro de 2018. Secretaria de ciência, tecnologia e insumos estratégicos, 2018, p. 06-94.

COURA, José Rodrigues. The main sceneries of Chagas disease transmission. The vectors, blood and oral transmissions-A comprehensive review. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 110 (3), 277-282, 2015.

DE BONA, Elidiana *et al.* Autoimmunity in Chronic Chagas Disease: A Road of Multiple Pathways to Cardiomyopathy? Fronties in Immunology, 2018.

DE GÓES COSTA, E. *et al*. Acute Chagas Disease in the Brazilian Amazon: Epidemiological and clinical features. International Journal of Cardiology, v. 235, p. 176–178, 15 maio 2017.

DIAS, J. Pinto *et al*. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde do Brasil, Brasília-DF. Epidemiologia e Serviços de Saúde [online]. 2016.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Doença de Chagas. Agência Fiocruz de Notícias, 2013. Disponível em <https://agencia.fiocruz.br/doen%C3%A7a-de-chagas>. Acesso em: 29 de abril de 2021.

GUARNER J. Chagas disease as example of a reemerging parasite. Semin Diagn Pathol. 2019 May; 36 (3):164-169. doi: 10.1053/j.semdp.2019.04.008. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31006555.

PINTO, Ana Yecê das Neves *et al.* Fase aguda da doença de Chagas na Amazônia brasileira: estudo de 233 casos do Pará, Amapá e Maranhão observados entre 1988 e 2005. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., Uberaba, v. 41, n. 6, p. 602-614, Dec. 2008.

PRATA A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. Lancet Infect Dis. 2001.

RASSI, Anis; REZENDE, Joffre Marcondes. Estudo clínico-radiológico do esôfago e dos cólons na fase aguda da doença de Chagas com relato de três casos de remissão espontânea de aperistalse do esôfago do grupo I. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 44(1):70-75, 2011.

SANTOS EF, SILVA ÂAO, LEONY LM, FREITAS NEM, DALTRO RT, *et al*. Acute Chagas disease in Brazil from 2001 to 2018: A nationwide spatiotemporal analysis, 2020.

TEIXEIRA ARL, MONTEIRO PS, REBELO JM, ARGAÑARAZ ER, VIEIRA D, LAURIA-PIREs L *et al*. Emerging Chagas disease: trophic network and cycle of transmission of Trypanosoma cruzi from palm trees in the Amazon. Emerging Infect Dis. 2001;7 (1):100-12.

VARGAS, Alexander *et al*. Investigação de surto de doença de Chagas aguda na região extra-amazônica. Cadernos de Saúde Pública, Rio Grande do Norte, 2016.

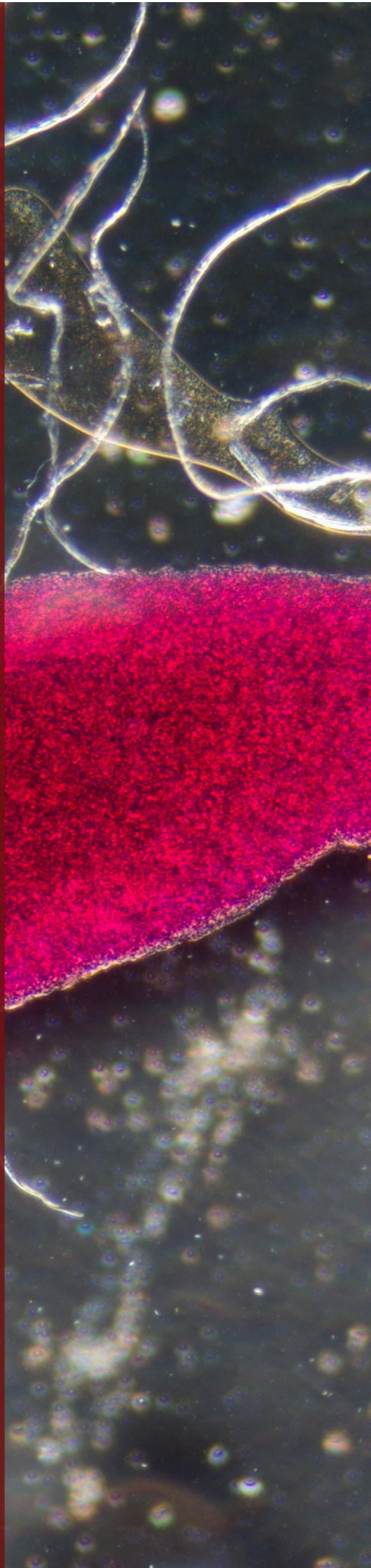
CAPÍTULO 20

A EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA DE CHAGAS NA REGIÃO NORTE DO BRASIL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Laura Gouvea De Miranda Andrade[1]
Luisa Ferraz Borba Torres[1]
Vitória Freitas Niza[2]

1Discente - Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
[2]Discente – Centro Universitário de Belo Horizonte

Palavras-chave: Chagas disease, Brazil, Epidemiology.



INTRODUÇÃO

A doença de Chagas é uma parasitose causada pela infecção do protozoário *Trypanosoma cruzi*, identificada por Carlos Ribeiro Justiniano Chagas (1909). Os vetores, popularmente conhecidos como barbeiros, são os triatomíneos dos gêneros *Triatoma*, *Rhodnius* e *Panstrongylus*. A principal forma de transmissão se dá por meio da picada do barbeiro infectado com o parasita em sua forma tripomastigota (NEVES, 2016).

A enfermidade apresenta-se inicialmente pela fase aguda e, posteriormente, pela fase crônica, caracterizada por sintomas mais graves, devido ao comprometimento cardíaco e intestinal, que podem acarretar, até mesmo, a morte. A Organização Mundial da Saúde expõe a América Latina como área endêmica da parasitose. O Brasil, por sua vez, está entre aqueles com maior número de diagnósticos (DIAS,2016).

Dentre a delimitação de regiões do país referido, a incidência de infecção na zona norte é a grande responsável por percentuais tão elevados. Quanto aos fatores que acarretam tal crise sanitária, destacam-se o crescente desmatamento regional, que faz com que o barbeiro perca seu habitat natural e passe a viver e reproduzir mais próximo aos seres humanos; a reduzida assistência primária e secundária à saúde na área em questão; as significantes desigualdade e vulnerabilidade sociais em âmbito nacional e a dificuldade na detecção da doença (NETO, 2019).

Com o propósito de analisar a elevada negligência no gerenciamento das condições de saúde dessa população, associada à identificação de seus principais fatores e ao eminente número de indivíduos infectados, o objetivo do presente estudo é identificar e analisar a prevalência da doença de chagas na região Norte do Brasil.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, por meio da busca de artigos científicos. Como estratégia para nortear o estudo utilizou-se a seguinte questão norteadora: “como a epidemiologia da doença de chagas na região norte do Brasil se diferencia das quatro outras regiões?”.

Na estratégia de busca, o referencial teórico utilizado foi o de GALVÃO (2009), para o delineamento do estudo. Para a seleção dos descritores/termos utilizados, foi realizada consulta no *Medical Subject Headings* (MeSH) e nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Para combinação dos termos em cada grupo, foi utilizado o operador *booleano* “OR” e para a combinação entre os grupos foi utilizado o operador “AND”.

Para a pesquisa foram consultadas as bases de dados PubMed, MEDLINE e LILACS, utilizando os seguintes descritores de assunto: "*Chagas disease", "Brazil”* e *“Epidemiology*”.

Critérios de elegibilidade: A busca dos artigos foi realizada entre o dia 15 de maio e 19 de maio por três revisores de forma independente. Foram aceitos estudos que tratavam sobre a doença de chagas no Brasil, publicados nos últimos 10 anos, em inglês, espanhol e português. Os artigos foram selecionados em duas etapas. Na primeira, três pesquisadoras realizaram, separadamente, a leitura do título e

resumo dos artigos para seleção dos que deveriam compor a base da pesquisa. Aqueles que se apresentaram sem resumo ou sem informações suficientes para a tomada de decisão foram mantidos para a etapa seguinte. Na segunda etapa, todos os artigos selecionados que atenderam aos critérios de inclusão foram mantidos após analisados em grupo e aqueles com informações insuficientes para a tomada de decisão foram descartados.

Foram identificados 939 estudos, 45 tiveram seus textos completos analisados e 20 atenderam aos critérios de inclusão. Para a discussão dos resultados, após a leitura dos artigos, formou-se núcleos de sentido e os juntou com dados epidemiológicos de canais oficiais brasileiros, sendo possível fazer comparações e análises. Foi utilizada uma amostra por conveniência. Todos os estudos identificados foram avaliados para inclusão ou não na revisão sistemática. Além disso, os artigos foram analisados qualitativamente conforme amostra, escopo, desenho metodológico, resultados e conclusões por meio da técnica AMSTAR (*Assessment of Multiple Systematic Reviews*).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da década de 1970, o Brasil iniciou diversas ações para o controle do vetor da Doença de Chagas e recebeu, em 2006, a certificação Internacional da interrupção da transmissão vetorial pelo *Triatoma infestans*, espécie exótica e responsável pela maior parte da transmissão vetorial na época. Porém, estima-se que existam aproximadamente 12 milhões de portadores da doença crônica nas Américas, e que haja no Brasil, atualmente, pelo menos um milhão de pessoas infectadas por Trypanosoma cruzi (BRASIL, 2021)

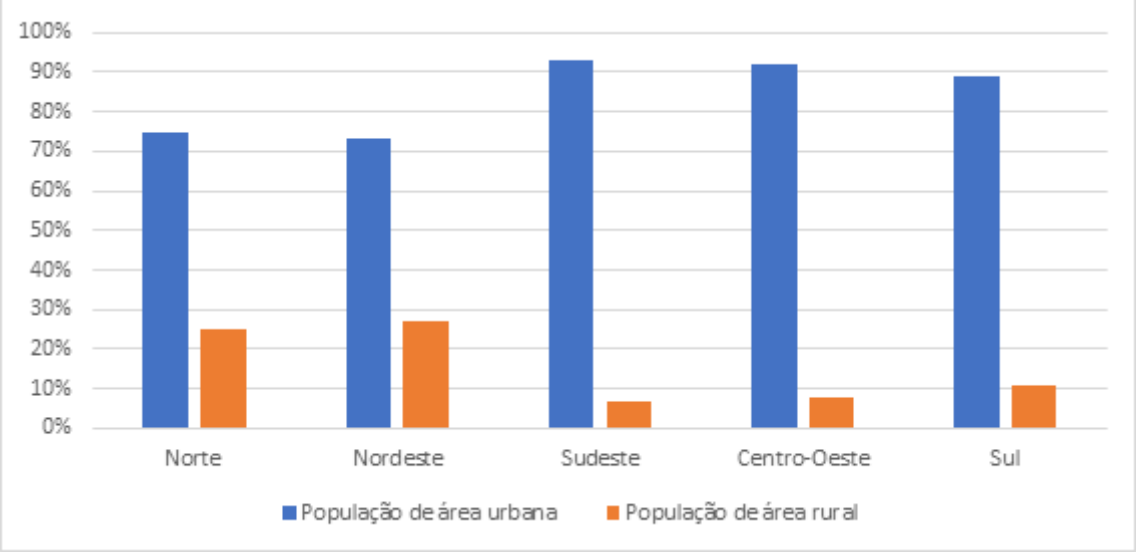
Parte dessa redução deve-se, também, ao êxodo rural, fruto do processo de desenvolvimento do país. Em contraponto, esse fenômeno, apesar de acarretar redução de incidências de casos, também gera resultados negativos na progressão da doença, como o aumento no desmatamento de áreas rurais, a diminuição no auxílio à saúde da população residente e, consequentemente, a limitação na prevenção, notificação e tratamento da parasitose nos eixos rurais do país. O **Gráfico 20.1** exemplifica a coleta mais recente de porcentagem da população rural brasileira, feita pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Nesse sentido, aproximadamente 25% do total de moradores da região norte residem em áreas campestres, o que torna de extrema relevância a melhora nos tópicos acima citados (BRASIL,2021).

Entre o período de 2010 a 2019, foram registrados casos confirmados de doença de Chagas aguda na maioria dos estados brasileiros. Entre 2003 a 2018, foram notificados 4.556 casos de doença de Chagas aguda, concentrando-se os casos na região Norte, cerca de 84%. Destes, o estado do Pará é responsável por 71% dos casos. Em relação às principais formas prováveis de transmissão ocorridas no país, 76% foram por via oral, 8% pelo meio vetorial (BRASIL, 2021).

Dentre os anos de 2003 a 2006, há uma discrepância na medida dos casos de Doenças de Chagas, visto que não havia a classificação oral como provável forma de transmissão no sistema brasileiro utilizado, o SINAN, Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Além disso, as informações desse período podem conter registros de casos crônicos, ao

contrário do protocolo atual, que apenas mede os casos agudos (MEIS, 2017).

Gráfico 20.1 Porcentagem da população rural brasileira por região



Fonte: IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), 2015

A falta de especificação e significativa pobreza nos dados é um dos fatores que podem ser utilizados como justificativa para que a Organização Mundial da Saúde considere a parasitose no Brasil uma doença negligenciada. Ao realizar a análise epidemiológica de todo o território nacional, destaca-se a região norte pela elevada porcentagem de incidência da doença, como analisado na tabela a seguir (IBGE, 2015).

Mesmo com a elevada porcentagem de notificações, é estimado que existam ainda mais indivíduos parasitados. Estudos atuais vêm reclassificando a realização de somente um teste sorológico como insuficiente para diagnóstico (NETO, 2019), visto que a prevalência de falsos negativos passou a se tornar mais elevada do que a de verdadeiros positivos. Esse fato torna ainda mais complexa a investigação da parasitose na região norte, uma vez que há pouco dinheiro investido no âmbito da saúde dessa área e, consequentemente, menos alternativas de exames são disponibilizadas.

Para além da reduzida disponibilização monetária, o acesso desses moradores à saúde, cuidado e tratamento médico é muito escasso, devido à má distribuição de médicos pelo território brasileiro. Nas regiões mais desiguais do país, como a norte, o número de profissionais da saúde é muito pequeno e, nesse sentido, não atende às necessidades da população (GIRARDI, 2019).

Finalmente, a desigualdade social brasileira e a desorganização no recrutamento de médicos às regiões mais carentes, associados ao elevado desmatamento e dificuldade de diagnóstico são os principais fatores responsáveis pela considerável negligência e elevada incidência da Doença de Chagas na região Norte do Brasil.

CONCLUSÃO

Após a análise dos artigos supracitados, depreende-se que apesar do Brasil ter conseguido executar boas ações para o controle dos casos da Doença de Chagas, a parasitose ainda é um desafio para a saúde do país.

Tabela 20.1 Tabela que evidencia número de notificações de 2009 a 2019

Regiões de notificação	Notificações da Doença de Chagas no período de 2009 a 2019	Porcentagem frente às notificações totais
Região norte	2671	94,3%
Demais regiões	161	5,7%

Fonte: DATASUS.

Em especial na região Norte, devido à alta incidência e dificuldade de controle da doença, como foi levantado nesse estudo. Os dados identificados e analisados revelam a forte conotação social que a parasitose apresenta no país, por ser resultado de uma intensa desigualdade regional e agravada pela má distribuição de médicos entre as regiões e da alta degradação do meio ambiente, tão presente na zona norte nacional.

O estudo analisa a importância das notificações de casos, associados às inúmeras dificuldades sociais e ambientais impostas para execução satisfatória dessa ação. Nesse sentido, uma importante forma para delimitar o risco da doença é a notificação com o maior número de informações possíveis no prontuário. Os dados registrados no sistema de saúde permitem melhor compreensão das regiões endêmicas e maior precisão nas ações para diminuir as consequências dessa patologia.

Em suma, ao analisar a negligência frente à Doença de Chagas no Brasil, a partir do descaso social, principalmente na região norte, área mais endêmica do país, conclui-se a necessidade de articular meios sociais para o enfrentamento da doença nessa área.

A intervenção indicada acima pode acontecer ao aumentar o número de estudos sobre a doença, a pressão social sobre o governo brasileiro e melhorar a estrutura do Sistema Único de Saúde na região. Consequentemente, haverá a diminuição dos casos registrados de pacientes e de óbitos decorrentes da Doença de Chagas na região norte do Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BELLO, CR *et al*. Evolution of Chagas' disease in Brazil. Epidemiological perspective and challenges for the future: a critical review. *Perspectives in public health* vol. 137,5 (2017): 289-295.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico, Doença de Chagas. Brasília, 2015.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico, Doença de Chagas. Brasília, 2021.

CARDOSO, LP *et al*. Spatial distribution of Chagas disease and its correlation with health services. *Revista da Escola de Enfermagem da U S P* vol. 54 e03565. 26 Jun. 2020.

CARNEIRO, N *et al*. Migração boliviana e doença de Chagas: limites na atuação do Sistema Único de Saúde brasileiro (SUS). 2018.

CASTRO FJ. & SILVEIRA, AC. Distribuição da doença de Chagas no Brasil. *Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais*, 31:85-97, 1979

CURSACK, G *et al*. Insuficiencia cardíaca en miocardiopatía chagásica crónica. *Insuf. card.* [online]. 2019.

DIAS, JC. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, 7, 26, 2016.

DIAS, JC. Vigilância Epidemiológica em Doença de Chagas. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 16(Sup. 2):43-59, 2000

GIRARDI, SN. Índice de escassez de médicos no brasil: estudo exploratorio no ambito da atenção primária. Belo Horizonte, 2019.

LIDANI, KCF *et al*. Clinical and epidemiological aspects of chronic Chagas disease from Southern Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical vol. 53 2020.

LIMA, RONILDO DE SOUSA. Doença de Chagas: uma atualização bibliográfica. Rev. Bras. Anal. Clin., Rio de Janeiro, 2019.

MARTINS-MELO, FR *et al*. Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Acta tropica* vol. 130 2014.

MEIS, Juliana; CASTRO, Rejane. MANUAL PARA DIAGNÓSTICO EM DOENÇA DE CHAGAS. Rio de Janeiro, 2017

MEZA, SKL *et al*. Comparative pathogenicity in Swiss mice of Trypanosoma cruzi IV from northern Brazil and Trypanosoma cruzi II from southern Brazil. Experimental parasitology vol. 146 2014.

MILLS RM. Chagas Disease: Epidemiology and Barriers to Treatment. Am J Med. 2020.

MONTEIRO, WM *et al*. Trypanosoma cruzi IV causing outbreaks of acute Chagas disease and infections by different haplotypes in the Western Brazilian Amazonia. 2012.

NEVES, David Pereira. Parasitologia Humana. Vol. 13. São Paulo: Atheneu, 2016

NIELEBOCK, MAP *et al*. Association between Trypanosoma cruzi DTU TcII and chronic Chagas disease clinical presentation and outcome in an urban cohort in Brazil. 2020

NUNES, MCP *et al*. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. Journal of the American College of Cardiology vol. 62,9 2013.

PICKENHAYN, J. Processo de Urbanização da Doença de Chagas na Argentina e no Brasil. HYGEIA, Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde, 4(7): 58-69, Dezembro, 2018.

SANTOS, EF. Acute Chagas disease in Brazil from 2001 to 2018: A nationwide spatiotemporal analysis. Journal Plos Neglected Tropical Diseases. August 3, 2020.

SCHMIDT, A, MARIN, JÁ. Testes Sorológicos para Doença de Chagas: Outra Evidência de Enigma em Doença Amplamente Negligenciada. Arquivos Brasileiros de Cardiologia [online], 2020.

SCHMUNIS, GA, ZAIDA Y. Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. Acta tropica vol. 115,1-2, 2010.

SOUSA, AS *et al*. Análise espaço-temporal da doença de Chagas e seus fatores de risco ambientais e demográficos no município de Barcarena, Pará, Brasil. Revista Brasileira de Epidemiologia [online], 2017.

VIANNA, EN *et al*. Chagas disease ecoepidemiology and environmental changes in northern Minas Gerais state, Brazil. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz vol. 112,11, 2017.

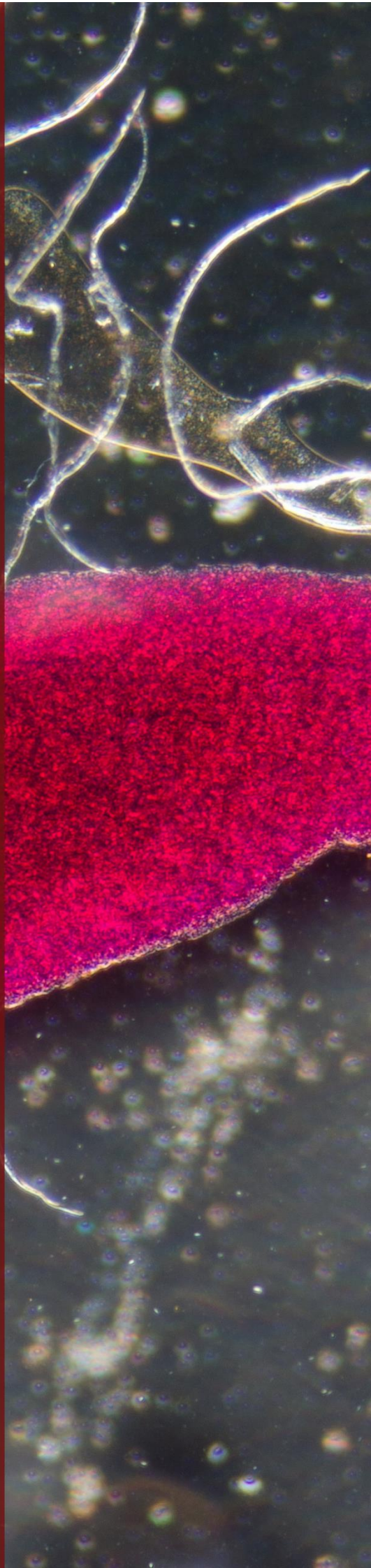
CAPÍTULO 21

VETORES E RESERVATÓRIOS DE *TRYPANOSOMA CRUZI* EM REGIÃO DE CAATINGA NO OESTE POTIGUAR, BRASIL

Aline Maria Vasconcelos Queiroz[1]
Mirna Samara Dié Alves[1]
Luiz Fernando Clemente Barros[1]
Sofia de Oliveira Cabral[1]
Teresa Cristina Montes Gonçalves[2]
Cecilia Calabuig[3]
Maurício Sekiguchi De Godoy[3]
Taffarel Melo Torres[3]
Ana Carla Diógenes Suassuna Bezerra[3]

1Discente - Universidade Federal Rural do Semi-Árido, UFERSA, Mossoró, Rio Grande do Norte, RN, Brasil.
2Pesquisadora - Laboratório Interdisciplinar de Vigilância Entomológica em Diptera e Hemiptera, Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
3Docente - Universidade Federal Rural do Semi-Árido, UFERSA, Mossoró, Rio Grande do Norte, RN, Brasil.

Palavras-chave: *Caatinga*; *Mamíferos*; *Triatomíneos.*



INTRODUÇÃO

O bioma Caatinga no nordeste brasileiro é o segundo centro de dispersão de triatomíneos (LUCENA, 1959; DIAS *et al*., 2000) e o terceiro em diversidade triatomínica com 24% das espécies (GURGEL-GONÇALVES *et al*., 2012). O Rio Grande do Norte tem assinalada 9 espécies (*Panstrongylus lutzi*, *Panstrongylus megistus*, *Panstrongylus diasi*, *Rhodnius nasutus*, *Triatoma brasiliensis*, *Triatoma melanocephala*, *Triatoma petrochiae*, *Triatoma pseudomaculata* e *Triatoma rubrofasciata*) (LUCENA, 1959; DIAS *et al*., 2000; GURGEL-GONÇALVES *et al*., 2012), distribuídas em quatro mesorregiões, que participam direta ou indiretamente na transmissão do parasito *Trypanosoma cruzi*. Dentre estas, *R. nasutus* está associado à carnaúba e ninhos de aves (TEIXEIRA *et al*., 2009), enquanto *T. pseudomaculata* exibe alta capacidade de domiciliação, expandindo sua taxa de colonização em muitos estados (SILVEIRA, 2011; GURGEL-GONÇALVES *et al*., 2012) e é naturalmente encontrado no espaço silvestre em cascas, ocos de árvores e ambientes de transição (FORATTINI *et al*., 1981; FREITAS *et al*., 2004).

A transmissão vetorial é o meio mais eficiente para infecção no hospedeiro vertebrado, incluindo mamíferos, em razão da distribuição no ambiente silvestre e adaptação aos domiciliares e peridomiciliares (COURA; BORGES-PEREIRA, 2010).

No Brasil, há 751 registros de espécies de mamíferos (QUINTELA *et al*., 2020), incluídos em dife-rentes gêneros descritos naturalmente infec-tados pelo parasito *T. cruzi* (MILLS; CHILDS, 1998; SCHMIDT; OSTFELD, 2001; YEO *et al*., 2005). Muitas espécies de roedores, embora silvestres, frequentam ambientes domésticos e peridomiciliares, possibilitando o estabele-cimento do ciclo do parasito (SCHMIDT; OSTFELD, 2001) e exercendo papel de reser-vatórios, como é o caso de *Rattus* Fisher, 1803 (Rodentia: Muridae) e *Thrichomys* Gray, 1825 (Rodentia: Echimyidae) (MILLS; CHILDS, 1998).

Os marsupiais do gênero *Didelphis* Linnaeus, 1758 (Didelphimorphia: Didelphidae) são considerados antigos reser-vatórios de *T. cruzi* (YEO *et al*., 2005), devido às características de elevados índices de infecção natural, comportamento nômade e adaptabilidade ecológica em diferentes nichos (JANSEN *et al*., 1999).Vale ressaltar que espécies dos gêneros *Rattus* e *Didelphis* têm sido relatadas em estudos realizados em áreas de Caatinga no estado do Ceará, Brasil (BEZERRA *et al*., 2014), que faz divisa com o Rio Grande do Norte.

Conhecer a fauna triatomínica e de pequenos mamíferos em ambientes alterados ou regiões conservadas localizadas próximas a grandes centros urbanos são importantes para o norteamento de medidas de vigilância entomológica e controle. Neste sentido, o objetivo deste trabalho foi avaliar a presença do vetor /parasito/reservatório em um fragmento de Caatinga em regeneração próxima ao centro urbano de Mossoró, localizado na mesorregião do Oeste Potiguar do Rio Grande do Norte, e fornecer subsídios para os trabalhos de vigilância entomológica.

MÉTODOS

Área de estudo

As atividades foram realizadas em um fragmento da Caatinga na Fazenda

Experimental Rafael Fernandes, distante 15,40 km da sede do município de Mossoró, uma área recentemente isolada do pastoreio e sem licença para o desmatamento, propriedade da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), localizada na comunidade rural de Alagoinha (latitude: 5°03'37"S; longitude: 37°23'50"O altitude: 72 m), com aproximadamente 400 ha e uma cobertura vegetal do tipo arbóreo-arbustiva densa com zonas de carnaubal (**Figura 21.1**).

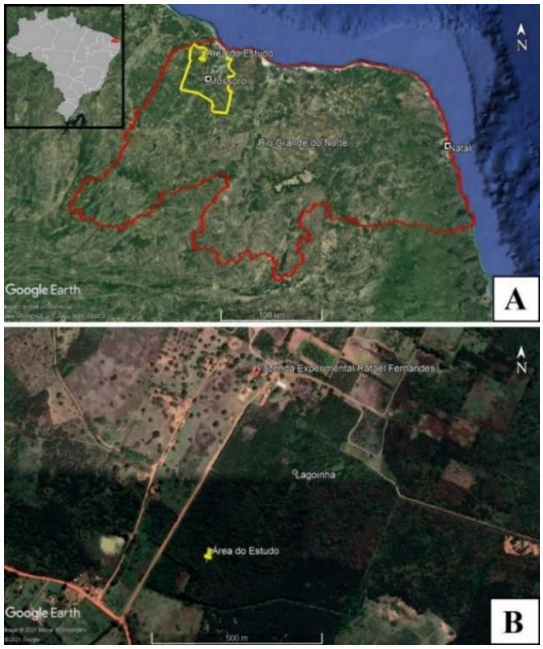
Captura dos pequenos mamíferos silvestres

No período de 16 meses (junho a setembro), mensalmente e durante três noites consecutivas, 100 armadilhas foram instaladas no fragmento da Caatinga, sendo 50 armadilhas *Sherman* (31x8x9 cm) com peso de 240 g e 50 armadilhas *Thomahawk* (45x175x1 cm) com peso de 950 g. No interior de cada armadilha utilizou-se isca contendo pasta de amendoim, flocos de milho, banana e sardinha (BURGER *et al.*, 2012). As armadilhas montadas ao entardecer e dispostas de forma alternada, distante ente si 25 metros (**Figura 21.2**), eram revisadas e fechadas até uma hora após o nascer do sol (AURICCHIO; SALOMÃO, 2002). Os mamíferos capturados foram identificados de acordo com suas características morfológicas, local de captura e marcados com brincos metálicos alfanuméricos (LOG, Brasil 5x7 mm) (MANGINI; NICOLA, 2006) (Licença CEUA 23091.00413/2014-21).

Coleta de sangue

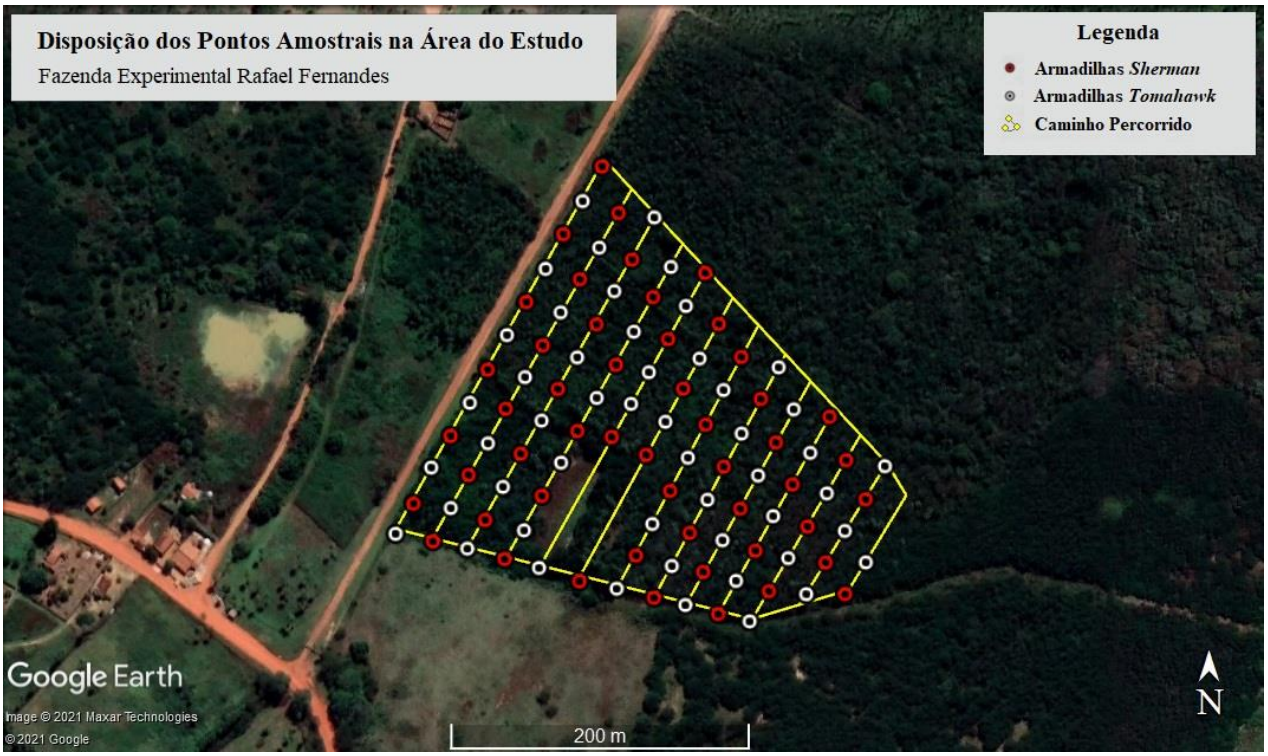
Com auxílio de um saco de pano grosso e luvas apropriadas, retirou-se o animal da armadilha e após contê-lo com as mãos na altura de sua cabeça, retiraram-se as patas traseiras para aplicação intramuscularmente da anestesia a fim de evitar estresse, a associação foi de uma dose dependente de quetamina (Vetnil, São Paulo, Brasil) e xilazina (Syntec, São Paulo, Brasil). Em seguida, realizou-se a coleta do sangue pela veia caudal ventral (variou de até 1 mL para roedores e 3 mL marsupiais), considerando o peso de cada animal. O número de animais para a coleta de sangue dependeu da captura por dia e exclui-se as fêmeas prenhes ou lactantes (SCHATZMAYR; LEMOS, 2007).

Figura 21.1 Imagem via satélite da Fazenda Experimental Rafael Fernandes, utilizada para pesquisa de vetores e hospedeiros vertebrados silvestres de *Trypanosoma cruzi*



Legenda: Na Figura A, a linha vermelha circunda o território que constitui o estado do Rio Grande do Norte com sua capital, Natal, no extremo leste da área, no litoral. A linha amarela representa o município de Mossoró onde este estudo foi realizado. A Figura B mostra a área de estudo (pino amarelo), pertencente à Fazenda Experimental Rafael Fernandes. **Fonte:** *Google Earth/Terra View.*

Figura 21.2 Área do estudo e disposição dos pontos de captura dos pequenos mamíferos



Legenda: O caminho em amarelo é o percorrido para posicionar e retirar as armadilhas. **Fonte:** *Google Earth/Terra View.*

Um espécime de marsupial *Gracilinanus sp.*, outro de roedor *Rattus sp.*, que vieram a óbito no campo foi realizada a punção cardíaca para exame a fresco, sendo que para o último também foi realizado esfregaço. Seguiu-se todo o protocolo de biossegurança de trabalho de campo com animais e após recuperação os pequenos mamíferos foram soltos no local de captura.

Análise da presença de infecção por tripanosomatídeos

A investigação foi realizada ao microscópio óptico. Nos esfregaços corados com Panótico rápido (Laborclin, Paraná, Brasil) foram lidos 500 campos no aumento de 1000X utilizando o óleo de imersão (BRASIL, 2005) e no exame direto a fresco 100 campos no aumento de 400X (SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2011). As lâminas foram lidas na UFERSA e validadas pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

Coleta dos triatomíneos

A busca foi realizada de forma ativa e passiva mensalmente durante três dias consecutivos (Licença SISBIO 41686-2). No intradomicílio a inspeção foi realizada no período diurno e noturno em todas as dependências do alojamento da Fazenda Experimental Rafael Fernandes entre fendas, frechas e ao redor dos móveis. No peridomicílio, realizada em ninhos de pássaros e em pedras e/ou folhas secas. Além de pilhas de telhas e tijolos acumulados, cercas de pedras e madeiras (JURBERG *et al.*, 2012). Na área silvestre, a

busca ativa realizou-se ao anoitecer, com auxílio de lanternas nos mesmos locais de captura dos mamíferos, além da busca em ninhos nas árvores e tocas de animais, cascas e em ocos de árvores como juremas (*Mimosa tenuiflora*), carnaúba (*Copernicia prunifera*) e tocas de pedras (JURBERG *et al.*, 2012). Os triatomíneos encontrados, vivos ou mortos, foram acondicionados em recipientes previamente identificados e aerados, transportados ao laboratório para identificação e diagnóstico de *T. cruzi*.

Figura 21.3 Armadilha do tipo *pitfall* adaptada para coleta passiva de triatomíneos



Legenda: Armadilhas foram armadas cavando um buraco, largo e profundo o suficiente para encaixar a lâmpada LED no solo. Após a colocação da lâmpada, um recipiente de plástico transparente com comprimento semelhante ao da lâmpada foi colocado em cima dela e enchido com água e uma gota de detergente neutro para reduzir a tensão superficial da água. Depois que as armadilhas foram armadas, as lâmpadas foram acesas. A Figura 3 mostra uma armadilha colocada ao anoitecer (Fig. 21.3A) e uma armadilha removida ao amanhecer (Fig. 21.3B). **Fonte:** Arquivos pessoais do autor.

A busca passiva se caracterizou pelo uso de quatro armadilhas luminosas do tipo *pitfall* adaptadas (**Figura 21.3**) com caixa plástica transparente e lâmpada 30 LEDs. Estas foram instaladas, na área de estudo, entre as armadilhas de captura dos mamíferos ao anoitecer e retiradas ao amanhecer durante três dias consecutivos, mensalmente.

Os insetos coletados e examinados para presença de tripanosomatídeos foram separados por local de coleta e mantidos em álcool 70% para posterior identificação com auxílio de um estereomicroscópio. A classificação dos espécimes em nível de espécie foi realizada no laboratório da UFERSA. Os triatomíneos foram identificados utilizando-se a chave dicotômica de Lent & Wygodznky (1979).

Análise da presença de infecção por *Trypanosoma cruzi*

Fezes dos triatomíneos foram examinadas por compressão abdominal entre lâmina e lamínula e pela dissecação do tubo digestivo, ambos macerados com soro fisiológico e

examinados ao microscópio óptico (MAGALLÓN-GASTÉLUM *et al*., 1998).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 30 pequenos mamíferos capturados (**Tabela 21.1**) foram realizados 72 esfregaços e dois exames a fresco em animais que vieram a óbito no campo. Os resultados apresentaram-se negativos para a presença de tripanosomatídeos.

Tabela 21.1 Pequenos mamíferos capturados no fragmento de Caatinga na Fazenda Experimental Rafael Fernandes, Alagoinha, Mossoró

PEQUENOS MAMÍFEROS SILVESTRES		
Marsupiais	**n**	**%**
Didelphis albiventris	1	3.4
Gracilinanus agilis	14	46.6
Monodelphis domestica	4	13.3
Roedores		
Rattus rattus	7	23.3
Wiedomys cerradensis	3	10
Thrichomys laurentius	1	3.4

Legenda: "n" significa o número de animais da espécie capturada.

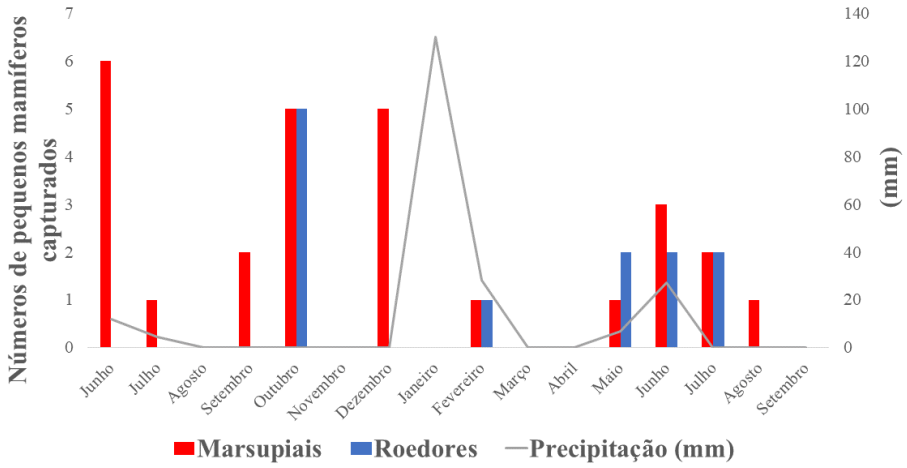
Os mamíferos capturados e descritos neste estudo são comumente encontrados na área e pertencem às ordens Didelphimophia (marsupiais) e Rodentia (roedores). Os resultados encontrados aqui corroboram com os de um estudo anterior que descreveu 7 espécies da ordem Didelphimorphia e 35 da ordem Rodentia também em área do bioma Caatinga (PAGLIA *et al*., 2012). Em todo o período de captura o gênero *Gracilinanus* Gardner & Creighton 1989 (Didelphimorphia: Didelphidae) destacou-se como o mais frequente (46,6%). A abundância desse animal justifica-se pela própria vegetação arbóreo-arbustiva densa, existente na área de estudo, uma vez que são arborícolas, além de que são de áreas secas na Caatinga do Nordeste (COSTA *et al*., 2003; PARDINI, 2004). A captura do gênero *Didelphis* ocorreu próxima às cercas onde há maior intervenção humana, fato esperado em razão do hábito sinantrópicos (BEZERRA *et al*., 2014).

A ausência de tripanossomatídeos nos pequenos mamíferos silvestres examinados corrobora os resultados obtidos pelo diagnóstico parasitológico por esfregaço na região de Caatinga no estado do Ceará, onde foram examinados também os gêneros *Thrichomys*, *Rattus*, *Wiedomys*, *Didelphis* e *Monodelphis* (BEZERRA *et al*., 2014). Apesar da negatividade por exame direto, esses pequenos mamíferos silvestres apresentam importância na manutenção e/ou amplificação do ciclo do parasito em ambiente silvestre associado à presença dos vetores para infecção por *T. cruzi*.

A densidade de captura desses pequenos mamíferos silvestres foi, de forma geral, inversamente proporcional à precipitação mensal (**Figura 21.4**).

No mês de maior precipitação (janeiro, 130 mm), nenhum animal foi capturado. Já nos meses com precipitação média de 27,6 mm (fevereiro e junho) houve uma diminuição na incidência de captura de ambos os mamíferos, porém essa redução foi mais perceptível para roedores. A maior incidência de capturas no período seco pode ser explicada em razão da redução de recursos naturais e refúgios, fazendo com que os animais deixem de seus abrigos com maior frequência (ARAGONA; MARINHO-FILHO, 2009).

Figura 21.4 Número de mamíferos capturados em relação à precipitação mensal



Independente da estação seca ou chuvosa a incidência de marsupiais ocorreu ao longo do ano, enquanto os roedores foram registrados em momentos com menor precipitação. No período chuvoso observou-se uma queda na incidência de captura de ambos, mais especificamente dos roedores. Esse dado sugere uma dinâmica de forrageamento pelos marsupiais ao longo do ano ao contrário dos roedores que armazenam seu alimento durante as estações secas para que não precisem sair nas chuvosas (SANTORI *et al*., 2012).

Quanto aos triatomíneos, dos nove adultos capturados, dois (22,2%) foram no ambiente domiciliar por busca ativa, *Rhodnius nasutus* (macho) e *Triatoma pseudomaculata* (macho). Sete (77,8%), *R. nasutus* (três machos e dois sexos não identificados) e *T. pseudomaculata* (um macho e uma fêmea), no ambiente silvestre por busca passiva perto de carnaúbas e jurema preta. Estudos nas mesorregiões Oeste e Central do Rio Grande do Norte relataram a presença no ambiente silvestre de *T. pseudomaculata* e *R. nasutus* corroborando os resultados do presente trabalho (BARBOSA-SILVA *et al*., 2019). Da mesma forma, investigações evidenciaram *T. pseudomaculata* e *R. nasutus* na região nordeste do Brasil, com hábitos alimentares associados a roedores e marsupiais (FORATTINI *et al*., 1981).

No presente estudo, o método de coleta por busca passiva apresentou melhores resultados quando comparado ao da busca ativa. Este resultado sugere a dificuldade na visualização do vetor no ecótopo natural, em virtude da complexidade no ambiente, associada à baixa densidade desses triatomíneos (BARBOSA-SILVA *et al*., 2019).

Dos triatomíneos capturados 77,8% foram por busca passiva, utilizando a armadilha "*pitfall* adaptada", que demonstrou ser mais uma técnica de captura e coleta de triatomíneos a ser empregada no ambiente silvestre. Esta adaptação é de fácil obtenção, manuseio e baixo custo, não exige a presença constante de um observador e pode ser utilizada ao longo do período noturno, contribuindo para os estudos ecobiológicos. Estudos que aplicaram a busca passiva por meio de armadilhas luminosas, como a modelo Luiz de Queiroz (SILVEIRA; SILVEIRA, 1699) e as com lâmpada LED (DIAS *et al*., 2011), demonstram eficácia nos resultados.

Dentre as espécies capturadas, a maior incidência foi de *R. nasutus* (66,6%), possivelmente pela presença de carnaúbas, principal habitat para o gênero na região de Caatinga (DIAS *et al.*, 2008). *T. pseudomaculata* foi assinalado em estudos anteriores como o segundo triatomíneo mais coletado no intradomicílio no semiárido brasileiro (DIAS *et al.*, 2000; COSTA *et al.*, 2003; SARQUIS *et al.*, 2006), enquanto no ambiente natural, ocorre principalmente sob cascas e no oco de árvores, como a jurema (*Mimosa tenuiflora*) (FREITAS *et al.*, 2004). As duas espécies capturadas *T. pseudomaculata* e *R. nasutus* habitam ambiente silvestre, sendo encontrados em vários ecótopos naturais como palmeiras, ninhos de aves e tocas de mamíferos (PIZARRO; ROMAÑA, 1998; JURBERG et al., 2014), assim como em regiões de peri e intradomicílio. Os resultados demonstram que, mesmo em baixa incidência (33,4%), a espécie *T. pseudomaculata* está presente no ambiente de Caatinga, área autóctone (FORATTINI, 1980).

A predominância da cobertura vegetal de carnaúba, habitat de *R. nasutus* (FORATTINI, 1981; DIAS *et al.*, 2008) e jurema preta, de *T. pseudomaculata* (FREITAS *et al.*, 2004), indicam que o achado de formas adultas no domicílio ocorreu pela atração luminosa. No caso de *T. pseudomaculata*, as alterações climáticas e o desmatamento que ocorrem na região também podem estar influenciando no comportamento de invasão (DE ASSIS *et al.*, 2007; 2009).

Os exames realizados entre lâmina e lamínula, apresentaram-se negativos para a presença de tripanosomatídeos em cinco espécimes, três *T. pseudomaculata* e dois *R. nasutus*. Os demais não apresentaram conteúdo estomacal com sangue/fezes para análise. O hábito alimentar ornitófilo de *R. nasutus* (FORATTINI *et al.*, 1981) e a baixa porcentagem de infecção natural de *T. pseudomaculata* por *T. cruzi* (DIAS *et al.*, 2000), justificam os resultados negativos para a pesquisa deste parasito no atual estudo. No entanto, a ausência do *T. cruzi* nas amostras não diminui a importância deste estudo, ainda mais se considerando que a ocorrência desse parasita em outras espécies de triatomíneos, em cães e em humanos já foi relatada anteriormente no Estado do Rio Grande do Norte por meio de ferramentas de diagnóstico mais sensíveis (BRITO *et al.*, 2012; DE ARAUJO-NETO *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

Alerta-se a presença de hospedeiros vertebrados e invertebrados que evidencia o potencial para existência do ciclo silvestre, uma vez que a infecção por *T. cruzi* se encontra registrada no município de Mossoró. Destaca-se a importância da manutenção da vigilância, para evitar a colonização dos triatomíneos na Fazenda Experimental Rafael Fernandes. Além disso, a utilização de uma armadilha luminosa adaptada para coleta passiva de triatomíneos, no ambiente silvestre, mostrou-se eficiente. Neste contexto, os dados desta pesquisa fornecem subsídios para estudos no futuro de vigilância entomológica e epidemiológica nesta região de Caatinga do Oeste Potiguar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAGONA, M.; MARINHO-FILHO, J. História natural e biologia reprodutiva de marsupiais no Pantanal, Mato Grosso, Brasil. Zoologia (Curitiba), v. 26, n. 2, p. 220-230, 2009.

ASSIS, G.F.M. de *et al.* Domiciliation of *Triatoma pseudomaculata* (Corrêa e Espínola 1964) in the Jequitinhonha valley, state of Minas Gerais. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 40, n. 4, p. 391-396, 2007.

ASSIS, G.F.M. de *et al.* Entomological surveillance of Chagas disease in Berilo municipality, Jequitinhonha Valley, State of Minas Gerais, Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 42, n. 6, p. 615-621, 2009.

AURICCHIO, P.; SALOMÃO, M.G. Técnicas de coleta e preparação de vertebrados para fins científicos e didáticos. Instituto Pau Brasil de História Natural, São Paulo, p. 77-123, 2002.

BARBOSA-SILVA, A.N. *et al.* Synanthropic triatomines (Hemiptera: Reduviidae): infestation, colonization, and natural infection by trypanosomatids in the State of Rio Grande do Norte, Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 52, 2019.

BEZERRA, C.M. *et al.* Domestic, peridomestic and wild hosts in the transmission of *Trypanosoma cruzi* in the Caatinga area colonised by *Triatoma brasiliensis*. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 109, n. 7, p. 887-898, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. 6ª ed. Brasília: Guia de Vigilância Epidemiológica, 816 p, 2005.

BRITO, C.R.N. *et al.* Seroepidemiology of *Trypanosoma cruzi* infection in the semiarid rural zone of the State of Rio Grande do Norte, Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 45, n. 3, p. 346-352, 2012.

BURGER, J.R. *et al.* Sociality, exotic ectoparasites, and fitness in the plural breeding rodent Octodon degus. Behavioral ecology and sociobiology, v. 66, n. 1, p. 57-66, 2012.

COSTA, J. *et al.* The epidemiologic importance of *Triatoma brasiliensis* as a Chagas disease vector in Brazil: a revision of domiciliary captures during 1993-1999. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 98, n. 4, p. 443-449, 2003.

COSTA, L.P. *et al.* Phylogeography and systematic notes on two species of gracile mouse opossums, genus Gracilinanus (Marsupialia: Didelphidae) from Brazil. Proceedings-Biological Society of Washington, v. 116, n. 2, p. 275-292, 2003.

COURA, J.R.; BORGES-PEREIRA, J. Chronic phase of Chagas disease: why should it be treated? A comprehensive review. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 106, n. 6, p. 641-645, 2011.

DE ARAUJO-NETO, V.T. *et al.* *Trypanosoma cruzi* circulating among dogs and triatomines in the endemic countryside of the State of Rio Grande do Norte, Brazil. Acta tropica, v. 200, p. 105067, 2019.

DIAS, F.B.S. *et al.* Ecological aspects of *Rhodnius nasutus* Stål, 1859 (Hemiptera: Reduviidae: Triatominae) in palms of the Chapada do Araripe in Ceará, Brazil. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 103, n. 8, p. 824-830, 2008.

DIAS, J.C.P. *et al.* General situation and perspectives of Chagas disease in Northeastern region, Brazil. Cadernos de Saúde Pública, v. 16, p. S13-S34, 2000.

DIAS, J.V.L. *et al.* Capture of *Triatoma arthurneivai* (Hemiptera: Reduviidae) using a new luminous trap in Southeast Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 44, n. 6, p. 774-776, 2011.

FORATTINI, O.P. Biogeografia, origem e distribuição da domiciliação de triatomíneos no Brasil. Revista de Saúde Pública, v. 14, n. 3, p. 265-299, 1980.

FORATTINI, O.P. *et al.* Feeding habits, natural infection and distribution of domiciliary Triatominae bugs Northeast of Brazil. Revista de Saúde Pública, v. 15, p. 113-164, 1981.

FREITAS, S.P.C. *et al.* Influência de hábitos antrópicos na dispersão *de Triatoma pseudomaculata* Corrêa & Espínola, 1964, através de *Mimosa tenuiflora* (Willdenow)(Mimosaceae) no Estado do Ceará, Brasil. Cadernos de Saúde Pública, v. 20, n. 1, p. 333-336, 2004.

GURGEL-GONÇALVES, R. *et al.* Geographic Distribution of Chagas Disease Vectors in Brazil Bases on Ecological Niche Modeling. Journal of tropical medicine, 2012.

JANSEN, A.M. *et al.* The sylvatic cycle of *Trypanosoma cruzi*: a still unsolved puzzle. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 94, p. 203-204, 1999.

JURBERG, J. *et al.* Atlas Iconográfico dos triatomíneos do Brasil: vetores da doença de Chagas. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2014.

LENT, H.; WIGODZINSKY, P. Revision of the Triatominae (Hemiptera, Reduviidae), and their significance as vectors of Chagas' disease. Bulletin of the American museum of Natural History, v. 163, n. 3, p. 123-520, 1979.

LUCENA, D.T. Ecologia dos triatomíneos do Brasil. Revista Brasileira de Malariologia, v. 11, p. 577-635, 1959.

MAGALLÓN GASTÉLUM, E. *et al.* Distribución de los vectores de la enfermedad de Chagas (Hemiptera: Reduviidae: Triatominae), en el estado de Jalisco, México. 1998.

MANGINI, P.R.; NICOLA, P.A. Captura e marcação de animais silvestres. Métodos de estudos em biologia da conservação & manejo da vida silvestre. Curitiba, Paraná, Brazil, p. 91-151, 2006.

MILLS, J.N.; CHILDS, J.E. Ecologic studies of rodent reservoirs: their relevance for human health. Emerging infectious diseases, v. 4, n. 4, p. 529, 1998.

PAGLIA, A.P. *et al.* Annotated Checklist of Brazilian Mammals. 2nd ed. Occasional Papers in Conservation Biology. Arlington: Conserv Int; 76 p, 2012.

PARDINI, R. Effects of forest fragmentation on small mammals in an Atlantic Forest landscape. Biodiversity & Conservation, v. 13, n. 13, p. 2567-2586, 2004.

PIZARRO, J.C.N.; ROMAÑA, C. Variación estacional de una población silvestre de *Rhodnius pallescens* Barber 1932 (Heteroptera: Triatominae) en la costa Caribe colombiana. Bulletin de l'Institut français d'études andines, v. 27, n. 2, 1998.

QUINTELA, F. *et al.* Updated and annotated checklist of recent mammals from Brazil. Anais da Academia Brasileira de Ciências, v. 92, 2020.

SANTORI, R.T. *et al.* Alimentação, nutrição e adaptações alimentares de marsupiais brasileiros, p. 385-406. In: CÁCERES, N.C. (Org.). Os marsupiais do Brasil: Biologia, ecologia e conservação. 2ª. ed. Campo Grande: Editora UFMS; 530 p, 2012.

SARQUIS, O. *et al.* Aspects of peridomiciliary ecotopes in rural areas of Northeastern Brazil associated to triatomine (Hemiptera, Reduviidae) infestation, vectors of Chagas disease. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 101, n. 2, p. 143-147, 2006.

SCHATZMAYR, H.G.; LEMOS, E.R.S. Trabalho com animais silvestres. In: A ciência entre bichos e grilos: reflexões e ações da biossegurança na pesquisa com animais; 2007. p. 258-269.

SCHMIDT, K.A.; OSTFELD, R.S. Biodiversity and the dilution effect in disease ecology. Ecology, v. 82, n. 3, p. 609-619, 2001.

SILVEIRA NETO, S.; SILVEIRA, A.C. Armadilha luminosa modelo "Luiz de Queiroz". O solo, v. 61, n. 2, p. 19-21, 1969.

SILVEIRA, A.C. New challenges and the future of control. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 44, p. 122-124, 2011.

SIQUEIRA-BATISTA, R. *et al.* Chagas's disease and deep ecology: the anti-vectorial fight in question. Ciencia & saude coletiva, v. 16, n. 2, p. 677, 2011.

TEIXEIRA, A.R. *et al.* Environment, interactions between *Trypanosoma cruzi* and its host, and health. Cadernos de saude publica, v. 25, p. S32-S44, 2009.

YEO, M. *et al.* Origins of Chagas disease: Didelphis species are natural hosts of *Trypanosoma cruzi* I and armadillos hosts of *Trypanosoma cruzi* II, including hybrids. International journal for parasitology, v. 35, n. 2, p. 225-233, 2005.

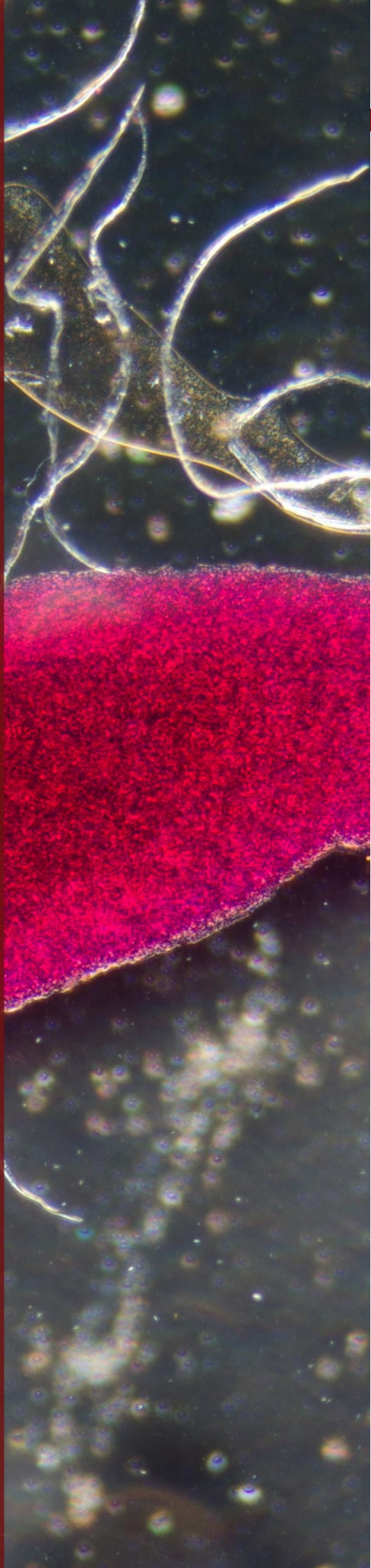
CAPÍTULO 22

CONHECIMENTO SOBRE DOENÇA DE CHAGAS EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE EM ÁREA DE ALTO RISCO

Rafaela de Oliveira Silva[1]
Gustavo Vilarins Da Silva[2]
Henrique Eloi Brant[2]
João Pedro Ferreira Magalhães Moreira[2]
Rayane Stephanie Ferreira Gonçalves[2]
Marta de Lana[3]
Girley Francisco Machado de Assis[3,4]
Silvana Maria Elói Santos[5]

1Biomédica, Pós-Graduada - Patologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).
2Discente - Medicina na Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS.
3Laboratório de doença de Chagas, Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto
4Docente - Universidade Federal de Juiz de Fora, campus Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil,
5Docente -Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS

Palavras-chave: *Doença de Chagas; Pessoal de Saúde; Conhecimento.*



INTRODUÇÃO

A tripanossomíase americana, também conhecida como doença de Chagas (DCh), é uma antropozoonose, prevalente entre populações vulneráveis da América Latina continental, atingindo 8 milhões de pessoas, com 10.000 mortes/ano, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO, 2021).

É causada pelo *Trypanosoma cruzi*, protozoário parasita do homem e de outros mamíferos, que apresenta, no homem, as seguintes formas evolutivas: uma forma flagelada (tripomastigota), circulante e infectante, além da forma intracelular e reprodutiva (amastigota). A doença possui esse nome em homenagem ao seu descobridor, Carlos Chagas, grande expoente da ciência brasileira, que descreveu o agente etiológico, os vetores e reservatórios, as alterações patológicas, as formas clínicas e o quadro clínico no ser humano (CHAGAS, 1909).

A infecção pode ser transmitida por insetos triatomíneos hematófagos, conhecidos popularmente como "barbeiros" ou "chupões", dos quais existem mais de 150 espécies descritas atualmente. As mais importantes, ou seja, que demandam mais atenção da vigilância epidemiológica no Brasil, são o *Triatoma infestans*, *Panstrongylus megistus*, *T. pseudomaculata*, *T. sordida* e *T. brasiliensis*. Existem outras espécies com menor importância epidemiológica como: *Rhodnius neglectus*, *R. nasutus*, *T. rubrovaria* e *T. vitticeps*.

A infecção ocorre geralmente no interior da residência, no período da noite quando os insetos exercem o hematofagismo. A infecção ocorre não pela inoculação direta do *T. cruzi*, mas por contaminação de mucosas ou na descontinuidade da pele após o inseto defecar próximo ao local da picada. Têm sido descritas transmissões frequentes por ingestão de alimentos contaminados, como por exemplo, o açaí e o caldo de cana, especialmente na região norte do Brasil. A transmissão transfusional atualmente apresenta-se sob controle, e a transmissão vertical é aquela de maior importância nos centros urbanos (BRASIL, 2019).

A DCh é uma enfermidade de forte associação com a miséria e ao subdesenvolvimento da população acometida. A infecção humana decorre de modificações ecológicas resultantes da invasão do ambiente natural pelo homem e a construção de habitações de condições precárias como casas de pau a pique e cobertas com palha, que permite a perfeita adaptação do transmissor ao domicílio (DIAS *et al*., 2016).

No Brasil, a infecção pelo *T. cruzi* é encontrada sobretudo nos estados do Rio Grande do Sul, Minas Gerais, Bahia, Goiás, Pernambuco e Paraíba (BRASIL, 2019).

A doença acomete igualmente os dois sexos. O período de incubação varia em torno de 6 a 10 dias. Clinicamente, a DCh apresenta duas fases consecutivas, a fase aguda e a crônica. Em 90% dos casos, a fase aguda se apresenta de maneira assintomática ou oligossintomática, cursando com febre baixa, mialgias vagas e mal-estar. As manifestações clínicas da fase aguda são mais evidentes em crianças. Eventualmente, pode-se observar lesão de porta de entrada, como chagoma de inoculação, lesão endurecida na pele, ou o sinal de Romaña, edema frio bipalpebral unilateral. Cerca de 10% dos infectados cursam com manifestações clínicas inespecíficas como febre, astenia, prostração, cefaleia, adeno-

megalia generalizada e hepato-esplenomegalia aguda discreta. Nesta fase, pela alta parasitemia presente, o diagnóstico laboratorial parasitológico pode ser feito através da pesquisa direta do parasito no sangue (DIAS *et al*., 2016).

A fase crônica se divide em duas formas clínicas indeterminada ou determinada. Na fase crônica da doença, o portador pode permanecer assintomático e sem sinais de envolvimentos de órgãos alvo. Esta forma é chamada indeterminada. O paciente não apresenta sintomas ou alterações eletrocardiográficas e, também, são normais as radiografias de tórax (PA e perfil), de esôfago e cólon. Na fase determinada, considerada a forma grave da doença, alguns pacientes apresentam evolução para as formas cardíacas, digestivas ou mistas, em decorrência dos danos causados pelo *T. cruzi*, aos tecidos pelos quais o parasito tem tropismo, especialmente coração e trato gastrointestinal. As manifestações crônicas da doença surgem no indivíduo adulto, após 10, 20 ou mais anos de infecção inicial A forma cardíaca da DCh se manifesta por arritmias e insuficiência cardíaca, e é responsável pela alta morbimortalidade da infecção. A forma digestiva, que ocorre em 15% a 35% dos pacientes, é manifestada por megaesôfago e megacólon. O megacólon é a forma mais tardia e se deve à denervação parassimpática intramural, com consequente destruição celular e processo inflamatório (RASSI JR *et al*., 2012; DIAS *et al*., 2016).

O tratamento da DCh em nosso meio permanece controverso nos pacientes da forma crônica. Existem apenas dois fármacos em uso, nifurtimox e benzonidazol, de igual ação tripanossomicida. No Brasil, apenas o benzonidazol encontra-se disponível. Ambos são mais úteis na fase inicial da doença (DIAS *et al*., 2016).

No Brasil, o controle da transmissão vetorial teve início na década de 1970, sendo intensificado na década seguinte, com resultados eficazes contra espécies de triatomíneos domiciliares (DIAS *et al*., 2002). Em 2006, o país recebeu o Certificado Internacional de interrupção da transmissão vetorial pela espécie *Triatoma infestans*. Entretanto, o risco de novas infecções ainda existe. A partir de 1975, o Programa de Controle da Doença de Chagas (PCDCh) começou a ser estruturado e foi dividido em três passos sucessivos: (1) Durante a primeira fase era estudado o local e também todos os elementos de interesse eram analisados além da análise dos triatomíneos; (2) A fase dois é reconhecida como fase de ataque, na qual ocorre a borrifação de inseticidas seguida pesquisa de triatomíneos semestralmente; (3) A terceira fase é permanente e global, ou seja, é feito tanto pelos profissionais responsáveis como pela comunidade, na terceira fase está presente a conscientização da comunidade em relação ao vetor da doença além da busca do vetor (VILLELA, M.M. *et al*., 2009).

Em 2021, a OMS emitiu chamado especial para acesso integral e equitativo à saúde e aos serviços de saúde, para todas as pessoas afetadas pela doença. Incluída na lista das 17 doenças tropicais negligenciadas elencadas pela OMS, é reconhecida como complexo problema socioeconômico e ambiental, em que a falta de compreensão da doença se torna um desafio que contribui para sua condição de negligência (DNDi, 2021).

Segundo a Organização Panamericana de Saúde, ampliar a conscientização sobre a DCh é o primeiro passo para prevenir, detectar, tratar e diminuir sua transmissão. Sabe-se que ações direcionadas à melhora da conscientização da

comunidade e dos trabalhadores da saúde reduzem a transmissão vetorial (PAHO, 2021).

Recentemente, uma revisão sistemática, que analisou as publicações que avaliaram o conhecimento de profissionais de saúde sobre DCh, demonstrou que todos os estudos, independente do país de realização ou da classe de profissionais testada, mostraram conhecimento insuficiente (CAJAIBA-SOARES *et al*., 2021). Do Brasil, foram encontradas apenas duas publicações e os autores preconizaram a necessidade de conduzir mais estudos sobre o assunto, especialmente em áreas em risco de ressurgimento da doença (COLOSIO *et al*., 2010; RODRIGUES *et al*., 2020).

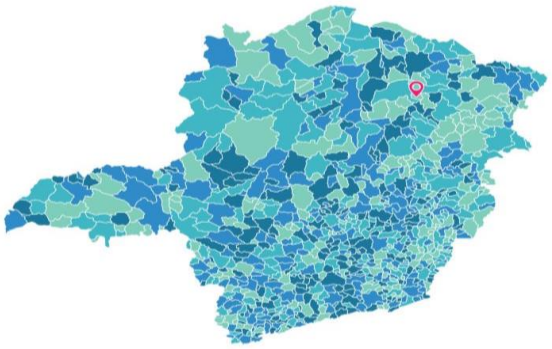
Assim, em sintonia com essas novas recomendações, torna-se necessário verificar os conhecimentos gerais dos profissionais municipais da saúde e da vigilância sanitária sobre DCh, especialmente em áreas com alto risco de reinfestação domiciliar, como o município de Josenópolis, situado no norte do estado de Minas Gerais.

MÉTODO

Trata-se de estudo transversal descritivo, sobre a avaliação do conhecimento específico dos profissionais de saúde quanto à DCh e sua vigilância epidemiológica, desenvolvido em Josenópolis, Minas Gerais.

O município de Josenópolis está localizado no norte de Minas Gerais, na região do polígono das secas e é dividido em 40 pequenas comunidades rurais. Anteriormente formado por duas fazendas, permaneceu subordinado ao município de Grão Mogol de 1962 até 1995, quando recebeu sua emancipação (**Figura 22.1**). De acordo com os dados do Censo IBGE 2010, a população total do município era de 4.889 habitantes e cerca de 40% da população acima de 15 anos era analfabeta.

Figura 22.1 Localização geográfica do município de Josenópolis no Estado de Minas Gerais



Fonte: IBGE Município de Josenópolis.

A região norte de Minas Gerais é considerada endêmica para DCh, situando-se em região de alto risco, segundo o Instrutivo para Execução e Avaliação das Ações de Vigilância em Saúde (GOMES, C. A. P., & QUINTINO, N. D., 2012; MINAS GERAIS, 2010).

O município de Josenópolis não consta em nenhum registro científico a respeito da DCh, diferentemente de municípios vizinhos tais como: Berilo, Virgem da Lapa e Coronel Murta, que já foram alvos de diversas pesquisas (MACHADO-DE-ASSIS, G.F. *et al*., 2009; BORGES, J.D. *et al*., 2006; PEREIRA *et al*., 1985). Ressalta-se ainda que Josenópolis, por se localizar em região de alto risco, demanda manutenção constante de suas atividades de pesquisa vetoriais pelo risco de reinfestação.

Os dois centros de saúde se localizam na sede e na zona rural e contam com duas equipes de ESF completas. O município está vinculado

à Gerência Regional de Saúde de Montes Claros (GRS MOC), que é a maior de Minas Gerais e abrange atualmente 53 municípios. É responsável pelo desenvolvimento do PCDCh na região e toda sua área de abrangência é considerada "área endêmica de alto risco" para transmissão da DCh.

Neste estudo, foi utilizado questionário semiestruturado, contemplando o conhecimento sobre a DCh e suas formas de transmissão, e sobre as ações da vigilância epidemiológica (VE) e do PCDCh realizadas no município. Foram inseridas informações sobre a idade, escolaridade, formação, tempo de atuação no município, área de atuação, capacitação recebida em DCh, ações realizadas com a comunidade, dificuldades encontradas e sugestões de melhorias (**Figura 22.2**). As informações coletadas foram digitadas e analisadas em planilha EXCEL.

Os questionários foram aplicados na sede da Unidade Básica de Saúde do município e na sede da VE municipal, em 2013. Foram entrevistados membros da equipe de VE e da equipe da Estratégia Saúde da Família (ESF), sendo médico (1), farmacêutico (1), fisioterapeuta (1), enfermeiro (1), técnico de enfermagem (1), agentes da saúde (12). A equipe de agentes da VE era composta por quatro agentes contratados. Desses, três responderam ao questionário. Todos os participantes foram voluntariados e distribuídos conforme aspectos socioeducacionais, segundo a **Tabela 22.1**. Os objetivos da pesquisa foram esclarecidos em conjunto com intuito de responder com precisão o questionário. O critério de exclusão foi a não concordância em participar da pesquisa (SILVA RO, 2014).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG), tendo recebido o número de protocolo ETIC 0139. 0.203.245 -10.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dados sociodemográficos evidenciaram que os profissionais do município são predominantemente jovens, sendo 70% entre 21-30 anos de idade, e com pouco tempo de atuação no município, uma vez que 60% tinham menos de 5 anos e 35% menos de 1 ano de vínculo, o que sinaliza para rotatividade importante nos cargos. Esta rotatividade dos profissionais entrevistados foi considerada pelos próprios como ponto negativo para continuidade das ações do PCDCh, justificando a fragmentação das ações e pouca produtividade no trabalho. A alta rotatividade dos funcionários foi também observada na GRS de Divinópolis MG, conforme descrito por VILLELA *et al*., 2007. Estudo realizado na VE de Feira de Santana, Bahia também relatou esse achado, demonstrando que o quadro de funcionários lotados no município vem sofrendo constantes modificações e a carência de recursos humanos é apontada como prejudicial ao desempenho e efetividade (CERQUEIRA *et al*., 2003). Conforme descrito por DIAS *et al*., 2000, a rotatividade pode distanciar instâncias de promoção social e ameaçar parcerias estratégicas com o Sistema Único de Saúde (SUS). No município de Josenópolis, essa rotatividade foi justificada por encerramento de contratos, mudanças de cargos, baixos salários, de forma semelhante ao encontrado no estudo de VILLELA *et al*. 2007.

Figura 22.2 Versão adaptada do questionário semiestruturado aplicado nos profissionais da saúde e da VE

DADOS PESSOAIS:

Nome:_____ **Data de Nascimento:** _____/_____/_____
Escolaridade:_____ **Formação:**_____

Tempo de Atuação no município:_____

Área de Atuação: (1) VE, (2) agente, (3) enfermeiro, (4) médico, (5) auxiliar de Laboratório, (6) auxiliar de enfermagem (7) (outros) _____

1. **Você realizou algum curso de capacitação referente ao controle da DCh?**

   Caso a resposta acima seja (sim), quando e onde foi realizado?
2. **Qual a importância do diagnóstico precoce em DCh?**
3. **Você tem conhecimento de quais ações são realizadas pelo PCDCh no município de Josenópolis?**
4. **Caso tenha notificação de triatomíneos na região, feita pelos moradores, quais ações devem ser realizadas?**
5. **Existe algum trabalho de educação com a comunidade referente às práticas de controle da DCh?**
6. **Existe alguma parceria de trabalho em equipe em função das práticas do PCDCh entre as equipes do PSF e vigilância epidemiológica?**
7. **Você sabe informar qual espécie de triatomíneo predomina na região de Josenópolis? (Marque abaixo).**

   ( ) *P. megistus* ( ) *T. sordida* ( ) *T. infestans* ( ) *P. geniculatus* ( ) *T. pseudomaculata*

   ( ) *T. vitticeps* ( ) Outros
8. **Qual é a atuação do PIT no município de Josenópolis?**
9. **Em casos de barbeiros positivos encontrados nas UDs ou entregue no PIT, a população residente é submetida a exames sorológicos?**

   Como é realizado o acompanhamento da sorologia?
10. **Houve algum caso de "Barbeiro" positivo com presença de sorologia positiva para *T. cruzi* (DCh) nos residentes?**
11. **Marque quais são as formas de transmissão da doença de Chagas?**

    ( ) transmissão pelo barbeiro ( ) transmissão congênita (mãe para filho) ( ) transmissão oral

    ( ) Acidentes com amostras contaminadas ( ) transmissão através da saliva do chagásico

    ( ) transmissão através da transfusão de sangue (contaminado pelo *T. cruzi)*
12. **Quanto você estima a porcentagem de pacientes chagásicas que são atendidos no município?**

    ( ) acima de 50 % ( )~50% ( )~30% ( )~20% ( )~10% ( )~5%
13. **Do total de pacientes atendidos com DCh na clínica, qual a evolução clínica observada com maior frequência nos pacientes chagásicos atendidos?**
14. **Qual a idade média desses pacientes?**

    ( ) 0 a 5 ( ) 5 a 14 ( ) 14 a 49 ( ) Acima de 49.
15. **A sorologia para *T. cruzi* é realizada de rotina nos serviços de pré-natal do município?**
16. **É realizada a pesquisa direta e ou a sorologia do RN caso a mãe tenha sorologia positiva para *T. cruzi*?**
17. **Essa criança é acompanhada?**
18. **Explique um pouco da sua rotina diária:**
19. **Principais dificuldades encontradas para a execução das ações do PCDCh**
20. **Sugestões de melhoras para manutenção das ações do PCDCh**

Fonte: Adaptado de SILVA RO., 2014.

Tabela 22.1 Distribuição de frequências dos participantes do estudo segundo grupos de idade, escolaridade e tempo de atuação no município

Faixa etária	Quantidade de funcionários	%
21-25	2	10,0
26-30	12	60,0
31-35	4	20,0
36-40	0	0,0
>41	2	10,0
Tempo de atuação no município		
< 1 ano	7	35,0
1 a 5 anos	5	25,0
5 a 10 anos	4	20.0
>10 anos	4	20,0
Escolaridade		
Ensino fundamental completo	4	20,0
Segundo grau completo	12	60,0
Superior completo	4	20,0

Fonte: Adaptado de SILVA RO., 2014

A escolaridade dos profissionais foi adequada. Importante dizer que o profissional médico avaliado pertencia ao Programa Mais Médicos, sendo proveniente de Cuba, local não endêmico para DCh.

Em relação ao conhecimento sobre a DCh, foram percebidas falhas importantes. Quando questionados sobre a importância do diagnóstico precoce da DCh, 30% dos entrevistados desconheciam a situação. Quanto às formas de transmissão da DCh, 30% desconheciam a transmissão vertical. Tal achado é relevante, uma vez que a transmissão congênita, apesar de acontecer em cerca de 0,5% das gestações em portadoras de DCh em Minas Gerais, é a mais importante forma de transmissão no meio urbano, especialmente em regiões onde a prevalência em mulheres em idade reprodutiva seja elevada. Em estudo realizado para mapeamento das áreas endêmicas de Minas Gerais, por inquérito sorológico em neonatos do Programa de Triagem Neonatal, o município de Josenópolis foi o terceiro de maior prevalência de DCh em puérperas (GONTIJO *et al*., 2009). A triagem sorológica e o acompanhamento de recém-nascidos de mães infectadas deveriam ser mandatórios. Entretanto, os próprios profissionais da saúde desconheciam o risco da transmissão vertical (**Tabela 22.2**). Ainda, foi observado que a sorologia para *T. cruzi* não era realizada de rotina nos serviços de pré-natal do município, assim como não era realizada a pesquisa direta e ou sorologia do recém-nascido ou acompanhamento da criança em caso de a mãe ser portadora de DCh.

Tais falhas no conhecimento específico sobre a DCh pode ser justificada pela carência de capacitação. De fato, 80% informaram não terem realizado cursos de capacitação referentes às práticas de controle da DCh. Em concordância com esses achados, foi eviden-

ciado em outro estudo que, nos municípios mineiros de Itaúna, Itatiaiuçu, Piracema e Itaguara, 86,7% dos agentes de saúde afirmaram que não eram oferecidos cursos /atualizações referentes à DCh (RODRIGUES, 2019), ficando assim clara a necessidade de estratégicas que possibilitem a capacitação teórica dos entrevistados em relação às práticas de controle e à DCh. A capacitação do profissional deve existir como forma de estimular e valorizar o funcionário (MORENO & BARACHO, 2000; VILLELA *et al*., 2007).

Tabela 22.2 Frequência das respostas referente ao conhecimento sobre as formas de transmissão da DCh

Quais são as formas de transmissão da DCh?	**N°**	**%**
Transmissão pelo barbeiro	19	95,0
Congênita (de mãe infectada para o filho)	14	70,0
Transfusão de sangue contaminado	9	45,0
Acidentes com amostras contaminadas	6	30,0
Oral (através de alimento)	1	5,0
Transmissão através da saliva do chagásico	0	0,0

Fonte: Adaptado de SILVA RO., 2014.

Merece destaque o achado de que 85% dos entrevistados desconhecem as ações do PCDCh realizadas no município. Conforme DIAS (2000), o sucesso do controle das endemias depende da inserção de parcerias entre a VE e o SUS. Programas que buscam uma atuação em vigilância à saúde, como o Programa de Agente Comunitário da Saúde e Estratégia de Saúde da Família, são modelos de assistência que integralizados possibilitariam maior efetivação das práticas (DIAS, 1998, 2000; SILVA *et al*., 2006; SILVA *et al*., 2011). A falta de vinculação entre as equipes de saúde e a equipe da VE traz grande fragilidade à atenção ao indivíduo portador da infecção pelo *T. cruzi* e esta fragilidade foi registrada pelos entrevistados, pois 75% responderam não existir parceria entre os serviços e as práticas de PCDCh e apenas 10% dos entrevistados conheciam a atuação do posto de identificação de triatomíneos (PIT) no município. Os que conheciam eram agentes da VE, isto é, nenhum outro profissional conhecia a atuação do PIT.

Quando questionados sobre as ações educativas realizadas com a comunidade, 70% dos entrevistados responderam desconhecer alguma atividade. Segundo os entrevistados não há insumos e materiais educativos disponíveis para a realização de ações (**Tabela 22.3**).

Esses achados foram também encontrados em estudo realizado na GRS de Divinópolis, MG (VILLELA *et al*., 2007; RODRIGUES *et al*., 2019). Esses autores descreveram o desconhecimento da população sobre a localização dos postos de informação de triatomíneos PITs na comunidade já que os usuários entregavam insetos em UBSs ou aos agentes de saúde. O envolvimento da população é considerado como forma sensível e essencial para o sucesso das práticas de vigilância (SILVEIRA, 2003). Segundo VASCONCELOS (1998), as práticas de educação popular devem ser expandidas de forma sistemática nos serviços de saúde. Revisão realizada por VENTURA-GARCIA e colaboradores (2013) descreve a importância da promoção de intervenções adequadas na população, concluindo que as ações educativas com a comunidade tendem a influenciar nas práticas de prevenção relacionadas a DCh.

As principais dificuldades relatadas pelos profissionais locais referentes à execução do PCDCh no município estão apresentadas na **Tabela 22.4.**

Tabela 22.3 Frequência das respostas referente às práticas de controle da DCh por agentes da VE e membros da equipe do ESF

	Nº	**%**
Você realizou algum curso de capacitação referente ao controle da DCh?		
Sim	4	20,0
Não	16	80,0
Você conhece quais ações são realizadas pelo PCDCh no município de Josenópolis?		
Sim	3	15,0
Não	17	85,0
Existe alguma parceria de trabalho em equipe em função das práticas do PCDCh entre as equipes do PSF e VE.		
Sim	5	25,0
Não	15	75,0
Qual atuação do PIT?		
Local de entrega do Barbeiro	2	10,0
Local de tratamento da DCh	0	0,0
Desconheço	18	90,0
Existe algum trabalho de educação com a comunidade referente a práticas de controle da DCh?		
Sim	6	30,0
Não	14	70,0

Fonte: Adaptado de SILVA RO., 2014.

Interessantemente, a maior dificuldade apontada foi o desconhecimento da população sobre as formas de contágio, o que reflete mais uma vez, a escassez de ações educativas junto à comunidade. A manutenção e a disponibilidade do meio de transporte e o difícil acesso às localidades do município foram também apontados como dificuldade encontrada pelos entrevistados. Já é sabido que a falta de transporte prejudica o retorno aos atendimentos do PIT e a realização das buscas (SILVEIRA, 2003; VILLELA *et al*., 2007). O rápido aten-

dimento às notificações é considerado estratégico, pois permite exterminar novos focos (SILVA *et al*., 1999). Segundo os agentes da VE locais, com meio de transporte disponível, o atendimento a notificações da população seria realizado no prazo máximo de sete dias após a notificação. No estudo de RODRIGUES *et al.* (2019), outra dificuldade encontrada foi a falha no processo de identificação do portador crônico da doença, sendo ele sintomático ou não. Essa falha foi relacionada com o desconhecimento do profissional de saúde em relação à epidemiologia da doença. Além disso, foi enfatizado naquele estudo o fato de o Brasil ter poucos casos de óbito por DCh documentados, o que influenciaria no relaxamento de programas e ações governamentais relacionados à doença, reforçando o estado de negligência pelas organizações de saúde.

Tabela 22.4 Principais dificuldades relatadas pelos profissionais, referentes à execução do PCDCh no município de Josenópolis, Minas Gerais

	N°	%
Falta de informação da população quanto às formas de transmissão da DCh	**8**	**40,0**
Desinteresse da população em realizar sorologia para T. cruzi e prevenção.	**7**	**35,0**
Falta de capacitação profissional	**7**	**35,0**
Transporte inadequado	**4**	**20,0**
Falta de material educativo para a população	**3**	**15,0**
Dificuldade de acesso às localidades	**2**	**10,0**
Baixos salários dos profissionais	**1**	**5,0**

Fonte: Adaptado de SILVA RO., 2014.

As sugestões apontadas pelos profissionais da saúde para melhorar a execução das atividades e as ações de controle estão apresentadas na **Tabela 22.5.** A melhoria habitacional foi valorizada pelos entrevistados para o enfrentamento da DCh. Carlos Chagas em 1911 já relatava a importância das práticas de melhoria habitacionais (CHAGAS, 1911). Atualmente, o município de Josenópolis está selecionado para o projeto de melhoramento habitacional (BRASIL, 2017). Conforme DIAS *et al.*, (1993), o ideal seria associar as ações de melhoramento habitacional com um amplo esquema de ações educativas com a comunidade. Segundo os entrevistados, em 1997, o padrão de construção observado em 95% das localidades era de barro sem reboco, e a zona rural não possuía energia elétrica, que foi instalada a partir do projeto *Luz Para Todos*, iniciado em novembro de 2003, e trouxe melhora no desempenho das práticas de controle e maior captura de insetos pelos moradores. Atualmente na zona urbana, quase 100% das casas apresentam construção com reboco, cerâmica nos pisos e teto de telha com madeira ou laje. Já na zona rural, a maioria das unidades domiciliares apresentam construção de barro com reboco, e geralmente com

presença de anexos peridomiciliares, o que favorece a aproximação e domiciliação dos triatomíneos.

Outras sugestões de melhoras foram pautadas em capacitação dos profissionais, capacitação para melhores práticas dos gestores e dos agentes da VE.

Tabela 22.5 Sugestões apontadas através das respostas dos questionários aplicados aos profissionais da VE e PSF do município de Josenópolis, Minas Gerais

	Nº	%
Melhoramento habitacional da população	11	55,0
Práticas de Educação com a comunidade	8	40,0
Capacitação para os membros da ESF	6	30,0
Capacitação para os agentes VE	3	15,0
Melhor organização das práticas pelos gestores	1	5,0
Realização de inquérito sorológico	1	5,0
Melhoria no transporte utilizado	2	10,0

Fonte: Adaptado de SILVA RO., 2014.

Ao longo do desenvolvimento da pesquisa e diante de conversas informais, com os representantes da vigilância sanitária municipal, VE municipal e funcionários da ESF, foi possível identificar fatores além do uso de inseticida, que contribuíram para o controle local da endemia. Além da melhoria habitacional e chegada da luz elétrica, observou-se no município ao longo dos últimos anos, o êxodo rural das famílias em busca de melhores perspectivas socioeconômicas, diante da expansão do mercado urbano e de práticas de reflorestamento. Todos esses fatores certamente contribuíram para a melhora da situação entomológica do município.

CONCLUSÃO

A tão negligenciada DCh é reconhecida como complexo problema socioeconômico e a falta de conhecimento sobre a doença contribui para sua condição de negligência. Apesar do controle da transmissão vetorial em vigência, o risco de novas infecções ainda existe.

As falhas no conhecimento específico entre profissionais da saúde verificadas neste estudo, e corroboradas por outros tantos, sinalizam para a necessidade premente de capacitação dos profissionais e promoção de melhorias em educação, saúde e moradia da população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BORGES, J.D. *et al*. Seroprevalence of Chagas disease in schoolchildren from two municipalities of Jequitinhonha valley, Minas Gerais, Brazil: six years following the onset of epidemiological surveillance. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, São Paulo, v.48, n.2, p.81-86, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância em saúde. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf.2019>. Acessado em 28/05/2021.

BRASIL. Ministério da saúde. FUNASA. Melhorias Habitacionais para o Controle da Doença de Chagas. Disponível em: <http://www.funasa.gov.br/melhorias-habitacionais-para-o-controle-da-doenca-de-chagas.2017>. Acessado em 28/05/2021.

CAJAIBA-SOARES, A.M.S *et al*. Healthcare Workers' Knowledge about Chagas Disease: A Systematic Review. Am J Trop Med Hyg. Mar 8;104(5):1631–8, 2021.

CHAGAS, C. Nova tripanozomíaze humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do Schizotrypanum cruzi, n. gen., n. sp. agente etiológico de nova entidade mórbida do homem. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, v.1, n.2, p.159-218, 1909.

CHAGAS, C. Nova entidade mórbida do homem: resumo geral de estudos etiológicos e clínicos. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, v.3, n.2, p.219-275, 1911.

COLOSIO, R. C *et al*.. Professional conduct and knowledge gaps concerning Chagas disease in interrupted vector-borne transmission area. Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR, 14(1). 2010.

DIAS, J.C.P. Vigilância epidemiológica da doença de Chagas. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v.16, p.43-59, Suplemento 2, 2000.

DIAS, J. C. P. *et al*. II Consenso Brasileiro em doença de Chagas, 2015. Epidemiologia e Serviços de Saúde, 25, 7-86. 2016.

DNDi, 2021. Disponível em: <https://www.dndi.org/chagas/facts>. Acesso em: 25 mai. 2021.

GOMES, C. A. P., & QUINTINO, N. D. Instrutivo para execução e avaliação das ações de vigilância em saúde: Projeto Fortalecimento da Vigilância em Saúde em Minas Gerais (Resolução SES nº 3.152/2012). In Instrutivo para execução e avaliação das ações de vigilância em saúde: Projeto Fortalecimento da Vigilância em Saúde em Minas Gerais (Resolução SES nº 3.152/2012), pp. 270-270, 2012.

GONTIJO, E.D. *et al*. Triagem neonatal da infecção pelo *Trypanosoma Cruzi* em Minas Gerais, Brasil: transmissão congênita e mapeamento das áreas endêmicas. Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, v.18, n.3, p.243-254, 2009.

IBGE, 2010. Disponível em <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/mg/josenopolis.html>.

MACHADO-DE-ASSIS, G.F. *et al*. Entomological surveillance of Chagas disease in Berilo municipality, Jequitinhonha Valley, State of Minas Gerais, Brazil. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., Uberaba, v.42, n.6, p.615-621, 2009.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde. Subsecretaria de Vigilância em Saúde. Análise de situação de saúde: Minas Gerais 2010. Belo Horizonte, 328p 2010.

MORENO, E.C.; & BARACHO, L. Vigilância epidemiológica no Programa de Controle da Doença de Chagas em Minas Gerais, Brasil (1984-1998). Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v.16, p.113-116, Suplemento 2, 2000.

PAHO, 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/publicacoes> Acesso em: 25 mai. 2021.

PEREIRA, J.B *et al*.. Morbidity in Chagas' disease. III. Longitudinal study of 6 years, in Virgem da Lapa, MG, Brazil. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, v.80, n.1, p.63-71, 1985.

RASSI JUNIOR, A. & RASSI, A.; Rezende, J.M. American Trypanosomiasis (Chagas Disease). Infect Dis Clin North Am. v.26, n.2, p.275-91, 2012.

RODRIGUES, F.C.S *et al*. Agentes comunitários de saúde: percepção sobre os serviços de saúde relacionados à doença de Chagas, 2020.

SILVA, R.O. Estudo soroepidemiológico da doença de chagas no município Josenópolis, norte de Minas Gerais[tese]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2014.

SILVEIRA, A.C. Modelos de intervencion antivectorial sobre Triatominos para optimizar el aumento de cobertura. Rev. Patol. Trop., Goiania, v.32, n.2, p.185-191, 2003.

VASCONCELOS, E.M. Educação popular como instrumento de reorientação das estratégias de controle das doenças infecciosas e parasitárias. Cad. Saúde Pública, Rio de janeiro, v.14, p.39-57, Suplemento 2, 1998.

VENTURA-GARCIA, L. *et al*. Socio-Cultural Aspects of Chagas Disease: A Systematic Review of Qualitative Research. PLOS Neglected Tropical Diseases, v. 7, n.9, p. 1-8, 2013.

VILLELA, M.M. *et al*. Vigilância epidemiológica da doença de Chagas em programa descentralizado: avaliação de conhecimentos e práticas de agentes municipais em região endêmica de Minas Gerais, Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v.23, n.10, p.2428-2438, 2007.

VILLELA, M.M. et al. Avaliação do Programa de Controle da Doença de Chagas em relação à presença de Panstrongylus megistus na região centro-oeste do Estado de Minas Gerais, Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v.25, n.4, p.907-917, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Chagas disease (American trypanosomiasis). Disponível em <https://www.who.int/chagas/epidemiology/en/.> Acessado em 28/05/2021.

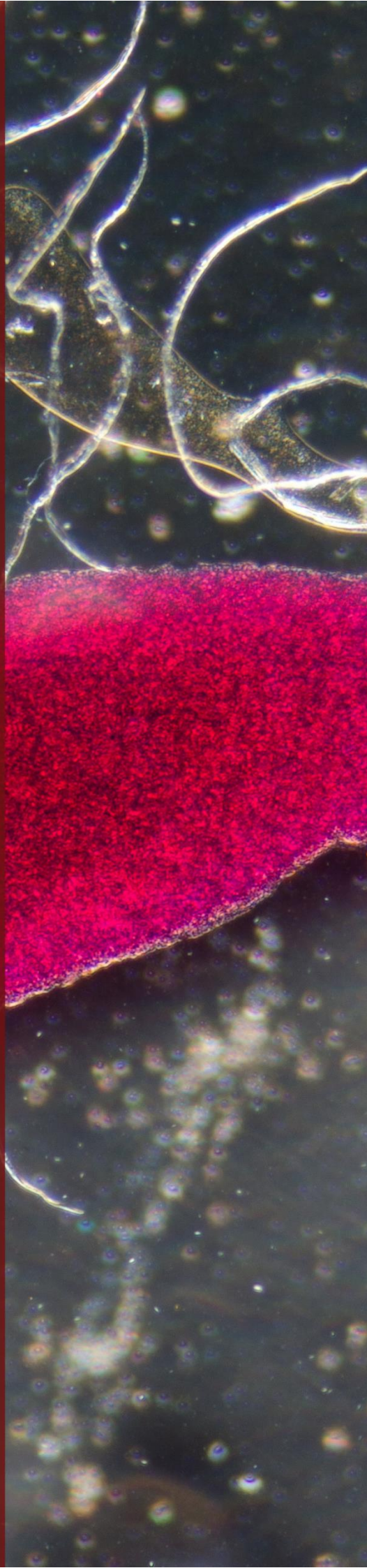
CAPÍTULO 23

AS NAFTOQUINONAS CONTRA DOENÇA DE CHAGAS

Felipe Figuerôa Tassinari Rocha Martins[1]
Luiza Gomes Brandão[1]

1Discente – Acadêmico de Farmácia da Universidade Federal Fluminense.

Palavras-chave: *Quinonas; Naftoquinonas; Doença de Chagas; Trypanosoma cruzi.*



INTRODUÇÃO

Dos diversos agentes etiológicos que podem causar males ao ser humano, os parasitos são um grupo diverso e difundido. Diverso em sua grande quantidade de famílias e espécies, desde os endoparasitos aos ectoparasitos e difundido por alguns serem cosmopolitas e acometerem uma ampla variedade de seres, incluindo os humanos. (NEVES *et al.*, 2016; REY, 2008).

O grupo possui uma íntima relação com a educação em saúde e saneamento básico, de forma que muitos quadros de parasitoses poderiam ser evitados com as medidas educacionais e sanitárias adequadas da população e do governo. A incidência de parasitoses está também, diretamente relacionada com o quadro econômico, onde a população com pouco acesso à informação e saúde, é a mais prejudicada (NEVES *et al.*, 2016; REY, 2008).

Como essas enfermidades acometem principalmente as populações de baixa renda e de vulnerabilidade social, como em países em desenvolvimento, principalmente os da América Latina, Ásia e África ou ainda em situações de guerra. A falta de investimento adequado na profilaxia e terapia medicamentosa, pesquisa e controle são os principais agravamentos desse cenário e compõem as razões pelas quais também pertencem ao grupo de Doenças Negligenciadas (BRASIL, 2021b; WHO, 2020).

Dessas parasitoses, deve-se dar destaque à Doença de Chagas, uma enfermidade cujo agente etiológico é o *Trypanosoma cruzi*, um protozoário flagelado. Em 2019, foram registrados 10.000 óbitos, 6 a 7 milhões de pessoas haviam se infectado com o parasito e aproximadamente 75 milhões de humanos estavam em risco de contrair a doença, a nível mundial, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) (BRASIL, 2021a; NEVES *et al.*, 2016; REY, 2008).

No Brasil, estima-se que pelo menos 1 milhão de pessoas estejam infectadas com o *T. cruzi*. A transmissão mais frequente tem sido por via oral, ou seja, por alimentos contaminados ou ainda pela transmissão vetorial extradomiciliar. Ainda em locais onde o acesso à saúde é dificultado, pode-se gerar uma subnotificação de casos, principalmente em época da pandemia do novo coronavírus, onde diversas outras doenças deixaram de ter um foco (BRASIL, 2021a; BRASIL, 2021b; WHO, 2020).

A doença possui a forma aguda e crônica. Estima-se que, na forma crônica cardíaca, cerca de 409.676 a 963.943 pessoas seriam portadores da forma cardíaca, que é a forma crônica com maior morbimortalidade da doença, em 2020. Na forma digestiva, que também é uma forma crônica, estima-se que em 2020 de 136.559 a 321.314 indivíduos seriam portadores (BOURGUIGNON *et al.*, 2011; BRASIL, 2021a; NEVES *et al.*, 2016; REY, 2008).

Deve-se destacar ainda que todos os estados brasileiros são susceptíveis e possuem a presença do parasito, porém, 84% dos casos provêm da região Norte e dessa região, apenas o Pará é responsável por 71% dos casos. Apesar da grande diferença dos estados, o Brasil ainda realiza ações para o controle da doença, principalmente desde a década de 1970 (BRASIL, 2021a).

A enfermidade possui um curso lento e progressivo, dividindo-se na forma aguda e crônica. A forma aguda é caracterizada pela

grande quantidade de parasitos nos músculos e pela parasitemia. A forma crônica pode ser cardíaca, digestiva ou ainda cardiodigestiva, sendo muito recorrente ser assintomática. Ressalta-se a forma cardíaca, que pode levar o indivíduo à óbito por conta de insuficiência cardíaca, tromboembolismo e/ou arritmias. Dois tratamentos são disponíveis no mundo, sendo os dois fármacos: Nifurtimox e o Benznidazol. O Nifurtimox não está disponível no Brasil e, portanto, utiliza-se apenas o Benznidazol (BRUNTON *et al.*, 2019; KATZUNG *et al.*, 2017; NEVES *et al.*, 2016; REY, 2008; RITTER *et al.*, 2016).

Por conta dos efeitos adversos, há uma maior dificuldade da sua adesão ao tratamento, que aliado à uma crescente resistência parasitária, pode-se tornar um problema mais grave, acometendo ainda mais indivíduos e agravando cada vez mais um quadro de desigualdade econômica e social. Contudo, uma gama de moléculas naturais, as quinonas, têm ganhado um destaque dentre os compostos promissores, por conta de sua grande variedade estrutural e versatilidade de usos (BARREIRO & FRAGA, 2015; BRUNTON *et al.*, 2019; KATZUNG *et al.*, 2017; RITTER *et al.*, 2016).

As quinonas são um grupo de compostos amplamente distribuídos na natureza, podendo ser encontradas em fungos, plantas e líquens. São moléculas com aplicabilidade em diversas áreas, podendo servir como corantes em tatuagens, como a lausona; podendo ser encontradas em plantas como as antraquinonas e a lausona ou ainda como corantes de tecidos, como por exemplo, a alizarina e o ácido quermésico, constatados desde a antiguidade. Tem se estudado ainda uma grande aplicabilidade biológica, sendo então compostos promissores e que podem auxiliar na atenuação da prevalência, comorbidade e mortalidade associado a parasitoses, principalmente as negligenciadas (FERREIRA *et al.*, 2006; GUIMARÃES *et al.*, 2013; MOREIRA *et al.*, 2016; NOVAIS *et al.*, 2018; PINTO *et al.*, 2014; SHARMA *et al.*, 2013).

As quinonas têm atividade antimalárica, antibiótica, leishmanicida, antitumoral e agora propriedades tripanocidas estão sendo investigadas. Fármacos já registrados e autorizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) são compostos quinônicos, como por exemplo o lapachol, que foi utilizado para o tratamento de neoplasias e a atavoquona que é utilizada no tratamento da malária (FERREIRA *et al.*, 2006; GUIMARÃES *et al.*, 2013; MOREIRA *et al.*, 2016; NOVAIS *et al.*, 2018; PINTO *et al.*, 2014; SHARMA *et al*, 2013).

Portanto, o objetivo dessa revisão foi reunir e abordar os principais fármacos utilizados em tratamentos disponíveis no cenário brasileiro e os novos protótipos quinônicos, com ênfase nas naftoquinonas e lapachonas com potencial antichagásico.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa que ocorreu no período de março a maio de 2021. As pesquisas foram realizadas por meio de bases de dados como Google Acadêmico, SciELO e PubMed.

Os critérios de inclusão foram artigos nos idiomas inglês e português, publicados no período de 2010 a 2021, que abordavam principalmente as naftoquinonas e lapachonas em testes biológicos *in vitro*, aspectos

necessários e com a proposta para o estudo. Desta forma, foram encontrados 10 artigos.

Os critérios de exclusão foram artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam os critérios, ou seja, artigos com outras estruturas quinônicas dos candidatos terapêuticos como os azóis, benzoquinonas e antraquinonas não foram inclusos.

Após os critérios de seleção, restaram 3 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em imagens, gráficos, e de forma descritiva, divididos em 3 subtítulos para abordar os tratamentos, quinonas e os estudos *in vitro*, respectivamente, com base na âncora teórica de artigos, livros e boletins epidemiológicos da Doença de Chagas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

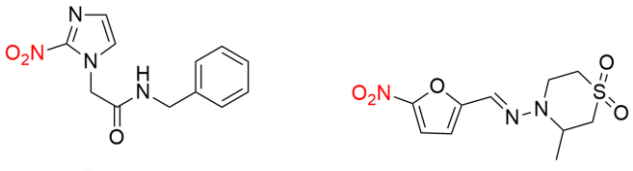
Tratamentos Disponíveis

Atualmente há dois tratamentos disponíveis, em escala global, para o tratamento da Doença de Chagas. O benznidazol (**Figura 23.1 [1]**) e o nifurtimox (**Figura 23.1 [2]**) são os únicos fármacos disponíveis mundialmente, porém, no cenário brasileiro, há apenas o benznidazol para uso e o nifurtimox para outros lugares do globo. Os fármacos são de escolha preferencial para a forma aguda da doença, onde há a grande presença de parasitos ativos, na forma de ninho de amastigotas em células musculares cardíacas ou ainda parasitemia com a forma tripomastigota circulando e gerando a circulação de parasitos (BRUNTON *et al.*, 2019; KATZUNG *et al.*, 2017; NEVES *et al.*, 2016; REY, 2008; RITTER *et al.*, 2016).

Contudo, ambos não são muito eficazes na forma crônica da doença, que pode evoluir para cura clínica, porém sem cura parasitológica. Isso ocorre devido à incapacidade dos fármacos de reverter os danos causados no coração, podendo levar a eventos tromboembólicos, destruição do sistema excito-condutor e insuficiência cardíaca, além dos danos causados ao sistema digestivo, podendo ocorrer megaesôfago e megacólon, o que causa dificuldade para deglutir e constipação severa, respectivamente (BRUNTON *et al.*, 2019; KATZUNG *et al.*, 2017; NEVES *et al.*, 2016; REY, 2008; RITTER *et al.*, 2016).

O benznidazol é um derivado nitroimidazol que foi descoberto na década de 1960/1970, administrado por via oral para o tratamento do agente. Estudos indicam uma maior segurança e eficácia em contraste com o nifurtimox (BRASIL, 2021a; BRUNTON *et al.*, 2019; KATZUNG *et al.*, 2017; RITTER *et al.*, 2016).

Figura 23.1 Estrutura molecular do Benznidazol **(1)** e do Nifurtimox **(2)**, com seus grupamentos nitro destacados em vermelho



(1) Benznidazol **(2)** Nifurtimox

Fonte: Adaptado de CASTRO & SOEIRO, 2017.

É o único fármaco disponível no Brasil atualmente para o tratamento da Doença de Chagas, seu uso é preferencialmente na forma aguda da doença, mas pode ser utilizado na forma crônica, porém sem reverter os danos já estabelecidos. Se o tratamento for instaurado de forma precoce e com o suporte adequado, as

chances de cura se aproximam de 100%, contudo o seu uso para prevenção não é ideal (BRUNTON *et al.*, 2019; KATZUNG *et al.*, 2017; NEVES *et al.*, 2016; REY, 2008; RITTER *et al.*, 2016).

Aproximadamente 60% dos pacientes adultos e 30% dos pacientes infantis apresentam efeitos adversos. Os efeitos gastrintestinais incluem: diarreia, vômitos, náuseas e cólicas intestinais. Esses são os mais frequentes, mas que podem se agravar e efeitos mais graves podem surgir, como a polineuropatia periférica, ou seja, os nervos do paciente são afetados e com isso pode ocorrer falta de sensibilidade ou até mesmo perda dos movimentos em casos mais graves. (BRUNTON *et al.*, 2019; KATZUNG *et al.*, 2017; RITTER *et al.*, 2016)

A posologia padrão do tratamento é de 5mg/Kg/dia, divididos em duas ou três doses no momento da refeição durante 60 dias. Pode ser encontrado o medicamento contendo benznidazol com a dose 100mg para adultos e recentemente, conseguiu-se uma dose de medicamento com 12,5mg para a população pediátrica (BRUNTON *et al.*, 2019; KATZUNG *et al.*, 2017; RITTER *et al.*, 2016).

O mecanismo de ação do benznidazol ainda não está claramente elucidado, apesar do grande tempo de uso do fármaco. O grupamento nitro no benznidazol desempenha um importante papel no mecanismo de ação do fármaco, o grupo nitro é ativado por nitroredutases, gerando o radical nitroânion. Esse radical participa de um ciclo de redução-oxidação e gera espécies reativas de oxigênio (EROs). Algumas espécies como os íons hidroxila (^{-}OH), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o ânion superóxido (O_2^{-}), sobrepõem os sistemas de detoxificação do parasito, o que leva à um estresse oxidativo e consequente peroxidação lipídica com danos à membrana, modificações em proteínas, como quebra ou mau dobramento e ainda danos ao DNA, o que causa mutações ou ainda fragmentação do DNA do agente (BRUNTON *et al.*, 2019; KATZUNG *et al.*, 2017; NEVES *et al.*, 2016; REY, 2008; RITTER *et al.*, 2016).

Das nitroredutases, discute-se que a enzima NTR-I (enzima oxigênio-insensível), que catalisa a redução tipo dois elétrons do grupo nitro, mostrando um tipo diferente de reação na redução do benznidazol e no nifurtimox. A NTR-II (enzima oxigênio-sensível), que catalisa a redução tipo um elétron, parece desempenhar uma redução do grupo nitro do nifurtimox e gerar EROs (CASTRO & SOEIRO, 2017).

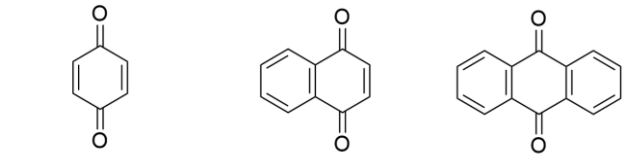
Ao entrar em contato com seu substrato, no caso o benznidazol, a A NTR-I reduz o grupo nitro presente e gera o intermediário hidroxilamina, que serve de substrato para duas reações consecutivas. Essas reações são do tipo um elétron e geram o composto com dihidroxi-dihidroimidazol, que pode vir a se decompor no composto glioxal, que é tóxico e pode interagir com o DNA do parasito, e assim danificá-lo (CASTRO & SOEIRO, 2017).

O benznidazol possui um menor potencial de redução quando comparado ao nifurtimox, o que pode ser um motivo para a melhor detoxificação dos EROs pelo *Trypanosoma cruzi*, porém o benznidazol é menos tóxico ao ser humano que o nifurtimox (BOURGUIGNON *et al.*, 2011; BRUNTON *et al.*, 2019; KATZUNG *et al.*, 2017; LARA *et al.*, 2018; NEVES *et al.*, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2020; REY, 2008; RITTER *et al.*, 2016).

Quinonas

Para ser considerada uma quinona, a molécula precisa possuir em seu arcabouço uma estrutura básica de um anel de seis carbonos onde há a presença de duas carbonilas conjugadas e duas ligações duplas, ao menos. A sua estrutura básica pode derivar de 3 tipos principais: Uma benzoquinona (**Figura 23.2 [3]**), a quinona mais simples, com apenas o anel principal; a naftoquinona (**Figura 23.2 [4]**), onde há a presença de um anel aromático fundido ao outro ou ainda pode ser uma antraquinona (**Figura 23.2 [5]**), onde há dois anéis aromáticos fundidos ao anel principal (FERREIRA *et al.*, 2006; GUIMARÃES *et al.*, 2013; MOREIRA *et al.*, 2016; NOVAIS *et al.*, 2018; PINTO *et al.*, 2014; SHARMA *et al.*, 2013; SILVA, FERREIRA & DE SOUZA, 2003).

Figura 23.2 Estruturas básicas que uma molécula quinônica possui



Fonte: Adaptado de SILVA, FERREIRA & DE SOUZA, 2003.

As quinonas já são conhecidas e utilizadas pela humanidade por muitos anos. As suas aplicações são as mais versáteis, podendo ser utilizados desde corantes para tatuagens e roupas ou ainda com seu potencial biológico. Esse último tem sido mais explorado por pesquisadores, no intuito de melhorar os compostos que já existem ou ainda sintetizar novas moléculas e testá-las frente à diversos agentes, como o *T. cruzi*. Essas moléculas são originadas a partir de um composto inicial, normalmente chamado de Composto-protótipo, que é promissor por já ter constatado uma atividade contra um alvo biológico. Então pode-se realizar diversas modificações estruturais, essas são necessárias para melhorar o desempenho da molécula, de forma a torná-la mais seletiva e com a menor concentração de fármaco necessária para produzir 50% da resposta máxima (EC_{50}) e com a menor toxicidade possível (BARREIRO & FRAGA, 2015; BRUNTON *et al.*, 2019; KATZUNG *et al.*, 2017; RITTER *et al.*, 2016).

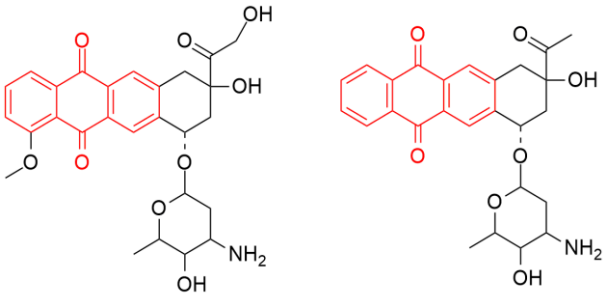
É importante que os fármacos possuam melhor seletividade, para assim, possuirem um local de ação majoritário, sem atingir outros tipos celulares, como por exemplo, na forma amastigota do *T. cruzi* e não nas células musculares estriadas cardíacas infectadas com o parasito, pois há o tropismo do agente por células musculares, o que pode levar a insuficiência cardíaca e óbito. Com moléculas adequadas, haverá maior adesão ao tratamento, o que faz com que sua resposta terapêutica seja melhor, sua cura seja estabelecida com menos intempéries durante o seu curso e com menos danos aos outros tipos celulares saudáveis, visto que frequentemente há de se interrompê-lo por contas dos efeitos constatados pelo paciente. (BARREIRO & FRAGA, 2015; BRUNTON *et al.*, 2019; KATZUNG *et al.*, 2017; RITTER *et al.*, 2016).

Algumas quinonas são utilizadas na terapêutica atual, como por exemplo, a atovaquona, que é uma naftoquinona comercializada atualmente, sendo utilizada como agente antimalárico. As antraquinonas também podem ser utilizadas como laxantes ou ainda como antineoplásicoss, como a doxorrubicina e a idarrubicina (**Figura 23.3**) (BRUNTON *et al.*,

2019; KATZUNG *et al.*, 2017; RITTER *et al.*, 2016).

O principal mecanismo de ação das quinonas é pela sua capacidade de receber um ou dois elétrons, por conta das duas carbonilas, isso faz com que intermediários altamente reativos, as espécies reativas de oxigênio (EROs) sejam formadas, gerando um estresse oxidativo dentro da célula, acima da sua capacidade de eliminação.

Figura 23.3 Exemplos de fármacos comercializados atualmente com uma estrutura antraquinônica em destaque de vermelho



Fonte: Adaptado de BRUNTON, 2019.

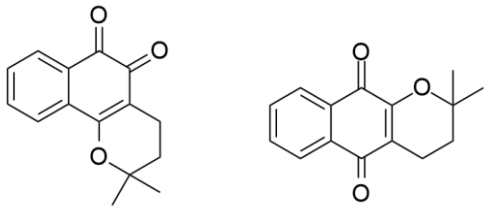
Portanto há a peroxidação lipídica, fragmentação de DNA, danos às proteínas e ácidos nucleicos, induzindo então a célula à morte celular, seja apoptose ou ainda necrose. Outros estudos ainda estão sendo feitos para a checar a capacidade inibitória de proteases ou ainda da topoisomerase II, as topoisomerases no *Trypanosoma cruzi* podem ser um potencial alvo terapêutico porque desempenham o papel de replicação e organização do DNA do cinetoplasto. Um esquema geral de seu mecanismo de ação pode ser visto na **Figura 23.5** (BOURGUIGNON *et al.*, 2011; BRASIL, 2021; BRUNTON *et al.*, 2019; KATZUNG *et al.*, 2017; LARA *et al.*, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2020; RITTER *et al.*, 2016).

Os principais compostos promissores e que estão sendo estudados são os derivados de naftoquinonas ou ainda das β-lapachonas (**Figura 23.4 [8]**) e α-lapachonas (**Figura 23.4 [9]**) (BOURGUIGNON *et al.*, 2011; LARA *et al.*, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Conforme mencionado, o principal mecanismo de ação das quinonas é pela formação de EROs, porém as lapachonas obtiveram um foco quando foram testadas em células neoplásicas e constatou-se um potencial mecanismo através das topoisomerases I e II com a apoptose e alvos bioquímicos.

Como já se estuda e reconhece o potencial tripanocida das β-lapachonas **(8)**, estudo foi realizado para melhorar sua performance e diminuir sua toxicidade para o tratamento da Doença de Chagas. (BOURGUIGNON *et al*, 2011; LARA *et al*, 2018; OLIVEIRA *et al*, 2020)

Figura 23.4 Estrutura das moléculas de β-lapachona (8) e α-lapachonas (9)



Fonte: Adaptado de SILVA, FERREIRA & DE SOUZA, 2003.

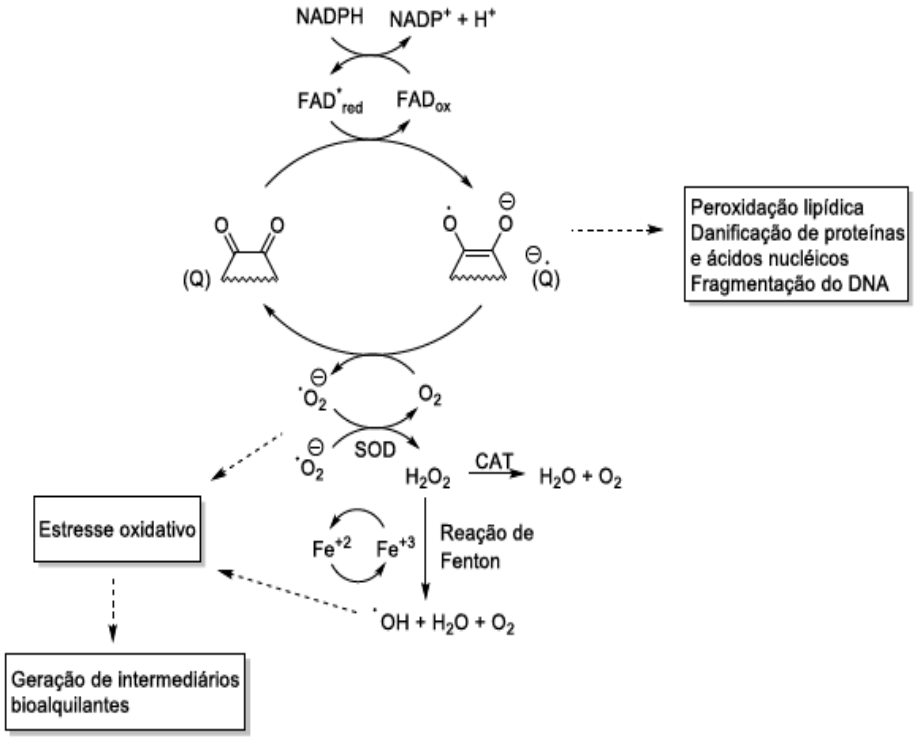
Estudos de Moléculas Tripanocidas

No estudo de Bourguignon *et al*, os derivados das naftoquinonas: β-lapachona, α-lapachona, nor-β-lapachona e epóxi-α-lapachona foram comparadas em seu efeito

tripanocida e citotóxico, as estruturas moleculares seguem o padrão das **Figuras 23.4** e **Figura 23.6**. Sabe-se que as β-lapachonas são muito tóxicas, porém modificações moleculares foram e são propostas a fim de diminuir sua toxicidade. (BOURGUIGNON *et al.*, 2011)

Para a verificação do efeito citotóxico, foram testadas as moléculas frente a culturas celulares de células VERO (que é uma linhagem celular de rim de macaco verde). As β-lapachona e nor-β-lapachona apresentaram um efeito citóxico mais elevado que o controle positivo, o cristal-violeta (BOURGUIGNON *et al.*, 2011).

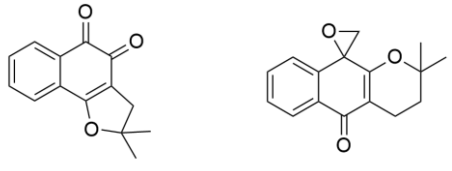
Figura 23.5 Mecanismo de ação das quinonas no meio intracelular



CAT = Enzima catalase; SOD = Enzima superóxido desmutase; FAD = Enzima flavina

Fonte: Adaptado de SILVA, FERREIRA & DE SOUZA, 2003.

Figura 23.6 Estrutura das moléculas da nor-β-lapachona (10) e da epóxi-α-lapachona (11)



(10) nor-beta-lapachona **(11)** epóxi-alfa-lapachona

Fonte: Adaptado de BOURGUIGNON *et al.*, 2011.

A epóxi-α-lapachona entretanto, apresentou resultados melhores e mais promissores em aproximadamente 100% das células testadas e nas três concentrações utilizadas, ou seja, menores efeitos tóxicos o que configura um perfil de segurança. A α-lapachona não apresentou citotoxicidade na concentração de 3,1μM e um aumento da toxicidade nas

concentrações de 12,5µM e 50µM (BOURGUIGNON *et al.*, 2011).

Para efeito tripanocida, testaram-se moléculas frente a culturas da forma epimastigota do parasito, onde α-lapachona e nor-β-lapachona não apresentaram efeito tripanocida, apesar de 72 horas na cultura. As epóxi-α-lapachona e β-lapachona, apresentaram acentuado efeito tripanocida, matando 100% dos parasitas em todas as concentrações testadas (BOURGUIGNON *et al.*, 2011).

As moléculas ainda foram testadas frente a duas proteínas do agente: serino-proteases e cisteína-proteases. No teste das serino-proteases, as β-lapachona e α-lapachona, não apresentaram nenhum efeito sobre as proteínas nas concentrações utilizadas. Já a epóxi-α-lapachona, conseguiu inibir 80% da atividade enzimática, em um perfil um pouco melhor que o inibidor PMSF, já conhecido como um inibidor desse tipo proteico (BOURGUIGNON *et al.*, 2011).

Já no teste da cisteína-protease, a α-lapachona e epóxi-α-lapachona, não apresentaram nenhum efeito sobre a atividade da proteína. Todavia, a β-lapachona apresentou um perfil mais acentuado de atividade quando comparado com o E-64, um inibidor já conhecido de cisteína-proteases (BOURGUIGNON *et al.*, 2011).

Em outro estudo de Lara *et al.*, (2018) outros derivados naftoquinônicos, 2-hidroxi-3-fenilsulfanilmetil-[1,4]-naftoquinonas foram testadas para sua citotoxicidade e em diversos estágios do parasito. Foram 13 compostos totais e com a comparação feita com a Lausona e o Benznidazol. A estrutura dos derivados segue o seguinte padrão conforme **Figura 23.7**.

Para testar sua citotoxicidade, foram testados os derivados em culturas de células VERO e em culturas de hepatócitos (**Tabela 23.1**). Apenas os compostos 10, 12 e 13 apresentaram uma elevada citotoxicidade, principalmente em células VERO, ou seja, apresentaram valores de Concentração Citotóxica 50% (CC_{50}) menores ou iguais a 50µM. Os outros derivados obtiveram um valor de CC_{50} maiores que 100 µM, portanto, compostos menos tóxicos (LARA *et al*, 2018). Na cultutra de hepatócitos, exceto os compostos 4 e 12, não foi evidenciado efeito citotóxico pelas outras moléculas.

Apesar das moléculas não apresentarem efeito citotóxico, seus valores de CC_{50} foram menores que o do benznidazol, usado como referência. Os valores de CC_{50} em células VERO chegaram a 365,71µM, enquanto em hepatócitos os valores superaram 500µM (LARA *et al.*, 2018).

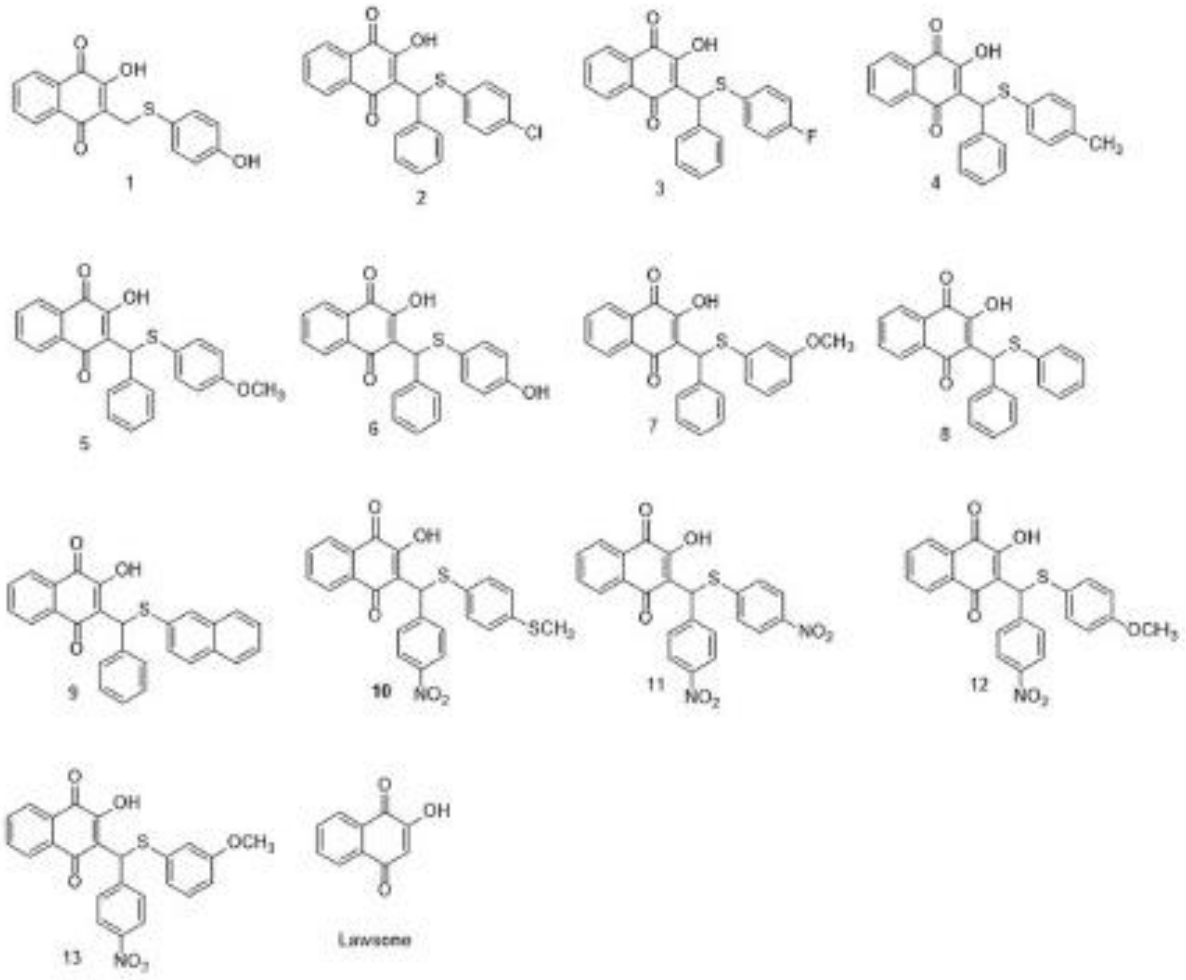
Os testes no *Trypanosoma cruzi* se iniciaram com a forma tripomastigota em culturas de células derivadas do sangue (BT) e do tecido em cultura (TCT). Dos compostos analisados, apenas os derivados 2 e 11 apresentaram valores de Concentração Inibitória 50% (IC_{50}) menores que o do benznidazol (**Tabela 23.1**).

Após os testes com os compostos 2 e 11, foi notado que havia diversas alterações no meio intracelular do parasito, mudanças como vacúolos contendo pedaços de membrana, formação de bolhas na membrana plasmática e ainda figuras de mielina estavam presentes. (LARA *et al.*, 2018). Foi estimado que esses danos podem ter ocorrido do estresse oxidativo induzido pela produção de EROs, o que leva a diversas alterações celulares.

Com os valores obtidos, foi ressaltado um grande potencial tripanocida nas moléculas 2 e 11, porém o composto 2 ganhou um maior destaque porque a Concentração Inibitória 90% (IC_{90}) do composto 11 se equiparou à do benznidazol (LARA *et al.*, 2018).

Uma outra abordagem para os testes com todas as moléculas foi na sua forma amastigota, uma forma com alta relevância clínica e responsável pela morbimortalidade da doença. Os compostos que apresentaram melhores valores foram os compostos 2, 10, 11, 12 e 13 com o IC_{50} menor ou igual a 10,81µM; contudo, ainda valores maiores que o Benznidazol (IC_{50} = 4,39µM).

Figura 23.7 Estrutura das derivados sintetizados, seguindo numeração do artigo



Fonte: Lara *et al.*, 2018.

A família das enzimas CYP450 desempenha um importante papel no ser humano por ser a principal responsável pela detoxificação de fármacos e/ou xenobióticos (BRUNTON *et al.*, 2019; KATZUNG *et al.*, 2017; RITTER *et al.*, 2016).

Aspectos da farmacocinética, como por exemplo a metabolização também são pontos

cruciais e têm uma intrínseca relação com os aspectos físico-químicos das moléculas. Quinonas podem não ser absorvidas no trato gastrintestinal e podem acumular-se, em grande quantidade em tecido adiposo. Podem também possuir isômeros com baixa biodisponibilidade e solubilidade. Este último, de forma frequente é de grande preocupação pelos pesquisadores, na medida em que candidatos pouco solúveis em meio aquoso podem não ser solubilizados na solução de teste e com isso, o estudo pode ser inviabilizado. Portanto é importante que as cadeias sejam modificadas de forma a substituir grupos funcionais, acrescentá-los, retirá-los ou ainda uma abordagem diferente pode ser realizada (BARREIRO & FRAGA, 2015; BRUNTON *et al.*, 2019; KATZUNG *et al.*, 2017; RITTER *et al.*, 2016).

Tabela 23.1 Resultados obtidos pelo teste inicial, dos diversos candidatos, benznidazol e lausona frente à forma tripomastigota do *T. cruzi* originária das culturas de células sanguíneas (BT) e de tecido (TCT). Então se constatou o potencial tripanocida dos compostos **2** e **11**. Cada coluna indica a cepa do parasito utilizada e a concentração do IC_{50} ou IC_{90} comparativamente e as duas últimas colunas representam os índices de seletividade (SI)

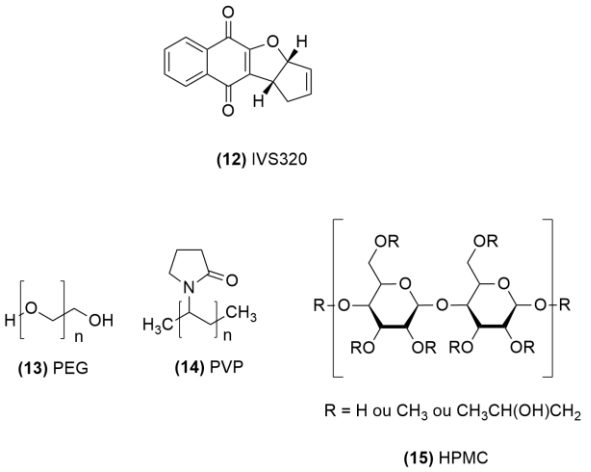
Compostos	*T. cruzi* cepa Y – IC_{50} (mean±SD) (µM)	*T. cruzi* cepa Y – IC_{50} (mean±SD) (µM)	*T. cruzi* cepa Y – IC_{50} (mean±SD) (µM)	*T. cruzi* cepa Y – IC_{50} (mean±SD) (µM)	Índice de Seletividade (SI)	Índice de Seletividade (SI)
	TCT	TCT	BT	BT	TCT	BT
	IC_{50}	IC_{90}	IC_{50}	IC_{90}		
Benznidazol	29.80±5.9	68.50±11.9	18.09±1.3	>100	12.25	20.21
1	87.70±3.2	>100	84.79±3.6	>100	1.20	1.24
2	10.10±1.0	45.12±7.1	9.66±0.9	27.80±4.6	17.63	18.51
3	25.10±1.5	77.50±8.1	25.32±1.7	59.50±37.6	7.65	7.61
4	65.90±6.6	89.50±9.1	26.16±2.6	>100	3.01	7.58
5	71.10±14.4	>100	27.91±2.2	96.70±3.7	1.47	3.75
6	75.40±10.9	>100	40.53±1.7	93.60±2.1	2.48	4.62
7	26.20±2.4	88.20±15.1	21.18±2.5	93.90±8.6	3.75	4.65
8	64.50±0.5	>100	46.48±1.9	96.10±7.6	2.86	3.97
9	95.20±4.1	>100	84.75±3.7	94.90±6.9	1.09	1.22
10	50.40±5.7	>100	22.03±1.8	94.90±6.9	0.92	2.12
11	16.60±2.4	67.20±16.1	3.18±0.4	76.30±12.5	5.72	29.93
12	47.70±3.7	87.10±13.1	22.39±2.8	>100	1.03	2.19
13	33.30±8.5	76.10±6.1	44.10±3.8	97.80±2.9	1.48	1.12
Lausona	>100	>100	>100	>100	nd	nd

Fonte: Adaptado de LARA *et al*, 2018.

No estudo de Oliveira *et al*, (2020) uma molécula promissora já havia sido sintetizada, um derivado de naftoquinona, e seus efeitos tripanocidas já haviam sido constatados. Porém a molécula apresenta pouca solubilidade em água e para contornar tal problema, foram preparadas três dispersões sólidas com três polímeros diferentes. Os testes foram realizados em triplicata e o benznidazol foi a droga tripanocida utilizada como controle. As dispersões sólidas foram preparadas por rotaevaporação (RE), malaxagem (KN) e mistura física (PM) (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

A molécula-alvo do estudo foi a 3a,10b-dihidro-1H-ciclopenta[b]naftol[2,3-d]furan-5,1-diona, também denominada de IVS320 pelos pesquisadores e os três polímeros foram usados para preparar as dispersões sólidas: hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), polietilenoglicol (PEG) e polivinilpirrolidona (PVP), suas estruturas estão elucidadas abaixo de acordo com a **Figura 23.8** (OLIVEIRA *et al*, 2020).

Figura 23.8 Molécula IVS320 (12) e os três diferentes polímeros utilizados na suspensão sólida



Fonte: Adaptado de OLIVEIRA *et al.*, 2020.

Os resultados dos testes *in vitro* indicaram uma proporção crescente da inibição de crescimento do parasito conforme as concentrações foram aumentando. Sem as preparações com as dispersões sólidas, a IVS320 tem uma atividade comparável nas concentrações de 50µg/mL a 10µg/mL quando comparado ao benznidazol, como por exemplificado no **Gráfico 23.1**.

A dispersão sólida que apresentou melhor desempenho foi a associação da IVS320 com PVP preparada por evaporação rotatória, o que corrobora o princípio de que a presença de polímeros nas dispersões sólidas aumenta a atividade da molécula ativa (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

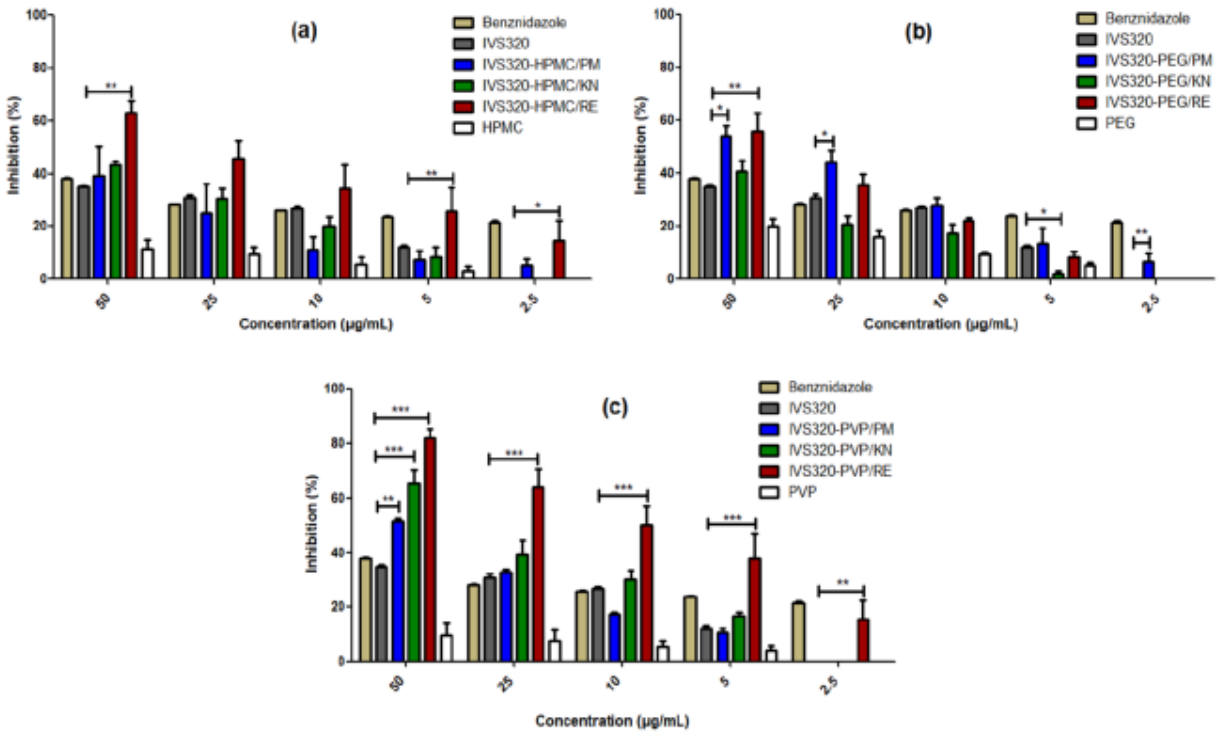
O estudo ainda concluiu que as dispersões sólidas da IVS320 se mostraram com a atividade potencializada quando comparada com a molécula apenas, em algumas concentrações. Uma das hipóteses para tal é que sua disponibilidade e solubilidade aumentaram por conta da presença dos polímeros. (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

Em resumo, constata-se um efeito tripanocida e potencial biológico ainda em exploração das naftoquinonas e seus derivados, como as lapachonas. Os novos candidatos foram e estão sendo sintetizados e testados frente aos diversos estágios do *Trypanosoma cruzi* em decorrência da escassa oferta terapêutica atualmente. É imperativo que novos tratamentos sejam estudados para a Doença de Chagas.

Compostos com baixa toxicidade em células de mamíferos e com um desempenho adequado em cada fase da doença, seja na aguda, seja na crônica, visando sempre o melhor benefício para o paciente e de forma que não haja maiores danos que os já causados. Portanto, as quinonas já estavam presentes de longa data, de forma sutil e podem ainda se tornar parte do arsenal terapêutico contra a Doença de Chagas ou ainda outras doenças, que assolam os países mais desiguais, as Doenças Negligenciadas.

Gráfico 23.1 Resultados obtidos pelo estudo de OLIVEIRA *et al*., 2020. Os gráficos representam o percentual de inibição do crescimento do parasito *versus* as concentrações do benznidazol, da molécula IVS320 pura, do seu respectivo polímero puro e das suas diferentes preparações, tanto em conteúdo polimérico quanto do modo de fazer. O gráfico A representa a dispersão sólida utilizando o IVS320 com o polímero HPMC, preparado das 3 formas; o gráfico B representa a dispersão sólida da IVS320 e do polímero PEG preparados das 3 diferentes maneiras e o gráfico C representa a IVS320 preparada com PVP de 3 métodos diferentes



Fonte: OLIVEIRA *et al*, 2020.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARREIRO E.J. & FRAGA, C.A.M., Techbooks. Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos. Porto Alegre: Artmed, 2015.

BOURGUIGNON, S. *et al*. *Trypanosoma cruzi*: Insights into naphthoquinone effects on growth and proteinase activity. Experimental Parasitology, v. 127, p. 160, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde, Boletim Epidemiológico da Doença de Chagas. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, volume especial, abril, 2021a.

BRASIL, Ministério da Saúde, Boletim Epidmiológico Doenças tropicais negligenciadas: 30 de janiro – dia mundial de combate às doenças tropicais neglinciadas. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, volume especial, março, 2021b.

BRUNTON, L. *et al*. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman. Porto Alegre: Editora AMGH Ltda., 2019.

CASTRO, S. & SOEIRO, M. Drogas Tripanossomicidas: Estudos pré-clínicos da doença de Chagas. FIOCRUZ, 2017. Disponível em: <http://chagas.fiocruz.br/doenca/tratamento/.> Acesso em 02/06/2021.

FERREIRA, V. *et al*. Trypanocidal agentes with low cytotoxicity to mammalian cell line: A comparison of the theoretical and biological features of lapachone derivatives. Bioorganic & Medicinal Chemistry, v.14, p. 5459, 2006.

GUIMARÃES, T. *et al*. Potent naphthoquinones Against antimony-sensitive and -resistant *Leishmania* parasites: Synthesis of novel α- and nor-α-lapachone-based 1,2,3,-triazoles by copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. European Journal of Medicinal Chemistry, v. 63, p. 523, 2013.

KATZUNG, B. *et al*. Farmacologia Básica e Clínica. Porto Alegre: Editora AMGH Ltda., 2017.

LARA, L. *et al*. Efficacy of 2-hydroxy-3-phenylsulfanylmethyl-[1,4]-naphthoquinone derivatives Against different *Trypanosoma cruzi* discrete type units: Identification of a promising hit compound. European Journal of Medicinal Chemistry, v. 144, p. 572, 2018.

MOREIRA, C. *et al*. Searching for a potential antibacterial lead structure Against bacterial biofilms among new naphthoquinone compounds. Journal of Applied Microbiology, v. 122, p. 651, 2016.

NEVES, D. *et al*. Parasitologia Humana. Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 2016.

NOVAIS, J. *et al*. Antibacterial naphthoquinone derivatives targeting resistant strain Gram-negative bacteria in biofilms. Microbial Pathogenesis, v. 118, p. 105, 2018.

OLIVEIRA, V. *et al*. Novel Solid Dispersions of Naphthoquinone Using Different Polymers for Improvement of Antichagasic Activity. Pharmaceutics, v.12, p.1136, 2020.

PINTO, E. *et al*. Potential of 2-Hydroxy-3-Phenylsulfanylmethyl-[1,4]-Naphthoquinones Against *Leishmania* (L.) *infantum*: Biological Activity and Structure-Activity Relationships. PLoS ONE, v. 9, 2014.

REY, LUÍS. Parasitologia: Parasitos e doenças parasitárias do homem nos trópicos ocidentais. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2008.

RITTER, J. *et al*. Rang & Dale: Farmacologia. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2016.

SHARMA, A. *et al*. Addition of thiols to *o*-quinone methide: New 2-Hydroxy-3-phenylsulfanylmethyl-[1,4]-naphthoquinones and their activity Against the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* (3D7). European Journal of Medicinal Chemistry, v. 59, p. 48, 2013.

SILVA, M.; FERREIRA, V. & DE SOUZA, M. Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na β-lapachona e derivados. Química Nova, v. 26, p. 407, 2003.

SOLOMONS, T.W.G. & FRYHLE, C.B. Textbooks. Química Orgânica. Rio de Janeiro: LTC Livros Técnicos e Científicos, 2012.

WHO. World Health Organization, Ending the neglected to attain the Sustainable Development Goals: a road map for neglected tropical diseases 2021-2030. Geneva, 2020.

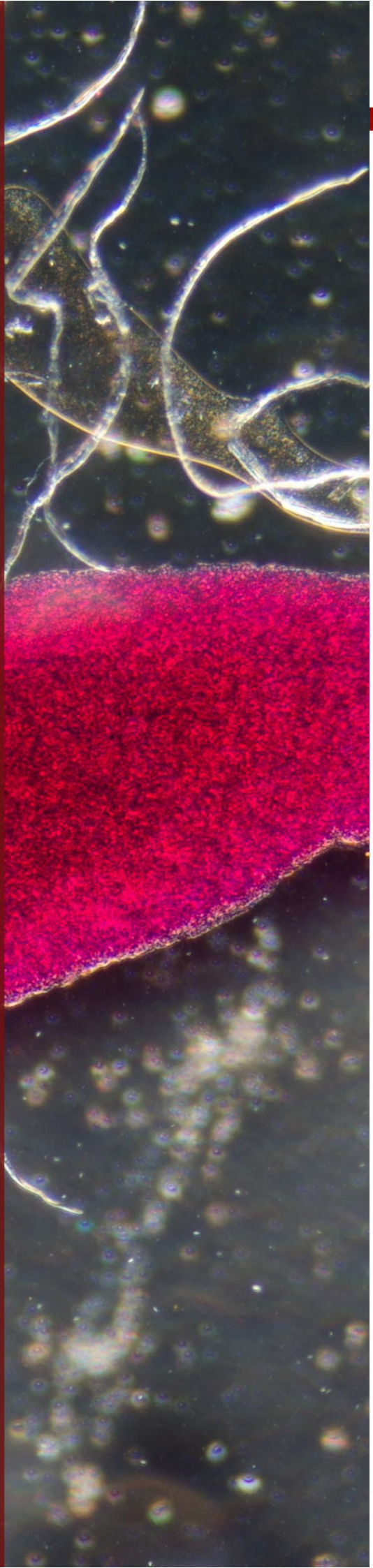
CAPÍTULO 24

ENTEROPARASITOSE POR *URBANURUM SPP*: UM RELATO DE CASO NO BRASIL

Luísa Rodrigues Cardoso[1]
Carla Rodrigues Lustosa[1]
Fabíola Fernandes dos Santos Castro[2]
Marisa de Campos Rodrigues[3]
Renata Drielle Oliveira[4]

1Acadêmica de Medicina do Centro Universitário de Brasília. Brasília (DF) – Brasil.
2Biomédica. Professora de Biomedicina no Centro Universitário de Brasília. Brasília (DF) – Brasil.
3Acadêmica de Medicina da Universidade de Rio Verde, Campus Goianésia (GO) - Brasil.
4 Acadêmica de Medicina da UNICEPLAC. Brasília (DF) – Brasil

Palavras-chave: *Medicina; Enteroparasitose; Urbanorum spp.*



INTRODUÇÃO

As parasitoses intestinais constituem um problema de saúde pública sendo frequentemente tratadas na atenção básica de saúde. Em geral, sua transmissão está ligada às condições de vida, moradia e saneamento básico do paciente, sendo alta sua prevalência em locais de vida insalubres e condições socioeconômicas baixas. As enteroparasitoses possuem um quadro clínico amplo e inespecífico, em que pode variar desde casos assintomáticos a sintomas como anorexia, náuseas, vômitos ocasionais, dor abdominal e diarreia (ANDRADE *et al.*,2010*)*.

Um novo parasita, o *Urbanorum spp*., vem sendo descrito no Brasil e o primeiro caso relatado foi em 2017, no Maranhão (AGUIAR & ALVES, 2018). São poucos casos catalogados na literatura, demonstrando o pouco conhecimento da sociedade científica acerca dessa parasitose. Os primeiros relatos do *Urbanorum spp.* ocorreram no Peru onde foi descrito como um protozoário capaz de gerar uma síndrome diarreica.

A falta de estudos prospectivos dificulta a caracterização da epidemiologia, do quadro clínico e a instituição do tratamento adequado para essa afecção. Portanto, o presente relato tem como objetivo expor as característica do quadro clínico e o tratamento empírico proposto para uma paciente diagnosticada com *Urbanorum spp*.

RELATO DE CASO

Paciente, sexo feminino, 55 anos, 58 kg, previamente hígida, sem histórico de comorbidades, residente de Brasília - DF, área urbana. Procurou atendimento para check-up anual de saúde e ao realizar os exames laboratoriais foi identificado no exame parasitológico de fezes (PF) positivo para o protozoário *Urbanorum spp*.

Retornou ao serviço de saúde com resultados e quando questionada sobre algum sintoma gastrointestinal relatou que as vezes sentia uma dor abdominal em região hipogástrica, do tipo cólica, recorrente, com episódios de evacuação de fezes de consistência aquosa e com ausência de muco ou sangue. Relata que geralmente ocorria cerca de duas evacuações com cessação da dor abdominal, mas depois o quadro clínico se repetia. Não soube informar há quanto tempo havia os sintomas, pois sempre os negligenciou. Negou mudança de hábitos alimentares, perda ponderal e viagens recentes tanto nacionais quanto internacionais.

Ao exame físico apresentou leve distensão abdominal, ruídos hidroaéreos aumentados, abdome indolor à palpação sem sinais de irritação peritoneal ou visceromegalias. Os exames laboratoriais, como hemograma, incluído os eosinófilos, sumário de urina (EAS), transaminase oxalacética (TGO), transaminase pirúvica (TGP), ureia e creatinina, sangue oculto nas fezes, tiveram o resultado dentro do padrão da normalidade.

Paciente foi encaminhada ao infectologista e tratada empiricamente com metronidazol 500 mg via oral, 2 vezes ao dia por 7 dias. Foi solicitado realização de parasitológico seriado com 3 amostras após um mês do fim do tratamento e também foi orientado que os residentes do mesmo domicílio realizassem o PF. Após 1 mês, paciente retornou com parasitológico negativo e melhora do quadro de

dor abdominal e diarreia e além disso, no PF dos familiares não foi encontrado o parasita

DISCUSSÃO

O primeiro relato de caso da literatura sobre o *Urbanorum spp*. foi realizado em 1994 através de achados no Peru, sendo documentado pelo professor Tirado Santamaria da Universidade de Santander na Colômbia. O *Urbanorum spp*. foi oficializado como um novo parasita intestinal e foi descrito a sua estrutura através de observação por microscopia óptica (AGUIAR & ALVES, 2018; KRUGER, 2020; DEL PINO, 2016).

Após a descoberta, foram registradas publicações semelhantes em outros países da América do Sul que possuem condições ambientais semelhantes, como Colômbia, Equador e Brasil. A parasitose por *Urbanorum spp*. parece estar restrita a América do Sul, contudo ainda não há dados epidemiológicos detalhados e suficientes para a afirmação devido a escassez de estudos científicos.

Em 1994, na Colômbia, Santamaria analisou 283 amostras de fezes e em 16,6% deram positivas para o protozoário. Quatro anos depois, em 1998, realizou outro grande estudo com 14.000 amostras onde foi encontrada aproximadamente 10% das amostras contaminadas por *Urbanorum spp.*, obtendo assim os primeiros dados a cerca da prevalência desse parasita em um país (KRUGER, 2020; VILLAFUERTE *et al*, 2016).

Ao longo dos anos outros estudos também descreveram a presença do parasita em amostras fecais. Um trabalho similar de análise de amostra de fezes foi realizado no Perú e conduzido por Morales Del Pino, mostrando a presença do *Urbanorum spp*. e corroborando com os achados de Santamaria. Porém, Morales (2016) cita que a importância médica do *Urbanorum spp*. como um novo patógeno ainda está sendo avaliada, devido a falta de referências bibliográficas acerca do tema (DEL PINO, 2016).

Já no Brasil, foram relatados 3 casos, sendo o primeiro no estado do Maranhão em 2017 e os outros dois na região Sul do Brasil (AGUIAR & ALVES, 2018; KRUGER, 2020; NUNES & LOPEZ; 2018). Após o primeiro relato, novos casos vêm sendo publicados no Brasil enfatizando a necessidade de estudos de melhor qualidade. Em 2018, um laboratório no Maranhão realizou 5.428 parasitológicos de fezes em pacientes do SUS e em 25 amostras foram positivas para o *Urbanorum spp*. Em outro estudo conduzido no Brasil, em 2019, com 5.786 amostras, foram encontradas em 80 amostras o parasita (LEÃO *et al*, 2018; CASARIN *et al*, 2019).

O *Urbanorum spp.* é descrito como uma estrutura arredondada e amarelada, com o tamanho entre 80 a 100 micromêtros de diâmetro de característica hialina, compatível com um protozoário amebóide (**Figura 24.1**). Além disso, possui uma membrana dupla com poros que emergem os pseudopódes, estruturas que constituem seu meio de locomoção. Acredita-se que a reprodução ocorra por divisão binária e o ciclo de vida em humanos continua desconhecido. (AGUIAR & ALVES, 2018; KRUGER, 2020; DIAZ, 2017).

Em relação a transmissão considera-se que ocorre similar a outras parasitoses intestinais, através falta de higiene pessoal e água, solo e comida contaminada pelo protozoário. No geral, a infecção por *Urbanorum spp*. Vem sendo descrita como uma síndrome diarreica,

com dor abdominal tipo cólica em hipocôndrio direito e hipogástrio, associada a fezes líquidas sem sangue ou muco, sem leucocitose e ausência de outras manifestações gastro-intestinais.

Figura 24.1 Protozoário *Urbanorum spp*. corado com lugol à microscopia



Fonte: Aguiar & Alves, 2018.

Foram descritos pacientes apenas com dor abdominal e o quadro clínico sugere que a infecção ocorra ao nível do cólon (AGUIAR & ALVES, 2018; KRUGER, 2020; NUNES & LOPEZ, 2018).

Para os pacientes infectados o tratamento que vem sendo realizado é empírico, uma vez que não há uma conduta bem definida na literatura e vem sendo recomendado os mesmos fármacos que são usados para o tratamento de amebíase (AGUIAR & ALVES, 2018). O metronidazol como esquema terapêutico, semelhante ao proposto no relato, demonstrou eficácia e negativação do PF em outros casos. Há também relato de tratamento prescrito com nitazoxanida, com negativação do PF e melhora da sintomatologia (KRUGER, 2020). Até o presente momento não houve relato de consequências em pacientes contaminados, demonstrando um provável prognóstico favorável da parasitose.

Quando se trata de *Urbanorum spp*. também é importante salientar que a descoberta desse novo parasita vem causando uma discussão na comunidade cientifica. Riviero (2016) levantou uma controvérsia ao afirmar que essas estruturas correspondem a células adiposas que ocasionalmente se romperam e liberaram filamentos, sugerindo mais evidências cientificas e estudos clínicos controlados acerca do novo parasita (RIVIEIRO, 2016). Esse debate, portanto, demostra a necessidade de mais estudos e com maior rigor científico para a demonstração clinica da relação entre o hospedeiro e o microrganismo e para a caracterização do protozoário.

CONCLUSÃO

O achado de *Urbanorum spp*. na população brasileira demonstra que esta parasitose já se encontra presente no Brasil e que não são apenas casos esporádicos ou restritos a uma parte do território. Conhecer a epidemiologia, a

patogênese e o quadro clínico são de extrema importância para o estabelecimento de um tratamento adequado e específico, a fim de evitar possíveis consequências. Portanto, existe a necessidade de aprofundamento dos estudos em território brasileiro, com mais base teórica evidências científicas, já que a maioria da literatura corresponde a relato de casos sem comprovação científica. A presença de estudos com maior evidência impactaria na redução do número de transmissões e internações da população brasileira demonstrando a necessidade de atenção pública com relação a essa nova parasitose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, R.P.S & ALVES, L.L. *Urbanorum spp:* First Report in Brazil. American Journal of case reports, v. 19, p. 486-490, 2019.

ANDRADE, E.C. *et al.* Parasitoses intestinais: uma revisão sobre seus aspectos sociais, epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. Revistas APS, v.13, n.2, p. 231-240, 2010.

CASARIN, N.J *et al.* First reposts from *Urbanorum spp*, meeting in SUS patient floes in a private imperatriz laboratory during 2018. International Journal of Development Reserch, v.9, p. 30676-30678, 2019.

DEL PINO, J.R.M. Parasitosis intestinal em pré-escolares y escolares atendidos en cel centro médico EsSalud de Celendín, Cajamarca. Revista Horizonte médico, v.16, p. 35-42, 2016.

KRUGER, E.M.M. *Urbanorum spp.:* novo parasita no Brasil. Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, v.15, p.2157, 2020.

LEÃO, F.M.D, SINIAUSKAS A., CORBUCCI R., KIFFER C.R.V. Urbanorum spp no Brasil: estamos diante de uma nova parasitose epidêmica? Braz J Infec Dis, v.22, p. 124-125, 2018. [Apresentado no 11º Congresso Paulista de Infectologia; 2018 Dez; São Paulo, BR].

LOPEZ JCB, NUNES LS. *Urbanorum spp:* segundo relato de caso no Brasil. [Apresentado no anais do 10º salão internacional de ensino, pesquisa e extensão da Universidade Federal do Pampa; 2018 Nov 6-8; Rio Grande do Sul, BR].

SILVA-DIAZ, H. "*Urbanorum spp.*": Controversia de su condición biológica y aceptación como nuevo parásito intestinal. Revista experiência em medicina, v.3, p. 03-04, 2017.

RIVEIRO, Z.R. *Urbanorum spp.*, un parásito? Revista Kasmera, v. 44, p. 5-6, 2016.

VILLAFUERTE, R.I.M *et al. Urbanorum spp.* em el Perú. Revista Peru Exp Salud Public, v. 33, p. 593-595, 2016.

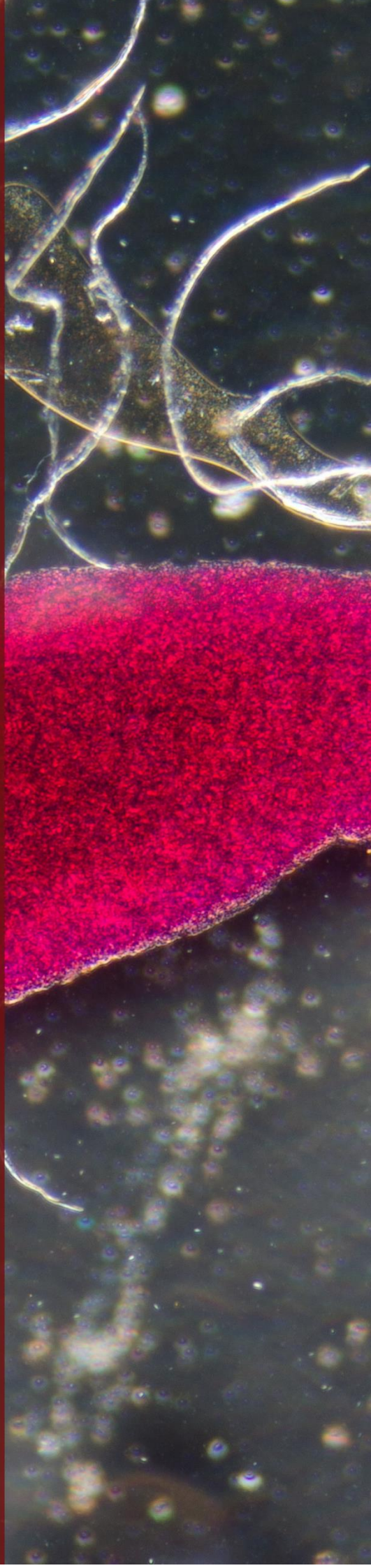
CAPÍTULO 25

TOXOPLASMOSE CONGÊNITA NO BRASIL E NO MUNDO: EPIDEMIOLOGIA, TRIAGEM GESTACIONAL E NEONATAL, COMPLICAÇÕES E

Matheus Lavigne Marinho[1]
Pollyanna Faria Fradico[1]
Eduardo Torres Lages Assumpção[2]
Ingrid Silva Costa[1]
Anna Helena Silva Paraizo[1]
Guilherme Henrique de Silva Vaz[1]
Érica S. Martins Duarte[3]

1 Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.
2 Acadêmico de Enfermagem do Centro Universitário UNA de Belo Horizonte.
3 Professora Adjunta do Departamento de Parasitologia da Universidade Federal de Minas Gerais.

Palavras-chave:Toxoplasmose Congênita; Epidemiologia; Tratamento Farmacológico.



INTRODUÇÃO

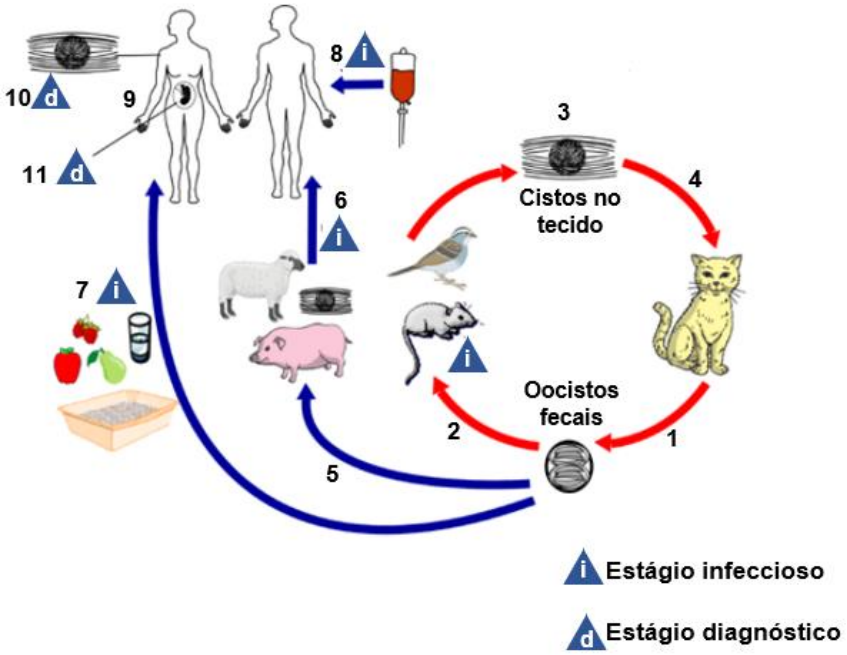
A Toxoplasmose é ocasionada pelo protozoário *Toxoplasma gondii* e é uma das zoonoses humanas mais comum. Estima-se que cerca de um terço da população mundial esteja cronicamente infectada por este protozoário. No entanto, no Brasil, a soroprevalência varia entre 42% a 90% da população (DIESEL *et al.*, 2019). A transmissão pode ocorrer a partir de três formas infecciosas: taquizoítos, cistos teciduais (bradizoítos) e oocistos esporulados (contendo esporozoítos), sendo os dois primeiros formas assexuadas de reprodução e o terceiro resultado do ciclo sexuado no intestino dos felinos, que são os hospedeiros definitivos do *T. gondii* (SAADATNIA & GOLKAR, 2012).

A transmissão pode ocorrer por três vias principais: fecal-oral, carnivorismo e trans-placentária (**Figura 25.1**). A via fecal-oral ocorre, principalmente, pela ingestão de alimentos contaminados por oocistos eliminados nas fezes dos felinos. O carnivorismo ocorre pela ingestão de carne e produtos animais crus ou mal cozidos contendo cistos teciduais. Já a via transplacentária ocorre pela passagem de taquizoítos presentes na circulação materna pela placenta durante a fase aguda da primo-infecção. Além disso, a inalação de aerossóis contendo fezes de gatos e a recepção de órgãos transplantados infectados com oocistos são formas raras de transmissão (SAADATNIA & GOLKAR, 2012).

Após a infecção pelos hospedeiros intermediários (aves e mamíferos, incluindo os humanos), os oocistos ingeridos liberam os esporozoítos, enquanto os cistos teciduais liberam os bradizoítos que penetram células nucleadas do hospedeiro e se diferenciam em taquizoítos, estágio que se divide rapidamente e que caracteriza a forma aguda da doença. Os taquizoítos disseminam-se por via hemato-gênica e infectam variados tecidos e órgãos. Como taquizoíto, o parasita invade e destrói as células hospedeiras saudáveis (SAADATNIA & GOLKAR, 2012). Grande parte das infecções pelo *T. gondii* são assintomáticas, já que em indivíduos imunocompetentes o sistema imunológico é capaz de controlar a infecção e exerce uma pressão para que haja a diferenciação da forma taquizoíta para a forma bradizoíta, que permanece de forma quiescente em cistos teciduais. Estas formas são resistentes à resposta imune e ao tratamento parasitológico vigente da doença e são encontrados principalmente no cérebro e tecidos musculares (SAADATNIA & GOLKAR, 2012).

A transmissão vertical ocorre quando a infecção é adquirida na gestação atual, isto é, na primo-infecção, por via transplacentária ou durante o parto vaginal. A transmissão congênita por reativação é rara. Além disso, é visto que, o aleitamento materno não traz riscos de transmissão ao lactente, devendo ser, portanto, estimulado (HAMPTON, 2015). As gestantes imunocompetentes infectadas previamente à gravidez não demonstram risco de transmissão para o feto, todavia é recomendado que a concepção ocorra no mínimo seis meses após a infecção inicial. Apesar de pacientes imunocompetentes em primo-infecção serem geralmente assin-tomáticas, *T. gondii* é capaz de atravessar a placenta e infectar o feto. A transmissão vertical pode causar relevante manifestação clínica no feto e está entre as principais causas de morbimortalidade no período neonatal (JONES *et al.*, 2014).

Figura 25.1 Ciclo de vida e de infecção do *Toxoplasma gondii*



Legenda: Os membros da família Felidae são os únicos hospedeiros definitivos conhecidos para *Toxoplasma gondii*. (1) Oocistos não esporulados são eliminados nas fezes dos felinos. (2) Na natureza, hospedeiros intermediários, como pássaros e roedores, são infectados pela ingestão de oocistos presentes no solo, na água ou em material vegetal. (3) Após ingestão, esporozoítos se diferenciam em taquizoítos, que infectam principalmente tecido neural e muscular, onde se desenvolvem em bradizoítos nos cistos teciduais. (4) Felinos podem ser infectados indiretamente após consumirem hospedeiros intermediários contendo cistos em seus tecidos ou diretamente pela ingestão de oocistos esporulados. (5) Animais obtidos de caça ou criados para consumo humano podem ser infectados com cistos após a ingestão de oocistos esporulados no ambiente. Humanos podem ser infectados por alguma das seguintes rotas: (6) Consumo de carne mal passada de animais com cistos teciduais; (7) Consumo de comida ou água contaminada com fezes de gato ou aspirar amostras de ambiente contaminado, como trocar a caixa de areia de um gato de estimação sem luvas e máscara; (8) Transfusão de sangue ou transplante de órgãos; (9) Transversalmente da mãe para o feto (via vertical de transmissão). (10) O diagnóstico geralmente é feito por sorologia, embora cistos de tecido possam ser observados em análise microscópica de biópsia. (11) Infecções congênitas são confirmadas pela detecção do DNA do *T. gondii* no líquido amniótico por meio de métodos moleculares, como PCR (reação em cadeia da polimerase). **Fonte:** Imagem adaptada de CDC. Acesso via Wikimedia Commons.

Em vista disso, é fundamental conhecer o perfil sorológico das gestantes, em situação de risco ou já contaminadas, para prevenir a transmissão ou minimizar sequelas no feto. A toxoplasmose materna ativa em mulheres imunocompetentes é majoritariamente benigna e sem complicações. Segundo Hampton (2015), cerca de 90% da população, em geral, com infecção adquirida são assintomáticas. Quando presente, os sinais e sintomas são inespecíficos, como febre baixa, mal-estar e linfadenopatia. Portanto, a prevalência da toxoplasmose adquirida na gestação é estabelecida por meio dos testes sorológicos de triagem neonatal. É importante destacar que uma vez adquirida a infecção, o hospedeiro desenvolve resposta imunológica permanente.

A toxoplasmose congênita traz consequências variadas para o feto. O risco de infecção e a gravidade dos efeitos causados

dependem da idade gestacional, na qual a infecção é adquirida (KHAN & KHAN, 2018). Dessa forma, o risco de transmissão fetal aumenta significativamente com a progressão da idade gestacional, variando de 4,5% a 17,0%, no primeiro trimestre, e 65% a 75%, no terceiro trimestre (EVANGELISTA *et al.*, 2020). Todavia, é sabido que, quanto mais precoce a infecção, maior a tendência de consequências graves, pois se associa à fase de maior morfogênese do embrião.

As implicações nocivas do primeiro trimestre são aborto espontâneo e sequelas neurológicas graves. No segundo trimestre, a infecção comumente tem como consequência a tétrade de sintomas de Sabin: coriorretinite, microcefalia ou anencefalia, calcificações cerebrais e alterações neurológicas como convulsões. No terceiro trimestre gestacional, a criança geralmente nasce assintomática e pode imprevisivelmente manifestar sintomas anos após o nascimento (STORCHILO *et al.*, 2016). Além disso, a toxoplasmose congênita pode resultar em desfechos inespecíficos, como restrição de crescimento intra-uterino, eosinofilia, líquido cefalorraquidiano anormal, miocardite, pneumonite, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia e, inclusive, morte intra-uterina (KHAN & KHAN, 2018). Um estudo de coorte realizado pela *National Chicago Board Collaborative Study on Congenital Toxoplasmosis* com 120 crianças, com pelo menos uma manifestação clínica, mostrou a seguinte prevalência: 15% microcefalia, 20% epilepsia, 20% microftalmia, 20% anemia, 25% rash cutâneo, 28% hidrocefalia, 35% hepatoesplenomegalia, 40% trombocitopenia, 50% calcificações intracranianas, 60% icterícia e 94% coriorretinite (MALDONADO *et al.*, 2017).

Retinocoroidite ou coriorretinite, caracterizada pela inflamação da retina e coroide no polo posterior, é a manifestação ocular mais comum na toxoplasmose congênita. Quando a infecção se estende para mácula óptica, causa deterioração permanente da visão. Ademais, essa manifestação geralmente ocorre após os primeiros dois meses de vida. Segundo Jones *et al*. (2014), os danos retinocoroidais progridem até a fase adulta. Embora cerca de 90% das crianças tenham visão normal, se não forem tratadas, é possível desencadear perda parcial ou total da visão nos olhos afetados (HAMPTON, 2015).

A toxoplasmose também pode levar à perda auditiva neurossensorial. Embora Kaye *et al*. (2011) afirmem que não há dados suficientes na atual literatura para comprovar essa associação, no Brasil, há estudos que registram notável frequência de acometimento auditivo em pacientes com toxoplasmose (DUBEY *et al.*, 2012).

Dessa forma, este estudo visa compreender os aspectos sintomatológicos da toxoplasmose congênita e discutir aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos adotados em alguns municípios brasileiros comparando-os dentro do Brasil e com outros países.

MÉTODO

Esta revisão narrativa foi possibilitada pela seleção de trabalhos, em português e inglês, publicados entre 2011 e 2021, utilizando as plataformas de pesquisa: PubMed, Scielo, UpToDate e Ministério da Saúde. Para isso, foram empregados os termos “toxoplasmosis” ou “congenital toxoplasmosis” associados a “epidemiology” ou “treatment”. Foram selecionados artigos de revisão bibliografica,

estudos de coorte e metanalises sendo também incluídos trabalhos pertinentes sobre o tema encontrados em portais eletrônicos de secretarias regionais de saúde de diferentes municípios do Brasil. Desses, 21 artigos foram sobre a toxoplasmose no Brasil e 9 artigos foram sobre a toxoplasmose em outros países.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Triagem diagnóstica em gestantes e o teste do pezinho

Na gestação, a sorologia é o principal método disponível para o rastreamento e diagnóstico de toxoplasmose, em que, na maioria das vezes, é possível distinguir uma infecção aguda de uma infecção prévia. Na pesquisa de toxoplasmose aguda, deve-se solicitar as imunoglobulinas IgG e IgM, podendo obter as seguintes possibilidades de resultados **(Quadro 25.1**) (LESER, 2004):

- (1) IgG e IgM ambos negativos, correspondendo a ausência de infecção.
- (2) IgG positivo e IgM negativo, indicando infecção pregressa.
- (3) IgG negativo e IgM positivo. Nessa situação deve-se solicitar outras amostras após 7-10 dias. A conduta ocorre dessa forma, pois falsos positivos para IgM é bastante comum. Um novo exame após 10 dias permite verificar se houve a soroconversão de IgG, confirmando a infecção aguda. Porém, se não ocorrer soroconversão, confirma-se um falso positivo e ausência de infecção.
- (4) IgG e IgM ambos positivos indicam infecção aguda ou prévia. Essa dúvida ocorre devido à alta sensibilidade dos testes de IgM usados atualmente, aumentando a detecção dessa imunoglobulina por até 8-12 meses a partir do início da infecção. Nesses casos, deve-se solicitar o teste de avidez para IgG, esse exame baseia-se no entendimento de que os anticorpos produzidos no início da infecção apresentam menor especificidade para os epítopos do antígeno. Essa especificidade tende a aumentar com o tempo, caracterizando maior avidez às imunoglobulinas. Dessa forma, considera-se que a avidez de IgG acima de 60% corresponde a uma infecção pregressa, e abaixo de 30% infecção aguda. Valores entre 30-60% não fornecem elementos suficientes para concluir o estágio da doença. Nos casos em que a avidez de IgG se encontra no intervalo duvidoso de 30-60%, deve-se solicitar PCR do líquido amniótico para a confirmação ou exclusão da infecção aguda (GOMES *et al.*, 2004).

A portaria Nº 7 de 4 de Março de 2020 do Ministério da Saúde, ampliou o uso do teste do pezinho, disponibilizado pelo SUS, para a detecção da toxoplasmose congênita. O diagnóstico precoce da doença proporciona um prognóstico significativamente melhor, sendo associado à redução das sequelas da doença em crianças. A detecção do anticorpo específico para toxoplasmose IgM é o mais utilizado para o diagnóstico de infecção aguda em neonatos, e esse pode ser realizado, mais comumente, através de métodos como reação de aglutinação por imunoabsorção (ISAGA IgM), ensaio imunoenzimático de captura de IgM (ELISA-IgM), ELFA e MEIA. Sendo o ISAGA-IgM o método de escolha para a detecção de IgM anti-*Toxoplasma* em lactentes com menos de 6 meses de idade devido à alta sensibilidade *(Ministério da Saúde. Relatório Conitec Nº 516 Fevereiro/2020)*.

Quadro 25.1 Combinações diagnósticas por teste sorológico

Sorologia	Interpretação	Conduta
IgG (-) e IgM (-)	Ausência de infecção	Excluir possibilidade de toxoplasmose
IgG (+) e IgM (-)	Infecção prévia	Paciente já teve contato com *T.gondii* há pelo menos um ano
IgG (-) e IgM (+)	Falso positivo de IgM ou Infecção aguda ainda sem soroconversão	Repetir o teste em 7-10 dias
IgG (+) e IgM (+)	Infecção aguda ou Infecção prévia no último ano.	Realizar teste de avidez para IgG

Fonte: Quadro adaptado de Freitas, Keilla. Toxoplasmose em humanos. Dra Keilla Freitas, 2017. FREITAS, 2017.

Aspectos epidemiológicos da toxoplasmose congênita no Brasil e no mundo

No Brasil, o rastreamento da infecção pelo *T. gondii* é obrigatório durante o acompanhamento pré-natal, especialmente no primeiro trimestre, ou idealmente no planejamento pré-concepcional, e a sua notificação é compulsória (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Os marcadores sorológicos anti-*T. gondii* permitem à equipe de cuidados da gestante avaliar a suscetibilidade ou presença de infecção aguda ou crônica, planejando o acompanhamento ideal subsequente para segurança da gestante e do feto. A notificação compulsória de casos suspeitos ou confirmados deve ser realizada pelo preenchimento de fichas disponibilizadas pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

Apesar da notificação compulsória, estudos epidemiológicos sobre a toxoplasmose têm como obstáculos a inexistência de banco de dados epidemiológicos em nível estadual, regional ou nacional. Na plataforma do DATASUS (banco epidemiológico brasileiro com as principais doenças), por exemplo, não é possível encontrar informações sobre a doença, dados que seriam de suma importância e relevância para o planejamento de cuidados à gestante.

A proporção de casos de infecção por toxoplasmose em gestantes no Brasil é alta (36-92%), sendo registrada como uma das maiores do mundo. Da mesma forma, a incidência de toxoplasmose congênita pode variar de 5 a 23 infecções a cada 10.000 nascimentos (DUBEY *et al.*, 2012). Esse dado é estimado através da amostragem populacional de diferentes estudos individuais no país, pois não há registro epidemiológico convergindo os dados obtidos dos rastreamentos regionais. De acordo com Vaz *et al.* (2011), as variações na prevalência em diferentes regiões do país podem ser devidas às variações climáticas, culturais, alimentares e, principalmente, socioeconômicas. Nesse estudo, amostras de triagem de recém-nascidos em cada Estado do Brasil entre 1995 e 2009, demonstraram taxa de positividade por amostras maior no estado do Pará, registrando 2 infectados a cada 1.000

neonatos. Prevalência elevada também foi registrada sequencialmente em Rondônia, Mato Grosso e Maranhão. Já os Estados com menores taxas foram Acre, Amazonas, Rio Grande do Norte, Mato Grosso do Sul e São Paulo com taxas inferiores a 3 a cada 10.000 (VAZ *et al.*, 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Em Minas Gerais, entre 01/02/2013 e 08/11/2017, o Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG (NUPAD) incentivou o Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita (PCTC-MG), promovendo triagem em 538.312 gestantes e 277.712 recém-nascidos de gestantes suscetíveis ou positivas. Esse estudo epidemiológico regional registrou 806 confirmações sorológicas para toxoplasmose aguda em gestantes e 201 neonatos com sorologia compatível com toxoplasmose congênita.

A toxoplasmose gestacional é sem dúvidas uma doença parasitária bastante prevalente no mundo, tendo significativa correlação tanto com fatores sanitários, assistenciais e culturais quanto com aspectos climáticos, geográficos e econômicos.

Bigna *et al.* (2020), além de demonstrarem que países com maior poder econômico apresentam menores taxas de soroprevalência IgM, em um estudo de metanálise comparando soroprevalências de toxoplasmose em gestantes nas diferentes regiões do mundo, concluíram fatos já esperados, mas também associados aos embates diários vivenciados no sistema de saúde de muitos países. A nível continental, a América Latina destaca-se na liderança da detecção do marcador sorológico de cronicidade (IgG), contudo, curiosamente, registraram-se menores taxas do marcador de fase aguda (IgM). Nesse cenário, o Brasil segue a mesma tendência, mostrando elevada soroprevalência de IgG, todavia também apresenta moderada detecção de IgM na população gestante. Esse achado epidemiológico mostra relevantes taxas de infectividade e prevalência de toxoplasmose gestacional no Brasil, justificando a elevada incidência de transmissão vertical e a observação de consequências da toxoplasmose congênita.

Vale ressaltar que apenas o teste de avidez de IgG é capaz de determinar a época da infecção pelo toxoplasma na gestante, o qual uma alta avidez indica que os anticorpos foram produzidos há mais de 12-16 semanas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Portanto, a análise de IgG em períodos mais avançados da gestação não é capaz de assegurar que se trata de uma infecção antiga ou que ocorreu no início do período gestacional. Com isso, apesar da presença de uma alta prevalência de IgG inferir que uma parcela significativa das gestantes tenha adquirido toxoplasmose previamente à gestação, conferindo marca sorológica permanente, não se pode descartar se a infecção foi detectada somente em idade gestacional avançada. Esses achados mostram imprecisões na assistência pré-natal no Brasil, seja na orientação ou execução de medidas profiláticas e diagnósticas, seja na captação ou adesão das gestantes nos serviços ambulatoriais.

Impactos da toxoplasmose humana sobre fetos nascidos no Brasil e em outros países do mundo

Segundo Jones *et al.* (2014), dados do *New England Newborn Screening Program* nos Estados Unidos registraram taxas de toxoplasmose congênita de 1,3 a 6,8 por 100.000 nascidos vivos, a partir da análise de

IgM no sangue de recém-nascidos. No Brasil, a soroprevalência de IgM para toxoplasmose congênita foi de 50 a 230 crianças por 100.000 nascidos vivos, em período de estudo equivalente (MALDONADO *et al.*, 2017). Quando comparado a outras partes do mundo, Dubey *et al.* (2012) demonstraram que o Brasil apresenta alta taxa de infecção em crianças do ensino fundamental, chegando até 50%, bem como identificaram que a maioria das crianças brasileiras infectadas têm maior probabilidade de apresentar sinais e sintomas neurológicos, oculares e auditivos de toxoplasmose congênita. Além disso, associaram a gravidade da toxoplasmose clínica no Brasil a isolados de *T. gondii* prevalentes em animais e humanos do Brasil.

Análise epidemiológica realizada no Brasil com crianças infectadas com toxoplasmose estimou taxas de morbidade em, aproximadamente, 80% para lesões oculares e 35% para doenças neurológicas. Há registro de 40% das crianças com perda auditiva. Diversas mortes perinatais também foram descritas (DUBEY *et al.*, 2012).

Podemos observar que nos Estados Unidos e França a toxoplasmose possui potencial causador de lesões oculares e doenças oftalmológicas. Em comparativo com o Brasil, alguns autores sugerem que a maior prevalência de complicações no Brasil, quando comparados a outros países, são indicativos de uma variação e maior virulência das cepas *de T. gondii* no país (SAADATNIA & GOLKARG, 2012).

Estudos de coorte e revisão sistemática realizados em cidades francesas, estadunidenses e brasileiras mostraram resultados clinicamente positivos com o rastreamento sorológico no início da gestação e o tratamento de crianças com toxoplasmose congênita antes dos 2,5 meses de vida durante os primeiros 12 meses (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Apesar de países desenvolvidos apresentarem reduzidas taxas de soroprevalência, há diferenças nas condutas de rastreamento e tratamento entre países como Estados Unidos e França. Neste, programas nacionais implementados em 1992 permitiram reduzir a prevalência de toxoplasmose em aproximadamente 50% em 45 anos, com resultados similares à Inglaterra que também restringiu a incidência para 0,5 casos a cada 10 mil neonatos por ano. Em contrapartida, ainda há países, dotados de recursos econômicos e tecnológicos, como os Estados Unidos, que postergam o rastreamento e consequentemente o início do tratamento (PEYRON *et al.*, 2017).

Embora Bartholo *et al.* (2020) e Gilbert (2008) tenham apontado divergências quanto à efetividade do tratamento em gestantes sobre a redução na incidência de alterações congênitas em neonatos, é visto que especialmente em países da América do Sul, como o Brasil, em que há cepas mais virulentas e sequelas da transmissão vertical mais pronunciadas, o tratamento precoce em gestante e neonato permite reduzir clinicamente a incidência e gravidade da toxoplasmose congênita (GÓMEZ-MARÍN, 2010; LAGO *et al.*, 2021; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Comparação das diretrizes de tratamento nacionais e internacionais

No Brasil, o tratamento para toxoplasmose em gestantes é guiado pela diretriz do Ministério da Saúde (2012), na qual preconiza o tratamento precoce, logo após a confirmação sorológica de infecção aguda, com IgM positivo. É importante ressaltar que os medicamentos utilizados para controle da

toxoplasmose humana são ofertados gratuitamente pelo SUS e registrados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME).

Caso sejam detectados anticorpos IgM na triagem sorológica realizada no pré-natal, o Ministério da Saúde recomenda iniciar imediatamente o uso do antibiótico e antiparasitário Espiramicina (SPI) na dose de 1g (3.000.000 Ul) de 8 em 8 horas, por via oral.

Além disso, faz-se necessária a realização de novo exame e se confirmada a infecção aguda antes da 30ª semana, deve-se manter o tratamento iniciado até o final da gestação.

Importante atentar que os riscos de infecção fetal e complicações congênitas da toxoplasmose adquirida após a 30ª semana gestacional são relevantes. Assim, mesmo quando a detecção não ocorrer em idade gestacional precoce, deve-se acompanhar o desenvolvimento fetal por método ultrassonográfico mensalmente. Ademais, se a idade gestacional for superior a 30 semanas, deve-se iniciar prontamente o tratamento em esquema tríplice: Sulfadiazina (SDZ), 1.500 mg de 12 em 12 horas, por via oral; Pirimetamina (PIR), 25 mg de 12 em 12 horas, por via oral e Ácido Folínico (AF), 10 mg/dia, por via oral, permitindo minimizar danos e tratar não só a mãe, mas também o feto. Ressalta-se que o uso do AF deve ser estendido até um mês após a interrupção da SDZ e da PIR, a fim de evitar danos neurológicos decorrentes da SDZ e da PIR (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

A SPI não atravessa a barreira placentária, não sendo indicada quando há certeza ou mesmo probabilidade grande de infecção fetal, sobretudo quando a infecção ocorre após a 30ª semana de gestação, devendo-se notificar o caso pelo SINAN e encaminhar a gestante a um hospital de referência, para a instituição do tratamento tríplice materno.

Após o nascimento, o Ministério da Saúde (2013) indica para o neonato, com toxoplasmose congênita confirmada, a administração de PIR, SDZ e AF, preferencialmente na formulação infantil, continuadamente até completar o primeiro ano de vida. As soluções terapêuticas são dadas como SDZ 100 mg/mL, PIR 2 mg/mL e AF fracionado para cápsulas com 10 mg cada. Atentar para prazo de validade de 07 dias dos dois primeiros. As formulações infantis podem ser adquiridas em farmácias de manipulação referenciadas pelos municípios. A seguir, observa-se as recomendações para conduta terapêutica.

Se em avaliação neonatal, juntamente com o teste do pezinho, for detectado toxoplasmose congênita associada a coriorretinite ou hiperproteinorraquia (proteína no líquor superior a 1.000 mg/dL), deve-se associar Prednisona 1 mg/Kg/dia, duas vezes ao dia até resolução do quadro.

Além do tratamento presumido para todo o território nacional, é possível identificar também esquemas alternativos em nível regional protocolados por entidades como a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Essas orientações levam em consideração a disponibilidade de recursos diagnósticos e propedêuticos, a idade gestacional, as propriedades farmacológicas dos medicamentos e o grau de imunocomprometimento materno.

No Paraná, a Secretaria de Saúde adota fluxogramas da FEBRASGO (2011). Após confirmação laboratorial de toxoplasmose adquirida na gestação, inicia-se com SPI continuamente até a 16ª semana gestacional, a

partir da 17ª até a 33ª semana gestacional substitui-a pelo tratamento tríplice, da 34ª semana de gestação até o fim da gestação volta-se a adotar a SPI.

Nesse fluxograma, conduta alternativa, viabilizada pela disponibilidade do PCR em tempo real, utiliza-se desse método de detecção para genotipagem e diagnóstico de infecção fetal. O exame de PCR deve ser realizado idealmente por amniocentese entre 17 e 21 semanas. Enquanto aguarda resultado do exame, deve-se iniciar com SPI caso a idade gestacional seja de até 18 semanas; se acima de 18 semanas, iniciar esquema tríplice. Com resultado do PCR em tempo real, se positivo, continuar esquema tríplice até término da gestação; se negativo, manter SPI até o parto.

Essa alternância de regimes entre as drogas antiparasitárias fundamenta-se nas propriedades farmacodinâmicas e nos resultados de ensaios clínicos. A suplementação de AF e o retorno da SPI no final da gestação visam reduzir os efeitos mielotóxicos do esquema tríplice.

Em Rondônia, a confirmação de toxoplasmose congênita após 18 semanas de gestação deve ser tratada com esquema tríplice, alternando a cada três semanas com SPI. Nessa conduta, a SDZ é interrompida duas semanas antes do parto para se evitar complicações neurológicas fetais como kernicterus (GOMES,2020).

Em São Paulo, a Secretaria Municipal de Saúde de Guarulhos preconiza o início do tratamento em até três semanas do diagnóstico de infecção aguda. A conduta terapêutica segue a orientação da FEBRASGO, destacando a eficácia do esquema tríplice no tratamento de cepas brasileiras com elevada virulência, cuja sintomatologia tende a ser mais grave.

Ainda nesse protocolo paulista, atenção especial é dada para o tratamento de neonatos de mães infectadas. Quando assintomático de mãe com infecção aguda confirmada ou suspeita, adota-se esquema tríplice nos primeiros meses até a depuração do IgG materno e definição diagnóstica. No caso de criança com toxoplasmose congênita confirmada, administra-se o mesmo esquema em duas etapas. Até dois meses de vida, PIR com dose de ataque duas vezes ao dia por dois dias seguido de dose de manutenção uma vez ao dia. Já do segundo mês até completar um ano de idade, manter a dose de manutenção uma vez ao dia, três vezes por semana. Por sua vez, a criança com toxicidade medular grave é tratada com SPI e AF. Se houver recorrência dessa complicação, alterna-se SPI durante três semanas com esquema tríplice por quatro semanas.

Desse modo, por se tratar de parasitose com predomínio global, diversos países têm promovido ensaios clínicos visando o desenvolvimento de vacina segura e eficiente capaz de imunizar o binômio mãe-feto.

CONCLUSÃO

O *Toxoplasma gondii* é o agente etiológico de uma parasitose potencialmente prevenível, mas que ainda hoje persiste em todo o globo, predominando em países com baixas condições socioeconômicas e fatores ambientais propícios para sua disseminação. A toxoplasmose congênita é uma doença prevalente nessas regiões e cujo diagnóstico tardio em gestantes e neonatos pode resultar em sequelas graves e muitas vezes irreversíveis. Dentre essas consequências para o feto, destacam-se maior

risco de abortamento, alterações neurológicas, oculares e, apesar de não haver consenso, auditivas. Embora o Brasil tenha incluído o rastreamento universal de toxoplasmose congênita no teste do pezinho, a padronização do rastreamento em gestantes com testes sorológicos ainda não é uma realidade em diversos países como os Estados Unidos. É sabido que o diagnóstico e o início terapêutico em idades gestacionais precoces minimiza a transmissão vertical e a ocorrência de lesões congênitas como implantação de cistos em diversos tecidos, que podem ser reativados ao longo da infância.

Além das significativas taxas de infecções aguda e crônica, os neonatos nascidos no Brasil e em países da América Latina costumam apresentar consequências mais graves devido à existência de cepas mais virulentas nesses países. Por isso, o acompanhamento pré-natal é relevante para avaliação global da gestante e, quando confirmada toxoplasmose adquirida na gestação, iniciar tratamento eficiente baseando-se na idade gestacional. Apesar de não haver consenso sobre o tratamento para toxoplasmose, utiliza-se SPI ou o esquema tríplice, composto por SDZ, PIR e AF. Diferentes protocolos de tratamento, no Brasil e em outros países, realizam a alternância entre essas drogas conforme idade gestacional, visando conciliar máxima eficácia e mínimos efeitos teratogênicos. Além disso, embora estudos prospectivos com populações da América do Sul e de países com menores taxas de prevalência sejam necessários para se determinar o desfecho do tratamento precoce durante gestação, há registros de menores taxas de sequelas em crianças com toxoplasmose congênita quando tratadas precocemente durante o primeiro ano de vida. Contudo, enquanto vacinas e drogas mais resolutivas contra toxoplasmose ainda estão sob estudos clínicos, a orientação sobre medidas eficientes para prevenção primária é uma ferramenta essencial para controle dessa protozoose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARTHOLO B.B.G.R., *et al.* Treatment of acute toxoplasmosis in pregnancy: influence in the other to child transmission. J Obstet Gynaecol Can. p. 1-6, 2020.

BIGNA J.J., *et al.* Global, regional, and country seroprevalence of Toxoplasma gondii in pregnant women: a systematic review, modelling and meta-analysis. Scientific reports. v. 10, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde, Informações de Saúde (TABNET): Epidemiológicas e Morbidade. Portal da Saúde SUS. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203>. Acesso em: 16 mai. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Progamáticas Estratégicas. Editora do Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Ampliação do diagnóstico da toxoplasmose congênita por meio do teste em papel filtro. Boletim epidemiológico v. 50, p. 15-27, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo de Notificação e Investigação: Toxoplasmose gestacional e congênita, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório Conitec nº Nº 516 Fevereiro/2020: Ampliação do uso do teste do pezinho para a detecção da toxoplasmose congênita . Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_Teste_Pezinho_Deteccao_Toxoplasmose_Congenita_516_2020_FINAL.pdf. Acessado em 10 de maio de 2021]

BRASIL. Portaria nº 7 de março de 2020. Publicado em: 05/03/2020 | Edição: 44 | Seção: 1 | Página: 130. Dispõe sobre o rastreio da toxoplasmose congênita pelo Teste do Pezinho.

BRASIL, Ministério Da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Disponível em: https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-7-de-4-de-marco-de-2020-246237210. Acesso em: 29 maio. 2021

BRASIL. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Caderno de atenção ao pré-natal toxoplasmose. 2015.

BRASIL. Secretaria de Saúde Guarulhos São Paulo, Protocolo toxoplasmose gestacional e congênita. Rede Cegonha e Vigilância Epidemiológica. 2020.

DIESEL, A. A. *et al.* Follow-up of toxoplasmosis during pregnancy: ten-year experience in a University Hospital in Southern Brazil. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 41, n. 9, p. 539-547, 2019.

DUBEY J.P., *et al.* Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology. Parasitology. v. 139, p. 1375-1424, 2012.

EVANGELISTA, F.F. *et al.* Prospective evalution of pregnant women with suspected acute toxoplasmosis treated in a reference prenatal care clinic at a university teaching hospital in Southern Brazil. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. 2020.

FREITAS, Keilla. Toxoplasmose em Humanos. Keilla Freitas. 2017. Disponível em: <https://www.drakeillafreitas.com.br/toxoplasmose-em-humanos/>. Acessado em: 09/05/2021 às 15:43.

GILBERT R.E., *et al.* Ocular Sequelae of Congenital Toxoplasmosis in Brazil Compared with Europe. PLoS Neglected Tropical Diseases. v. 2, p. 8, 2008.

GOMES G.B., *et al.* Importance of diagnosis of toxoplasmosis in prenatal: an analysis on incidence in rondônia. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research. v. 30, p. 80-88, 2020.

GOMES, Mario Candido de Oliveira. Sorologia para Toxoplasmose. Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 6, n. 2, p. 8 - 11, 2004.

GÓMEZ-MARÍN, J.E. Congenital toxoplasmosis in South American children. Scientia Medica (Porto Alegre). v 20, p. 103-107, 2010.

HAMPTON, Marissa M. Congenital toxoplasmosis: a review. Neonatal Network, v. 34, n. 5, p. 274-278, 2015.

JONES, J. L. et al. Neglected parasitic infections in the United States: toxoplasmosis. The American journal of tropical medicine and hygiene, v. 90, n. 5, p. 794-799, 2014.

KAYE, A. Toxoplasmosis: diagnosis, treatment, and prevention in congenitally exposed infants. Journal of Pediatric Health Care, v. 25, n. 6, p. 355-364, 2011.

KHAN, K. & KHAN, W. Congenital toxoplasmosis: an overview of the neurological and ocular manifestations. Parasitology International, v. 67, n. 6, p. 715-721, 2018.

LAGO E. G., *et al.* Ocular Outcome of Brazilian Patients With Congenital Toxoplasmosis. The Pediatric Infectious Disease Journal. v. 40, n. 1, 2021.

LESER. Aula Multimídia de Toxoplasmose. Instituto Fleury, 2004

MALDONADO Y.A., *et al*. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. Pediatrics. v. 139, n. 2, p. 20163860. 2017

MITSUKA-BREGANÓ R., *et al*. Toxoplasmose adquirida na gestação e congênita, vigilância em saúde, diagnóstico, tratamento e condutas. Londrina. Editora Eduel. 2010.

PEYRON F., *et al*. Congenital Toxoplasmosis in France and the United States: One Parasite, Two Diverging Approaches. PLoS Neglected Tropical Diseases. v. 11, p. 2, 2017.

SAADATNIA G. & GOLKARG M. A review on human toxoplasmosis. Scand J Infect Dis. 2012

STORCHILO, H.R. *et al*. Triagem pelo teste do pezinho para diagnóstico precoce da infecção congênita para toxoplasmose em três unidades de saúde pública da região metropolitana de Goiânia, Goiás. 2016.

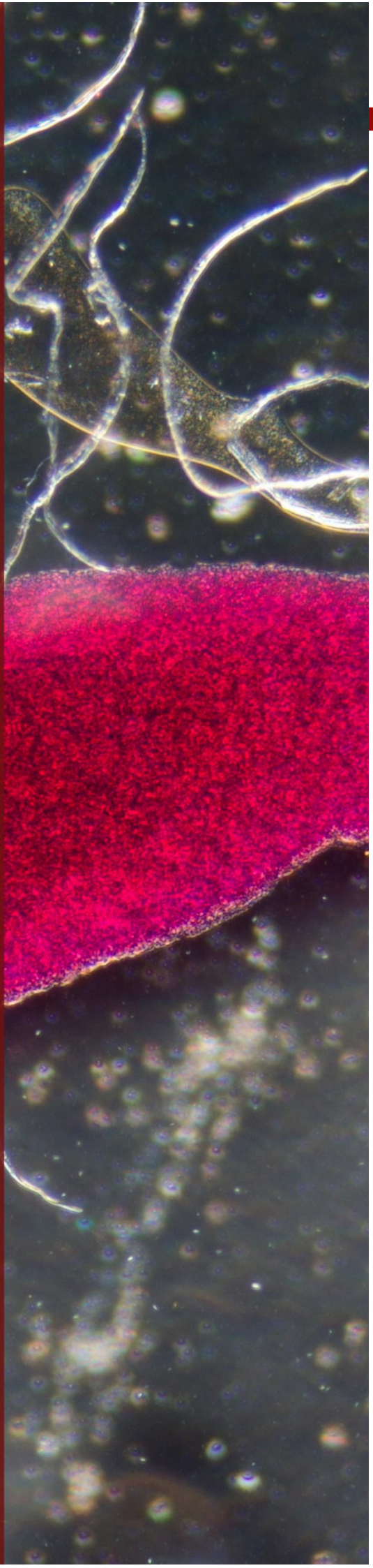
CAPÍTULO 26

A TOXOPLASMOSE GESTACIONAL E SEUS RISCOS DIANTE DA TRANSMISSÃO VERTICAL: REVISÃO DE LITERATURA

Allana Victória Pereira Alves[1]
Alícia Tenório Cavalcante[1]
Alyxandre Silva De Andrade[1]
Ana Raissa De Melo Andrada Loureiro[2]
Andrezza Maria Souza Viana Barreto Borborema[1]
Annalice Pinheiro Paes[2]
Caio Victor Queiroga Barreto[3]
Camila Oliveira De Figueiredo[2]
Danilo Amorim Magalhães[2]
Eduardo Fernando Andrada Oliveira[2]
Elizabeth Fechine Cruz[2]
Gabriel Teles De Souza Siqueira[1]
Helissa Carminha Farias Queiroga[2]
Marina Ataide Montenegro[1]
Yanne Moreira Leite Loureiro[2]

1 Acadêmico do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE).
2 Acadêmico de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba (FCM).
3 Acadêmico de Medicina da Faculdade Santa Maria de Cajazeiras (FSM).

Palavras-chave: *Toxoplasmose; Transmissão vertical; Gestação de alto risco.*



INTRODUÇÃO

A toxoplasmose consistem em uma doença parasitária causada pelo *Toxoplasma gondii (T. gondii)*, zoonose de alta prevalência sorológica, pois possui a capacidade de infectar diversas espécies, sendo os félideos seu hospedeiro definitivo, em decorrência da efetividade do ciclo heteroxeno na reprodução sexuada. Já em mamíferos o *T. gondii* não realiza o ciclo heteroxeno, devido à reprodução assexuada (Neves *et al.*, 2016)

Sendo assim, o parasita possui diversas fases evolutivas a depender do hospedeiro em que está inserido. No hospedeiro definitivo possui as fases: taquizoítos; bradizoítos; merozoítos; gametócitos; e oocitos imaturos, que irão tornar-se maduros no ambiente após serem elimindados nas fezes dos felídeos. Em hospedeiros intermediários (humanos) as fases infectantes são: taquizoítos; bradizoítos; cistos; e merozoítos. Portanto, as fases presentes no hospedeiro intermediário são capazes de infectar o humao através do completo apical, região capaz de adentrar os tecidos. Com isto, há três vias que permitem a infecção pelo *T.gondii* (Neves *et al.*, 2016).

I. Ingestão de água e alimentos contaminados com oocitos eliminados pelas fezes dos felinos.

II. Ingestão de carnes bolvinas e suínas cruas ou mal cuzidas que estão contaminadas com cistos.

III. Transmissão vertical, em que o parasita em sua fase como taquizoíto atravessa a membrana placentária.

A toxoplasmose na gestação pode ser classificada de duas formas, dependendo de como o feto contraiu a infecção (Neves *et al.*, 2016):

I. Primária: quando a gestante adquire a doença em fase inicial (aguda) e com isto o parasita atravessa a membrana placentária e infecta o feto.

II. Secundária: a gestante possui uma nova contaminação ou a reativação da infecção que estava em sua forma latente (crônica), ao qual, assim como a primária, passa pela barreira placentária.

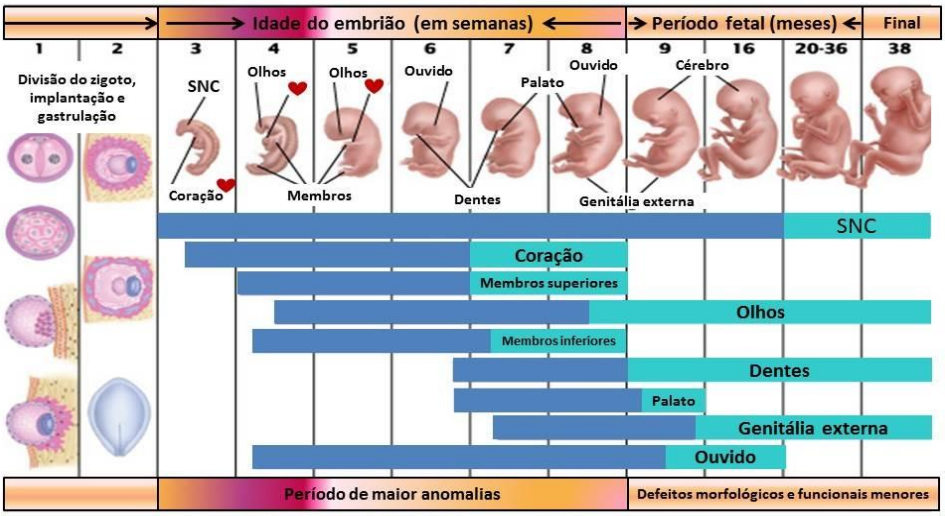
Nesse contexto, há depender da fase evolutiva em que o bebê se encontra a toxoplasmose pode interferir no desenvolvimento auditivo, visual e cerebral, variando de 6% a 10% no primeiro trimestre para 70% a 90% no terceiro trimestre (Moura *et al*., 2019). No entanto, a doença é mais grave se ocorrer no início da gestação (**Figura 26.1**).

No primeiro trismestre, diversos órgãos vitais para o funcionamento do organismo humano estão em desenvolvimento, como o coração e o encéfalo. Dessa forma, a infecção no primeiro trimeste, mesmo sendo menos comum, possuí grande risco de aborto (Contiero-Toninato, 2019).

Já no segundo trimestre, as chances de haver um aborto ainda são maiores, porém somado a isto há também a probabilidade do bebê nascer prematuro com anormalidades ou não. Caso a gestação prevaleça até o terceiro trimestre o lactente pode apresentar-se assintomático e após dias, semanas ou meses, surgir evidências da doença (Capobiango *et al.*, 2016). Sendo assim, a toxoplasmose pode apresentar-se em apenas um órgão ou de forma multiforme, sendo mais comuns as lesões

oculares e neurológicas, porém pode haver comprometimento ganglionar, hepatoesplenomegalia, edema, miocardite, anemia e trombocitopenia. Portanto, a toxoplasmose congênita tem sido a forma mais grave da doença, pois pode causar lesões irreversíveis (Capobiango *et al*,. 2016).

Figura 26.1 Evolução fetal



Legenda: Fases evolutivas do feto de acordo com o período gestacional. **Fonte:** NUNES, 2016.

MÉTODO

Este trabalho consiste em uma revisão de literatura, realizada através da base de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), dos quais foram utilizando os descritores "toxoplasmose", "gravidez de alto risco" e "transmissão vertical". Foram encontrados 257 artigos, dos quais, 23 foram selecionados e apenas 4 enquadravam-se nos critérios de seleção, sendo ambos de língua portuguesa e publicados entre os anos de 2016 e 2020.

Ademais, foi utilizado a 13ª edição do livro de Parasitologia Humana de David Pereira Neves, editora Atheneu, publicado em 2016.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme descrito por Albert Sabin, os lactentes portadores da toxoplasmose congênita possuem predisposição a desenvolverem Tétrade de Sabin, caracterizada por coriorretinite (90% dos casos), calcificações cerebrais (69%) e perturbações neurológicas, como o retardo psicomotor (60%) e alterações do volume craniano (micro e macrocefalia) (50%). (Neves *et al*., 2016).

O diagnóstico precoce da doença pode evitar sequelas irreversíveis para o bebê. Com isto, é indicado o teste sorológico para identificar se a gestante possui o parasita em seu organismo ou não (Capobiango *et al.*, 2016).

O teste de sorologia identifica a resposta imunológica do indivíduo frente à um deter-

minado agente patológico, quantificando a presença dos anticorpos IgM (estado agudo da doença ou recente) e IgG (estado crônico ou imune), que são expressoes em determinadas fases da doença. Portanto, através dos resultados obtidos da dosagem de IgM e IgG é possível identificar se a paciente esta suceptível, infectada e a fase da doença (**Tabela 26.1**).

Tabela 26.1 Possíveis resultados do teste sorológico para *Toxoplasma gondii*

IgG (+)	IgM (-)	Infecção crônica ou imunidade
IgG (+)	IgM (+)	Infecção recente ou aguda
IgG (-)	IgM (+)	Infecção aguda
IgG (-)	IgM (-)	Susceptível/Negativo

Por conseguinte, há outros testes sorológicos capazes de identificar a presença do *Toxoplasma gondii* no organismo, porém o quantitativo de IgM e IgG é mais acessível e seguro, possibilitando que diversas gestantes de diversas classes socioeconômicas tenham acesso e possam se prevenir (Moura *et al.*, 2019).

Ademais, foi possível identificar, através das literaturas utilizadas, que grande parte das crianças submetidas à infecção por toxoplasmose congênita desenvolveram sequelas irreversíveis, como: alterações neurológicas, alterações oftalmológicas e outros sintomas que incluem prematuridade, retardo do crescimento intra-uterino, anemia, trombocitopenia, aumento do volume abdominal, aumento dos gânglios, icterícia, surdez neurossensorial, entre outros (Leite *et al.*, 2017).

Além disso, foi observado em ambas as literaturas utilizadas que a falta de conhecimento pelas gestantes, a respeito da transmissão e prevenção da toxoplasmose foi de grande contribuição para o adoecimento do binômio mãe-bebê (Moura *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

O pré-natal já no primeior trimestre é o momento ideal para implementação de medidas preventivas às doenças de transmissão materno-fetal, como a toxoplasmose e quaisquer outras doenças que possam desencadear a mortalidade materna e fetal propicindo risco a saúde e qualidade de vida. A melhor forma de prevenir a infecção pelo *T. gondii* é lavando frutas e verduras antes de consumi-lás, higienizar as mãos antes das refeições, evitar o consumo de carnes cruas e mal passadas e o contato com felídeos (gatos domésticos) e suas fezes. Além disso, foi estatisticamente associado à transmissão da toxoplasmose com o contato com gatos filhotes, pois quando infectados podem eliminar milhões de oocistos, podendo permanecer no ambiente, esporular e infectar a gestante (Moura *et al.*, 2019).

Através das medidas preventivas citas anteriormentes é possível diminuir a probabilidade de infecção pela gestante e consequentemente a do bebê também, pois, em decorrência das possíveis lesões irreversíveis acometidas pelo lactente, não há tratamento, restando apenas o cuidado prévio (Leite *et al.*, 2017).

Nesse contexto, é importante enfatizar que os profissionais de saúde devem fornecer orientações mais precisas sobre os fatores de risco e a adoção de comportamentos

preventivos. Outrossim, se faz necessário a implementação de medidas preventivas mais integrais, por meio de políticas públicas de saúde e educação que levem em consideração questões econômicas, sociais, ambientais e culturais de cada gestante (MOURA *et al.*, 2019).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CAPOBIANGO, Jaqueline Dario et al. Toxoplasmose adquirida na gestação e toxoplasmose congênita: uma abordagem prática na notificação da doença. Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, v. 25, n. 1, p. 187-194, mar. 2016 Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222016000100187&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 23 maio 2021.

CONTIERO-TONINATO, Ana Paula. Conhecimento de toxoplasmose entre os profissionais e as (y las) mulheres grávidas nos serviços (embarazadas en los servicios) públicos de saúde. Salud(i)Ciencia, Ciudad autonoma de Buenos Aires, v. 23, n. 4, p. 1-2, abr. 2019. Disponível em <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1667-89902019000100006&lng=es&nrm=iso>. Acesso em 23 de maio de 2021.

LEITE FILHO, Carlos Alberto et al. Alterações auditivas em crianças expostas à toxoplasmose durante a gestação. Rev. CEFAC, São Paulo, v. 19, n. 3, p. 330-339, June 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-18462017000300330&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 23 de maio de 2021.

MOURA, Ivone Pereira da Silva et al. Conhecimento e comportamento preventivo de gestantes sobre Toxoplasmose no município de Imperatriz, Maranhão, Brasil. Ciênc. saúde coletiva, Rio de Janeiro, v. 24, n. 10, p. 3933-3946, Oct. 2019. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232019001003933&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 23 de maio de 2021.

NEVES, David Pereira. Parasitologia Humana. 13. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2016

NUNES, Tereza. Pontobiologia. Aborto: projeto de leis e polêmicas, 2016. Disponível em: < https://pontobiologia.com.br/aborto/ >. Acesso em 25 de maio de 2021.

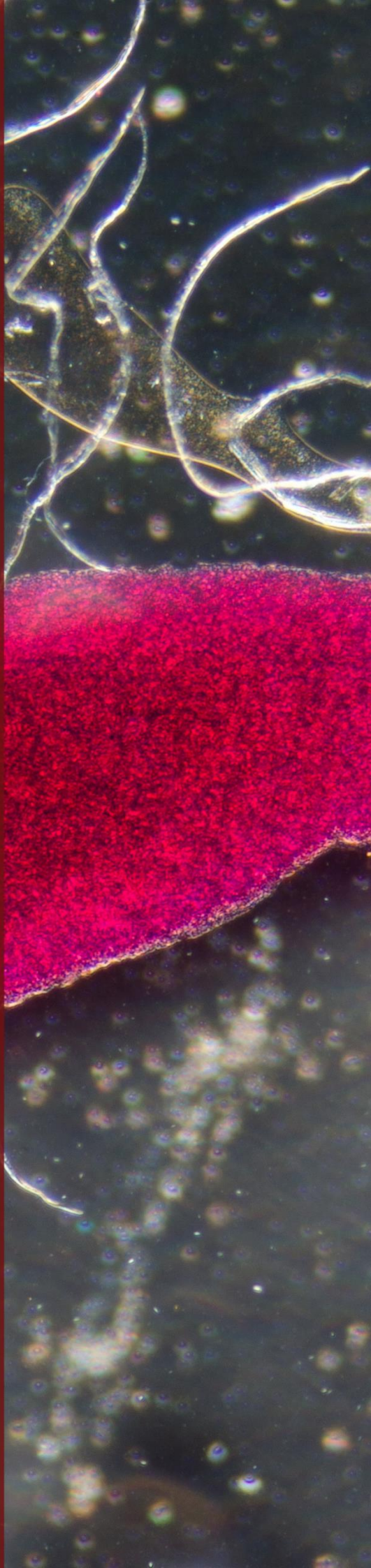
CAPÍTULO 27

RASTREIO E MANEJO DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA: COMPARAÇÃO ENTRE FLUXOGRAMAS

Brenda Pereira da Costa Martiniano[1]
Danilo Cabral Pentagna[1]
Fernanda Sotto Maior do Valle Pinheiro[1]
Larissa Rodrigues Sotto-Maior[1]
Leonardo Sotto Maior do Valle Pinheiro[1]
Pedro Salomão Rodrigues Costa[1]
Rachel Rocha Pinheiro Machado[2]

[1]Discente - Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA.
[2]Docente – Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA.

Palavras-chave: *Toxoplasmose congênita, Fluxograma, Pré-Natal.*



INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma zoonose causada pelo *Toxoplasma gondii* e, por apresentar múltiplas formas de transmissão, as quais estão relacionados aos hábitos culturais e condições de vida dos brasileiros, sua prevalência no país é alta, necessitando, portanto, de formas seguras de prevenção e tratamento. A contaminação dos indivíduos relaciona-se com o ciclo de vida do parasita e pode ocorrer das seguintes maneiras: ingestão de água e alimentos com oocistos eliminados pelas fezes de felinos; ingestão de carne crua e/ou mal cozida infectada com cistos contendo bradizoítos; transmissão materno-fetal de taquizoítos através da placenta e pelo aleitamento. Em menor frequência, é possível também adquirir a parasitose a partir de transfusões sanguíneas, transplante de órgãos ou pelo consumo de leite não tratado termicamente (TENTER *et al.*, 2000; KIJLSTRA & JONGERT, 2009).

A maioria dos casos de infecção por *T. gondii* são assintomáticos, não gerando maiores repercussões no prognóstico daqueles acometidos por ela. Contudo, quando resultado da transmissão gestacional, a doença pode apresentar sérios danos ao concepto, como o abortamento (THIEBAUT *et al.*, 2007; HAMPTON, 2015).

O risco de transmissão materno-fetal aumenta com o avançar da gestação; contudo, o grau de comprometimento é maior se a infecção ocorrer no início dela, podendo evoluir para óbito fetal ou, para aqueles que sobreviverem, sequelas importantes que exigirão acompanhamento médico a longo prazo, com acometimento neurológico (micro ou macrocefalia, hidrocefalia, calcificações cerebrais, retardo mental) e oftalmológico (estrabismo, coriorretinite, cegueira) (THIEBAUT *et al.*, 2007; HAMPTON, 2015).

A toxoplasmose congênita (TC) pode acontecer pela infecção primária da mãe durante a gravidez ou próxima ao nascimento do bebê, bem como da recrudescência da doença em mulheres imunossuprimidas e da reinfecção de uma gestante previamente imune a partir da ingestão de uma nova cepa (HOLZMANN-PAZGAL, 2017; REMINGTON, 2011).

A maior parte dos nascidos com TC são assintomáticos e suas manifestações clínicas podem aparecer tardiamente. A transferência de anticorpos IgG maternos durante a vida fetal contribuem para a proteção fetal, mas sua presença não pode ser compreendida como existência de infecção no feto ou no recém-nascido (RN), sendo necessária a investigação de outros anticorpos (IgA e IgM) (HOLZMANN-PAZGAL, 2017).

Diante da elevada morbidade da doença, a melhor forma de enfrentamento, portanto, é através do rastreamento sorológico de gestantes durante o pré-natal. A partir dos resultados das sorologias que devem buscar IgM e IgG anti-toxoplasma, condutas devem ser seguidas com base nos fluxogramas elaborados e disponibilizados por órgãos de saúde competentes (PAQUET, 2013).

Nestes fluxogramas a Idade Gestacional (IG) é de extrema relevância para tomada de decisões relativas ao tratamento a ser instituído a fim de impedir a transmissão para o feto, como mostra a **Tabela 27.1**, e também ao que realização de coleta de amostra do líquido amniótico para realização de ensaio PCR

(Reação em Cadeia da Polimerase) para identificar possível contaminação fetal.

Tabela 27.1 Relação da Idade Gestacional e Chance de transmissão vertical dos taquizoítos de *Toxoplasma gondii*

Idade Gestacional	Chance de Transmissão
1º Trimestre	6% a 14%
2º Trimestre	29% a 40%
3º Trimestre	59% a 72%
Último mês	Próximo de 100%

Fonte: REGO *et al.*, 2020.

Apesar de existir uma clareza quanto à interpretação dos resultados das sorologias, os fluxogramas vigentes nos programas de assistência ao pré-natal, que determinam as condutas pós-sorologias, apresentam divergências, podendo dificultar uma atuação uniforme dos médicos contra a TC, o que levou ao desenvolvimento da atual revisão.

O objetivo deste estudo foi, portanto, comparar e discutir os diferentes fluxogramas aplicados atualmente no país a fim de contribuir para o desenvolvimento de um trabalho médico mais seguro, tanto para o concepto, como para o próprio profissional, que diante de conduta inadequada, ainda que embasada em fluxogramas autorizados por órgãos de saúde competentes, fica sujeito às sanções de processos que possam ser movidos contra ele.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão realizada no período de maio de 2021 em que, a partir da busca por sites oficiais, houve uma seleção de fluxogramas, protocolos de saúde e notas técnicas, datados a partir de 2018, no Brasil, exclusivamente, que abordam o diagnóstico e o manejo da TC determinados por instituições, como o Ministério da Saúde, algumas Secretarias de Saúde municipais e estaduais, como das cidades de São Paulo (SP), Aparecida de Goiânia (GO) e Guarulhos (SP) e dos estados de Santa Catarina (SC) e Paraná (PR), e determinado também por sociedades médicas, como a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), a Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH) e a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). A partir disso, foram comparadas as suas condutas terapêuticas diante dos resultados de testes sorológicos para as imunoglobulinas IgM e IgG e a IG. Através da metodologia aplicada, 9 fluxogramas foram selecionados para a análise. Estes evidenciaram conceitos concretos a respeito da interpretação das sorologias de IgM e de IgG.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os fluxogramas selecionados, são consideradas não infectadas as gestantes cujos resultados são IgM e IgG negativas, porém, ainda assim, elas são suscetíveis à toxoplasmose, devendo seguir medidas de prevenção e realizar novos testes regularmente. Já as gestantes com resultados sorológicos de IgM negativa e IgG positiva apresentam toxoplasmose crônica, de modo que a transmissão para o feto não ocorre, exceto em casos de reagudização. Quanto às sorologias IgM positiva e IgG negativa, elas podem simbolizar um quadro de falso-positivo de IgM,

de modo que a gestante não teria sido contaminada, ou um quadro de infecção aguda, com risco de transmissão vertical. Para determinar a situação em que a paciente se enquadra, é necessário fazer o teste novamente, e se houver soroconversão, sabe-se que ela está contaminada. Por fim, a IgM e a IgG positivas, quando obtidas no 1º trimestre de gestação, geram dúvidas quanto ao período em que a doença foi adquirida, podendo ter sido antes ou depois do início da gravidez. Diante disso, o teste de avidez da IgG deve ser conduzido, sendo que a avidez elevada aponta que a infecção é prévia e que, consequentemente, não há risco de acometimento fetal, desde que não haja reagudização. No entanto, esses mesmos resultados sorológicos, quando obtidos no 2º ou 3º trimestre da gestação, representam alto risco de infecção fetal (MITSUKA-BREGANÓ *et al*., 2010).

A partir dos resultados sorológicos, pode haver necessidade de realização de novos testes e de tratamento da gestante com Espiramicina e/ou do feto com o esquema tríplice. Além disso, a amniocentese também pode ser requerida, quando há suspeita de transmissão vertical. Existem, entretanto, contradições nesses fluxogramas, no que tange à implementação dessas condutas. Tais controvérsias ficam evidentes nos intervalos indicados entre as sorologias das gestantes suscetíveis e entre os testes sorológicos para gestantes com suspeita de falso-positivo de IgM, na IG recomendada para execução da amniocentese e na orientação para o início do tratamento com Espiramicina ou com o esquema tríplice (LEMOS *et al.*, 2018; MONTOYA *et al.*, 2004). Sendo assim, as discordâncias foram apresentadas na **Tabela 27.2**.

Então, destaca-se que, apesar de apenas 3 dos 9 fluxogramas analisados recomendarem que as gestantes suscetíveis façam testes mensais, essa medida apresenta mais benefícios para a gestante e para o feto do que a execução de testes trimestrais, pois favorece o diagnóstico precoce. Esse fato é explicitado pelo fluxograma do Ministério da Saúde (MS), o qual afirma que, apesar de as sorologias poderem ser realizadas a cada 3 meses, a avaliação mensal é a ideal. Ademais, a testagem mais frequente poupa gastos futuros com RNs e crianças com sequelas decorrentes da TC, o que pode garantir uma boa relação de custo-benefício para esses exames no Brasil, já que o país apresenta uma elevada incidência de contaminação por *T. gondii*. Também, é importante salientar a importância da execução do teste no momento do parto, o que os fluxogramas da Secretaria Municipal da Saúde de Guarulhos e do MS defendem (WALLON *et al.*, 2013; DUBEY *et al.*, 2012; LOPES-MORI *et al.*, 2011).

Quanto ao intervalo entre as sorologias para as gestantes com possibilidade de falsa IgM positiva, os fluxogramas variam na recomendação entre 2 e 3 semanas. Essa segunda testagem, quando feita em 3 semanas, possibilita maior intervalo para que haja a soro conversão. Ainda assim, a diferença do exame realizado entre 2 e 3 semanas não apresenta grandes impactos, desde que o tratamento da gestante com Espiramicina seja iniciado antes mesmo da obtenção dos resultados do segundo teste (GILBERT *et al.*, 2003). Nesse sentido, o caráter imediato da conduta terapêutica não é salientado em somente 2 fluxogramas: a) a Febrasgo afirma que se a IG for menor que 18 semanas, deve-se aguardar a confirmação da infecção aguda, por teste de avidez ou por novo

teste sorológico; b) a EBSERH não menciona o plano terapêutico com Espiramicina. Contudo, de acordo com os outros fluxogramas, quanto antes for iniciado esse tratamento, menores são as chances de transmissão vertical (MONTOYA *et al.*, 2008).

Tabela 27.2 Tabela de discordâncias entre os fluxogramas

Fluxograma	Intervalo entre as sorologias para gestantes suscetíveis	Intervalo entre as sorologias para gestantes com suspeita de falsa IgM positiva	IG recomendada para realização da amniocentese	Recomendação para início do tratamento com Espiramicina	Recomendação para início do tratamento com esquema tríplice
Secretaria de Saúde de Aparecida de Goiânia	Trimestral	2 semanas	De 18 a 32 semanas	Se IgG - e IgM +, iniciar antes da obtenção do resultado de nova sorologia. Se IgG + e IgM +, até 16 semanas, iniciar tratamento após resultado de avidez baixa de IgG, e após 16 semanas, iniciar imediatamente	Nos casos de infecção aguda após 32 semanas, confirmação de infecção fetal por amniocentese ou quando houver suspeita clínica e/ou alteração na USG e não for possível realizar a amniocentese
Ministério da Saúde	Trimestral, mas, idealmente, mensal, e no momento do parto	2 a 3 semanas	De 18 a 30 semanas e após, pelo menos, 4 semanas da provável infecção materna	Iniciar imediatamente ao se obter uma sorologia que indique infecção aguda	Se IG > 16, substituir a Espiramicina pelo esquema tríplice em caso de soroconversão ou IgM e IgG francamente positivos na 1ª sorologia
Secretaria Municipal da Saúde de Guarulhos	Trimestral, no momento do parto e em casos suspeitos	3 semanas	A partir de 16 semanas ou após 4 semanas da data estimada da sorocon-versão materna	Se IgG - e IgM +, iniciar imediatamente até IG de 16 semanas. Se IgG + e IgM + até o 1º trimestre, iniciar tratamento após resultado de avidez baixa de IgG, e até 16 semanas, iniciar imediatamente	Nos casos de infecção aguda, confirmação de infecção fetal por amniocentese e/ou alteração na USG a partir de 16 semanas
Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo	Trimestral	3 semanas	De 16 a 30 semanas	Até a 30ª semana, iniciar imediatamente ao se obter uma sorologia	Se IG > 30 semanas, iniciar imediatamente ao se obter uma sorologia que indique infecção aguda

				que indique infecção aguda	
Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina	Trimestral	2 semanas	-	Se IG até 18 semanas, iniciar imediatamente ao se obter uma sorologia que indique infecção aguda	Se IG > 18 semanas, iniciar imediatamente ao se obter uma sorologia que indique infecção aguda
Secretaria de Estado da Saúde do Paraná	Trimestral	3 semanas	Após 17-21 semanas	Se IG até 16 semanas, iniciar imediatamente ao se obter uma sorologia que indique infecção aguda. Se for possível realizar amniocentese, pode ser utilizada até a 18ª semana até obtenção do resultado	Se IG > 16 semanas, iniciar imediatamente ao se obter uma sorologia que indique infecção aguda. Se for possível realizar amniocentese, pode ser utilizada a partir da 18ª semana e mantida se o resultado for positivo
Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia	Mensal	2 semanas	Após 16-18 semanas	Se IG até 18 semanas, iniciar após confirmação de infecção aguda por segunda sorologia ou teste de avidez de IgG	Se IG > 18 semanas, iniciar imediatamente ao se obter uma sorologia que indique infecção aguda e não seja possível realizar amniocentese
Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares	-	3 semanas	-	-	-
Sociedade Brasileira de Pediatria	Mensal	-	-	Se IG até 18 semanas, iniciar imediatamente ao se obter uma sorologia que indique infecção aguda	Ao fim do 2º trimestre ou no 3º trimestre com infecção fetal confirmada ou altamente suspeita

Fontes: ALENCAR *et al.*, 2020; ALVARENGA *et al.*, 2021; FIALHO *et al.*, 2020; LEMOS *et al.*, 2018; LUZ *et al.*, 2019; PAES *et al.*, 2021; REGO *et al.*, 2020; Prefeitura do Município de São Paulo, 2019.

No que diz respeito à realização da amniocentese, os fluxogramas variam muito quanto ao momento indicado para sua realização, porém, todos que versam sobre esse tema incluem o intervalo de 18 a 30 semanas, salientando que a amniocentese traz mais riscos para a gravidez quando realizada fora desse intervalo, e que após a 30ª semana, quando há

suspeita de infecção aguda materna, não é necessário conduzir a amniocentese, dada a alta probabilidade de contaminação do feto, podendo apenas iniciar a terapia com esquema tríplice. A referida medida é conduzida a fim de tratar o feto e, nos fluxogramas, sua execução foi recomentada a partir da 16ª ou da 18ª semana. Ademais, alguns fluxogramas preconizam que esse método terapêutico pode ser aplicado mesmo antes da confirmação de infecção fetal pela amniocentese e em casos em que ela não pode ser realizada. Por conseguinte, esses fluxogramas também beneficiam a gestante e o feto, por acelerarem o começo do tratamento (MONTOYA *et al.*, 2008).

Além das discrepâncias já relatadas, percebe-se que os fluxogramas da EBSERH e da SBP têm ênfase no tratamento do RN, apresentando poucos detalhes acerca da abordagem da gravidez em si e da IG em que os procedimentos devem ser feitos, de modo a limitar a comparação desses fluxogramas com os outros (PAES *et al.*,2021; REGO *et al.*, 2020).

Portanto, é notável que a falta de uniformidade entre os fluxogramas propicia disparidades na condução da TC, possibilitando que pacientes de diferentes locais do país recebam tratamentos distintos, que nem sempre geram o melhor prognóstico. Diante disso, a obtenção de um consenso sobre o manejo dessa condição é muito importante e deve ser alicerçada nas medidas supracitadas que visam o diagnóstico e o tratamento precoces (LOPES-MORI *et al.*, 2011; MONTOYA *et al.*, 2008; WALLON *et al.*, 2013).

CONCLUSÃO

O estudo comparativo permitiu detectar inconformidades importantes entre os fluxogramas levantados. Entretanto, considerando os fluxogramas apresentados por algumas das Secretarias de Saúde, como a de Santa Catarina, São Paulo e Paraná e a realidade que devemos assumir quanto à gravidade desta parasitose quando adquirida de forma congênita, avaliamos que a conduta preventiva a partir do uso de Espiramicina, mesmo antes dos resultados de testes de avidez de IgG, seja a medida mais segura. Outra medida importante é a testagem sorológica mensal, em vez da testagem trimestral, em gestantes susceptíveis por favorecer o diagnóstico precoce e permitir a tomada de decisão mais rapidamente, como preconizado pela Febrasgo e a SBP. Finalmente, os aspectos abordados no estudo embasam a necessidade imprescindível da uniformização dos fluxogramas, pois são direcionadores das condutas pós-investigações de sorologias anti-toxoplasma em gestantes durante o pré-natal e suas discrepâncias podem levar à geração de seqüelas permanentes e também abortamentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALENCAR, MVO. *et al.* Protocolo Toxoplasmose Gestacional e Congênita. Secretaria de Saúde, 2020. ALVARENGA, FR. *et al.* Protocolo de Manejo de Toxoplasmose Gestacional. Secretaria Municipal de Aparecida de Goiânia, 2021.

DUBEY, JP *et al* Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of desease, and epidemiology. Parasitology. v.139, p.1375-1424, 2012.

FIALHO, FA. *et al.* Nota Técnica Nº 14/2020-COSMU/CGCIVI/DAPES/SAPS/MS. Ministério da Saúde, 2020.

GILBERT, R *et al*. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of Toxoplasma gondii. BJOG. v.110, p.112-120, 2003.

HAMPTON, MM. Congenital Toxoplasmosis: A Review. Neonatal Netw., v.34, p.274, 2015.

HOLZMANN-PAZGAL G. Congenital Toxoplasmosis. In: Cloherty and Starks. Manual of Neonatal Care. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.p.720-727.

KIJLSTRA, A.; JONGERT, E. Control of the risk of human toxoplasmosis transmitted by meat. Int. J. Parasitol, v. 38, p. 1359, 2009.

LEMOS, RVRM. *et al.* Protocolo de notificação e investigação: Toxoplasmose gestacional e congênita. Ministério da Saúde, 2018.

LOPES-MORI FMR *et al.* Programas de controle da toxoplasmose congênita. Rev Assoc Med Bras., v.57, 2011.

LUZ, CDP, *et al.* Caderno de atenção ao pré-natal toxoplasmose. Secretaria de Estado da Saúde, 2018.

MITSUKA-BREGANÓ R, LOPES-MORI FMR, NAVARRO IT. Toxoplasmose adquirida na gestação e congênita: vigilância em saúde, diagnóstico, tratamento e condutas. Londrina: EDUEL; 2010.p.62.

MONTOYA J, LIESENFELD O. Toxoplasmosis. The Lancet. v.363, p.1965-1976, 2004.

MONTOYA J, REMINGTON JS. Clinical Practice: Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. Clinal Infectious Diseases. v.47, p.554-566, 2008.

Nota Técnica Conjunta N° 008/2019 DAPS/DIAF/DIVE/LACEN. Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina, 2019. Disponível em: <https://dive.sc.gov.br/notas-tecnicas/docs/Nota_tecnica_toxoplasmose_versao_07_11-19.pdf>. Acesso em: 11 maio 2021.

PAES, LSN; CIARLINI, NSC. Toxoplasmose Congênita. EBSERH, 2021.

REGMINGTON JS, MCLEOD R, WILSON CB, DESMONTS G. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. Philadelphia: Elsevier Mosby Saunders; 2011.p.918-1041.

REGO, MAS. *et al*. Toxoplasmose congênita. Sociedade Brasileira de Pediatria, 2020.

SALTVEDT S, ALMSTRÖM H. Fetal loss rate after second trimester amniocentesis at different gestational age. Acta Obstet Gynecol Scand. v.78, p.10-14, 1999.

TENTER, A. M.*et al*. Toxoplasma gondii: from animals to humans. International Journal for Parasitology, v. 30, p.1217, 2000.

THIEBAUT, R.*et al*. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. Lancet, v.369, p.115, 2007.

Toxoplasmose na gestação. Prefeitura do Município de São Paulo, 2019.