EDITORA PASTEUR

PARASITOLOGIA

HUMANA E VETERINÁRIA







Edição II
Volume 02

Organizadores
Guilherme Barroso L. De Freitas
Ariane Krause Padilha Lorenzett

EDITORA
PASTEUR

PARASITOLOGIA

HUMANA E VETERINÁRIA

2ª EDIÇÃO - VOLUME 02

Organizadores

Guilherme Barroso L. De Freitas
Ariane Krause Padilha Lorenzett

2021

2021 by Editora Pasteur
Copyright © Editora Pasteur
Todo conteúdo exposto nos capítulos é de responsabilidade dos próprios autores

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. 2 vol - Irati: Pasteur, 2021.
1 livro digital; 248 p.; il.

Modo de acesso: Internet
https://doi.org/10.29327/540110
ISBN: 978-65-86700-45-9
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 01 - ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DA Naegleria fowleri 01

Capítulo 02 - ANÁLISE COPRO-PARASITOLÓGICA DE CHELONOIDIS 08

Capítulo 03 - SÍNDROME DE HIPERINFECÇÃO POR ESTRONGILOIDÍASE EM PACIENTES IMUNOSSUPRIMIDOS 14

Capítulo 04 - ANCILOSTOMOSE: UMA PERSPECTIVA CONTEMPORÂNEA 25

Capítulo 05 - DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE FEBRE MACULOSA E DENGUE VISANDO A REDUÇÃO DA LETALIDADE: UMA REVISÃO DA LITERATURA 38

Capítulo 06 - DESCRIÇÃO DE ACHADOS ASSOCIADOS AO Urbanorum spp.: REVISÃO E RELATO DE EVIDÊNCIAS NO NORTE DO PIAUÍ 45

Capítulo 07 - O PAPEL DAS CISTEÍNO PROTEASES NA PATOGENIA DA GIARDÍASE 56

Capítulo 08 - TRICURÍASE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 69

Capítulo 09 - DIVERSIDADE DE FLEBOTOMÍNEOS ASSOCIADOS À Leishmania spp.: REVISÃO DE FATORES NO NORDESTE BRASILEIRO 74

Capítulo 10 - LEISHMANIOSE CUTÂNEA (LC): UMA ATUALIZAÇÃO ACERCA DO TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DA DOENÇA 87

Capítulo 11 - USO DE FITOTERÁPICOS NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 101

Capítulo 12 - POTENCIAL TERAPEUTICO DOS ÓLEOS ESSENCIAIS CONTRA LEISHMANIOSES 111

Capítulo 13 - INCIDÊNCIA DE LEISHMANIOSE EM FELINOS DOMÉSTICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA 118

SUMÁRIO

Capítulo 14 - DERMATOPATIAS PARASITÁRIAS EM GATOS DOMÉSTICOS 129

Capítulo 15 - ENDOPARASITOS QUE ACOMETEM FELINOS E SUA FARMACOLOGIA ANTI-PARASITÁRIA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 139

Capítulo 16 - DOENÇAS RELACIONADAS AOS CARRAPATOS 149

Capítulo 17 - ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E POTENCIAL ZOONÓTICO DA DOENÇA DE LYME: REVISÃO DE LITERATURA 163

Capítulo 18 - PERCEPÇÃO DE TUTORES NO CONTROLE DE CARRAPATOS EM CÃES E GATOS 170

Capítulo 19 - AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE COMPLEXO HOMEOPÁTICO NO CONTROLE DE CARRAPATOS EM BOVINOS DE PRODUÇÃO DE LEITE 177

Capítulo 20 - TOXOPLASMOSE FELINA E SEU IMPACTO NA SAÚDE PÚBLICA 182

Capítulo 21 - NEUROTOXOPLASMOSE EM INDIVÍDUOS IMUNOSSUPRIMIDOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA 191

Capítulo 22 - ASPECTOS GERAIS DA HEPATOZOONOSE EM CÃES NO BRASIL: REVISÃO DE LITERATURA 201

Capítulo 23 - ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA TRISTEZA PARASITÁRIA BOVINA (TPB) 209

Capítulo 24 - TRIPANOSSOMÍASE BOVINA NO BRASIL 216

Capítulo 25 - O USO DE Lippia grata COMO UMA ALTERNATIVA NO CONTROLE DE ECTOPARASITOS DE IMPORTÂNCIA VETERINÁRIA: UMA REVISÃO 228

Capítulo 26 - *Croton blanchetianus* COMO ALTERNATIVA DE CONTROLE DE ENDOPARASITAS: UMA REVISÃO 237

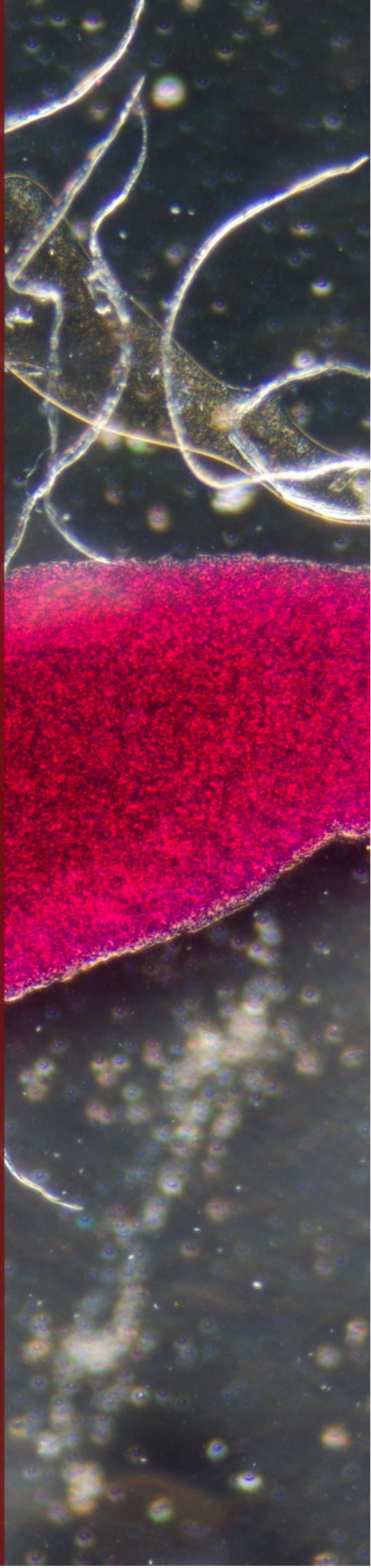
CAPÍTULO 01

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DA *Naegleria fowleri*

Lorrane de Moura Moreira[1]
Vinícius Thadeu Dell'orto Santiago[1]
Filipe Henrique Almeida Barbosa Godoi[1]
Silvia Oliveira Dourado[1]
Isabella Martins de Faria[1]
Izabela Ferreira Gontijo de Amorim[2]
Gisele Eva Brunch[2]
Daniela Camargos Costa[2]

1Discente - Medicina da Faculdade de Minas - BH.
2Docente – Faculdade de Minas – BH

Palavras-chave: Naegleria fowleri; Meningoencefalite Amebiana Primária; Fisiopatologia.



INTRODUÇÃO

A *Naegleria fowleri* é uma ameba de vida livre responsável por causar Meningoencefalite Amebiana Primária (MAP), doença do Sistema Nervoso Central (SNC) rara, porém com rápida progressão e altamente fatal (GHANCHI *et al.*, 2017; CHEN *et al.*, 2019). Como é termofílica, pode proliferar em água doce, especialmente no verão, devido as elevadas temperaturas. O protozoário invade o sistema nervoso por meio da cavidade nasal, migrando pelas fibras nervosas até o bulbo olfatório e em seguida adentra o cérebro pela placa cribiforme (GHANCHI *et al.*, 2017). Após a infecção, a *N. fowleri* causa uma forma letal de meningoencefalite, denominada MAP, popularmente conhecida como "ameba comedora de cérebro" (COPE *et al.*, 2018; MCLAUGHLIN & O'GORMAN, 2019). Em função da especificidade do sítio que acomete, as manifestações clínicas mais comuns da doença são: cefaleia, febre, náuseas, rigidez no pescoço, confusão mental, convulsões e alucinações, levando o paciente à óbito em 98% dos casos (GHANCHI *et al.*, 2017).

A doença foi descrita pela primeira vez na Austrália em 1965, desde então, apenas 300 casos da infecção foram relatados em todo o mundo, com uma elevada taxa de letalidade. A *N. fowleri* já foi relatada em diversas partes do globo, incluindo América, Austrália, Tailândia, Hong Kong e Taiwan. A MAP geralmente afeta jovens do sexo masculino e o tempo médio de exposição ao início dos sintomas foi de 5 dias e do início dos sintomas até a morte foi de 5,3 dias (MCLAUGHLIN & O'GORMAN, 2019). Cabe ainda ressaltar que o número crescente de casos pode ser atribuído ao aumento das temperaturas ambientais, afetando sobretudo os países subdesenvolvidos, onde a população tem acesso limitado a fontes de água potável (YOUSUF *et al.*, 2017).

A partir do exposto, o objetivo da presente revisão interativa é abordar os aspectos fisiopatológicos da infecção por esse patógeno, a fim de nortear estratégias mais assertivas de manejo ao paciente acometido, reduzindo a morbimortalidade do quadro em questão.

MÉTODO

Os artigos utilizados para o trabalho foram obtidos a partir da plataforma PubMed, sendo os descritores utilizados na busca: "*Naegleria fowleri*" e "pathogenesis". Os critérios de inclusão foram: artigos publicados nos últimos cinco anos e no idioma inglês. Portanto, os critérios de exclusão foram trabalhos publicados fora do período de estudo e em outro idioma.

Após o cruzamento dos descritores supracitados no PubMed, foram encontrados 567 trabalhos. Logo após, os critérios de inclusão supracitados foram aplicados, obtendo-se, dessa forma, 73 artigos. Posteriormente à uma criteriosa leitura dos títulos e dos resumos, foram selecionados 17 artigos para a elaboração da presente revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Meningoencefalite Amebiana Primária (MAP) é uma infecção do sistema nervoso central (SNC) que embora seja extremamente rara, apresenta rápida progressão e é predominantemente fatal. A sua causa está diretamente relacionada à contaminação por *N. fowleri*, que é uma ameba de vida livre, termofílica, que consegue sobreviver no solo e em água doce

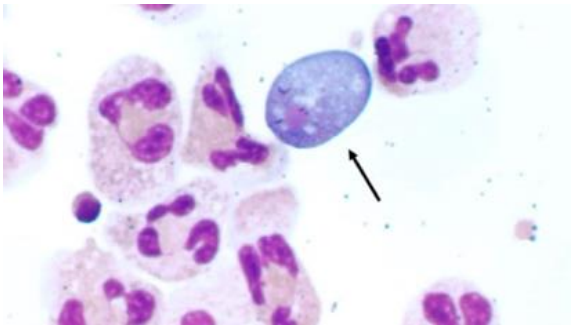
de temperaturas elevadas. A exposição do paciente à infecção normalmente se sucede em lagos e lagoas de água doce quentes, durante atividades recreativas aquáticas (MATANOK *et al.*, 2018; COPE *et al.*, 2018). A transmissão da doença ocorre a partir da exposição do indivíduo à ameba, que entra na cavidade nasal do hospedeiro, levando a um quadro de meningoencefalite necrosante, além de um aumento grave do líquido cefalorraquidiano (LCR) e da pressão intracraniana (CHEN *et al.*, 2019; MCLAUGHLIN & O'GORMAN, 2019).

Dentre os sintomas mais comumente observados em pacientes que apresentam infecção pelo parasito estão: hipertermia (febre alta), cefaleia intensa (dores de cabeça), fotofobia (sensibilidade a luz), letargia (inércia), confusão mental e convulsões de início súbito. Ademais, o paciente pode apresentar náuseas, vômitos e ainda rigidez na região da nuca em virtude do acometimento das meninges. Por fim, a hipertermia pode estar associada a calafrios além de movimentos corporais involuntários (espasmos) (CHOMBA *et al.*, 2017; ZHANG *et al.*, 2018; MITTAL *et al.*, 2019).

Em relação à alta fatalidade da infecção, há duas explicações principais descritas na literatura: a primeira é que a MAP é subdiagnosticada, isto é, muitas vezes os sinais e sintomas são confundidos com outras neuroinfecções mais comuns, tais como a meningite bacteriana e a encefalite viral (CHEN *et al.*, 2019; MATANOCK *et al.*, 2018). Além disso, os sintomas característicos da MAP, como cefaleia, febre, náuseas e vômitos, são manifestações clínicas comuns, o que dificulta o diagnóstico e, consequentemente, atrasa o tratamento específico. A segunda explicação sugere que a escassez de estudos que demonstrem métodos seguros e eficazes no que tange a terapêutica deste agravo, poderiam justificar igualmente a elevada letalidade (CHEN *et al.*, 2019; YOUSUF *et al.*, 2017).

A patogênese da MAP inicia-se a partir da entrada do protozoário *N. fowleri* (Figura 28.1) na cavidade nasal, por meio da invasão do epitélio olfativo pseudoestraficiado pelos trofozoítos da ameba. Nesse tecido, há diversos tipos de junções intercelulares, como as estreitas, as aderentes e os desmossomos. Ao atravessa as junções intercelulares, o parasito segue pelo nervo olfatório, atravessa a lâmina cribriforme e invade o SNC, realizando a destruição das células desse tecido, sobretudo os neurônios (MARTÍNEZ-CASTILLO *et al.*, 2017; BETANZOS *et al.*, 2019; PUGH & LEVY, 2016).

Figura 28.1 Imagens da *Naegleria fowleri* obtida de fluido cerebrospinal, corado com Giemsa no aumento de 1000x, em óleo de imersão



Legenda: A seta indica o trofozoíto da *Naegleria fowleri* circundado por neutrófilos. **Fonte:** Pugh & Levy, 2016.

Inicialmente, ao penetrar a cavidade nasal, a ameba é circundada por neutrófilos e muco. Esse muco do epitélio olfativo é uma barreira física da imunidade inata do organismo que tem como componentes: glicoproteínas mucinas; água; lisozimas; lactoferrinas;

moléculas do sistema complemento; IgA secretoras e IgM. Por isso, para atingir o SNC, ele precisa transpor o epitélio e evadir as defesas inatas do hospedeiro. Para invadir o epitélio, esses trofozoítos adentram a camada mucosa ao liberar adesinas, lecitinas, cisteína proteases e enzimas mucinolíticas. Essas mucinases, principalmente as glicosidades, atuam na degradação de mucinas específicas, mais especificamente, a MUC5AC (MARTÍNEZ-CASTILLO *et al.*, 2017; BETANZOS *et al.*, 2019).

Posteriormente, a ameba libera adesinas e proteases que degradam as junções intercelulares do epitélio olfativo, lesionando-o. Além disso, o parasito interage com o colágeno humano tipo I no epitélio, apresentando uma elevada aderência, o que favorece a invasão. Através desses mecanismos fisiopatológicos, a barreira física do epitélio é rompida, propiciando a entrada de trofozoítos na lâmina basal, por meio de enzimas lipolíticas, naegleriaporos, proteína 1, miosina e Nfactina (actina da *N. fowleri*) (BETANZOS *et al.*, 2019). Após esse processo, ela segue pelo bulbo olfatório, que continua com o trato olfatório e invade a barreira hematoencefálica. Nesse contexto, é possível inferir que o patógeno, provavelmente, causa danos ao tecido olfatório apenas para evadir a defesa do organismo e atingir o SNC, em razão das lesões mais graves serem observadas nesse tecido. Isso pode se suceder devido a existirem substâncias quimioatraentes para esse parasito no tecido nervoso. Uma hipótese seria a presença da acetilcolina, que, por ser quimioatraente para algumas células do organismo e estar presente em elevada quantidade no cérebro, poderia justificar o tropismo para esse sítio. Ademais, a ameba acomete com mais frequência o lobo frontal, mostrando uma preferência para esta região, muito provavelmente em razão da sua proximidade anatômica com o bulbo olfatório (BAIG, 2016; ONG *et al.*, 2017). Nessa barreira hematoencefálica, os trofozoítos se ligam novamente às células endoteliais e degradam as junções intercelulares. Essa degradação das junções é ocasionada pela danificação da claudina-5, ocludina, e proteínas da zônula ocludente. Ademais, a ligação às células endoteliais é facilitada porque os trofozoítos induzem a expressão de moléculas pró-adesão, como a proteína de adesão celular vascular 1 (VCAM-1) (PUGH & LEVY, 2016).

Em seguida, essas amebas geram dano tecidual nesse local, por meio da produção de enzimas citopáticas, que atuam na danificação e na lise de diversas células, como as endoteliais, as nervosas, os eritrócitos, dentre outras. Outro mecanismo que gera lesões teciduais é a liberação, pelo patógeno, de proteínas formadoras de poros, de proteases e de fosfolipases que, atuam na desmielinização de neurônios, supostamente. Esse processo desencadeia o recrutamento de células da imunidade inata, resultando em uma reação inflamatória e, por conseguinte, na produção de interleucinas, citocinas, entre outras (BETANZOS *et al.*, 2019; PUGH & LEVY, 2016).

Logo, a *N. fowleri* origina destruição e necrose do cérebro, com consequente infiltrado inflamatório. A ameba tem ainda a capacidade de destruir as suas células-alvo por trogocitose (digestão gradativa), causando a meningocefalite amebiana primária (MAP). (BETANZOS *et al.*, 2019; MONSEMAN, 2020).

O protozoário, por ser eucariota, difere dos patógenos bacterianos ou virais, e, por isso, a

maioria dos receptores de reconhecimento de padrões da resposta imune de mamíferos não a reconhece como um corpo estranho. No entanto, relacionada à resposta imune inata, a ativação do sistema complemento pode comandar a atividade neutrofílica aumentada contra a ameba. Além disso, os produtos de clivagem do complemento são conhecidos por atuar como um impulso quimiotático para o recrutamento de células imunes. Entretanto, algumas variantes de patogenicidade da ameba são resistentes à lise mediada pelo sistema complemento. Muitos estudos demonstraram que citocinas produzidas por outras células podem regular as respostas dos neutrófilos antiamoebianos. De forma particular, o fator de necrose tumoral alfa (TNFα) demonstrou ativar neutrófilos para estimular e atingir as amebas para a destruição, a exemplo, por meio da liberação de armadilha extracelular de neutrófilos (NET). Estruturas estas formadas por uma espinha dorsal de DNA mitocondrial junto com histonas e componentes proteicos de grânulos citoplasmáticos. Ademais, a resposta humoral desse patógeno pode ser o resultado de vários fatores, de modo que antígenos de superfície podem facilitar a resposta T independente, ou podem existir alterações no conjunto LTCD4+ específico de *Naegleria*, priming e funções que propiciam a troca de classe de anticorpos. Por outro lado, a imunidade mediada por células contra a ameba, observa-se uma hipersensibilidade do tipo tardia no entanto não houve uma análise detalhada das funções das células TCD4+ especificas da *N. fowleri* após uma infecção. Todavia, apesar do exposto, ainda existem muitos pontos obscuros de como as respostas imunes adaptativas específicas desse patógeno são geradas (MONSEMAN, 2020; CONTIS-MONTES *et al.*, 2016).

O diagnóstico para a MAP se dá através de métodos microscópicos, como a preparação úmida de líquido cefalorraquidiano (LCR) e cultura de LCR. Além disso, utiliza- se como método detecção direta do DNA do parasito a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) podendo ser realizada a partir do LCR, biópsia ou espécimes de tecido (GHANCHI et al., 2017).

O diagnóstico imediato é importante para iniciar o tratamento o mais rápido possível. Contudo a MAP é frequentemente tardiamente diagnosticada porque não existem diferenças claras que contribuam no diagnóstico diferencial da MAP, sendo frequentemente confundida com a meningoencefalite bacteriana (WANG *et al.*, 2018).

O tratamento para casos de MAP é feito com base na utilização da anfotericina B, compostos azólicos, sulfadiazina e rifampicina, entre os casos com prognósticos de sucesso, mostrou-se que combinações de vários compostos obtiveram melhores desfechos (ONG *et al.*, 2017).

Em relação às ações profiláticas, existem algumas teorias que sugerem evitar as atividades relacionadas à água doce, especialmente pular no corpo d'água, espirrar ou submergir a cabeça na água durante o verão, quando a temperatura da água é alta. Caso não puder evitar essas atividades os indivíduos são orientados a usarem clipes nasais durante as atividades ou enxaguar o nariz e as fossas nasais com água limpa imediatamente após tais atividades. Ainda relacionado à profilaxia, torna-se essencial o desenho de políticas públicas e ações educativas, como informar a população com placas de aviso em relação à presença confirmada de *Naegleria fowleri* em rios, lagos e cachoeiras, alertando sobre os riscos

relacionados à ameba. Dessa forma, espera-se que novas estratégias sejam discutidas e propostas de forma a reduzir a morbimortalidade relacionada à MAP, sobretudo nas áreas mais carentes (CHEN *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

A partir do exposto no presente trabalho, nota-se que a MAP é uma condição que, apesar de rara, possui uma rápida progressão e é majoritariamente fatal. Sendo assim, pelo alto grau de morbimortalidade do quadro, a MAP demanda mais pesquisas e estudos para que se possam elucidar formas mais assertivas de manejo, sendo de fundamental importância considerar a MAP como diagnóstico diferencial em qualquer caso de meningoencefalite purulenta, especialmente em casos de pacientes que recentemente realizaram atividades em lagos e lagoas de água doce. Dessa forma, o diagnóstico ocorrerá precocemente e o tratamento será iniciado oportunamente, elevando as chances de cura.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAIG, A. M. Primary Amoebic Meningoencephalitis: Neurochemotaxis and Neurotropic Preferences of Naegleria fowleri. ACS Chemical Neuroscience, v. 7, p. 1026, 2016.

BETANZOS, A. *et al.* Host Invasion by Pathogenic Amoebae: Epithelial Disruption by Parasite Proteins. Genes (Basel), v. 10, p.618, 2019.

CHEN, M. *et al.* Primary Amebic Meningoencephalitis: A Case Report. Korean Journal of Parasitology, v. 57, p. 291, 2019.

CHOMBA, M. *et al.* A case report: primary amoebic meningoencephalitis in a young Zambian adult. BMC Infectious Diseases, v. 17, p. 535, 2017.

CONTIS-MONTES DE OCA, A. *et al.* Neutrophils extracellular traps damage Naegleria fowleri trophozoites opsonized with human IgG. Parasite Immunology, v. 38, p. 481, 2016.

COPE, J. R. *et al.* Primary Amebic Meningoencephalitis Associated with Rafting on an Artificial Whitewater River: Case Report and Environmental Investigation. Clinical Infectious Diseases, v. 66, p. 548, 2018.

GHANCHI, N. K. *et al.* Case Series of *Naegleria fowleri* Primary Ameobic Meningoencephalitis from Karachi, Pakistan. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 97, p. 1600, 2017.

MARTÍNEZ-CASTILLO, M. *et al.* Nf-GH, a glycosidase secreted by Naegleria fowleri causes mucin degradation: an in vitro and in vivo study. Future Microbiology, v. 12, p. 781, 2017.

MATANOCK, A. *et al.* Estimation of Undiagnosed Naegleria fowleri Primary Amebic Meningoencephalitis, United States. Emerging Infectious Diseases Journal, v. 24, p. 162, 2018.

MCLAUGHLIN, A. & O'Gorman, T. A local case of fulminant primary amoebic meningoencephalitis due to Naegleria fowleri. Rural and Remote Health, v. 19, p. 4313, 2019.

MITTAL, N. *et al* Primary amoebic meningoencephalitis in an infant. Indian Journal of Medical Microbiology, v. 37, p. 120, 2019.

MONSEMAN, E. A. Battling brain-eating amoeba: Enigmas surrounding immunity to *Naegleria fowleri*. PLoS Pathogens, v. 16, 2020.

ONG, T. Y. Y. *et al.* Brain-Eating Amoebae: Predilection Sites in the Brain and Disease Outcome. Journal of Clinical Microbiology, v. 55, p. 1989, 2017.

PUGH, J. J. & LEVY, R. Naegleria fowleri: Diagnosis, Pathophysiology of Brain Inflammation, and Antimicrobial Treatments. ACS Chemical Neuroscience, v. 7, p. 1178, 2016.

WANG, Q. *et al.* A case of Naegleria fowleri related primary amoebic meningoencephalitis in China diagnosed by next-generation sequencing. BMC Infectious Diseases, v. 28, p. 349, 2018.

YOUSUF, F. A. *et al.* Presence of rotavirus and free-living amoebae in the water supplies of Karachi, Pakistan. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 59, 2017.

ZHANG, L. L. *et al.* Identification and molecular typing of Naegleria fowleri from a patient with primary amebic meningoencephalitis in China. International Journal of Infectious Diseases, v. 72, p. 28, 2018.

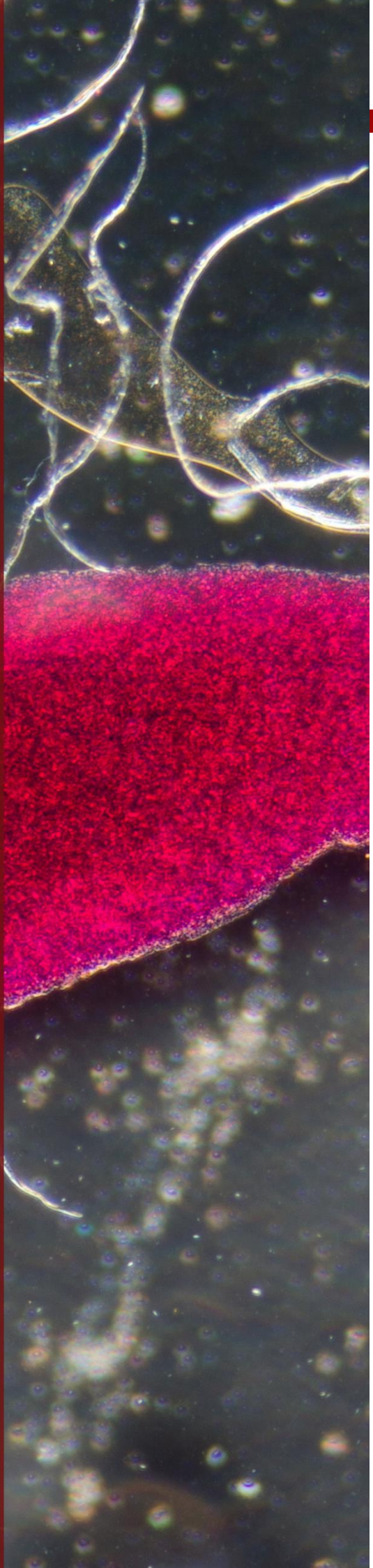
CAPÍTULO 02

ANÁLISE COPRO-PARASITOLÓGICA DE CHELONOIDIS

Francisca Jéssica Castro e Silva[1]
Erika Suellen da Silva Moura[1]
Larissa Morais Gondim[1]
Giovana Bruna Albuquerque Vieira[1]
Sabrina Pereira do Nascimento[1]
Ticiany Steffany Macário Viana[1]
Josefa Lineuda da Costa Murta[2]

1 Acadêmica do Curso de Medicina Veterinária da Universidade Estadual do Ceará.
2 Docente de Parasitologia Veterinária no Curso de Medicina Veterinária da Universidade Estadual do Ceará.

Palavras-chave: Chelonoidis; Coproparasitológia; parasitas.



INTRODUÇÃO

Os jabutis são répteis do gênero *Chelonoidis*, ordem dos *Quelônios*, família dos *testudinídeos*, pertencente à classe dos répteis. (MATIAS, 2006). São animais terrestres, de corpo compacto, membros locomotores cilíndricos e robustos adaptados para caminhar em ambientes rústicos. Há três espécies de ocorrência natural no Brasil, que são do gênero *Chelonoidis: C. carbonaria* e *C. denticulata*. (CUBAS; BAPTISTOTTE, 2007).

Há muitos anos, animais selvagens têm sido mantidos em cativeiro e no convívio de humanos. Consideráveis avanços ocorreram no cuidado e manejo, mas observa-se a necessidade de um incremento nos estudos de enfermidades parasitárias evitando a disseminação de suas doenças. Para isso, conhecer as espécies mantidas em cativeiro, além de seguir as práticas apropriadas de criação e procedimentos adequados de quarentena, a qual tem como objetivo prevenir a introdução de agentes infecciosos e parasitários na população em cativeiro e estabelecer condutas de medicina veterinária preventiva para os diferentes grupos animais são de suma importância (VILANI, 2007; SILVA; CORRÊA, 2007).

Frequentemente são encontrados endoparasitas e ectoparasitas em ambientes de zoológicos e criadouros conservacionistas, comerciais e científicos (SILVA; CORRÊA, 2007). Durante a quarentena são feitos exames clínicos e testes diagnósticos, como coproparasitológicos, tratamento com anti-helmínticos e reavaliação coproparasitológica para confirmar a eficácia da terapia (Vilani, 2007).

Segundo Oliveira *et al.* (2005) são encontrados em quelônios do gênero *Chelonoidis* em populações de cativeiro, ovos e larvas de helmintos e cistos, oocistos e trofozoítos de protozoários. Os helmintos observados com maior frequência são estrongilídeos e oxiurídeos, e também foram encontrados ascaridídeos e ovos de trematódeos. Com relação aos protozoários, foram detectados *Blastocystis sp., Balantidium sp., Endolimax sp., Eimeria carinii e trichomonadídeos.*

O objetivo desse trabalho foi verificar quais espécies parasitas encontrados em quelônios da espécie *C. carbonaria* e *C. denticulata* que são mantidos em cativeiro em espaços privados e públicos e em residência por tutores.

MÉTODO

As amostras foram coletadas de 31 animais 18 da espécie *C. carbonaria* e 12 da espécie *C. denticulata*, sendo 15 machos e 16 fêmeas, com peso e idade desconhecidos. As coletas foram realizadas com a devida autorização dos tutores e dos responsáveis técnicos da Fazenda Haras Claro, Parque Ecológico Ecopoint, Zoológico Municipal Sargento Prata, Núcleo Regional de Ofiologia da Universidade Federal do Ceará (NUROF-UFC).

Para a obtenção do material biológico dos quelônios, os mesmos foram lavados para evitar possível contaminação do material durante a coleta, e alocados individualmente em bandejas coletoras, com restrição de espaço e alguns ficaram suspensos para facilitar a coleta. As fezes foram coletadas no momento da defecação, armazenadas, e em seguida refrigeradas até posterior

processamento em um período máximo de três dias desde a coleta.

As avaliações foram realizadas no laboratório da disciplina de Parasitologia Veterinária do Curso de Medicina Veterinária da Universidade Estadual do Ceará – UECE. As análises foram realizadas por meio de exames coproparasitológicos utilizando a técnica de flutuação (Willis-Mollay 1921) em solução saturada de açúcar para detectar ovos leves (MONTEIRO, 2017).

A técnica de flutuação tem como princípio a utilização de uma solução saturada de açúcar, onde os ovos dos helmintos tendem a subir, aderindo-se a parte inferior de uma lamínula colocada na superfície do líquido. É uma técnica qualitativa. É adicionado a uma proveta, uma solução saturada de 20 mL, e é adicionado aos poucos dois gramas de fezes em um copo, em seguida a solução é homogeneizada com o auxílio de um bastão. Logo após, a solução deve ser coada e transferida para um recipiente tubular até formar um menisco, e então, coloca-se a lamínula e se cronometra três minutos. Depois, basta unir a lamínula a uma lâmina e levar ao microscópio. Os parasitos foram observados por meio de microscópio óptico e identificados (MONTEIRO, 2017).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a avaliação das amostras em microscópio óptico, obtiveram-se resultados positivos (presença de parasitas) e negativos (ausência de parasitas). Dentre os animais positivos, as amostras variaram entre baixa e alta carga parasitária, sendo na maioria com baixa presença de parasitas nas fezes. Todavia, essa diferença não foi considerada para a frequência, só foi considerada para os cálculos de porcentagens para a presença ou ausência e a frequência de cada parasita identificado, independente da carga.

Do total de 31 amostras coletadas, 19 apresentaram positividade, tendo alguns animais apresentado infecção única, outros, infecção dupla (dois parasitas) e, alguns poucos, infecção tripla (três parasitas), num total de 61%. Os demais animais não apresentaram parasitas nas amostras coletadas (**Tabela 2.1**).

Tabela 2.1 Grau de infecção por parasitas nas amostras coletadas

Infecção	Frequência (%)
Nenhuma	39%
Única	52%
Dupla	6%
Tripla	3%

No total de parasitos encontrados nas amostras fecais, a maior frequência foi correspondente à classe *Trematoda*, estando presente em 10 das 19 análises positivas, seguido pelos da família *Strongylidae*, presentes em 7 dos 19 animais. A frequêcia de parasitass encontradas em cada amostra está detalhada na **Tabela 2.2.**

Tabela 2.2 Frequência de parasita nas amostras coletadas

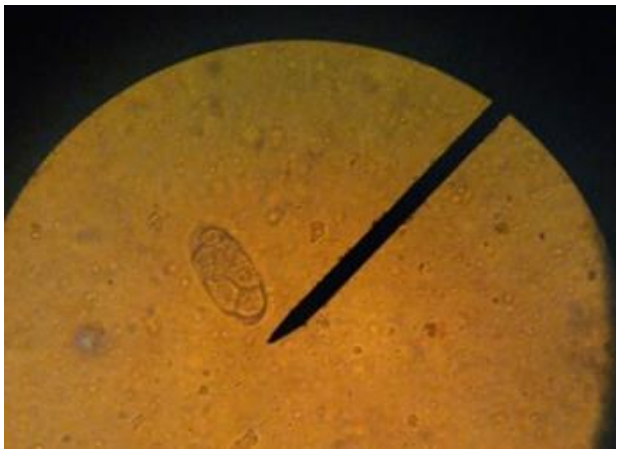
Parasita	Frequência
Trematoda	53%
Strongylidae	37%
Ascarideo	11%
Oxyurideo	11%
Larva do tipo Strongylideo	5%
Ácaro	5%

A **Tabela 2.2** mostra a porcentagem de cada parasita identificado em comparação ao

total de amostras fecais positivas segundo as análises. Observa-se a presença de um ácaro, cuja relevância não pode ser tida como significativa, pois não é efetivamente parasita dos animais pesquisados (Jabutis), estando presente nas fezes possivelmente por ingestão durante a alimentação com gramíneas.

Para a identificação dos parasitas, foi utilizada a observação das suas características, onde os ovos de *Trematoda* tem a forma oval, operculados e com presença de um espiculo voltado para trás, na sua parte mais longa; ovos de *Strongylidae* são ovos com membrana delgada e blastomerizados (**Figura 2.1**); ovos de *Ascarideo* são redondos com parede espessa e intensamente irregular; ovos de *Oxyurideo* são elípticos, operculados e com a presença do embrião; por fim, larva de *Strongylideo* é de extremidade anterior arredondada, intestino com massa celular visível, extremidade posterior ou cauda longa, afilada gradualmente.

Figura 2.1 Ovo de Strongylidae observado no microscópio óptico



Em 61% dos quelônios foram encontrados uma ou mais formas de parasitos gastrointestinais. O resultado apresenta uma aproximação ao valor encontrado por Rodrigues *et al.* (2016) de 76,84%. Entretanto no estudo feito por Rataj *et al.* (2011), o valor foi de 88,5%, divergindo consideravelmente do resultado deste estudo.

Existem diversas técnicas para realizar exames coproparasitológicos com sucesso. O método de Willis-Mollay mostrou-se eficaz, embora seja considerada uma técnica simples, de fácil realização. No entanto autores como Rodrigues *et al* (2008). e Silva *et al.* (2008), apesar de utilizarem este procedimento, relatam que a técnica de Ritchie é considerada mais eficaz estatisticamente.

Os *Oxiyuris* apresentaram baixa prevalência neste estudo, o que não corrobora com achados de autores como Hallinger *et al.* (2018), Ruivo (2019) e Rataj *et al*. (2011) que relataram alta prevalência da família *Oxyuridae*. Os demais achados deste trabalho como a família *Strongylidae* e os ascarídeos também são comuns em quelônios e relatados por autores como Meireles *et al.* (2018) e Vítor (2018).

De acordo com a literatura, já se esperava a prevalência de parasitas da família *Oxyuridae*, pois são comumente encontrados no sistema gastro intestinal dos lagartos e quelônios (JACOBSON, 2007). Isso pode ser explicado principalmente por sua baixa patogenicidade, ciclo de vida monóxeno e comportamento e ecologia de seus hospedeiros (BUŃKOWSKA *et al.* 2011).

Os animais estudados aparentemente estavam saudáveis apesar dos índices elevados de parasitos, já previsto, pois os répteis criados livres ou em cativeiro são infectados por uma variedade considerável de endoparasitos, sem manifestarem sinais clínicos. (SILVA, 2008). Como os jabutis fazem coprofagia, é difícil o controle dos endoparasitas, por sempre esta-

rem ingerindo cistos e ovos de helmintos e protozoários (DOS SANTOS, 2011).

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos nesse estudo, possibilitaram concluir que os jabutis das espécies, *C. carbonaria* e *C. denticulata* mantidos em cativeiros e em residências, são comumente parasitados por diferentes espécies de helmintos. A presença de uma ou mais formas de parasitos gastrointestinais encontradas nesses animais, pode ser explicada pelo hábito coprófago, que dificulta o controle endo parasitológico. Diante disso, a medicina preventiva é de suma importância para prevenir a introdução de agentes infecciosos e parasitários na população em cativeiro, garantindo o bem-estar e a saúde desses animais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BUŃKOWSKA, K. et al. Preliminary coproscopic examination of tortoises in the City Zoological Garden in Wroclaw, Poland. Wiadomości Parazytologiczne, v. 57(4), p. 249, 2011.

Cubas, PH, Baptistotte, C. Chelonia (Tartaruga, cágado, jabuti). In: Cubas, Z. S.; Silva, J. C. R. Tratado de Animais Silvestre – Medicina Veterinária. São Paulo: Roca, p 86- 117, 2007.

HALLINGER, M.J. et al. Occurrence of health compromising protozoan and helminth infections in tortoises kept as pet animals in Germany, Parasites & Vectors, v. 11 p. 352, 2018.

Jacobson, ER Parasites and Parasitic Diseases of Reptiles. In: Jacobson, E. R. Infectious Diseases and Pathology of Reptiles: Color Atlas and Text, Florida: Taylor & Francis Group, p. 571-666, 2007.

MATIAS, C.A.R.; et al. Aspectos Fisiopatológicos da Retenção de Ovos em Japutipiranga (Geochelone carbonária Spix, 1824). Ciência Rural, v. 36, p.1494, 2006.

MEIRELES, B.C.S. et.al. Levantamento Coproparasitológico de Jabutis (Testudinidae) Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento, v. 1, p. 144, 2018.

MONTEIRO, Silvia Gonzalez. Parasitologia na medicina veterinária. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. 370 p.

OLIVEIRA, R.T. et al. Endoparasitas em jabutis (Geochelone carbonaria e Geochelone denticulata) em cativeiro. Revista eletrônica PROPP, 2005. Disponível em: <http://www.propp.ufu.br/revistaeletronica/>. Acesso em: 16 abr. 2020.

RATAJ, A.V. et al. Parasites in pet reptiles. Acta Veterinaria Scandinavica, v. 53, p. 33, 2011.

RODRIGUES, S.S. et al. Avaliação coproparasitológica de Chelonoidis carbonária. Natureza online, 2016. Disponível em: <http://www.naturezaonline.com.br>. Acesso em: 16 abr. 2020.

Ruivo, M.G.V.V. Parasitas gastrointestinais em répteis de estimação em barcelona. [dissertação]. Lisboa, 2019.

Silva AEP, Pereira DM, Velho NMRC. Análise parasitológica em quelônios de cativeiro. Xii Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e Viii Encontro Latino Americano de Pós-graduação – Universidade do Vale do Paraíba, São Paulo, 2008.

Silva JCR, Corrêa, SHR. Manejo Sanitário e Biosseguridade. In: Cubas, Z. S.; Silva, J. C. R.; Catão-Dias, J. L. Tratado de Animais Selvagens. São Paulo: Roca. 2007. p. 1226-1244.

Vitor BAB. Prevalência de parasitas gastrointestinais em répteis domésticos na região de Lisboa. [dissertação]. Lisboa, 2018.

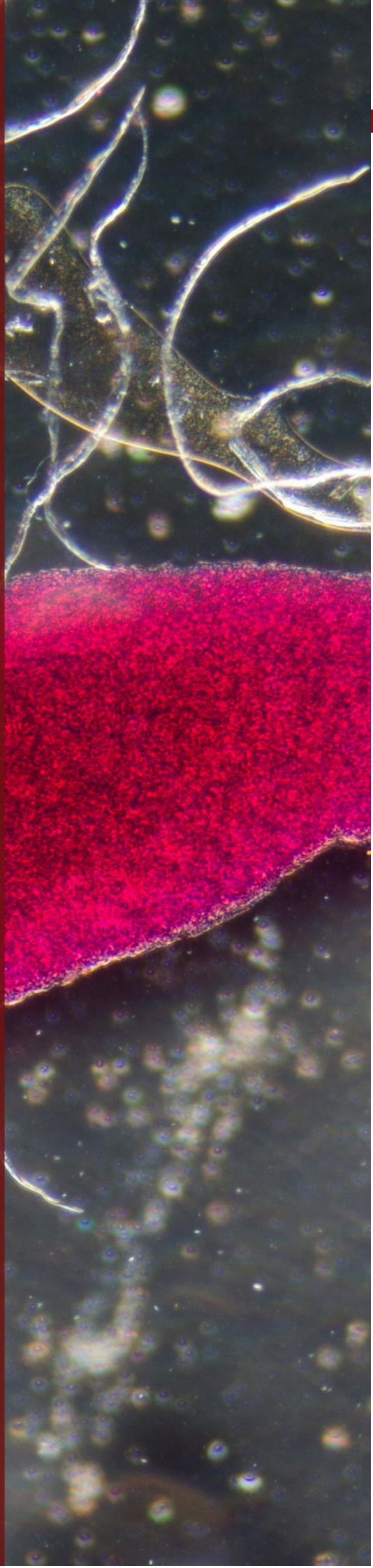
CAPÍTULO 03

SÍNDROME DE HIPERINFECÇÃO POR ESTRONGILOIDÍASE EM PACIENTES IMUNOSSUPRIMIDOS

Andressa Nogueira Cardoso[1]
Larissa Ciarlini Varandas Sales[1]
Karinne Da Silva Assunção[1]
Sued Magalhães Moita[1]
Ingred Pimentel Guimarães[1]
Késia Sindy Alves Ferreira Pereira[1]
Lucas Da Silva Moreira[1]
Raíssa Grangeiro de Oliveira[1]
Davi Lopes Santos[1]
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur[2]

[1]Discente do curso de Medicina da Universidade Estadual do Ceará (UECE)
[2]Docente do curso de Medicina da Universidade Estadual do Ceará (UECE)

Palavras-chave: *Strongyloides stercoralis. Hospedeiro Imunocomprometido. Superinfecção.*



INTRODUÇÃO

O *Strongyloides stercoralis* é um helminto do filo Nematoda que, em seu estágio adulto triplóide, constitui-se de uma fêmea partenogenética parasita que habita o intestino delgado do ser humano causando uma infecção denominada estrongiloidíase (EBERHARDT *et al.*, 2007; PUTHIYAKUNNON *et al.*, 2014). Esse nematódeo realiza dois ciclos de vida distintos, a partir dos quais o homem pode se infectar: o ciclo indireto ou de vida livre, no qual formas adultas machos (haploides) e fêmeas (diploides) do nematodo se reproduzem no solo, dando origem a larvas filarioides infectantes; e o ciclo direto ou partenogenético, no qual as larvas filarioides que eclodem dos ovos produzidos por partenogênese pela fêmea parasita podem ser eliminadas no solo e contaminar o ambiente, infectando outros hospedeiros, ou podem penetrar na pele ou mucosas do próprio hospedeiro, configurando autoinfecção (EBERHARDT *et al.*, 2007; YOSEPH *et al.*, 2016).

A estrongiloidíase afeta mais de 100 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo mais prevalente em climas tropicais e temperados. Em regiões de menor prevalência, a infecção é mais comum em imigrantes advindos de países endêmicos, pessoas que trabalham em minas de carvão e fazendas; e pacientes imunossuprimidos (PUTHIYAKUNNON *et al.*, 2014; ARAÚJO *et al.*, 2017). Nesse contexto, o Brasil é considerado hiperendêmico, haja vista a prevalência de 5,5% da doença no país (BRAZ *et al.*, 2015). Trata-se de uma infecção emergente, sendo subestimada em muitos países, ocasionando uma subnotificação, especialmente pelo diagnóstico inadequado resultando em falso-negativos, que ocorrem em cerca de 25% dos exames parasitológicos de fezes (VELOSO *et al.*, 2008; BRAZ *et al.*, 2015; ARAÚJO *et al.*, 2017).

A infecção pode se apresentar de forma assintomática ou até a manifestação de quadros de disseminação e hiperinfecção, como resultado de autoinfecção recorrente (AHMADPOUR *et al.*, 2019). Esse quadro severo, caracterizado como Síndrome de Hiperinfecção por Estrongiloidíase (SHE), está presente principalmente em indivíduos imunocomprometidos, a exemplo daqueles que realizaram transplantes de órgãos, pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e daqueles portadores do vírus da leucemia do tipo 1 (HTLV-1), situações que conferem caráter oportunista à estrongiloidíase, dada à menor efetividade dos mecanismos imunológicos de combate ao parasito (KEISER & NUTMAN, 2004; AHMADPOUR *et al.*, 2019).

Deste modo, havendo SHE, repercussões fisiológicas graves podem ser manifestadas, como ulcerações nos tecidos, insuficiência respiratória, hemorragias, podendo levar ao óbito (GUERRERO-WOOLEY *et al.*, 2017; MOHAMED *et al.*, 2017; GUZMAN & REWERSKA, 2018; SIQUEIRA *et al.*, 2019).

A abordagem dessa temática torna-se, portanto, de grande relevância, visto que essa infecção parasitária ocorre com uma elevada prevalência no mundo e pode ser potencialmente fatal em casos de hiperinfecção nos indivíduos imunos-suprimidos, visto que a fisiopatologia dessa doença tende a evoluir para comorbidades graves e ao óbito. Assim, entender as implicações dessa condição de saúde pode viabilizar o desenvolvimento de estratégias de manejo eficazes e, consequentemente, reduzir prováveis sequelas, bem como desfechos severos.

Diante do exposto, o objetivo do presente capítulo é elencar e discutir sobre as consequências da Síndrome de Hiperinfecção por Estrongiloidíase em pacientes imunossuprimidos.

MÉTODO

Para a produção deste capítulo, foi conduzida uma pesquisa bibliográfica resultando em uma revisão narrativa de literatura, de caráter descritivo e qualitativo. As fontes de pesquisa utilizadas foram as bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (*MEDLINE), via portal Pubmed; Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), via Biblioteca Virtual de Saúde (BVS); *Web of Science* e Embase, acessadas via Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) acesso CAFe (Comunidade Acadêmica Federada).

A estratégia de busca foi desenvolvida a partir da utilização dos seguintes descritores obtidos no *Medical Subject Headings* (MeSH): *Strongyloidiasis*, *Immunocompromised Host*, *Hiperinfection* e *Superinfection*; e dos seus correspondentes no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Estrongiloidíase, Hospedeiro Imunocomprometido, Hiperinfecção e Superinfecção. Na Embase, utilizou-se os seguintes descritores Emtree: *Strongyloidiasis*, *Immunocompromised patient* e *Hyperinfection*. O operador booleano "AND" foi utilizado para associar os descritores na busca. Tanto descritores MeSH, quanto DeCS e Emtree foram utilizados na *Web of Science*, visto que esta base de dados não possui vocabulário controlado próprio. A partir das combinações de descritores nas respectivas bases e da aplicação dos critérios de inclusão, inicialmente, foram recuperados 81 artigos (01 na LILACS, 33 na MEDLINE, 05 na *Web of Science* e 42 na Embase) que pareciam atender à pergunta norteadora "quais as consequências da Síndrome de Hiperinfecção por Estrongiloidíase em pacientes imunossuprimidos?".

Após a leitura dos títulos e dos resumos, foram selecionados 62 artigos, dos quais foram excluídas 10 duplicatas, resultando em 52 estudos para a leitura na íntegra. Nesta última etapa, foram excluídos 20 artigos que não respondiam à pergunta norteadora, resultando, então, em 32 estudos para compor os resultados e a discussão desta produção.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos selecionados foram divididos em quatro categorias de análise: 1) sintomas da Síndrome de Hiperinfecção por Estrongiloidíase (SHE) e tipos de imunossupressão associadas; 2) repercussões fisiológicas da estrongiloidíase; 3) tratamento; e 4) sequelas e desfechos.

Sintomas da Síndrome de Hiperinfecção por Estrongiloidíase e tipos de imunossupressão associadas

A estrongiloidíase tem amplo espectro de manifestações, as quais variam desde a doença crônica (geralmente assintomática) até as formas disseminadas e hiperinfecção (ARAÚJO *et al.*, 2017). A SHE é caracterizada pela volumosa multiplicação e migração de larvas infectantes, com envolvimento de múltiplos órgãos e sistemas, o que ocorre principalmente em casos de imunossupressão (CRUZ *et al.*, 1966). Estima-se que a mortalidade nesses casos pode atingir 87%, sendo associada frequentemente à infecção bacteriana secundária (NEWBERRY *et al.*, 2005).

Nos estudo analisados, os sintomas mais comumente relatados em pacientes com SHE foram: dor abdominal (56,2%); processos febris (31,2%); diarreia e vômito (28,1%); hemoptise, eliminação de sangue do trato respiratório pela tosse (25,0%); falta de ar (21,8%); pruridos ou erupções cutâneas (12,5%); e cefaleia (3,12%). Essas manifestações clínicas são usualmente relacionadas a infecções crônicas causadas pelo *S. stercoralis*, podendo persistir por décadas sem que a estrongiloidíase seja diagnosticada. Entretanto, em indivíduos imunocomprometidos, o quadro clínico pode se agravar com manifestações severas desta sintomatologia (VALDLAMUDI *et al.*, 2007; BUENO *et al.*, 2010).

Dentre as causas da imunossupressão relatadas entre os pacientes dos estudos selecionados, destacam-se o tratamento com quimioterápicos (34,3%), tratamento para infecção por HIV (25,0%) e terapias imunossupressoras em processos de transplantes de órgãos (25,0%). De fato, o agravamento da estrongiloidíase levando a SHE está, em geral, associado a episódios de imunossupressão, seja por uso de quimioterápicos, imunodeficiência crônica ou período pós-transplante ou, ainda, quando do tratamento com corticoides (SHELHAMER *et al.*, 1982; MORGAN *et al.*, 1986; CONCHA *et al.*, 2005; SUDRÉ *et al.*, 2006; MILLER *et al.*, 2014).

Repercussões fisiológicas da estrongiloidíase e da Síndrome de Hiperinfecção por Estrongiloidíase

Os pacientes imunocomprometidos podem desenvolver a Síndrome de Hiperinfecção por Estrongiloidíase a partir do aumento da carga de larvas, sendo a diarreia aquosa ou sanguinolenta sua principal manifestação no trato gastrointestinal (TGI). Outras sintomatologias também são descritas, dentre as quais, destacam-se: a presença de colite nos cólons ascendente, transverso, descendente e sigmoide, de espessamento da parede intestinal e de ulcerações nos intestinos delgado e grosso. Sintomas menos frequentemente observados foram: inflamação, edema, hemorragia e déficit de motilidade do TGI; além de linfonodomegalia mesentérica, náuseas, vômitos, esteatose hepática, hemoptise e dilatação das alças intestinais (**Tabela 3.1**).

Na SHE, também sintomas pulmonares exacerbados podem estar presentes (GEETHABANU & ARTHI, 2020). Posto isso, na estrongiloidíase pulmonar, devido à migração das larvas em direção ao trato respiratório, há o aparecimento de sintomas semelhantes ao da asma brônquica, como sibilância e tosse leve (HASSANUDIN *et al.*, 2017; GUERRERO-WOOLEY *et al.*, 2021). Ademais, dentre as manifestações pulmonares mais prevalentes estão a hemorragia brônquica e alveolar, a inflamação das vias aéreas e a insuficiência respiratória (ALPERN *et al.*, 2017; KURIAKOSE *et al.*, 2017; MOHANNAD *et al.*, 2017; TRAN *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2018; ZEITLER *et al.*, 2018; SATO *et al.*, 2019; SIQUEIRA *et al.*, 2019; CLARKE *et al.*, 2020; PASVANTIS *et al.*, 2020; GUERRERO-WOOLEY *et al.*, 2021).

Os exames de imagem dos pacientes acometidos pela SHE revelam a presença de opacidade em vidro fosco, infiltrados lobares e espessamento interlobular do septo (HASSANUDIN *et al.*, 2017; MOHANNAD *et al.*, 2017; TRAN *et al.*, 2017; MAHDI *et al.*, 2018; SATO *et al.*, 2019; SIQUEIRA *et al.*, 2019; TOMORI *et al.*, 2019; SAHU *et al.*, 2020; CLARKE *et al.*, 2020; YASHWANTH *et al.*, 2020).

Tabela 3.1 Manifestações no trato gastrointestinal em pacientes com SHE descritas nos estudos analisados

AUTORES	REPERCUSSÕES OBSERVADAS
MCDONALD & MOORE, 2017; SHARIFDINI *et al.*, 2018; GEETHABANU & ARTHI, 2020	Diarreia aquosa ou sanguinolenta.
DAHAL *et al.*, 2017; LUCAR *et al.*, 2018; NATRAJAN *et al.*, 2018; REWERSKA & GUZMAN, 2018; SHARIFDINI *et al.*, 2018; ZEITLER *et al.*, 2018; SUKHWANI *et al.*, 2017; TOMORI *et al.*, 2019	Colite nos cólons ascendente, transverso, descendente e sigmoide. Espessamento da parede intestinal e de ulcerações nos intestinos delgado e grosso.
KURIAKOSE *et al.*, 2017; MOHAMED *et al.*, 2017; SUKHWANI *et al.*, 2017; NATRAJAN *et al.*, 2018; SHARIFDINI *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2018; DASGUPTA *et al.*, 2019; TOMORI *et al.*, 2019; GUERRERO-WOOLEY *et al.*, 2021; SAHU *et al.*, 2020	Inflamação, edema, hemorragia e déficit de motilidade, no TGI; linfonodomegalia mesentérica, náuseas, vômitos, esteatose hepática, hemoptise e dilatação das alças intestinais.

A persistência da parasitose pelo *Strongyloides stercoralis* decorrente da autoinfecção repetida é uma das principais complicações da doença, o que gera a sua disseminação para órgãos de outros sistemas (AHMADPOUR *et al.*, 2019; CROWE *et al.*, 2019). Sob tal perspectiva, essa difusão pode causar o aparecimento de manchas purpúricas no abdome, estendendo-se às extremidades, de trombose da aorta abdominal com progressão para outros vasos e da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (MCDONALD & MOORE, 2017; LUCAR *et al.*, 2018; WATERS *et al.*, 2019; CLARKE *et al.*, 2020). Outros sintomas podem estar associados a distúrbios renais: parâmetros laboratoriais elevados, inflamação, fibrose intersticial e acúmulo de líquido nas proximidades (HASSANUDIN *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2018; GEETHABANU & ARTHI, 2020; YASHWANTH *et al.*, 2020).

Tratamento

Na maioria dos estudos elencados, os medicamentos mais utilizados no tratamento de pacientes imunossuprimidos e com a Síndrome de Hiperinfecção por Estrongiloidíase foram ivermectina (60%) e albendazol (40%). A ivermectina demonstra melhor

tolerância e eficácia que o albendazol e tem sido considerada droga de primeira escolha para o tratamento dessa enfermidade, enquanto que o albendazol funciona como fármaco alternativo (MAHDI *et al*., 2018; SILVA *et al.*, 2018).

O uso de ivermectina com aplicação subcutânea para o tratamento da Síndrome de Hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis* foi bem-sucedido em pacientes imunossuprimidos (SILVA *et al*., 2018; ZEITLER *et al.*, 2018; YASHWANTH *et al*., 2020). Dessa forma, tal método pode funcionar como uma alternativa para indivíduos que não possuem uma absorção gastrointestinal eficiente do fármaco (ZEITLER *et al*., 2018).

Sobre o tratamento empírico para *Strongyloides stercoralis*, estudo realizado nos Estados Unidos da América, em 2017, sugeriu que tal abordagem deve ser considerada antes da imunossupressão, com o intuito de reduzir casos de hiperinfecção (MCDONALD & MOORE, 2017). Nesse contexto, a aplicação do tratamento sem evidências diagnósticas foi relatada em estudo desenvolvido por Dahal *et al.* (2017), contudo o desfecho não foi satisfatório, haja vista o consequente falecimento do paciente.

Sequelas e desfechos

A literatura mostra que há um equilíbrio entre recuperação e óbito dos pacientes envolvidos. Entretanto, é preciso ressaltar que três dos 32 artigos estudados, dois dos quais apresentaram o maior número de indivíduos analisados, não possuíam informações acerca do desfecho diante da Síndrome de Hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis*, o que pode comprometer a correta interpretação dos resultados.

A SHE pode ter sua resolução total com o uso de ivermectina isolada ou acompanhada por outros benzimidazólicos, como o albendazol e o tiabendazol (YOSEPH *et al.*, 2016; MCDONALD & MOORE, 2017; SUKHWANI *et al*., 2017; SAHU *et al.*, 2020). Diante disso, apresentações comuns à síndrome, como danos ao esôfago e à arquitetura normal do intestino delgado, diarreia persistente, uremia, hiperglicemia e anormalidades na motilidade intestinal são atenuadas (SHARIFDINI *et al*., 2018; TOMORI *et al*., 2019; PASVANTIS *et al*., 2020; SAHU *et al.*, 2020).

Com a resolução do quadro parasitário, as larvas, bem como possíveis ovos do parasito, passam a não ser mais detectadas nos exames parasitológicos de fezes, com a melhora geral sendo confirmada durante acompanhamentos ambulatoriais e realização de exames como colonoscopia e endoscopia (LUCAR *et al*., 2018; ZEITLER *et al*., 2018; POLONI *et al*., 2019; NATRAJAN *et al.*, 2020; PASVANTIS *et al*., 2020; YASHWANTH *et al*., 2020).

Entretanto, a SHE associada à condição de imunossupressão pode se agravar e resultar em óbito do paciente (DAHAL *et al*., 2017; MOHAMED *et al*., 2017). Nos estudos analisados, esse desfecho ocorre após intensificação de sintomas como distensão abdominal e diarreia persistente, apresentação de parâmetros renais elevados, trombose extensa, insuficiência respiratória e multiorgânica progressiva, hemorragia pulmonar, síndrome do desconforto respiratório agudo, instabilidade orgânica e insuficiência renal aguda (HASSANUDIN *et al*., 2017; MOHAMED *et al*., 2017; SIQUEIRA *et al*., 2019; WATERS *et al*., 2019; CLARKE *et al*., 2020; GEETHABANU & ARTHI, 2020; GUERRERO-WOOLEY *et al*., 2021).

O quadro final fatal consiste em sepse refratária, falência múltipla de órgãos, choque intratável não especificado, parada cardíaca e choque séptico, mesmo em uso de antibióticos de amplo espectro (TRAN *et al*., 2017; MAHDI *et al*., 2018; CROWE *et al*., 2019; DASGUPTA *et al*., 2019; SATO *et al*., 2019; SIQUEIRA *et al*., 2019).

CONCLUSÃO

Ao serem investigadas as consequências da Síndrome de Hiperinfecção por Estrongiloidíase em pacientes imunos-suprimidos, verificou-se que as manifestações nos tratos gastrointestinal e respiratório foram as mais frequentes e agressivas. Desse modo, o diagnóstico precoce, sobretudo em pacientes imunocomprometidos, mostra-se imprescindível no manejo dos sintomas causados pelo *Strongyloides stercoralis* e no tratamento, possibilitando o controle da hiperinfecção, bem como a redução de sequelas, de forma a contribuir para a recuperação do doente, evitando desfechos desfavoráveis como a falência múltipla de órgãos e sepse culminando em óbito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMADPOUR, E. *et al.* Strongyloides stercoralis infection in human immunodeficiency virus-infected patients and related risk factors: A systematic review and meta-analysis. Transboundary and emerging diseases, v. 66, p. 2233, 2019.

ALPERN, J. *et al.* Strongyloides hyperinfection following hematopoietic stem cell transplant in a patient with HTLV-1-associated T-cell leukemia. Images in Transplant Infectious Disease, v. 19, 2017.

ARAÚJO, D.G. *et al.* Síndrome de hiperinfecção e/ou disseminação por Strongyloides stercoralis em pacientes imunodeprimidos. Rev. Bras. An. Clin, v. 49, 2017.

BAR-YOSEPH, H. *et al.* Strongyloidiasis-related IRIS: a case report and literature review. Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC), v. 16, p. 8, 2017.

BRAZ, A.S. *et al.* Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre diagnóstico e tratamento das parasitoses intestinais em pacientes com doenças reumáticas autoimunes. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 55, p. 368, 2015.

BUENO, M.S. *et al.* Estrongiloidiase Disseminada em Pacientes com Doenças Autoimunes: Uma Revisão Sistemática da Literatura. Revista de Iniciação Científica e Extensão, v. 2, p. 44, 2019.

CLARKE, L. *et al.* A Case of Strongyloides Hyperinfection Syndrome in an Immunocompromised Patient. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, v. 115, p. S923, 2020.

CONCHA, R. *et al.* Estrongiloidíase intestinal: reconhecimento, tratamento e determinantes do resultado. J Clin Gastroenterol, v. 39, p. 203, 2005.

CROWE, B.R. *et al.* Strongyloides stercoralis Hyperinfection and Concomitant Cytomegalovirus Gastroenteritis in an Immunocompromised Host. ACG Case Reports Journal, v. 6, p. 1, 2019.

CRUZ, T. *et al.* Fatal strongyloidiasis in patients receiving corticosteroids. N Engl J Med. v. 275, p. 1093, 1966.

DAHAL, S. A Case of Bacteremia and Meningitis Associated with Piperacillin-Tazobactam Nonsusceptible, Ceftriaxone Susceptible Escherichia coli during Strongyloides Hyperinfection in an Immunocompromised Host. Case Rep Infect Dis, v. 2017, p. 1, 2017.

DASGUPTA, R. *et al.* Alveolar hemorrhage in a patient with HIV. Chest, v. 156, p. A732, 2019.

EBERHARDT, A.G. *et al.* The free-living generation of the nematode Strongyloides papillosus undergoes sexual reproduction. International journal for parasitology, v. 37, p. 989, 2007.

GEETHABANU, S.; ARTHI, K. Strongyloides hyperinfection in a patient with solid malignant tumor a case report. Indian journal of public health, v. 64, p. 90, 2020.

GUERRERO-WOOLEY, R. *et al.* Case Report: Strongyloides stercoralis Hyperinfection in a Patient with Chronic Lymphocytic Leukemia. Am J Trop Med Hyg. v. 97, p. 1629, 2017.

HASSANUDIN, N. S. *et al.* Disseminated strongyloidiasis in an immunocompromised host: a case report. Asian Pacific Journal Of Tropical Biomedicine, v. 7, p. 587, 2017.

KAYA, F. *et al.* The investigation of Strongyloides stercoralis seroprevalence in immunosupressed patients in Turkey. Turkish journal of medical sciences, v. 49, p. 16, 2019.

KEISER, P.B.; NUTMAN, T.B. Strongyloides stercoralis in the immunocompromised population. Clin Microbiol Rev, v. 17, p. 208, 2004.

KURIAKOSE, Kevin *et al.* Case of Strongyloides hyperinfection syndrome. BMJ Case Rep, p. 1, 2017.

LUCAR, A. N. Late post-kidney Transplant Strongyloides Hyperinfection Syndrome. Transplant Infectious Disease, v. 20, p. 1, 2018.

MAHDI, A. S. *et al.* Case report of Strongyloides stercoralis hyperinfection – a lesson for the immunocompromised patients' treatment. Croat J Infect, v. 38, p. 18, 2018.

MCDONALD, H. H.; MOORE, M. Strongyloides stercoralis Hyperinfection. N Engl J Med, v. 376, p. 2376, 2017.

MILLER, A. *et al.* Strongyloides stercoralis: revisão sistemática das barreiras para controlar a estrongiloidíase para comunidades indígenas australianas. PLoS Negl Trop Dis, v. 8, p. e3141, 2014.

MOHAMED, R. *et al.* Gastric Strongyloidiasis: report of 2 cases and brief review of the literature. Laboratory Medicine, v. 48, p. 93, 2016.

MORGAN, J. S. *et al.* Estrongiloidíase oportunista em receptores de transplante renal. Transplante, v. 42, p. 518, 1986.

NATRAJAN, K. *et al*. Strongyloidosis Hyperinfection Syndrome in an HIV-Infected Patient: A Rare Manifestation of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. Case Rep Infect Dis., v. 2018 , p. 1, 2018.

NEWBERRY, A. M. *et al*. Strongyloides hyperinfection presenting as acute respiratory failure and gram-negative sepsis, v. 128, p. 3681, 2005.

OMAR, M. A. *et al*. Strongyloides hyperinfection syndrome and VRE pneumonia. BMJ Case Rep, 2017.

PASVANTIS, C. G. *et al*. The monster inside me: The case of a disseminated parasitic infection.Journal of General Internal Medicine, v. 35, p. 586, 2020.

POLONI, J. A. T. *et al*. Strongyloides stercoralis larvae or egg: which came first?. Transplant Infectious Disease, v. 21, p. 1, 2019.

PUTHIYAKUNNON, S. *et al*. Strongyloidiasis-an insight into its global prevalence and management. PLoS neglected tropical diseases, v. 8, p. e3018, 2014.

REWERSKA, J.; GUZMAN, G. 244 Inclusion of Strongyloides stercoralis Infection in the Differential Diagnoses of Nonspecific Gastrointestinal Symptoms and Hypereosinophilia Among Immunocompromised Patients With a History of Outside Travel. American Journal of Clinical Pathology, v. 149, p. S104, 2018.

SAHU, K. K. *et al*. Strongyloides stercoralis hyperinfection syndrome in mantle cell lymphoma in post-transplant setting. Annals Of Hematology, v. 100, p. 1089, 2020.

SATO, R. *et al*. Strongyloidiasis: A case of fatal alveolar hemorrhage. Critical Care Medicine, v. 47, p. 290, 2019.

SHARIFDINI, Meysam *et al*. Strongyloides stercoralis hyperinfection in an unconscious diabetic patient with dermatomyositis. Indian Journal of Pathology and Microbiology, v. 61, n. 1, p. 109, 2018.

SHELHAMER, J. H. *et al*. Estrongiloidíase persistente em paciente imunodeficiente. Am J Trop Med Hyg, v. 31, p. 746, 1982.

SILVA, J. R. *et al*. Successful Treatment of Strongyloides stercoralis Hyperinfection in a Kidney Transplant Recipient: case report. Transplantation Proceedings, v. 50, p. 861, 2018.

SIQUEIRA, M. *et al*. Strongyloides stercoralis hyperinfection syndrome after liver transplantation: a case report. In: TRANSPLANTATION, v. 10, p. 137, 2019.

SUDRÉ, A. P. *et al*. Diagnóstico da estrongiloidíase humana: importância e técnicas. Revista de Patologia Tropical.; v. 35, p. 173, 2006.

SUKHWANI, Kalpesh S. *et al*. Enterococcal meningitis in association with Strongyloides hyperinfection syndrome. Germs, v. 7, n. 1, p. 28, 2017.

TOMORI, M. Acute Esophageal Necrosis Associated with Strongyloides stercoralis Hyperinfection. The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene, v. 100, p. 1037, 2019.

TRAN, L. *et al*. Hyperinfection Syndrome: Strongyloidiasis in an Immunocompromised Patient. Chest, v. 152, p. A899, 2017.

VELOSO, M. G. *et al*. Hiperinfecção por Strongyloides stercoralis: relato de caso autopsiado. Relatos de Casos Rev. Soc. Bras. Med. Trop, v. 41, 2008.

WATERS, M. *et al*. Case Report: two cases of strongyloidiasis presenting with thrombotic events. The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene, v. 101, p. 418, 2019.

YASHWANTH RAJ, T. *et al*. Post-Renal Transplant Miliary Mottling: Not Always Tuberculosis. Indian J Nephrol, v. 30, p. 121, 2020.

ZEITLER, K. *et al*. Successful use of subcutaneous ivermectin for the treatment of Strongyloides stercoralis hyperinfection in the setting of small bowel obstruction and paralytic ileus in the immunocompromised population. BMJ Case Rep, v. 47, p. 897, 2018.

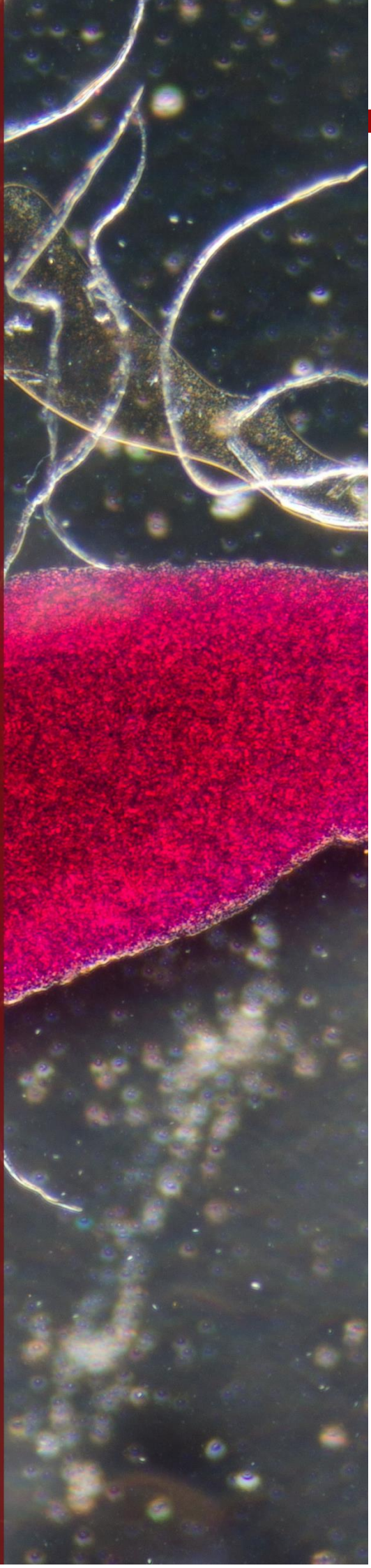
CAPÍTULO 04

ANCILOSTOMOSE: UMA PERSPECTIVA CONTEMPORÂNEA

Ana Luiza Sousa Rodrigues[1]
Andreia de Andrade Dias Teixeira[1]
Antonio Eduardo Mendes Lelis[1]
Bernardo Henrique Mendes Correa[1]
Felipe Souza da Silva[1]
Jessica Carvalho Rezende[1]
Maria Eduarda Fernandes Souza Camara Nugnezi[1]
Matheus Oliveira Barbosa[1]
Matheus Vieira de Santana Carvalho[1]
Raphael Neves dos Santos[1]

1Discente - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais

Palavras-chave: Ancilostomose; Ancilostomíase; Parasitas nematóides.



INTRODUÇÃO

A ancilostomose ou ancilostomíase é uma doença helmíntica adquirida através do solo e transmitida pelo *Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale* ou *Ancylostoma ceylanicum* (LOUKAS *et al.*, 2016). Estima-se que essa geo-helmintose atinja aproxima-damente 440 milhões de pessoas globalmente, com uma maior concentração no sudeste asiático, na África subsaariana e na América Latina, respectivamente (PULLAN *et al.*, 2014).

O ancilóstomo infecta o corpo humano principalmente através da penetração cutânea ou pela ingestão (com exceção do *N. americanus*) a larva em estágio L3 começa o seu ciclo de desenvolvimento que termina com a migração da larva L4 para o intestino delgado. Nesse órgão, as larvas adquirem comportamento hematofágico e amadurecem para a fase adulta com capacidade reprodutiva. Os sintomas variam de acordo com a carga parasitária, de modo que infecções moderadas e graves podem apresentar dores epigástricas, dispneia, náusea, desnutrição, fadiga, dor de cabeça e impotência. Ademais, as manifestações clínicas mais marcantes na doença são a hipoalbuminemia e a anemia ferropriva (NEVES, 2016).

O tratamento da ancilostomose mais comum é atualmente a terapia medicamentosa à base de benzimidazóis, principalmente albendazol ou mebendazol (OMS, 2011; NEVES, 2016; LOUKAS *et al.*, 2016). Além disso, existem dois principais projetos de vacinas contra a infecção por *N. americanus* com intuito de solucionar a alta taxa de reinfecção após o uso desses fármacos (DIEMERT *et al.*, 2017; ADEGNIKA *et al.*, 2021).

O objetivo deste capítulo é revisar a literatura existente até o momento, com intuito de reunir informações relevantes acerca da ancilostomose, considerando a escassez de estudos a seu respeito do assunto comparados a relevância no contexto global. Assim, foram elucidados aqui aspectos importantes sobre a epidemiologia, a fisiopatologia, o diagnóstico, os sintomas e o tratamento dessa helmintose, além dos quesitos essenciais sobre a morfologia e ciclo de vida do parasita.

MÉTODO

O método de pesquisa utilizado foi explicativo, através de pesquisa bibliográfica entre artigos encontrados em duas bases de dados: PubMed e Scielo. Foram utilizados na busca os termos "ancilostomose", "*ancylostomiasis*" e "*hookworm*", sem delimitação de tempo. De forma a complementar os estudos, foram utilizados livros na área de parasitologia humana. O intuito da pesquisa é trazer à luz informações já consolidadas no âmbito científico sobre a ancilostomose, por ser uma doença muito presente e negligenciada em países tropicais e subtropicais, revelando-se um problema de saúde pública em muitos países considerados mais pobres e vulneráveis, incluindo o Brasil.

Ao final do levantamento, foram utilizados 33 artigos e 6 livros, além de informações presentes em mídias eletrônicas, selecionados conforme a qualidade e relevância com o tema proposto. Destacaram-se as contribuições dos autores HOTEZ (2008), BETHONY (2006), DOULBERIS (2018) e BROOKER (2008).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

A ancilostomose afeta em todo o globo, aproximadamente 440 milhões de pessoas

anualmente, incluindo-se como uma das 17 doenças tropicais negligenciadas reconhecidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A doença é predominantemente causada pelo nematódeo parasitário *Necator americanus*, que apresenta maiores incidências na Ásia, na África Subsaariana, na América Latina e no Caribe, respectivamente (BOTTAZZI et al., 2015). Além do *N. americanus, o Ancylostoma duodenale e o A. ceylanicum* também afligem populações humanas, mais notadamente aquelas situadas em áreas de pobreza e desigualdades sociais, em contexto de privação de saneamento básico apropriado e de insatisfatória atenção em serviços de saúde (NEVES, 2016).

Quando comparadas as distribuições geográficas, percebe-se que as endemias de *N. americanus* são mais propícias em regiões de clima tropical, comentadas anteriormente, enquanto o *A. duodenale* predomina em espaços mais restritos e de clima temperado a frio, como em latitudes mais altas da China e da Índia, Egito, nordeste da Austrália e algumas regiões da América Latina, incluindo Brasil, Argentina, Peru, Paraguai, El Salvador e Honduras. Esse padrão ocorre devido a sua capacidade de dormência em tecidos do hospedeiro em períodos de seca ou frio. Já o *A. ceylanicum*, cuja transmissão envolve cães e gatos, apresenta menor importância epidemiológica, restringindo-se à Ásia (NEVES, 2016).

No mesmo sentido, quase todos os casos de ancilostomíase ocorrem em áreas rurais de extrema pobreza. Eles se distribuem predominantemente em regiões agrícolas e entre as 2,7 bilhões de pessoas que se estima viverem com menos de 2 dólares por dia. Isso porque os componentes ambientais chave para a disseminação dos parasitas são as características do solo, como temperatura e umidade, as quais são propícias para o desenvolvimento da larva fora do hospedeiro em áreas rurais, e as condições de saneamento inadequadas, também marcantes nesses locais. (HOTEZ *et al.*, 2008). O declínio na prevalência de ancilostomose em países de renda intermediária, como a China, se deu primariamente em função da recente urbani-zação, do rápido desenvolvimento econômico e, em algumas áreas, da distribuição de drogas anti-helmínticas. Esses fatores foram determinantes para o declínio da prevalência dessa parasitose no sul dos Estados Unidos no início do século XX. (LOUKAS *et al.*, 2016)

Além disso, crianças e mulheres grávidas enfrentam maiores riscos com a doença. (GHOIDEIF *et al.*, 2021). Nesse contexto, diferentemente de outras parasitoses, a prevalência da ancilostomose, que já é alta entre as crianças, aumenta até atingir um platô entre os adultos. Estudos realizados na China demonstraram um aumento da prevalência de *N. americanus* de, aproximadamente, 15% aos 10 anos para até, aproximadamente, 60% aos 70 anos. (BETHONY *et al.* 2002). Além disso, é estimado que 44 milhões de gestações sofram complicações relacionadas à ancilostomose anualmente, algumas das quais também marcadas pela malária. Na África, em especial, mais de um quarto das gestantes são infectadas (LOUKAS *et al.*, 2016).

A morbidade da doença está relacionada com a intensidade da infecção, geralmente expressa pelo número de ovos por grama de fezes. Infecções mais severas são mais comuns em áreas de maior prevalência dos parasitas. Ademais, o *A. duodenale* demonstra desperdiçar parte do sangue ingerido, não o digerindo por completo, o que culmina numa perda sanguínea para o paciente 10 vezes maior do que a

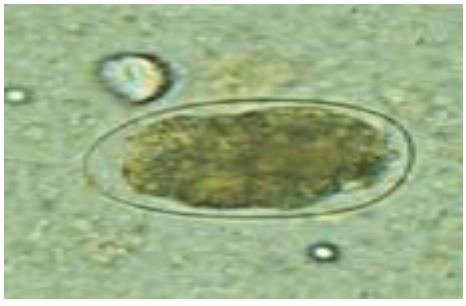
provocada pelo *N. americanus.* Ainda assim, dada a sua predominância populacional, este permanece como principal causador da ancilostomose (LOUKAS *et al.*, 2016).

Morfologia parasitária

A ancilostomose em humanos é majoritariamente causada por duas espécies de nematódeos, o *Ancylostoma duodenale* e o *Necator americanus* (GHODEIF *et al.*, 2021). Ambas as espécies pertencem a família *Ancylostomatidae*, sendo a primeira espécie mencionada parte da subfamília *Ancylostomatinae* e a segunda parte da subfamília *Bunostominae* (ANDERSON, 1992). Como semelhança, constata-se que ambas as espécies possuem forma cilíndrica, dimorfismo sexual e apresentam cápsula bucal em ambos os sexos e bolsa copuladora nos machos (REY, 2003).

Os ovos das duas espécies são elipsóides, de casca fina (TRAVASSOS *et al.*, 1981) e possuem comprimento na faixa de 36 a 50µm e largura de 42 a 80 µm (ANDERSON, 1992) **(Figura 4.1).**

Figura 4.1 Ovo de um *Ancilostomídeo*



Legenda: Imagem obtida nos meses de abril e maio de 2021. **Fonte:** DPDx/CDC.

As larvas rabditóides não infectantes desses dois Ancilostomídeos possuem o esôfago do tipo rabditóide, vestíbulo bucal curto, intestino terminado em ânus, cauda pontiaguda e primórdio genital vestigial (HORNINK *et al.*, 2013) (**Figura 4.2**).

Figura 4.2 Larva rabditóide de um *Ancilostomídeo*



Legenda: Imagem obtida nos meses de abril e maio de 2021. **Fonte:** DPDx/CDC.

As larvas filarioides infectantes de ambas as espécies possuem de 500 a 700 µm de comprimento e cauda cônica e pontuda. Para diferenciá-las pode-se observar que a larva filarióide do *Necator americanus* tem as paredes da cavidade bucal mais proeminentes e o primórdio genital mais anterior e menor, além de que essa larva possui uma pequena constrição do intestino em sua junção com o esôfago (ANDERSON, 1992).

Para uma compreensão adequada serão descritas as características específicas de cada uma das espécies.

Ancylostoma duodenale

O *A. duodenale* possui dois pares de dentes ventrais na cápsula bucal (KUCIK *et al.*, 2004) (**Figura 4.3**), além de dentes triangulares subventrais no fundo dessa cápsula. Os machos possuem de 8 a 11 mm de comprimento por 400 µm de largura e apresentam um gubernáculo bem desenvolvido. As fêmeas da espécie possuem comprimento de 10 a 18 mm por 600 µm de

largura, além de uma abertura genital no terço posterior do corpo (NEVES, 2003).

Figura 4.3 Parte anterior do *Ancylostoma duodenale*

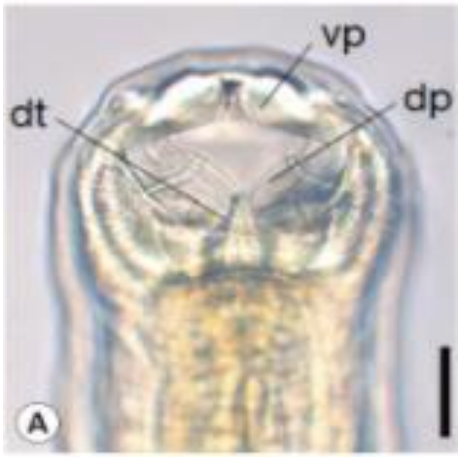


Legenda: Imagem obtida nos meses de abril e maio de 2021. **Fonte:** LIMA, H. ParasitaOnlinE: ANCILOSTOMÍDEOS: Ancylostoma duodenale e Necator Americanus. Sábado, de abril de 2011. ParasitoOnlinE. Disponível em: http://oparasito.blogspot.com/2011/04/ancilostomideos-ancylostoma-duodenale-e.html.

Necator americanus

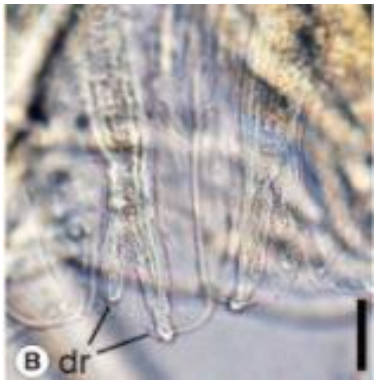
O *N. americanus* possui uma cápsula bucal relativamente estreita, provida de placas cortantes semilunares em sua parte dorsal e ventral, o que diferencia a espécie de outros nematódeos. No fundo dessa cápsula há ainda um dente dorsal (CHANG *et al.*, 2020) (**Figura 4.4**). Os machos da espécie medem de 5 a 9 mm de comprimento por 300 µm de largura, enquanto as fêmeas, assim como as do *A. duodenale*, são maiores e medem de 9 a 11 mm de comprimento por 350 µm de largura com uma abertura genital que se encontra próxima ao terço anterior do corpo (NEVES, 2003). A bolsa copuladora dos machos dessa espécie é bem desenvolvida e possui um lobo dorsal que se opõe aos dois lobos laterais (TRAVASSOS *et al.*, 1981; NEVES, 2003), além de raios laterais, ventrais e dorsais, sendo que os raios dorsais são tipicamente bifurcados (CHANG *et al.*, 2020) (**Figura 4.5**).

Figura 4.4 Parte anterior do *Necator americanus*



Legenda: vp aponta para a placa cortante ventral, dp para a placa cortante dorsal e dt para o dente dorsal Imagem obtida nos meses de abril e maio de 2021. **Fonte:** CHANG *et al.*, 2020**.**

Figura 4.5 Parte posterior do macho da espécie *Necator americanus*, mostrando os raios dorsais bifurcados



Legenda: Imagem obtida nos meses de abril e maio de 2021. **Fonte:** CHANG et al., 2020.

Ciclo do parasita

Os ancilostomídeos são helmintos monoxenos, ou seja, apresentam ciclo de vida em apenas um hospedeiro, que no caso dos estudos abordados, é o ser humano (NEVES, 2016).

Presentes no intestino delgado, as fêmeas lançam diariamente centenas de ovos que são depositados nas fezes e liberados no ambiente (HOTEZ *et al.*, 1995). Para que os ovos se desenvolvam, é necessário que o solo esteja em condições adequadas de calor, sombra e umidade (BROOKER *et al.*, 2004). Em ambientes com boa oxigenação, a exemplo de terrenos arenosos, com umidade superior a 90% e temperaturas consideradas boas (27-32°C para *N. americanus* e 21-27°C para *Ancylostoma spp.*), os ovos eclodem em L1 em 12 a 24 horas, de L1 a L2 em 3 a 4 dias, e de L2 a L3 com mais de 5 dias (NEVES, 2016). A larva de 1º estádio se alimenta de restos orgânicos e bactérias do solo, enquanto a larva de 3º estádio pode viver no solo por várias semanas até que se esgote suas reservas lipídicas (BROOKER *et al.*, 2004). Também nesse estádio, a larva possui adaptações evolutivas como resistência ambiental e ausência de alimentação que permitem maior tempo de sobrevivência e maior chance de encontro com o hospedeiro (HAWDON *et al.*, 1996). Essas larvas infectantes podem se mover para a superfície do solo, ficar em pé e balançar, o que é chamado de "comportamento de busca" (HOTEZ *et al.*, 1995).

Seres humanos podem ser infectados por meio da penetração cutânea (*N. americanus*, *A. duodenale* e *A. ceylanicum*) ou por ingestão da larva do helminto (*A. duodenale* e *A. ceylanicum*) (NEVES, 2016). Também é relatado parasitismo após ingestão de L3 de *N. americanus*, com consequente invasão do epitélio bucal, assim como, transmissão de *A. duodenale* a neonatos por meio do leite materno, conferindo casos graves de riscos por perda de sangue (BROOKER *et al.*, 2004; HOTEZ *et al.*, 1995).

Ao entrar em contato com o hospedeiro pela pele, as larvas são estimuladas por sinais térmicos e químicos do próprio hospedeiro, que as fazem retomar o desenvolvimento e a secretarem produtos de secreção e excreção. (BROOKER *et al.*, 2004; NEVES, 2016). O processo de penetração dura cerca de 30 minutos (NEVES, 2016). As L3 migram através da vasculatura e são levadas através da circulação aferente para o lado direto do coração e então para a vasculatura pulmonar (BROOKER *et al.*, 2004). Dos capilares dos pulmões, L3 migram para a luz dos alvéolos pulmonares, ascendendo em sentido aos bronquíolos, aos brônquios e à traqueia. Enquanto, nos pulmões, as L3 sofrem mudança para o estádio L4, processo estimulado pela alta oxigenação. Ao atingir a laringe, as L4 podem ser expectoradas ou deglutidas. Neste caso, as larvas entram no trato gastrointestinal e migram até chegar ao intestino delgado (NEVES, 2016). Finalmente, as larvas se desenvolvem em machos e fêmeas adultos, exercendo hematofagia. Transcorridos 15 dias da infecção, as L4 mudam para as formas adultas. (NEVES, 2016). Aproxima-damente de 5 a 8 semanas se passam desde o momento da infecção por L3 até a maturação sexual e o acasalamento. (BROOKER *et al.*, 2004). Posteriormente, as fêmeas do helminto começam a liberar ovos nas fezes, dando início a um novo ciclo (HOTEZ *et al.*, 1995)

Em relação às larvas de *A. duodenale* e *A. ceylanicum* ingeridas, estas migram diretamente para o seu destino final, o intestino delgado. Assim, não há fase

pulmonar nesse meio de contaminação para essas espécies (HOTEZ *et al*., 1995). Nesse caso, as L3 deglutidas perdem a cutícula no estômago e migram para o intestino delgado (região do duodeno), onde penetram na mucosa intestinal e mudam para L4 (NEVES, 2016). Ancilostomídeos podem viver por anos no intestino delgado (3 a 10 anos para *N. americanus* e 1 a 3 anos para *A. duodenale* e *A. ceylanicum*) (NEVES, 2016).

É importante considerar que as larvas de *A. duodenale* nem sempre se desenvolvem diretamente até a idade adulta, podendo passar por um período de desenvolvimento interrompido, de modo a evitar a liberação de ovos em um ambiente árido e hostil. (HAWDON *et al.*, 1996; CROMPTON *et al.*, 2000). Não se sabe ainda onde esses helmintos se instalam durante o tempo de dormência, entretanto, já há evidências dessas larvas em fibras musculares animais e humanas (HOTEZ *et al*., 1995)

Diagnóstico

O diagnóstico da ancilostomose começa já no primeiro encontro com o paciente, em que devem ser avaliados os sintomas que ele apresenta assim como o histórico de lugares que ele visitou recentemente, visto que essa doença é muito mais comum em regiões tropicais (DOULBERIS *et al.*, 2018). Por se tratar de uma verminose transmitida pelo solo, o diagnóstico laboratorial é essencial para confirmação da suspeita de ancilostomose, pois esses tipos de verminoses apresentam alguns sintomas comuns entre si, mas podem ser tratadas de maneiras diferentes.

Dito isso, a principal forma de diagnóstico laboratorial para ancilostomose é feita através de microscopia de fezes, em que se procura verificar a presença de ovos de algum dos helmintos responsáveis pela doença. Por ser um teste barato e simples, é o mais amplamente utilizado, tendo como único ponto negativo a dificuldade que o técnico de laboratório pode encontrar em confirmar de que espécie de helminto pertence o ovo. Isso porque os ovos eventualmente encontrados se assemelham muito morfologicamente com ovos de outras espécies parasitárias (DOULBERIS *et al.*, 2018). Além disso, outro fator complicador para a microscopia de fezes é o pequeno intervalo de tempo existente entre a coleta do excremento até o preparo e visualização da lâmina de microscópio de forma que os ovos ainda sejam viáveis para observação, já que os ovos desaparecem em até uma hora depois da coleta e a coleta não pode ser armazenada sem comprometer o resultado do exame (DOULBERIS *et al.*, 2018). Existem algumas técnicas para preparação da amostra a ser utilizada no microscópio que trazem informações diferentes sobre a infecção do paciente. Técnicas para contagem de ovos por sedimentação conseguem verificar a presença de ovos de parasita até em infecções brandas. Outros métodos, como o de Kato-Katz, possibilitam quantificar a intensidade da infecção por estimar a quantidade de ovos por grama de fezes (BETHONY *et al.*, 2006).

Existem outras formas de se alcançar o diagnóstico, mas que são menos utilizadas por serem mais recentes, com menor custo-benefício, ou menos específicas. Uma dessas formas é pelo uso de PCR (*polymerase chain reaction*) nas amostras de DNA coletadas dos resíduos fecais do paciente. Esse tipo de diagnóstico para helmintos causadores de ancilostomose é bastante recente, mas promissor, porque é extremamente específico na descoberta da espécie invasora

(DOULBERIS *et al.*, 2018), porém necessita de equipamentos específicos para esse tipo de testagem, tornando o processo mais caro e complexo de se realizar em um laboratório comum. Outra forma de análise é por meio de exames de sangue, especificamente os que avaliam a quantidade de eosinófilos circulando na circulação periférica. Entretanto, a presença de eosinófilos no sangue acima dos valores normais não é específica para a ancilostomose, sendo na verdade relacionada com infecções parasitárias em geral. Além disso, valores alterados desse exame também podem aparecer em reações alérgicas, imunodeficiências primárias, reações ao uso de drogas, dentre outros (DOULBERIS *et al.*, 2018). Por fim, em alguns casos de caráter emergencial, podem ser feitas endoscopias com a intenção de se localizar o verme ou lesões causadas pelo verme dentro do lúmen do trato digestivo (DOULBERIS *et al.*, 2018). Mas esse teste é muito mais caro, difícil de ser feito, e incômodo ao paciente do que as alternativas já apresentadas neste tópico.

Fisiopatologia

Em condições favoráveis, após os ovos do helminto, em questão, passarem das fezes de seu hospedeiro para o ambiente, eles eclodem e transformam-se em larvas, em cerca de 1 a 2 dias. As larvas rabditiformes e/ou não infecciosas crescem nas fezes ou no solo por cerca 5 a 10 dias, amadurecendo em larvas filariformes e/ou infectantes que, por sua vez, podem penetrar pelos folículos capilares na pele (MOCHAMAD *et al.*, 2021) ou pelas aberturas das glândulas sudoríparas (RÉ *et al.*, 2011), quando os indivíduos andam descalços em solo ou entram em contato direto com o solo infectado (PEARSON, 2019). Posteriormente, o parasita adentra o sistema linfático, migrando para o coração e os pulmões a partir dos vasos sanguíneos (MOCHAMAD *et al.*, 2021).

No local da penetração cutânea, normalmente forma-se uma erupção maculo-papular focal e pruriginosa (“coceira no solo”) e inusualmente observa-se rastros serpiginosos de migração larval intracutânea, semelhante à larva migrans cutânea. A coceira no solo geralmente ocorre entre os dedos e podem desaparecer em poucos dias (GUIMARÃES *et al.*, 2019).

Nos pulmões, as larvas penetram nos alvéolos pulmonares, onde sobem da árvore brônquica até a faringe, podendo ser expelidas por tosse ou engolidas, estas alcançam o intestino delgado (MOCHAMAD *et al.*, 2021).

A passagem transpulmonar normalmente é assintomática. No decorrer da migração das larvas nas vias aéreas, elas estimulam a secreção de muco que as encharca, podendo provocar leve tosse e irritação faríngea. Assim, irritam a mucosa das vias aéreas, facilitando serem engolidas pelo hospedeiro, chegando ao estômago e em seguida para o intestino delgado (GUIMARÃES *et al.*, 2019; RÉ *et al.*, 2011). A presença do parasita nos pulmões pode gerar em alguns pacientes um quadro semelhante à síndrome de Löffler (pneumonia eosinofílica, marcada por infiltrados pulmonares migratórios associados), podendo demorar mais de um mês até que as larvas deixem completamente os pulmões e atinjam o trato gastrointestinal (Feigin *et al*, 2009).

A migração das larvas ao intestino delgado e a fixação à parede intestinal (mucosa) pelas larvas adultas provoca pequenas lesões nos capilares, provendo a alimenção de sangue extravasado do hospedeiro ao parasita, resultando, portanto, na perda de sangue. Este processo é facilitado através da produção de

peptídeos anticoagulantes que irão inibir o fator X ativado e o complexo fator Vlla (fator tecidual) e inibem a ativação plaquetária. Deste modo, elas podem causar ulcerações, anemia ferropriva e estarem associadas a problemas gastrointestinais (GUIMARÃES *et al.*, 2019; RÉ *et al.*, 2011; MOCHAMAD *et al.*, 2021).

A perda crônica de sangue, ferro e albumina causa anemia ferropriva, hipoalbuminemia e, contribuem para uma nutrição prejudicada, sobretudo nos pacientes com infecção grave. (GUIMARÃES *et al.*, 2019). O desenvolvimento de anemias depende da carga parasitária e da quantidade absorvida de ferro na dieta (PEARSON, 2019).

Em caso de infecções naturalmente adquiridas, podem ocorrer náuseas, vômitos, diarreia, dor epigástrica e flatulência aumentada e, no caso de infecções iniciais podem estar associadas com sintomas gastrointestinais com maior frequência do que infecções subsequentes. Os indivíduos com infecções em regiões endêmicas, infecções por ancilóstomos podem ocorrer sangramento gastrointestinal evidente (GUIMARÃES *et al.*, 2019).

Se a infecção for muito grave, elas podem causar úlceras hemorrágicas na mucosa intestinal que, por sua vez, podem ser invadidas por bactérias, provocando infecções secundárias muito graves e edema (RÉ *et al.*, 2011).

Assim, grávidas residentes em áreas endêmicas apresentam um quadro de risco, pois apresentam uma demanda superior de ferro, fator de risco para o desenvolvimento de anemia. O fato é considerado um agravante para o desencadeamento da mortalidade materna, sobretudo no momento do parto (BROOKER *et al.*, 2004).

Cabe realçar que as larvas filariformes podem se espalhar tanto por ingestão oral como via transmamária, onde as larvas amadurecem diretamente no intestino delgado ou permanecem dormentes na musculatura esquelética humana. As larvas dormentes são responsáveis pela transmissão vertical durante a amamentação e são, provavelmente, a causa da infecção transplacentária (MOCHAMAD *et al.*, 2021).

Sintomas

A sintomatologia é medida em anos de vida ajustados pela incapacidade, que incluem os anos que um hospedeiro humano viveu com a infecção (anos perdidos devido à incapacidade) e os anos perdidos devido à morte precoce (anos de vida perdidos) (MURRAY *et al.*, 2012). A prevalência global da infecção para ancilostomose em 2016 foi de cerca de 450.680 milhões (1.297 milhões em 1994) (CHAN *et al.*, 1994).

Os sintomas primários associados à infecção incluem anemia por deficiência de ferro, causada pela perda de sangue intestinal no intestino delgado (LOUKAS *et al.*, 2004; BETHONY *et al.*, 2006), o que afeta particularmente mulheres grávidas (BROOKER *et al.*, 2008) e crianças (CROMPTON *et al.*, 2000). Para ancilostomose, assim como para outros helmintos transmitidos através do solo, a carga da doença diminuiu significativamente nas últimas duas décadas (CHAN *et al.*, 1994).

Esta redução da carga parasitária pode ser atribuída principalmente à administração de medicamentos em massa de forma profilática em populações em risco de infecção (ALBONICO *et al.*, 2008) e a programas de intervenção integrada visando melhorar o acesso à água tratada, saneamento e higiene (CLARKE *et al.*, 2018; STRUNZ *et al.*, 2014),

ao desenvolvimento de métodos de diagnóstico molecular de alta sensibilidade (melhor estimativa da prevalência de infecção) (O'CONNEL *et al.*, 2016) e desenvolvimento socioeconômico (DE SILVA *et al.*, 2003).

A doença de ancilostomose é facilmente mal diagnosticada porque, os sintomas clínicos não são específicos. A maioria dos pacientes não apresenta sintomas claros e apresentam apenas sintomas gastrointestinais como desconforto gástrico, náusea, vômito, diarreia e constipação. Os pacientes podem apresentar sangramento gastrointestinal e anemia (BOTTAZZI *et al.*, 2015; BROOKER *et al.*, 2008). A ancilostomose pode não só envolver o trato intestinal, incluindo o duodeno, jejuno, estômago, íleo, ceco, cólon e reto, mas também pode envolver outras partes do abdome, do pâncreas ou de múltiplos órgãos.

Adultos com os helmintos podem ter hemorragia e pequenas úlceras por morderem a mucosa intestinal com dentes largos e em formato de ganchos. A hemorragia do trato digestivo, a úlcera e a anemia hemorrágica crônica que pode ser causada pela mordida de adultos com ancilostomose (HOTEZ *et al.*, 2010) é facilmente subdiagnosticada como hemorragia gastrointestinal e úlcera digestiva, por três razões importantes. Primeiro, os sintomas clínicos da ancilostomose são atípicos e os pacientes e médicos têm dificuldade em identificá-la. As infecções podem ser assintomáticas ou apresentar apenas sintomas leves como desconforto epigástrico leve, palidez, vômito, diarreia ou anemia leve (HOTEZ *et al.*, 2010). Os pacientes que se apresentam como tais têm um curso de doença mais longo e são facilmente mal diagnosticados. Em segundo lugar, os clínicos podem não ter experiência no manejo da infecção por ancilostomose, acreditando que o sangramento gastrointestinal possa ser causado por inflamação da mucosa, erosão, úlcera, tumor ou até lesões vasculares do trato digestivo. Os clínicos podem considerar hematológicas ou doenças cardíacas quando a apresentação principal é anemia (CROESE *et al.*, 2015) e poucos considerariam a infecção por ancilostomose. Em terceiro lugar, se apenas um único exame for realizado, é mais provável que falhe o diagnóstico ou que haja um diagnóstico errado. Uma proporção considerável dos casos diagnosticados no hospital em nosso estudo recebeu outros exames antes do exame de fezes. Os médicos devem combinar o exame de fezes com endoscopia gastrointestinal, que pode incluir gastroscopia, colonoscopia, enteroscopia com dois balões ou endoscopia em cápsulas, no diagnóstico clínico (UTZINGER *et al.*,2008).

Tratamento

Atualmente, os medicamentos anti-helmínticos geralmente agem por paralisação do parasito, por dano ao verme, de forma que o sistema imune do hospedeiro possa eliminá-lo, ou alterando o metabolismo do parasito (RANG *et al.*, 2020).

O tratamento dos pacientes que são parasitados pelos ancilostomídeos é fármacológico e pode acontecer por meio de três medicamentos diferentes, sendo eles o albendazol, o mebendazol, e o pamoato de pirantel (GUIMARÃES *et al.*, 2019).

O albendazol faz parte do grupo dos benzimidazóis e possui grande potencial antiparasitário. É possível encontrar esse medicamento na forma farmacêutica de comprimidos de 200 e 400 mg e de suspensão oral de 100 mg a cada 5 ml. A ação deste fármaco ocorre através da ligação seletiva nas tubulinas intervindo na tubulina-polimerase,

impedindo a formação de microtúbulos e, consequentemente, também a divisão celular, além disso, impossibilita a captação de glicose inibindo a formação de ATP que é usado como fonte de energia pelo parasita (NEVES *et al.*, 2005).

O mebendazol também faz parte do grupo dos benzimidazóis e é bastante efetivo contra os helmintos. Esse medicamento é encontrado em forma de comprimidos de 100 e 500 mg e também em suspensão oral de 100 mg/5 ml. Ademais, possui atuação semelhante ao albendazol (NEVES *et al.*, 2005). Apenas 10% do mebendazol é absorvido depois da administração ora, por conta disso é indicado uma refeição gordurosa em seguida o que aumenta a sua absorção (RANG *et al.*, 2020).

O pamoato de pirantel é um fármaco eficiente contra ancilostomíase proveniente da pirimidina. Encontra-se esse medicamento em forma de comprimidos de 250 mg, sendo administrada em dose única oral de 10 mg/kg. O mecanismo de ação do pamoato de pirantel acontece por meio de uma inibição dos receptores de acetilcolina, que causa uma contração espástica seguida de paralisia muscular, culminando na eliminação do parasita (NEVES *et al.*, 2005).

Em relação à dosagem utilizada no tratamento da ancilostomose, a aplicação do albendazol é por via oral para adultos e crianças a partir dos dois anos, através de uma aplicação única de 400 mg com o estômago vazio. O tratamento com mebendazol, por sua vez, pode ser realizado por meio de uma dose única de 500 mg ou através de dosagens de 100 mg ingeridas duas vezes por dia durante três dias, sendo mais eficaz que a dose única. A dose do pamoato de pirantel é calculada considerando o peso do paciente, sendo 11 mg por quilo grama, uma vez ao dia durante 3 dias, entretanto a dose máxima diária é de 1 g (GUIMARÃES *et al.*, 2019).

Acrescenta-se que, além do tratamento medicamentoso para ancilostomose, dependendo do agravamento da doença o paciente pode entrar em um quadro anêmico e portanto também deverá receber uma dieta com mais alimentos ricos em ferro e se necessário suplementos de ferro, como o ferro aminoquelato, sais férricos, sais ferrosos, ferro carbonila e complexo de ferro polimaltosado (FANTINI *et al.*, 2016).

CONCLUSÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a ancilostomose está entre as denominadas Doenças Tropicais Negligenciadas que afetam mais de 1 bilhão de crianças (OMS, 2019), prevalecendo em populações pobres e vulneráveis de regiões tropicais e subtropicais. Apesar de haver um tratamento simples através de anti-helmínticos e diretrizes propostas pela organização nesse sentido, a prevalência da doença continua alta porque o tratamento não impede a reinfecção. Portanto, a medida de prevenção mais eficaz atualmente é a ampliação do acesso ao saneamento básico. A ancilostomose raramente é letal, mas em crianças de populações de baixa renda ela pode comprometer o desenvolvimento tanto pela maior chance de reinfecção quanto pela escassez nutricional da dieta, fundamental para o controle dos danos causados pelos helmintos. A ancilostomose deve ser vista sob a ótica como um problema de saúde pública no intuito de prevenir, controlar e erradicar a doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADEGNIKA, A. A.; DE VRIES, S. G.; ZINSOU, F. J.; *et al*. Safety and immunogenicity of co-administered hookworm vaccine candidates Na-GST-1 and Na-APR-1 in Gabonese adults: a randomised, controlled. The Lancet. Infectious Diseases, 2021.

ALBONICO, M.; ALLEN, H.; CHITSULO, L.; *et al*. Controlling soil-transmitted helminthiasis in pre-school-age children through preventive chemotherapy. PLoS neglected tropical diseases, 2008.

ANDERSON, R. C. Nematode Parasites of Vertebrates. Their Development and Transmission. CAB International, Wallingford, 1992.

BETHONY, J., *et al*. "Emerging Patterns of Hookworm Infection: Influence of Aging on the Intensity of Necator Infection in Hainan Province, People's Republic of China." Clinical Infectious Diseases, vol. 35, no. 11, Dec. 2002.

BETHONY, J.; BROOKER, S.; ALBONICO, M. *et al*. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. Lancet (London, England), v. 367, n. 9521, p. 1521–1532, 2006.

BOTTAZZI, M. E. The human hookworm vaccine: recent updates and prospects for success. Journal of Helminthology, v. 89, n. 5, p. 540–544, 2015.

BROOKER, S.; BETHONY, J.; HOTEZ, P. J. Human Hookworm Infection in the 21st Century. Advances in Parasitology, 197–288. 2004.

BROOKER, S.; HOTEZ, P. J.; BUNDY, D. A. P. Hookworm-related anaemia among pregnant women: a systematic review. PLoS neglected tropical diseases, v. 2, n. 9, p. e291, 2008.

CAVALIERE, Irene. Os helmintos do amarelão. Fiocruz. Disponível em <http://www.invivo.fiocruz.br/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=1163&sid=8> Acesso em 12 de maio de 2021.

CHAN, M. S.; MEDLEY, G. F.; JAMISON, D.; *et al*. The evaluation of potential global morbidity attributable to intestinal nematode infections. Parasitology, v. 109 (Pt 3), p. 373–387, 1994.

CHANG, T.; JUNG, B.-K.; SOHN, W.-M.; HONG, S.; SHIN, H.; RYOO, S.; LEE, J.; LEE, K. H.; KHIEU, V.; HUY, R.; CHAI, J.-Y. Morphological and Molecular Diagnosis of Necator americanus and Ancylostoma ceylanicum Recovered from Villagers in Northern Cambodia. The Korean Journal of Parasitology, v. 58, n. 6, p. 619–625, dez. 2020.

CLARKE, N. E.; CLEMENTS, A. C. A.; AMARAL, S.; *et al*. (S)WASH-D for Worms: A pilot study investigating the differential impact of school- versus community-based integrated control programs for soil-transmitted helminths. PLoS neglected tropical diseases, v. 12, n. 5, 2018.

CROESE, J.; GIACOMIN, P.; NAVARRO, S.; *et al*. Experimental hookworm infection and gluten microchallenge promote tolerance in celiac disease. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 135, n. 2, p. 508–516, 2015.

CROMPTON, D. W. The public health importance of hookworm disease. Parasitology, v. 121 Suppl, p. S39-50, 2000.

DE SILVA, N. R.; BROOKER, S.; HOTEZ, P. J.; *et al*. Soil-transmitted helminth infections: updating the global picture. Trends in Parasitology, v. 19, n. 12, p. 547–551, 2003.

DIEMERT, D. J.; FREIRE, J.; VALENTE, V.; *et al*. Safety and immunogenicity of the Na-GST-1 hookworm vaccine in Brazilian and American adults. PLOS Neglected Tropical Diseases, v. 11, n. 5, 2017.

DOULBERIS, M. *et al*, Hookworms in Emergency Department: The " Vampire " Within, Journal of Acute Medicine, v. 8, n. 4, p. 135–148, 2018.

GUIMARÃES, B. *et al*. Hookworm infection: Ancylostomiasis. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research, v. 26, p. 84, 2019.

FANTINI, A.P. *et. al*. Disponibilidade de ferro em misturas de alimentos com adição de alimentos com alto teor de vitamina C e de cisteína. Revista de Ciência e tecnologia alimentar. v,28, n.2, p. 435-439, 2008

FEIGIN R.D, CHERRY J, DEMMLER-HARRISON G. J, KAPLAN SL. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases: Expert Consult - Online and Print. 6 ed. Philadelphia:Elsevier; 2009

GHODEIF, A. O.; JAIN, H. Hookworm. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.

HAWDON, J. M.; HOTEZ, P. J. Hookworm: developmental biology of the infectious process. Current Opinion in Genetics & Development, 6(5), 618–623. 1996.

HORNINK, G.G, KAWAZOE, U., PEREZ, D., GALEMBECK, E. Principais parasitos humanos de transmissão hídrica ou por alimentos. Universidade Federal de Alfenas e Universidade Estadual de

Campinas [internet] 2013 [citado 2020 out 08]. ed. 2, p. 49-53. Disponível em: https://educapes.capes.gov.br/bitstream/capes/206104/2/parasitos.pdf

HOTEZ, Peter J.; PRITCHARD, David I. Hookworm Infection. Scientific American, 272(6), 68–74, 1995.

HOTEZ, Peter. "Hookworm and Poverty." Annals of the New York Academy of Sciences, vol. 1136, no. 1, July 2008.

HOTEZ, P. J.; BETHONY, J. M.; DIEMERT, D. J.; *et al*. Developing vaccines to combat hookworm infection and intestinal schistosomiasis. Nature Reviews. Microbiology, v. 8, n. 11, p. 814–826, 2010.

KUCIK, C. J.; MARTIN, G. L.; SORTOR, B. V. Common intestinal parasites. American Family Physician, v. 69, n. 5, p. 1161–1168, 1 mar. 2004.

LOUKAS, Alex; HOTEZ, Peter J.; DIEMERT, David; *et al*. Hookworm infection. Nature Reviews. Disease Primers, v. 2, p. 16088, 2016.

MOCHAMAD, H. A.; RAMPHUL K. Ancylostoma, [Atualizado 2021, Mar 10]. Em: StatPearls [Internet]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507898/>

MURRAY, C. J. L.; VOS, T.; LOZANO, R.; *et al*. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet (London, England), v. 380, n. 9859, p. 2197–2223, 2012.

NEVES, D.P. Parasitologia Humana. São Paulo: Editora Atheneu, 2003

NEVES, D.P. Parasitologia Humana. 13. ed. Rio De Janeiro: Atheneu, 2016.

O'CONNELL, E. M.; NUTMAN, T. B. Molecular Diagnostics for Soil-Transmitted Helminths. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 95, n. 3, p. 508–513, 2016.

PEARSON D. R. Infecção por ancilostomídeos, [Atualizado 2019, Mar]. Em: MANUAL MSD: Versão para Profissionais de Saúde. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/nemat%C3%B3deos-vermes-filiformes/infec%C3%A7%C3%A3o-por-ancilostom%C3%ADdeos>

PESQUISA Nacional de Saneamento Básico - PNSB. IBGE. Disponível em <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/multidominio/meio-ambiente/9073-pesquisa-nacional-de-saneamento-basico.html> Acesso em 12 de maio de 2021

PINHEIRO, P Ancilostomose: transmissão, sintomas e tratamento. MD.Saúde. Disponível em: <https://www.mdsaude.com/doencas-infecciosas/parasitoses/ancilostomose/> Acesso em 12 de maio de 2021.

PULLAN, R. L; SMITH, J. L; JASRASARIA, R; *et al*. Global numbers of infection and disease burden of soil transmitted helminth infections in 2010. Parasites & Vectors, v. 7, p. 37, 2014.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON G. Rang & Dale. Farmacologia. 9ª edição. Rio de Janeiro, GEN Guanabara Koogan, 2020.

REY, L. Parasitologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

RÉ A.; BERTONCIN A.; LOPES F. CABRAL J. Importância da Família Ancylostomidae como Doença Parasitária. Pensamento Plural: Revista Científica do São João da Boa Vista, v.5, n.1, 2011

STRUNZ, E. C.; ADDISS, D. G.; STOCKS, M. E.; *et al*. Water, sanitation, hygiene, and soil-transmitted helminth infection: a systematic review and meta-analysis. PLoS medicine, v. 11, n. 3, 2014.

TRAVASSOS, L. Nematoda:Strongyloidea. Maio, 1937.

UTZINGER, J.; RINALDI, L.; LOHOURIGNON, L. K.; *et al*. FLOTAC: a new sensitive technique for the diagnosis of hookworm infections in humans. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, v. 102, n. 1, p. 84–90, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (Org.). Helminth control in school-age children: a guide for managers of control programmes. 2011. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44671/9789241548267_eng.pdf;jsessionid=99931A4B04E777E126AD6B6ED95D57F8?sequence=1> Acesso em 12 de maio de 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (Org.). Soil-transmitted helminthiases, 2019. Disponível em: <https://apps.who.int/neglected_diseases/ntddata/sth/sth.html> Acesso em 12 de maio 2021.

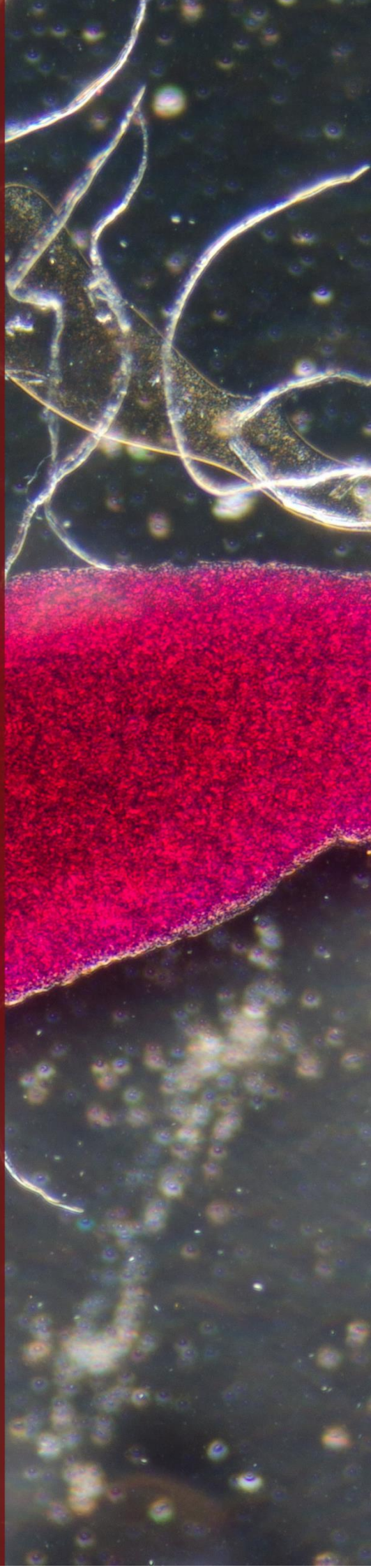
CAPÍTULO 05

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE FEBRE MACULOSA E DENGUE VISANDO A REDUÇÃO DA LETALIDADE: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Bianca Rodrigues Tavares[1]
Samuel Melo Ribeiro[1]
Fernanda de Oliveira[1]
Fernando Batista Nigri dos Santos[1]
Mariana de Sousa Vilela Silva[1]
Mauro Marques Lopes[1]
Bruno Melo Ribeiro[2]
Júlia Bernardes de Freire Lopes[2]
Bruno Patrício dos Santos Oliveira[3]
Juliete Gomes da Silva[4]
Nathália Ferreira Carvalho[5]
Viviany Alves Ferreira da Mata[6]
Fabio Junior da Silva[7]
Haroldo Souza e Silva[8]
Thelma de Filipps[9]

1Discente - Medicina na Faculdade da Saúde e Ecologia Humana
2Discente – Medicina na Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais
3Discente – Medicina na Universidade Federal do Pará
4Discente – Medicina no Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos
5Discente – Medicina no Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves
6Discente – Medicina no Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos
7Discente – Bacharelado Interdisciplinar em Saúde Universidade Federal do Sul da Bahia
8Discente – Medicina no Centro Universitário de Valença
9Docente – Bióloga, Mestre e Doutora em parasitologia pela Universidade Federal de Minas Gerais

Palavras-chave: Febre maculosa; Dengue; Brasil.



INTRODUÇÃO

A Febre Maculosa (FM) é uma doença febril hemorrágica causada pela bactéria *Rickettsia rickettsii*, sendo o carrapato *Amblyomma sculptum* (**Figura 5.1**), o principal vetor da doença (ESTEVES, E. *et al.*, 2019).

Figura 5.1 *Amblyomma sculptum*, fêmea (esquerda) e macho (direita)



Fonte: (RODRIGUES, V., 2009). Disponível em: https://www.alice.cnptia.embrapa.br/alice/bitstream/doc/1107096/1/CarrapatosemcavalosAmblyommasculptum.pdf.

A dengue é considerada uma doença infecciosa, endêmica, que é transmitida pela picada do mosquito fêmea, *Aedes aegypti* (**Figura 5.2**), vetor da doença (ESTEVES, E. *et al.*, 2019).

Figura 5.2 Mosquito fêmea adulto, *Aedes aegypti*



Fonte: Amnesty, 2007.

A FM e a dengue são doenças com sintomas semelhantes na fase aguda, o que prejudica o diagnóstico precoce e o tratamento efetivo (UNIVERSITIES, I., 2017; LIMA MONTEIRO & ROZENTAL, 2014).

A FM é uma zoonose de notificação compulsória, com taxa de letalidade elevada no Brasil (ESTEVES, E. *et al.*, 2019; DE OLIVEIRA, S. V. *et al.*, 2017). Os índices de mortalidade da FM estão frequentemente associados à complexidade diagnóstica e ao tratamento tardio (LIMA MONTEIRO & ROZENTAL, 2014). As principais complicações que evoluem para óbito por FM são: meningite, encefalite, insuficiência renal e síndrome do desconforto respiratório agudo (HUNTINGTON, M. K. *et al.*, 2016).

A ferramenta diagnóstica importante para a FM é a clínica do paciente, febre, cefaléia, mialgia, erupção cutânea petequial e principalmente o contato com ambientes que tenham a presença de carrapato. A reação de imunofluorescência indireta (RIFI) é o exame padrão-ouro para o diagnóstico laboratorial, sendo estabelecido pelo aparecimento de anticorpos específicos no soro de pacientes, cujos títulos aumentam com a evolução da doença. Uma 1ª amostra de soro precisa ser coletada nos primeiros dias da doença (fase aguda) e a 2ª amostra de 14 a 21 dias após a coleta da 1ª amostra, pois entre o 7º e 10º dia, o indivíduo não tem anticorpos para a febre maculosa e que pode gerar um resultado falso negativo (BRASIL, 2019). Portanto, na presença das características clínicas supracitadas, ou suspeita da doença, deve ser iniciado o tratamento com doxiciclina de forma imediata, mesmo que a doença ainda não tenha sido confirmada pelo exame laboratorial (HUNTINGTON, M. K. *et al.*, 2016).

A dengue teve seus primeiros casos no século vinte e atualmente é considerada a doença viral e vetorial que mais se multiplica no mundo (HUNTINGTON, M. K. *et al.*, 2016).

Os sintomas variam desde um resfriado comum, a uma artralgia e mialgia grave, conhecida como quebra-ossos e pode evoluir para um quadro ainda mais grave, como a febre hemorrágica, cujo sinais aparecem após a doença febril inicial (HUNTINGTON, M. K. *et al.*, 2016).

O diagnóstico da dengue, muitas vezes, é negligenciado. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a melhor forma de se identificar a presença do vírus é através de um exame de sangue, mostrando o anticorpo IgM, caso a infecção esteja em fase aguda e IgG caso esteja em fase crônica (HUNTINGTON, M. K. *et al.*, 2016). O teste frequentemente apresenta resultados falso-positivos devido à reação cruzada com o vírus (HUNTINGTON, M. K. *et al*, 2016; STEPHEN *et al.*, 2018).

O objetivo deste estudo foi avaliar a importância da inclusão do diagnóstico diferencial da FM na diferenciação clínica com a dengue e o impacto na taxa de letalidade.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão da literatura realizada no período de janeiro a junho de 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, Scielo e Medline. Foram utilizados os descritores: "*spotted fever";* "*symptoms"*; "*etiological agente*", "dengue", "Brasil". Desta busca foram encontrados 51 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados nos últimos 14 anos e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo (revisão, 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 21 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A FM e a dengue são doenças infecciosas presentes em países tropicais, assim como é o caso do Brasil e fazem parte de um grupo de doenças endêmicas que possuem maior complexidade diagnóstica, por apresentarem sintomas de difícil diferenciação (LIMA MONTEIRO & ROZENTAL, 2014).

A FM é uma doença grave, de notificação obrigatória (DE OLIVEIRA *et al.*, 2020). Os sintomas da FM podem variar desde o ínicio até o fim do curso da doença, mas os principais são febre, cefaléia, mialgia intensa, mal-estar, náuseas, vômitos, dor abdominal e exantema (ESTEVES, *et al.*, 2019; UNIVERSITIES, 2017), apresenta marcadores laboratoriais como trombocitopenia (DE OLIVEIRA *et al.*, 2020; SAVANI *et al.*, 2019). O diferencial na clínica do paciente com FM são as erupções cutâneas eritematosas e esbranquiçadas que se tornam petéquias com o tempo e o agravamento da trombocitopenia ao longo dos dias de infecção também é um indício importante de FM.

A descoberta precoce da FM é importante para diminuir a alta taxa de letalidade quando não tratada precocemente.

Devido ao fato do quadro clínico de FM e dengue apresentarem sintomas inespecíficos e comuns, o diagnóstico é dificultado.

Em epidemias de dengue o diagnóstico de FM é negligenciado (UNIVERSITIES, 2017; LIMA MONTEIRO & ROZENTAL, 2014). Em casos de exposição, mesmo sem o diagnóstico definido, é importante iniciar um tratamento empírico evitando complicações e óbito (SEXTON, 2020).

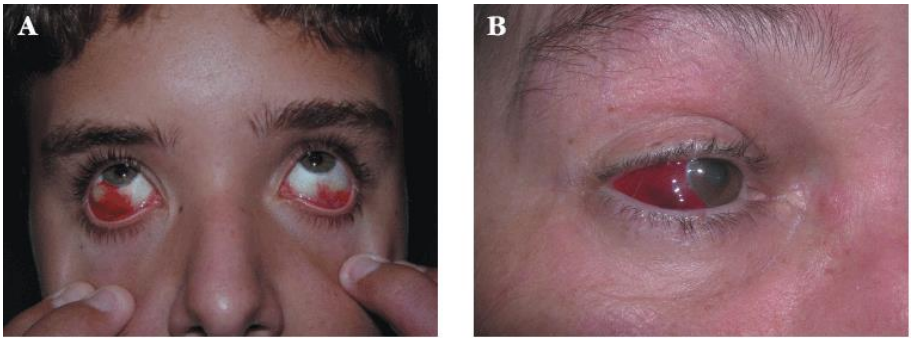
O diagnóstico diferencial da FM é importante e melhora as chances do paciente não evoluir para um quadro mais grave. O paciente com febre, cefaléia e erupções na pele deve ser considerado o possível diagnóstico de meningite meningocócica, que é fatal se não iniciado o tratamento de emergência. Paciente com manifestações clínicas gastrointestinais pode confundir o diagnóstico com gastroenterite aguda ou abdome agudo. As erupções cutâneas também podem ser confundidas com sarampo e, em áreas tropicais, febre tifóide, leptospirose e dengue podem ser uma opção de diagnóstico incorreto para FM (KAPLAN, 2011).

Para um diagnóstico preciso, o padrão-ouro é a reação de imunofluorescência indireta (RIFI) mas, na fase aguda, pode apresentar resultados falso-negativos. Outros mais sensíveis como PCR, Weil-Felix, histopatologia e imunohistoquímica, não fornecem resultados rápidos (UNIVERSITIES, 2017; LIMA MONTEIRO & ROZENTAL, 2014; DE OLIVEIRA, *et al.*, 2017). Entretanto, não é necessário o resultado dos exames para o início do tratamento, visto que o tratamento precoce tem maiores chances de receber um melhor prognóstico. Neste sentido, o tratamento empírico pode ser aplicado baseado nos sinais, sintomas e história clínica do paciente (KAPLAN, 2011).

A dengue apresenta manifestações clínicas como febre, cefaléia, mialgia, artralgia, náuseas, vômitos, sangramento de mucosas (**Figura 5.3**), manchas vermelhas no tronco e nos braços (**Figura 5.4**), e o quadro de plaquetopenia e leucopenia são clássicos no quadro de dengue (LIMA MONTEIRO & ROZENTAL, 2014).

Caso a região de habitação ou o paciente tenha feito alguma viagem para alguma região endêmica e apresentar febre e mais dois dos seguintes critérios: náusea/vômito, irritação na pele, cefaléia, mialgia, dor articular e nos olhos, leucopenia e teste de torniquete positivo sugere dengue sem um sinal de alerta. O sinal de alerta para dengue é observado quando o paciente apresenta os sintomas citados anteriormente associado a qualquer um dos seguintes sintomas: dor abdominal, persistência de vômito, acúmulo de líquido nos espaços pleurais, mucosas com sangramento, letargia ou inquietação, hepatomegalia (acima de 2 cm do comum), aumento de hematócrito e plaquetopenia. Em casos graves da doença pode ocorrer complicações como choque, acúmulo de líquido resultando em dificuldade respiratória, sangramento grave e falência de órgão (STEPHEN *et al.*, 2018).

Figura 5.3 (A) Hemorragia subconjuntival bilateral (B) Hemorragia subconjuntival intensa



Fonte: LUPI *et al.*,2007.

Figura 5.4 Erupções cutâneas em região anterior do tórax e membros superiores



Fonte: LUPI et al.,2007

A identificação precoce da presença do vírus contribui para a redução dos riscos dopaciente evoluir para um quadro mais grave da doença (STEPHEN *et al.*, 2018).

Em casos de dengue, o diagnóstico é feito através de sorologia para que seja identificado a presença do vírus no sangue do paciente possivelmente contaminado. Sendo assim, é feito o isolamento de células animais por

cultura, caracterização do vírus pela presença de antígenos próprios, feito por ensaio enzimático (teste ELISA) e detecção de imunoglobulinas IGM e IGG, detecção de sequência genômica feita baseado no PCR. Para identificação dos diferentes sorotipos de dengue é feito RT-PCR (transcriptase reversa) e PCR quantitativa. No Brasil, o Ministério da Saúde exige que todos os casos de pacientes com suspeita da doença sejam notificados e seja coletada uma amostra de sangue para o diagnóstico (SALLES *et al.*, 2018).

CONCLUSÃO

O óbito nos pacientes portadores de FM muitas vezes está relacionado à demora no

diagnóstico, tratamento que não é feito de forma rápida, fatores que causam complicações e agravamento da doença e principalmente a não consideração do paciente sobre o contato com áreas que predispõem a infecção pelo agente infeccioso da FM. Para que a FM tenha um bom curso a partir do aparecimento dos sintomas, deve-se iniciar o tratamento de forma preventiva. Além disso, a semelhança dos sintomas com outras doenças endêmicas como a dengue contribui para o atraso do diagnóstico e este pode ser feito de maneira incorreta ocasionando a alta taxa de mortalidade. Contudo é importante alertar para a inclusão do diagnóstico da FM em casos febris agudos, considerando sua alta taxa de letalidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, R. P. DE; NAVARRO, M. B. M. DE A.; CARDOSO, T. A. DE O. Febre maculosa no Brasil: estudo da mortalidade para a vigilância epidemiológica. Cadernos Saúde Coletiva, v. 23, n. 4, p. 354–361, 2015.

BRASIL, Ministerio da Saúde..Secretaria de Vigilância em Saúde. . Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde : volume único [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. – 3ª. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2019. 740 p.

CARDOSO, F.C. Dengue Diagnostico e Manejo Clínico. Ministério da Saúde - Fundação Nacional de Saúde, v. 1, p. 31, 2002. 16.

DE OLIVEIRA, S. V. *et al.* Needlestick-associated Rocky Mountain spotted fever, Brazil. Emerging Infectious Diseases, v. 26, n. 4, p. 815–816, 2020.

DE OLIVEIRA, S. V. *et al*. Predictive Factors for Fatal Tick-Borne Spotted Fever in Brazil. Zoonoses and Public Health, v. 64, n. 7, p. e44–e50, 2017.

ESTEVES, E. *et al*. Amblyomma sculptum salivary PGE 2 modulates the dendritic cell Rickettsia rickettsii interactions in vitro and in vivo. Frontiers in Immunology, v. 10, n. FEB, p. 1–15, 2019.

FACCINI-MARTÍNEZ ÁA, DE OLIVEIRA SV, JUNIOR CC, LABRUNA MB. Febre Maculosa por Rickettsia parkeri no Brasil: condutas de vigilância epidemiológica, diagnóstico e tratamento. Journal of Health & Biological Sciences. 2018 jul-set; 6(3):299-312.

FIOL, F. DE S. DEL *et al.* A febre maculosa no Brasil. Revista Panamericana de Salud Pública, v. 27, n. 6, p. 461–466, 2010.

HUNTINGTON, M. K. *et al.* Emerging Vector-Borne Diseases. American Family Physician, v. 94, 2016.

KAPLAN, S. L. Clinical manifestations and diagnosis of Rocky Mountain spo ... Clinical manifestations and diagnosis of Rocky Mountain spotted fever Author Clinical manifestations and diagnosis of Rocky Mountain spo ... p. 1–14, 2011.

KHETARPAL, N.; KHANNA, I. Dengue Fever: Causes, Complications, and Vaccine Strategies. Journal of Immunology Research, v. 2016, n. 3, 2016.

LIMA MONTEIRO, K. J.; ROZENTAL, T.; SAMPAIO DE LEMOS, E. R. Diagnóstico Diferencial Entre a Febre Maculosa Brasileira E O Dengue No Contexto Das Doenças Febris Agudas. Revista de Patologia Tropical, v. 43, n. 3, p. 241–250, 2014.

MCCLAIN, M. T.; SEXTON, D. J. Surveillance for spotted fever group rickettsial infections: Problems, pitfalls, and potential solutions. Journal of Infectious Diseases, v. 221, n. 8, p. 1238–1240, 2020.

MULLER, D. A.; DEPELSENAIRE, A. C. I.; YOUNG, P. R. Clinical and laboratory diagnosis of dengue virus infection. Journal of Infectious Diseases, v. 215, n. Suppl 2, p. S89–S95, 2017.

PHILLIPS, J. Rocky Mountain Spotted Fever. Workplace Health and Safety, v. 65, n. 1, p. 48, 2017.

SALLES, T. S. *et al.* History, epidemiology and diagnostics of dengue in the American and Brazilian contexts: A review. Parasites and Vectors, v. 11, n. 1, p. 1–12, 2018.

SAVANI, E. S. M. M. *et al.* Fatal brazilian spotted fever associated with dogs and amblyomma aureolatum ticks, Brazil, 2013. Emerging Infectious Diseases, v. 25, n. 12, p. 2322–2323, 2019.

SEXTON, D.J.; MCCLAIN, M.T. Treatment of Rocky Mountain spotted fever in children. In: CALDERWOOD, S.B.. ed. UpToDate. Waltham, Mass.: UpToDate, p. 1–12, 2020.

SINGHI, S.; KISSOON, N.; BANSAL, A. Dengue e dengue hemorrágico: Aspectos do manejo na unidade de terapia intensiva. Jornal de Pediatria, v. 83, n. SUPPL. 2, p. 22–35, 2007.

STEPHEN, T. J. et al. Dengue virus infection: Clinical manifestations and diagnosis. 24 De Julio, p. 17, 2018.

UNIVERSITIES, I.-L. I.; JANEIRO, R. DE. Equívoco no Diagnóstico Clínico entre a Febre Maculosa e Dengue e Negligência no Diagnóstico Laboratorial. p. 0–55, 2017.

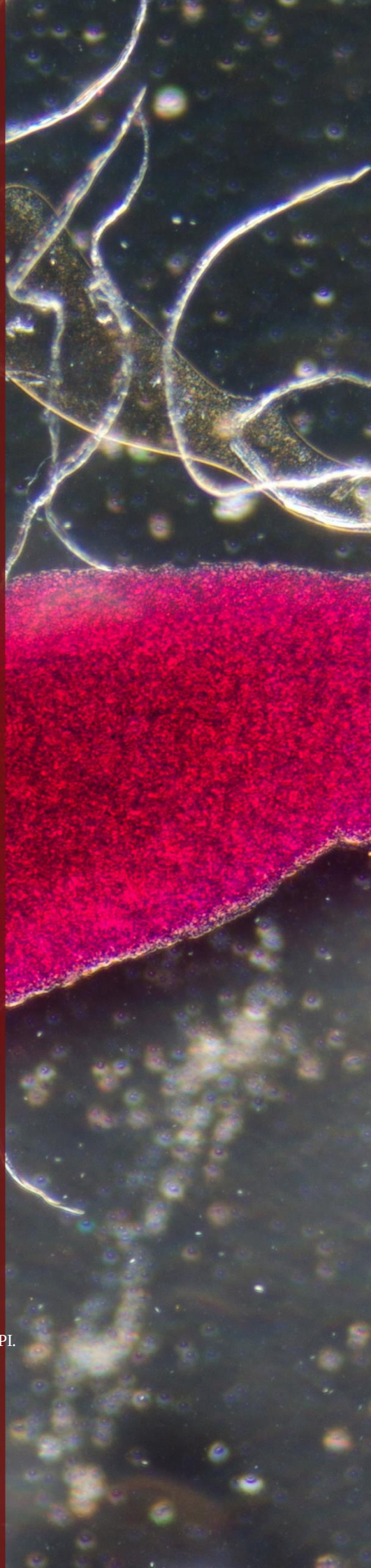
CAPÍTULO 06

DESCRIÇÃO DE ACHADOS ASSOCIADOS AO *Urbanorum spp.*: REVISÃO E RELATO DE EVIDÊNCIAS NO NORTE DO PIAUÍ

Jhoana D'arc Lopes De Sousa[1]
Ana Indygriani Rodrigues[1]
Francisca Dayane Soares Da Silva[2]
Rodrigo Elísio de Sá[2]
Renata Pereira Nolêto[3]
Gabriella Linhares de Andrade[2]
Mayck Silva Barbosa[4]
Ana Clara Silva Sales[5]
Ayslan Batista Barros[5]
Thiago Nobre Gomes[6]

1Biomedica - Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Parnaíba-PI.
2Discente – Mestrado em Biotecnologia, Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Parnaíba-PI.
3Discente – Mestrado em Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Parnaíba-PI.
4Discente – Doutorado em Fisiopatologia Médica, Universidade Estadual de Campinas, Campinas-SP.
5Discente – Doutorado em Biotecnologia, Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Parnaíba-PI.
6Discente – Doutorado em Patologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza-CE.

Palavras-chave: Parasitologia; Infecções por Protozoários; Urbanorum spp.



INTRODUÇÃO

Apesar dos primeiros casos de ocorrência de achados associados ao *Urbanorum* spp. terem sido descritos no ano de 1991, o primeiro registro oficial do provável parasito se deu em 1994. Francisco Tirado Santamaría, pesquisador e professor de parasitologia da Universidade Industrial de Santander (UIS) em Barrancabermeja, Colômbia, relata o que acredita ser um novo parasito intestinal humano, ao qual demominou *Urbanorum* spp (RODRÍGUEZ, 2016; VILLAFUERTE; COLLADO; VELARDE, 2016; SILVA-DÍAZ, 2017; AGUIAR; ALVES, 2018; CASARIN; DUARTE; SAMPAIO, 2019).

O pesquisador começou a identificar esse microrganismo realizando uma série de exames parasitológicos de fezes em pacientes atendidos no setor de saúde de parasitologia da referida instituição, que apresentavam quadros característicos à síndrome diarreica (RODRÍGUEZ, 2016; VILLAFUERTE; COLLADO; VELARDE, 2016; SILVA-DÍAZ, 2017; AGUIAR; ALVES, 2018; CASARIN; DUARTE; SAMPAIO, 2019). Tal manifestação clínica correlacionada à infecção causada por outros agentes etiológicos tem causado impactos negativos à saúde da população em escala mundial, principalmente em países menos desenvolvidos. Logo, gradativamente o *Urbanorum* spp. pode se tornar um potencial problema de saúde pública, acometendo em especial a população infantil (SOSA *et al*., 2013; AGUIAR; ALVES, 2018).

Segundo a descrição inicial feita por Santamaría, os achados sugestivos de *Urbanorum* spp. apresentam características similares aos protozoários, possuindo forma arredondada, membrana espessa, porém o tamanho apresentava-se relativamente grande em comparação a estes (SANTAMARÍA, 2015; RODRÍGUEZ, 2016). Sendo assim, o provável parasito foi caracterizado como um protozoário devido sua semelhança às demais amebas, no que se refere tanto em relação às características clínicas dos pacientes, quanto em relação a sua possível via de disseminação, principalmente pela contaminação da água e alimentos para consumo (SANTAMARÍA, 2015; RODRÍGUEZ, 2016; VILLAFUERTE; COLLADO; VELARDE, 2016 SILVA-DÍAZ, 2017).

Nos últimos anos, o *Urbanorum* spp. começou a ser detectado em amostras fecais de pacientes em diferentes países da América do Sul, como Peru (DEL PINO, 2016; IGLESIAS-OSORES; ARRIAGA-DEZA, 2016; VILLAFUERTE; COLLADO; VELARDE, 2016; SILVA-DÍAZ, 2017) e Venezuela (RODRÍGUEZ, 2016). Ademais, o provável novo parasito também passou a ser relatado no Brasil (AGUIAR; ALVES, 2018; FERREIRA *et al*., 2018; KRUGER, 2020; LEÃO *et al*., 2018; LESUSK; PACHECO; FARIA, 2018; LOPEZ; NUNES, 2018; BAYER; MINÉ; BRITO, 2018; PRADO *et al*., 2018; SIMES; PLATT, 2020; WIGGERS *et al*., 2018).

O *Urbanorum* spp. possui carecterísticas peculiares, assemelhando-se a alguns glóbulos de gordura ou restos vegetais, podendo muita das vezes ser considerado artefato de técnica na rotina laboratorial (IGLESIAS-OSORES; ARRIAGA-DEZA, 2016). Pesquisadores afirmam que, de acordo com sua experiência em visualização microscópica, essas estruturas correspondem à células adiposas e que ocasionalmente se libertam filamentos móveis, mas que não permitem deslocamento efetivo (RODRÍGUEZ, 2016; SILVA-DÍAZ, 2017). Assim, iniciou-se o seguinte questionamento no meio científico e que permanece até então:

de fato, o *Urbanorum* spp. pode ou não ser considerado um parasito?

Relatos de casos em congressos científicos e galerias fotográficas apontando a ocorrência do possível parasito tornam-se cada vez mais comuns na literatura atual. Porém, tais informações disponíveis descrevem apenas as características microscópicas e morfológicas associadas ao *Urbanorum* spp., carecendo ainda de uma melhor fundamentação científica que evidencie mais detalhadamente a veracidade da sua condição biológica (especialmente quanto seu ciclo evolutivo, e sua caracterização molecular e taxonômica), sendo esta direta e indiretamente questionada em muitas das atuais publicações (SILVA-DÍAZ, 2017; LEÃO *et al*., 2018; SILVA; OLIVEIRA, 2019). Deste modo, o presente estudo teve como objetivo analisar a literatura científica reunindo informações sobre o *Urbanorum* spp., baseadas em estudos clínico-epidemiológicos e relatos de casos disponíveis até o presente momento, assim como também, descrever os primeiros achados deste potencial novo parasito no norte do estado do Piauí.

MÉTODO

Na edificação do trabalho, realizou-se inicialmente um estudo retrospectivo com revisão de literatura norteada frente à carência de trabalhos que abordassem de forma abrangente informações sobre características dos achados relacionados ao *Urbanorum* spp., como: morfologia, ciclo biológico, transmissão, epidemiologia, patogenia, virulência, diagnóstico (clínico e/ou) laboratorial, e medidas de tratamento, prevenção e controle.

A busca por publicações para a composição deste estudo foi realizada através de quatro bases de dados: PubMed/MEDLINE (pertencentes ao NCBI – *National Center For Biotechnology Information*), SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), Scopus (pertencente a editora Elsevier) e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde, coordenada pela OMS – Organização Mundial da Saúde). Ademais, a pesquisa também foi realizada no Google Acadêmico. Para a busca foram utilizados como descritores a combinação dos termos "Parasitologia", "Saúde Pública", "Infecções por Protozoários" e "*Urbanorum* spp.", tanto em português quanto nas suas respectivas versões em inglês.

Como critérios de inclusão, foram consideradas publicações originais, disponíveis na íntegra para *download*, sem restrições quanto à idiomas e recorte temporal, que abordassem de forma direta ou indireta sobre o *Urbanorum* spp., incluindo estudos de pesquisa laboratorial, relatos de casos, revisões e editoriais. Como critérios de exclusão, foram desconsiderados trabalhos de conclusão de curso, bem como publicações duplicadas, não disponíveis totalmente na íntegra, e aquelas que não contemplassem as carências que nortearam a realização deste trabalho.

Considerando a importância da temática, de modo complementar realizou-se também um estudo descritivo, exploratório e com abordagem quantitativa, a partir de registros de resultados de exames parasitológicos de fezes de pacientes atendidos em um laboratório privado da cidade de Parnaíba, norte do estado do Piauí, no período de Abril à Novembro de 2019. O intuito foi de apresentar informações dos primeiros achados laboratoriais referentes a este provável novo parasito, a fim de melhor compreender sua relevância no quadro clínico dos pacientes acometidos.

Atendendo as diretrizes da resolução 466/2012 da Comissão Nacional de Ética e Pesquisa do Ministério da Saúde, a utilização das informações disponíveis foi possível mediante o encaminhamento de um termo de autorização para coleta de dados ao responsável técnico do referido laboratório, e assinatura de uma carta de anuência pelo mesmo, autorizando sua utilização para fins científicos.

Após a seleção das publicações, os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em subtópicos abordando: controvérsias, classificação, morfologia, epidemiologia, ciclo biológico e de transmissão, patogenia e virulência, diagnóstico clínico e laboratorial, tratamento, prevenção e controle, e relato dos primeiros achados no norte do Piauí. Posteriormente, os mesmos foram discutidos à luz da literatura.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base nos critérios propostos pela pesquisa bibliográfica, 30 publicações foram inicialmente selecionadas. Após uma leitura criteriosa e sua organização, foi observado que 19 atendiam aos critérios estabelecidos da pesquisa e assim, essas publicações constituíram a amostra final. As mesmas foram publicadas entre os anos de 2016 a 2020, sendo desenvolvidas em países da América Latina (Peru, Venezuela e Brasil), e consistiam de artigos científicos originais, editoriais, galerias fotográficas, e resumos publicados em anais de eventos científicos, abrangendo revisões, pesquisas laboratoriais e relatos de casos. As informações foram extraídas com base no *design* e configuração de cada estudo.

Controvérsias

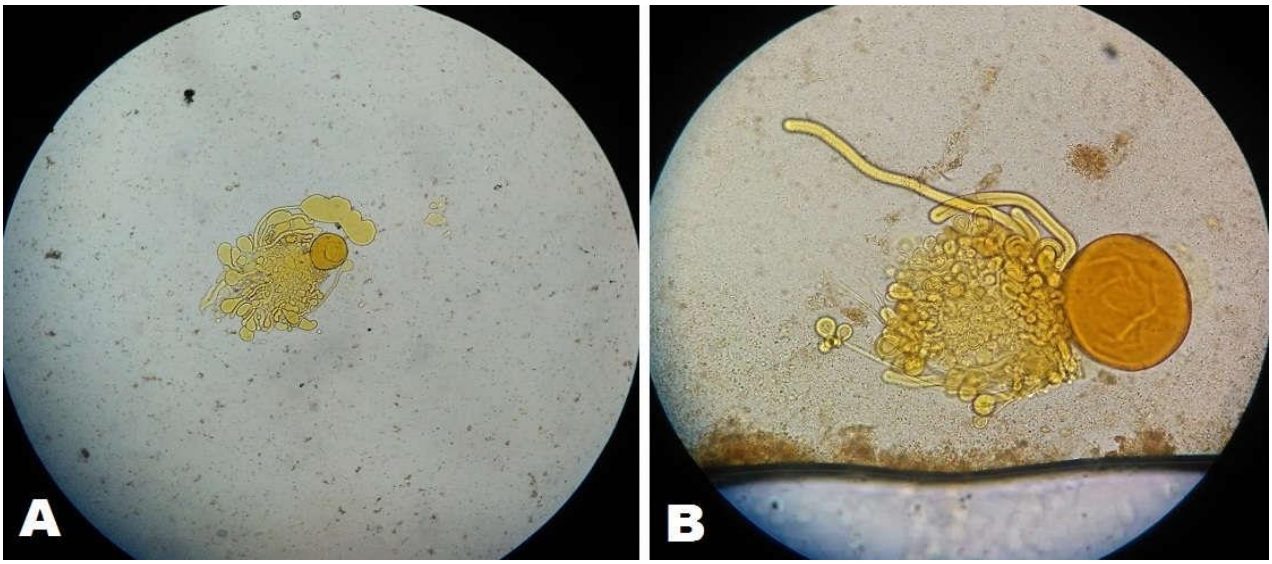
Apesar da maioria dos achados pertinentes na literatura caracterizarem o *Urbanorum* spp. como um possível ser vivo (protozoário), Rodríguez (2016) afirma que, de acordo com sua experiência em visualização microscópica, as estruturas do suposto parasito possivelmente correspondem a células adiposas e que ocasionalmente quebram filamentos móveis livres, mas que não permitem deslocamento efetivo. Por sua vez, Del Pino (2016) destaca que outros profissionais da área laboratorial consideram tais estruturas como simples artefatos ou restos vegetais. Assim, iniciaram-se controvésias sobre o mesmo se tratar de um parasito de fato ou não, considerando a escassez de estudos que dificultam o conhecimento clínico-epidemiológico e a padronização do tratamento da infecção, ainda pouco estudada no Brasil e no mundo (DEL PINO, 2016; RODRÍGUEZ, 2016; AGUIAR; ALVES, 2018; CASTILHO; GONÇALVES, 2018; SILVA; OLIVEIRA, 2019; KRUGER, 2020).

Morfologia

Conforme observado na **Figura 6.1**, as características morfológicas relacionadas aos achados microscópicos associados de *Urbanorum* spp. são descritas com os mesmos apresentando: forma arredondada, tamanho variando de 80 a 100 µm de diâmetro; coloração hialina com tonalidades amareladas, presença de exoesqueleto e de bicamada membranosa, a qual pode conter entre um ou dois poros, por onde se acredita que ocorra a imersão de pseudópodes. Deduz-se que a locomoção do suposto parasito se dê por meio destes últimos, porém ainda não existem evidências comprovadas de sua locomoção através destas projeções (IGLESIAS-OSORES;

ARRIAGA-DEZA, 2016; VILLAFUERTE; COLLADO; VELARDE, 2016; SILVA-DÍAZ, 2017; AGUIAR; ALVES, 2018; FRANÇA *et al.*, 2018; LESUK; PACHECO; FARIA, 2018; KRUGER, 2020).

Figura 6.1 Características morfológicas dos achados associados ao *Urbanorum* spp., corados com lugol e observados por microscopia óptica de luz



Legenda: A) Objetiva de 10X; B) Objetiva de 40X. **Fonte**: Casarin; Sampaio; Duarte (2019).

Classificação

Segundo a literatura, a classificação dos achados sugestivos de *Urbanorum* spp. foi sugerida a partir correlação entre suas características morfológicas microscópicas e o quadro clínico dos pacientes acometidos pelo suposto parasito. Até então, o mesmo tem sido definido como um protozoário, pertencente à família *Cycloposthidae,* e que apresenta características similares às amebas (SILVA-DÍAZ, 2017; PRADO *et al.*, 2018; CASARIN; DUARTE; SAMPAIO, 2019; KRUGER, 2020). Contudo, sua classificação taxonômica ainda carece de maior rigor científico, reafirmando a necessidade de realização de novas pesquisas científicas com diferentes abordagens metodológicas, como por exemplo: cultura parasitológica *in vitro*, análises genéticas e moleculares, e microscopia eletrônica de transmissão (SILVA-DÍAZ, 2017; AGUIAR; ALVES, 2018; CASTILHO; GONÇALVES, 2018).

Epidemiologia

Achados sugestivos de *Urbanorum* spp. foram relatados em países da América Latina, incluindo Colômbia, Peru e Venezuela (SANTAMARÍA, 2013; DEL PINO, 2016; IGLESIAS-OSORES; ARRIAGA-DEZA, 2016; RODRÍGUEZ, 2016; VILLAFUERTE; COLLADO; VELARDE, 2016; SILVA-DÍAZ, 2017). Recentemente, descrições do provável novo parasito também ocorreram em algumas localidades do Brasil, como: Buriti, Maranhão (AGUIAR; ALVES, 2018); Ponta Grossa, Paraná (BAYER; MINÉ; BRITO, 2018); São Luís, Maranhão (FERREIRA *et. al*, 2018); Santana do Livramento, Rio Grande do Sul (LOPEZ; NUNES, 2018); Florianópolis, Santa Catarina (LESUK; PACHECO; FARIA,

2018; SIMES, PLATT, 2020); São José dos Campos, São Paulo (PRADO *et. al*, 2018); São José dos Pinhais – região metropolitana de Curitiba, Paraná (WIGGERS *et al*., 2018; KRUGER, 2020); Imperatriz, Maranhão (CASARIN; DUARTE; SAMPAIO, 2019); e na cidade de São Paulo (LEÃO *et al*., 2018).

Descrições mais aprofundadas sobre a epidemiologia dos casos de infecções associadas ao *Urbanorum* spp. ainda são pouco difusas nos estudos disponíveis até então, visto que a escassez e a falta de similaridade dos casos não trazem informações suficientes acerca do agente. Porém, conforme observado até aqui, os países com casos relatados do provável novo parasito, correspondem à América Latina, os quais apresentam condições climáticas e socioeconômicas similares (VILLAFUERTE; COLLADO; VELARDE, 2016; SILVA-DÍAZ, 2017; AGUIAR; ALVES, 2018). Kruger (2020) ressalta ainda que não há dados mais abrangentes acerca da prevalência do *Urbanorum* spp. no Brasil. Conforme o que foi observado a partir destes estudos e também ressaltado por Aguiar e Alves (2018) e Kruger (2020), este suposto parasito pode ser encontrado em diferentes tipos de ambientes e acometer variadas faixas etárias e ambos os sexos, sendo as crianças os hospedeiros mais comuns para o desenvolvimento da infecção.

Ciclo biológico e transmissão

Ainda não existem estudos publicados na literatura com informações mais detalhadas sobre o ciclo biológico do *Urbanorum* spp. Acredita-se que sua reprodução ocorra pelo processo de divisão binária – assim como ocorre em outros protozoários intestinais (VILLAFUERTE; COLLADO; VELARDE, 2016; AGUIAR; ALVES, 2018; CASARIN; DUARTE, SAMPAIO, 2019; KRUGER, 2020). Contudo, o déficit de estudos biológicos, de caracterização molecular e taxonômica sobre o *Urbanorum* spp. pode justificar a descrença de alguns estudiosos acerca do mesmo se tratar de fato de um protozoário (SILVA-DÍAZ, 2017; LEÃO *et al.*, 2018).

Tal dedução de que o mesmo pertencença a este grupo de parasitos considerou seu provável modo de transmissão por via fecal-oral, seja por contágio direto (pelo contato com material fecal) ou indireto (pelo solo e pela ingestão de água e alimentos contaminados), a partir da ausência de medidas de higiene pessoal e saneamento básico (VILLAFUERTE; COLLADO; VELARDE, 2016; AGUIAR; ALVES, 2018; FRANÇA *et al.*, 2018; CASARIN; DUARTE, SAMPAIO, 2019; KRUGER, 2020). Ademais, Kruger (2020) aponta um possível fator de risco que carece de uma melhor investigação da relação de causa e efeito: a limpeza de reservatórios de água, que pode ter ocasionado contaminação pelo uso irregular de equipamentos de proteção individual (EPIs).

Patogenicidade e virulência

Conforme observado na literatura, há concordância quanto à limitada informação disponível acerca da patogenicidade e virulência dos achados associados ao *Urbanorum* spp. Contudo, com base nas características clínicas dos pacientes acometidos pela infecção, considera-se que os achados do provável parasito estão correlacionados com o quadro de síndrome diarreica (VILLAFUERTE; COLLADO; VELARDE, 2016; FERREIRA *et al.*, 2018; FRANÇA *et al.*, 2018). Especula-se que tanto o ciclo de vida no hospedeiro quanto as relações fisiopatológicas com o mesmo sejam semelhantes às infecções parasitárias causadas por outros protozoários amebóides, e que histologicamente, os indivíduos infectados

podem apresentar lesão das vilosidades intestinais devido à citotoxicidade produzida nas reações inflamatórias, acarretando o quadro de diarreia aquosa (KRUGER, 2020).

Diagnóstico clínico e laboratorial

Até o presente momento, ainda não existe um consenso com relação às manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes com resultado positivo para *Urbanorum* spp. no exame parasitológico de fezes (EPF). De modo geral, os mesmos têm relatado a presença de dores abdominais na fase inicial, na região do hipocôndrio direito e baixo ventre (com quadro sugestivo de patogenia no cólon), além de apresentarem fezes diarreicas (com pH ácido), com ausência de muco, de sangue total ou de infiltrado inflamatório contendo leucócitos (VILLAFUERTE; COLLADO; VELARDE, 2016; AGUIAR; ALVES, 2018; CASTILHO; GOLNÇALVES, 2018; FRANÇA *et al.*, 2018; PRADO *et al.*, 2018). Apesar de a literatura correlacionar os achados de *Urbanorum* spp. à presença de síndrome diarreica, as características fecais dos pacientes acometidos não contemplam os aspectos peculiares a esse quadro, como por exemplo, a presença de infiltrado inflamatório. Além disso, outro fato que convém ser ressaltado é que a presença de sintomatologia gastrointestinal é inespecífica e comumente encontrada em diversas situações, como: infecções por bactérias e vírus, ingestão de alimentos, e em doenças no cólon – como a colite ou a má absorção de gorduras pelo organismo (CASTILHO; GONÇALVES, 2018).

Conforme o que foi observado nos estudos pesquisados e também ressaltado por Castilho e Gonçalves (2018), a taxa de positividade para o suposto parasito tem variado de 5% a 15%. A metodologia mais utilizada no diagnóstico laboratorial dos achados sugestivos de *Urbanorum* spp. é através da técnica de sedimentação espontânea em água, mais conhecida como Método de Hoffman, Pons e Janer (HPJ), ou método de Lutz. Sua identificação atualmente tem se limitado aos achados da microscopia óptica a partir da coloração com lugol (corante primário à base de iodo), onde se visualizam as estruturas e características morfológicas estabelecidas até então na literatura (DEL PINO, 2016; IGLESIAS-OSORES; ARRIAGA-DEZA, 2016; RODRÍGUEZ, 2016; VILLAFUERTE; COLLADO; VELARDE, 2017; SILVA-DÍAZ, 2017; AGUIAR; ALVES, 2018; VILLAFUERTE; COLLADO; VELARDE, 2016; BAYER; MINÉ; BRITO, 2018; FRANÇA *et al.*, 2018; LEÃO *et al.*, 2018; LOPEZ; NUNES, 2018; PRADO *et al.*, 2018; CASARIN; DUARTE; SAMPAIO, 2019).

De acordo com a literatura, o diagnóstico parasitológico do *Urbanorum* spp. em amostras de fezes é similar ao utilizado na rotina laboratorial para a pesquisa de outras amebas intestinais comuns. Sendo assim, a técnica de sedimentação espontânea em água, método de Lutz ou HPJ, com a posterior observação microscópica do material fecal corado com solução de lugol são metodologias bastante aceitas na rotina laboratorial em diversos países no mundo, permitindo a identificação deste possível novo parasito, baseada em suas características estruturais e morfológicas. Tal técnica parasitológica se baseia na sedimentação de organismos através da gravidade, e se destaca por ser de fácil execução, ter baixo custo, além de ter boa eficácia (FRANÇA *et al.*, 2018; CASARIN; DUARTE; SAMPAIO, 2019). Desta forma, as formas parasitárias de interesse (como cistos, ovos e larvas) ficarão depositadas no fundo do recipiente, enquanto os detritos fecais serão suspensos para a superfície, interferindo minimamente no diagnóstico final do paciente

(LEITE, 2018; OLIVEIRA; BARBOSA, 2018).

A realização de métodos laboratoriais com diferentes níveis de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de enteroparasitos tem como finalidade aumentar sua eficiência, diminuindo a chance de resultados falso-negativos. Pôde-se observar que, embora em parte dos trabalhos analisados para esta revisão tenham sido utilizados diferentes métodos laboratoriais para iden-tificação de parasitos intestinais, em outras pesquisas foi empregado o uso de somente uma única técnica. Isso poderia justificar o fato de que, em alguns trabalhos, não foi observada a ocorrência de biparasitismo ou poliparasitismo entre o *Urbanorum* spp. e nenhum outro agente (protozoário ou helminto) comumente identificado na rotina do EPF.

Dentre exemplos de métodos de diagnóstico parasitológico que podem ser empregados, destaca-se: exame direto a fresco (que permite visualizar a motilidade de trofozoítos dos protozoários em fezes diarreicas recém-emitidas); método de Faust e colaboradores (fundamentado na centrífugo-flutuação em solução de sulfato de zinco, que permite a identificação de cistos, oocistos, ovos leves e larvas); método de Ritchie (fundamentado na centrífugo-sedimentação em sistema formalina-éter ou formalina-acetato de etila, que permite a identificação de cistos, oocistos, ovos e larvas), além de os outros como os de Graham, de Baermann-Moraes e de Rugai, Mattos e Brisola (DE CARLI, 2017).

Tratamento, prevenção e controle

O tratamento dos casos de síndrome diarreica associada à infecção por *Urbanorum* spp. tem sido realizado a base de antiamebianos comumente adotados na prática clínica para outras infecções por protozoários intestinais, como o Metronidazol e o Secnidazol (AGUIAR; ALVES, 2018; FERREIRA *et al*., 2018; LOPEZ; NUNES, 2018; WIGGERS et al., 2018). Conforme relatado até o presente momento, o uso de tais antiparásitários tem apresentado um bom prognóstico nos pacientes com achados positivos para *Urbanorum* spp. no EPF.

Segundo Lopez e Nunes (2018), após o tratamento com Metronidazol, 250 mg 8/8 h por 8 dias, a paciente apresentou alívio dos sintomas, e após repetição do EPF, o resultado não revelou presença do parasito. Aguiar e Alves (2018) descreveram que após o tratamento com este medicamento, 500-700 mg 8/8 h por 14 dias, a paciente apresentou melhora do seu estado clínico. Wiggers *et al*. (2018) apontaram que, após o tratamento com o referido fármaco, 80 mg 6/6 h por 10 dias, a paciente teve melhora clínica, apresentou curvas ascendentes de peso e estatura para sua idade, e o EPF foi negativo após análise de 2 amostras. Já Ferreira *et al*. (2018) descreveram que após a prescrição do Secnidazol por 14 dias para tratamento do caso, houve a resolução do quadro da paciente, com resultados negativos no EPF a partir da análise de 3 amostras.

Um fato curioso observado em estudos recentes é que o tratamento dos pacientes com diagnóstico positivo para *Urbanorum* spp. no EPF não foi realizado com nenhum dos 2 medicamentos anteriormente mencionados. Kruger (2020) destacou que houve a prescrição de Nitazoxanida 500 mg 12/12 h por 3 dias, empiricamente, sendo que após o tratamento o paciente retornou com resultado negativo do EPF após análise de 3 três amostras de fezes, e melhora completa do quadro clínico. Por sua vez, Simes e Platt (2020) ressaltaram que foi prescrito o uso de

Albendazol, 400 mg por 5 dias, contudo o paciente em questão não havia retornado ao ambulatório para o devido acompanhamento médico.

Sugere-se que as medidas de prevenção e controle desta provável parasitose sejam semelhantes às indicadas para as amebas em geral. O incentivo ao desenvolvimento de estratégias de concientização sobre as boas práticas em saúde coletiva e de políticas públicas voltadas às populações-alvo de contaminação, que abrange especificamente os países subdesenvolvidos, são as medidas mais explanadas nos trabalhos disponíveis na literatura (FERREIRA *et al*., 2018; WIGGERS *et al*., 2018). Além disso, a partir de novos estudos para identificação de casos desconhecidos de *Urbanorum* spp. pelo Brasil, poderia ser criado um registro nacional relacionado a este novo protozoário, servindo como referência para novos relatos (AGUIAR; ALVES, 2018).

Relato dos primeiros achados no norte do Piauí

Conforme apresentado na **Tabela 6.1**, a obtenção das informações dos pacientes ocorreu em um laboratório privado, situado na cidade de Parnaíba, no norte do estado do Piauí. A metodologia adotada para a realização de exames parasitológicos de fezes no laboratório em questão se deu pela técnica de sedimentação espontânea em água, método de Lutz ou HPJ, com a posterior observação do material fecal corado com solução de lugol. Os achados morfológicos do provável novo parasito foram obtidos através de análise sob microscopia óptica de luz (**Figura 6.2**) e corroboraram com as informações disponíveis sobre o mesmo na literatura atual, tanto em outros estados brasileiros, assim como também em outros países da América do Sul.

Informações mais detalhadas acerca de características como sintomatologia, prognóstico e tratamento dos pacientes em questão não foram obtidas pelo laboratório. Todas as amostras dos referidos pacientes (**Tabela 6.1**) também não apresentaram positivade para nenhum outro parasito, além do *Urbanorum* spp. Uma paciente em particular (número 02), do sexo feminino, 24 anos de idade, relatou de forma informal à equipe do laboratório que apresentou dores abdominais após as refeições, e também, alegou que estava na cidade de Parnaíba apenas por motivos turísticos, sendo a mesma natural da cidade de Fortaleza, estado do Ceará.

Tabela 6.1 Informações disponíveis sobre os pacientes positivos para *Urbanorum* spp. no norte do estado do Piauí

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Sangue oculto	Leucócitos
01	M	08	-	-
02	F	24	-	-
03	M	25	-	-
04	F	28	-	-
05	F	35	-	-
06	F	40	-	-
07	F	42	-	-
08	M	63	-	-
09	F	69	-	-

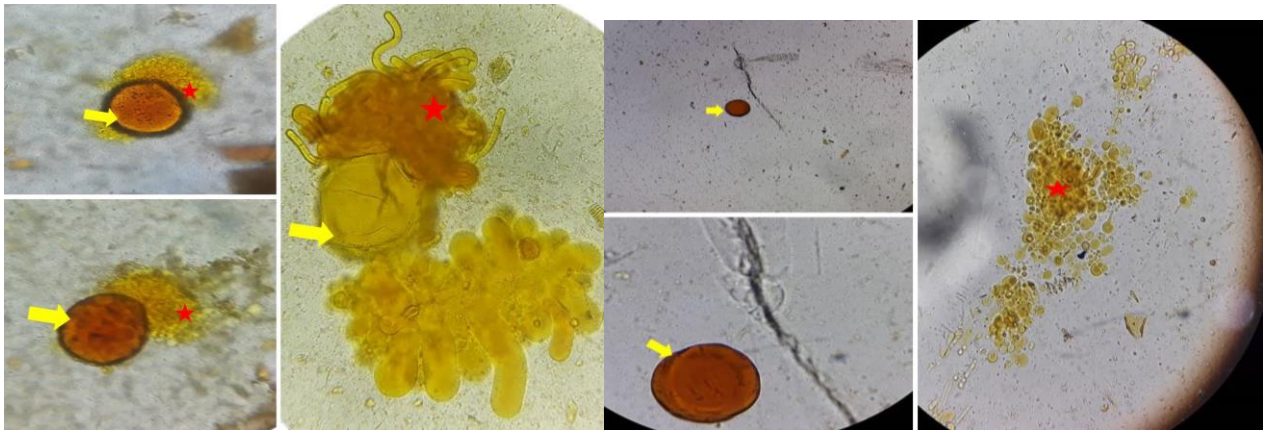
Legenda: (-) NEGATIVO

CONCLUSÃO

Diante das informações apresentadas, observou-se que os estudos relacionados aos achados sugestivos ao *Urbanorum* spp., disponíveis até o presente momento, têm enfocado nos achados laboratoriais do suposto

parasito com base na descrição das amostras fecais, das características morfológicas do agente, e da sintomatologia dos pacientes acometidos. Porém, estudos mais aprofundados acerca do seu ciclo biológico e sua caracterização molecular ainda não foram relatados na literatura. A ocorrência e relatos dos primeiros achados associados ao *Urbanorum* spp. em países subdesenvolvidos que negligenciam as parasitoses intestinais (incluindo do Brasil) reforçam a necessidade da realização de pesquisas mais abrangentes sobre este possível novo parasito, a fim de dimensionar sua importância como problema de saúde pública.

Figura 6.2 Características morfológicas obtidas através dos achados associados ao *Urbanorum* spp., em um laboratório particular no norte do estado do Piauí



Legenda: Setas amarelas: Cistos de *Urbanorumspp*.; Estrelas vermelhas: Pseudópodes, os quais se acreditam que sejam emitidos pelos cistos.

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, 2018.

BAYER, M.; MINÉ, J. C.; BRITO; P. S. Frequência de enteroparasitoses em estudantes de Ponta Grossa-PR. Anais do 16º CONEX - Encontro Conversando sobre Extensão na UEPG, 2017

CASARIN, J. N.; DUARTE, S. M. S.; SAMPAIO, J. S. First Reports from *Urbanorum* spp, Meeting in sus Patient floes in a Private imperatriz Laboratory During 2018. International Journal of Development Research, v. 9, n. 10, 2019.

CASTILHO, V. L. P.; GONÇALVES, E. M. D. N. *Urbanorum* spp.: Um novo parasita ou não? Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. 2018; 52º Congresso Brasileiro de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial; 2018.

DE CARLI, G.A. Parasitologia Clínica. São Paulo: Editora Atheneu, 2007.

DEL PINO, J. R. M. Parasitosis intestinal en preescolares y escolares atendidos en el centro médico EsSalud de Celendín, Cajamarca. Horizonte Médico, v. 16, n. 3, p. 35-42, 2016.

FERREIRA, L. E. S.; FERREIRA, A. K. M.; GUEDES, M. V. M.; REGO, C. P. S. G. Saúde pública em foco: Segundo relato de caso nacional de *Urbanorum* spp. Anais do VI Congresso da Saúde e Bem Estar do Maranhão, 2018.

FRANÇA, L. E. S.; G. M. M. F.; SÁ, M. S. R.; OLIVEIRA, T. B; PEREIRA, R. P. M; PINTO, B. O.; MENDES, S. J. F. *Urbanorum* spp.: O novo parasito no Brasil. Anais do VI Congresso da Saúde e Bem Estar do Maranhão, 2018.

IGLESIAS-OSORES, S. A.; ARRIAGA-DEZA, E. V. *Urbanorumspp*. en Hospital Regional Lambayeque. Revista Experienciaen Medicina del Hospital Regional Lambayeque, v. 2, n. 4, p. 156-157, 2016.

KRUGER, E. M. M. *Urbanorum* spp.: novo parasita no Brasil. Revista Brasileira de Medicina da Família e Comunidade, v. 15, n. 42, p. 1-6, 2020.

LEÃO, F. M. D.; SINUAUSKAS, A.; CORBUCCI, R.; KIFFER, C. R. V. *Urbanorum* spp no Brasil: Estamos diante de uma nova parasitose epidêmica? The Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2018.

LEITE, O. A .C. *et a*l. Ocorrência de enteroparasitos em crianças e a correlação com as estações seca e chuvosa, no município de Parnaíba, Piauí, Brasil. Revista Interdisciplinar, v. 11, p. 42, 2018.

LESUK, L.; M. L.; PACHECO, G. S.; FARIA, D. K .*Urbanorum* spp.: Um protozoário inédito na região Sul do Brasil. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. 2018.

LOPEZ ,J. C. B.; NUNES, L. S. *Urbanorum* spp. : Segundo relato de caso no Brasil. Anais do 10º Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão – SIEPE, 2018.

OLIVEIRA, A. L. & BARBOSA, V. S. A. Prevalência de enteroparasitoses em usuários do laboratório de análises clínicas de Araruna-PB. Saúde e Ciência, v. 7. p. 5, 2018.

PRADO, E. T.;; FARIA, C. R.; LIMA, C. C. S.; ARAUJO, C. M.; NERY, L. F. A. Relato de caso: Parasito *Urbanorum* spp. em fezes de paciente de um laboratório particular de São José dos Campos-SP. Revista Brasileira de Análises Clínicas. 2018.

RODRÍGUEZ, Z. R. Es *Urbanorum* spp. um parásito? Kasmera, v. 44, n.1, p.5-6. 2016.

SANTAMARÍA, F. T. *Urbanorum* spp. Santander: Catedra Libre UIS. 2015. .Disponível em: <http://www.buenastareas.com/ensayos/Urbanorum-Spp/70918639.html>. Acesso em: 10 ago 2019.

SILVA-DÍAZ, H. Urbanorum spp.: Controversia de su Condición Biológica y Aceptación como Nuevo Parásito Intestinal. Revista ExperienciaEn Medicina Del Hospital Regional Lambayeque, v. 3, n. 1, p.:3-4, 2017.

SILVA, P. T.; OLIVEIRA, J. E. A. Urbanorum spp.: uma nova parasitose? Revista Interdisciplinar de Ciências Médicas. 2019.

SIMES, A. D., PLATT, V. B. *Urbanorum* spp: primeiro relato de caso em pediatria no Brasil. Residência Pediátrica, v. 0, n. 0, 2020.

SOSA, H. A. *et al*. Parasitismo intestinal en una población infantil venezolana. Medisan, v. 17, n. 5, p. 742-748, 2013.

VILLAFUERTE, R. I. M.; COLLADO, L. A. Z.; VELARDE, C. N. *Urbanorum* spp. en el Perú. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, v. 33, n. 3, p.593-595, 2016.

WIGGERS, K.; ANUNCIAÇÃO, C. F. M.; SANTOS, C. F.; DARUGNA, D. C. M. O; ALMEIDA, D. M. R.; CAMPOS, E. M.; RAMOS, K. S.; GONÇALVES, L. G.; ZIGLIA, M. G. M. W.; BORGES, R. G. F. Diarreia infecciosa por *Urbanorum* spp. em lactente – relato de caso. Anais do XVI Congresso Catarinense de Pediatria, 2018.

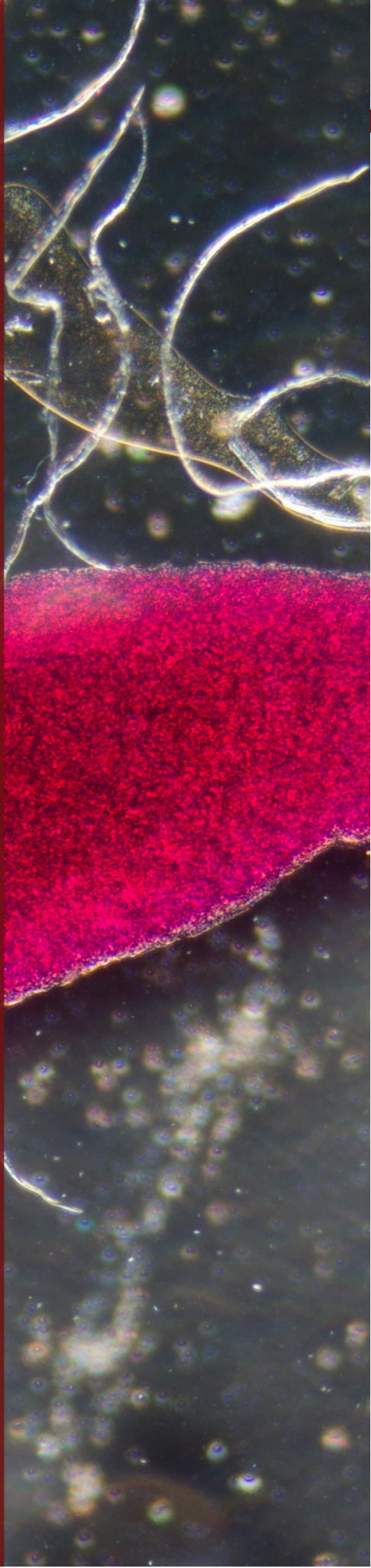
CAPÍTULO 07

O PAPEL DAS CISTEÍNO PROTEASES NA PATOGENIA DA GIARDÍASE

Amélia Soares De Melo[1]
Fernando Campos Silva Dal Maria[1]
Guilherme Avelar de Pinho S. Rozensvaig[1]
Bruno Henrique Gonçalves Almada[1]
Clara Gonçalves Mendonça[1]
Matheus Proença Simão Magalhães Gomes[2]

1 Acadêmico (a) do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG).
2 Docente da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

Palavras-chave: Giardia lamblia; Cisteíno Proteases; Parasitose.



INTRODUÇÃO

Epidemiologia

Em setembro de 2004, a giardíase foi incluída pela Organização Mundial da Saúde na Iniciativa das Doenças Negligenciadas ("Neglected Diseases Initiative" em inglês) (SAVIOLI *et al.*, 2006). A doença é causada pelo parasito *Giardia lamblia* (sinônimo de *Giardia intestinalis* ou *Giardia duodenalis*), um protozoário que infecta o trato gastrointestinal humano. A parasitose é transmitida por via oro-fecal e estima-se que 280 milhões de indivíduos sejam acometidos pela forma sintomática da doença anualmente. Esses dados tornam a giardíase uma das parasitoses gastrointestinais mais comuns no mundo, de importante relevância clínica, epidemiológica e farmacológica. Ademais, vale ressaltar, a giardíase é uma doença relacionada à pobreza e à piores condições sanitárias, de modo que o controle da transmissão está diretamente ligado à melhorias nas condições de higiene e saneamento da população (ANKARKLEV *et al.*, 2010; CAPEWELL *et al.*, 2020; COELHO *et al.*, 2017; DIXON, 2021).

Morfologia e Ciclo do Parasito

A *G. lamblia* é um protozoário flagelado que apresenta duas formas evolutivas: a forma de cisto e a forma de trofozoíto. Os cistos são a configuração de resistência do parasito e representam a forma infectante para humanos. Esses cistos são liberados nas fezes e apresentam uma forma oval, com 8 a 12 µm de comprimento e geralmente apresentam 4 núcleos em seu citoplasma. Já o trofozoíto é a forma patogênica do parasito. É caracterizado por apresentar dois núcleos em seu citoplasma, quatro pares de flagelos, 12 a 15 µm de comprimento e um disco adesivo. Trata-se de uma estrutura composta por proteínas do citoesqueleto, como a α e βtubulinas, além das proteínas α-giardina, β-giardina, γ-giardina e δ-giardina, que permitem ao parasito se fixar na parede do intestino (ANKARKLEV *et al.*, 2010; DIXON 2021; GADELHA *et al.*, 2020).

O ciclo de vida da *G. lamblia* é monoxênico e se inicia com a ingestão dos cistos do protozoário pelo hospedeiro. O cisto, então, sofre um processo denominado desencistamento, que ocorre primariamente no estômago, devido à exposição do protozoário ao ácido estomacal, e é concluído no intestino, de forma a originar 4 trofozoítos. Os trofozoítos se reproduzem por divisão binária e se prendem às células do epitélio intestinal (CEIs) via disco adesivo, dando início ao processo patogênico. Por fim, o encistamento do parasito promove uma série de mudanças na estrutura celular e há evidências de que fatores como a concentração de sais biliares e o pH do intestino podem ser os estímulos responsáveis pela mudança de conformação para a forma de resistência (ANKARKLEV *et al.*, 2010; LEUNG *et al.*, 2019; GADELHA *et al.*, 2020).

Sinais Clínicos e Patogenia

A ingestão de apenas dez cistos já é suficiente para gerar a infecção e desencadear sintomas, como diarreia, esteatorreia, síndrome da má absorção, distensão abdominal e perda de peso. Algumas complicações como a síndrome do intestino irritável e problemas no crescimento e desenvolvimento de crianças infectadas pela doença já foram associadas à giardíase (IBARRA *et al.*, 2016). Vale ressaltar que a interação do parasito com as CEIs é responsável por diversos efeitos deletérios ao epitélio intestinal, podendo

ocasionar apoptose, disfunções no citoesqueleto, atrofia de vilosidades e comprometimento das junções intercelulares (DIXON, 2021; VIVANCOS *et al*., 2018; MINETTI *et al*., 2016; GADELHA *et al*., 2020).

Para desencadear estes sintomas, é necessário que o parasito supere uma série de barreiras protetoras do organismo e utilize mecanismos que acabam por ocasionar danos às CEIs. Um exemplo de fator protetor orgânico seria o sistema de muco presente no trato gastrointestinal humano e a variabilidade de mucinas que o compõem, a depender do órgão em que é produzido. Na boca e nas glândulas salivares, por exemplo, há a produção das mucinas MUC5B e MUC7; no estômago, as mucinas do tipo MUC5AC se organizam em duas camadas; no intestino delgado e no cólon outro tipo de mucina, a MUC2, forma uma proteção para o epitélio (JOHANSSON *et al*., 2013). Dessa forma, para que a infecção se instale, é necessário que a *G. lamblia* atravesse a camada de muco presente no intestino delgado e se fixe nas CEIs (AMAT *et al*., 2017).

Com relação à patogenia da giardíase, sabe-se que os produtos de secreção e excreção da *G. lamblia* (PSEs) exercem papel importante nas lesões epiteliais e vêm ganhando destaque nas pesquisas experimentais. Dentre os PSEs, as proteases de cisteína ou cisteíno proteases (CPs) são enzimas alvos de muito estudos, principalmente devido a sua associação com a virulência do trofozoíto [as cisteíno proteases semelhantes a catepsina B: CP2 (sin. giardipain-1, CP14019), CP3 (sin. CP16779), e a CP16160 parecem performar um papel central na patogenia da doença]. CPs sintetizadas por parasitos são moléculas com um tiol (composto sulfurado) de cisteína em seu centro catalítico e costumam ser classificadas em dois grupos: o grupo CA (inclui peptidases semelhantes a papaína e calpaína) e o grupo CD. Dentro do grupo CA, a família C1 apresenta as proteínas semelhantes à catepsina B e as proteínas semelhantes à catepsina L (ALLAIN *et al*., 2019). Com relação às proteínas semelhantes à catepsina B, sabe-se também que 9 genes de proteases semelhantes à catepsina B do grupo CA estão presentes dentre os 26 a 27 genes que codificam CPs no genoma da *G. lamblia* (ALLAIN *et al*., 2019; DUBOIS, 2008).

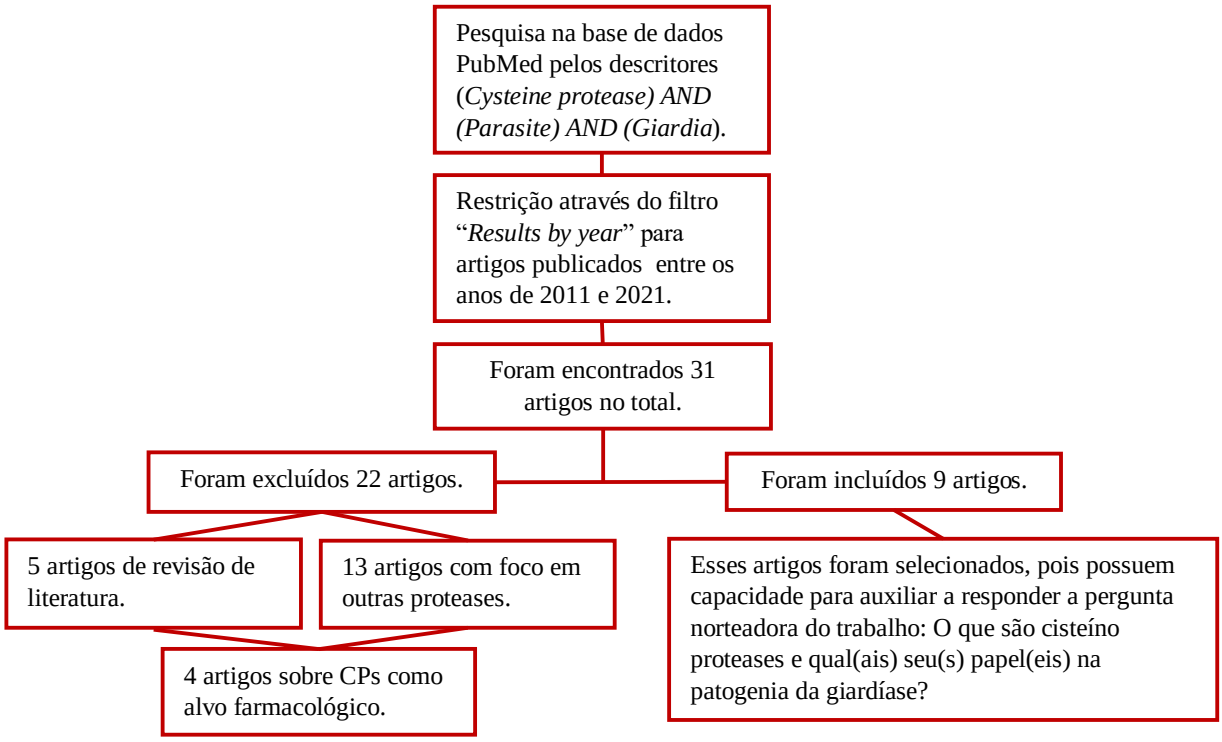
A interação entre a *G. lamblia* e as CEIs, assim como a patogenia da giardíase, ainda estão em investigação. As funções concretas das CPs no desenvolvimento dos mecanismos patogênicos da giárdia também não foram completamente esclarecidas. Com o presente trabalho, pretende-se apresentar o que os últimos estudos têm identificado e proposto sobre os papéis desempenhados pelas cisteíno proteases na patogenia da giardíase e assim auxiliar na estruturação e execução de pesquisas futuras com relação ao tema.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa cuja operacionalização iniciou-se com uma consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) para conhecimento dos descritores universais. Foram, portanto, utilizados como descritores os termos em inglês "*Cysteine protease*", "*Parasite*" e "*Giardia*". As buscas para a elaboração deste artigo foram feitas com base na *National Library of Medicine*, por meio da base de dados PUBMED. Como critério de inclusão foram selecionados artigos publicados entre

2011 e 2021, com destaque àqueles estudos concluídos no ano de 2018, tendo em vista que um terço dos artigos incluídos na pesquisa (3 dos 9 totais) foram publicados neste ano. Além disso, os idiomas selecionados para a pesquisa foram o inglês, o espanhol e o português. Como critérios de exclusão, foram descartados artigos de revisão, artigos sobre cisteíno proteases como alvos farmacológicos e artigos com foco em outras classes de proteases ou na interação gênica do processo patogênico da giardíase. Sobre os tipos de estudo, foram selecionadas apenas pesquisas experimentais, conforme representado pela **Figura 7.1.**

Figura 7.1 Fluxograma: metodologia e seleção de artigos



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os principais dados obtidos nos referenciais teóricos utilizados neste trabalho podem ser observados na **Tabela 7.1**.

Os resultados encontrados por essa revisão revelam que as novas pesquisas têm desvendado alguns mecanismos fisiopatológicos pelos quais as CPs da *Giardia lamblia* atuam sobre as células intestinais do hospedeiro humano. Dentre esses mecanismos, os achados mais relevantes são:

Alterações na Mucosa Intestinal

Para conseguir se fixar às CEIs por meio de seu disco adesivo ventral, o trofozoíto precisa penetrar na camada de muco, que é justamente projetada para proteger o hospedeiro contra patógenos invasores (GADELHA *et al.*, 2020). Nesse contexto, o estudo de Amat *et al.* (2017) buscou compreender se as cisteíno proteases secretadas pela *G. lamblia* seriam capazes de causar algum efeito sobre a camada mucosa intestinal.

Tabela 7.1 Dados dos principais referenciais teóricos utilizados neste trabalho

Autor/Ano	Título	Objetivos	Resultados
Amat *et al.* (2017)	Cysteine Protease-Dependent Mucous Disruptions and Differential Mucin Gene Expression in Giardia *duodenalis* Infection	Descrever como a *G. lamblia*, por meio de suas cisteíno proteases, degradam a camada de muco intestinal e empobrecem as células caliciformes para prejudicar a função da barreira de muco.	As CPs reduziram as mucinas intracelulares em células caliciformes humanas e foram capazes de degradar a MUC2 por um mecanismo dependente de CPs. Os resultados indicam que a giárdia secreta uma ou mais CPs que têm a capacidade de clivar MUC2 humana.
Beatty *et al.* (2016)	Giardia *duodenalis* induces pathogenic dysbiosis of human intestinal microbiota biofilms	Observar distúrbios causados por giárdia na microbiota da mucosa intestinal utilizando um sistema de biofilme Calgary a partir de biópsias intestinais humanas.	As CPs causam, ao menos em parte, distúrbios na estrutura da matriz extracelular e na composição das espécies em biofilmes de microbiota intestinal humana, resultando em comunidades que são intrinsecamente disbióticas.
Bhargava *et al.* (2015)	Giardia *duodenalis* Surface Cysteine Proteases Induce Cleavage of the Intestinal Epithelial Cytoskeletal Protein Villin via Myosin Light Chain Kinase	Caracterizar a atividade das CPs de *G. lamblia* durante co-incubações com CEIs e determinar se há algum efeito sobre a vilina citoesquelética do epitélio intestinal.	As cisteíno proteases de *G. lamblia* estão envolvidas na clivagem da proteína vilina citoesquelética em monocamadas Caco-2.
Cotton *et al.* (2014)	Giardia *duodenalis* cathepsin B proteases degrade intestinal epithelial interleukin-8 and attenuate interleukin-8-induced neutrophil chemotaxis.	Investigar se as CPs de catepsina de *G. lamblia* estão envolvidas na modulação de respostas pró-inflamatórias agudas no epitélio intestinal.	Os trofozoítos de *G. lamblia* atenuam a secreção de interleucina-8 (CXCL8), através de CPs catepsina B; os efeitos foram observados em monocamadas de células epiteliais intestinais.
Dubourg *et al.* (2018)	Giardia secretome highlights secreted tenascins as a key component of pathogenesis	Identificar proteínas expressas por trofozoítos de *G. lamblia* infectantes de humanos e determinar o efeito dos fatores secretados no epitélio intestinal.	As CPs podem estar envolvidas na degradação da camada de muco intestinal e também na disrupção de junção intracelular intestinal.
Liu *et al.* (2018)	Secreted Giardia *intestinalis* cysteine proteases disrupt intestinal epithelial cell junctional complexes and degrade chemokines	Caracterizar as três principais cisteíno proteases secretadas pela giárdia (CP14019, CP16160 e CP16779) identificadas por espectrometria de massa durante a interação com células epiteliais intestinais *in vitro*.	As CPs expressas foram capazes de degradar e reorganizar proteínas juncionais e degradar uma variedade de quimiocinas, indicando papéis potenciais na ruptura da barreira epitelial intestinal e modulação imunológica.
Liu *et al.*	Cleavage specificity of recombinant Giardia	Estudar a especificidade de clivagem das cisteíno proteases	Imunoglobulinas, incluindo IgA e IgG e defensinas (α-HD6 e β-HD1,) foram

(2019)	*intestinalis* Cysteine Proteases: Degradation of immunoglobulins and defensins	usando substratos da técnica de *phage display* e substratos de proteínas recombinantes.	previstas como potenciais alvos e se mostraram clivadas por três CPs.
Manko *et al*. (2017)	Giardia co-infection promotes the secretion of antimicrobial peptides beta-defensin 2 and trefoil factor 3 and attenuates attaching and effacing bacteria-induced intestinal disease.	Determinar os mecanismos potenciais por meio dos quais a giárdia pode proteger um hospedeiro durante uma co-infecção e investigar se as CPs estariam envolvidas na indução da expressão de PAMs dentro de CEIs humanas.	A coinfecção de *G. lamblia* e *E. coli* enteropatogênica aumentou a produção de PAMs em células epiteliais intestinais humanas. Além disso, a giárdia foi capaz de inibir diretamente o crescimento de patógenos como EPEC, sendo ambos resultados dependentes de CPs.
Ortega-Pierres *et al*. (2018)	Giardipain-1, a protease secreted by Giardia *duodenalis* trophozoites, causes junctional, barrier and apoptotic damage in epithelial cell monolayers	Identificar e caracterizar a Giardipain-1, uma protease com propriedades estruturais e catalíticas correspondentes a protease de cisteína papain-like.	A Giardipain-1 desencadeia, nas células epiteliais, a degradação dos componentes juncionais intercelulares, leva ao aparecimento de regiões semelhantes a poros e de lacunas e o dano apoptótico.

Para tanto, foram utilizados no experimento isolados de *G. lamblia* dos genótipos A e B e amostras de biópsias da mucosa do cólon descendente de cinco doadores humanos, que foram coletadas durante triagens de rotina para câncer de cólon (AMAT *et al*., 2017).

Especificamente para avaliar os mecanismos de depleção de células caliciformes, células LS174T (linhagem de células de tumor de cólon humano) foram expostas a trofozoítos de *G. lamblia*. Após um período de observação, a infecção foi associada a um início de diminuição da mucina intracelular das células caliciformes, em marcos de 20, 40 e 60 minutos. Em outro momento, um inibidor de CP de amplo espectro, E-64, e um inibidor específico de catepsina B (catB), Ca-074Me, foram adicionados ao experimento. Nesse cenário, observou-se que os inibidores foram capazes de atenuar a depleção inicial intracelular de mucina. Diante desses achados, foi possível concluir que as CP de *G. lamblia*, ao menos em parte, são responsáveis pela depleção de mucina em células caliciformes humanas (AMAT *et al*., 2017).

Em outro experimento, para determinar se as CP da *G. lamblia* são capazes de degradar a mucina, um isolado de mucina humana foi coletado de células LS174T, e exposto a produtos secretados de *G. lamblia*. Na ausência do inibidor E-64, os resultados ilustraram que a *G. lamblia* é capaz de degradar a mucina do tipo 2 (MUC2), a mais abundante entre as mucinas, dependendo da concentração de seus produtos secretados. Já no cenário com o inibidor, percebeu-se que este foi capaz de evitar a degradação da MUC2 isolada. Por conseguinte, os resultados do estudo indicaram que uma ou mais CPs secretadas pela *G. lamblia* têm capacidade de clivar MUC2 humana (AMAT *et al*., 2017).

Alterações na Microbiota Intestinal

Dentro do trato gastrointestinal humano, a mucosa existe em estreita associação com a microbiota residente. A capacidade das

bactérias de persistir em biofilmes (comunidades biológicas com um elevado grau de organização) está relacionada à secreção coordenada, realizada por elas, de substâncias que constituem uma matriz extracelular (MEC), das quais polissacarídeos e proteínas são componentes importantes (VON ROSEN-VINGE, 2013). No estudo de Beatty *et al*. (2016), comunidades de microbiota intestinal humana foram cultivadas em biofilmes utilizando amostras de biópsias do cólon coletadas de doadores humanos saudáveis. Posteriormente, ao expor uma parte da microbiota cultivada a um meio contendo *G. lamblia* e outra parte a significativas quantidades de CPs por ela produzidas, observou-se a ocorrência de uma redução na espessura dos biofilmes em consequência de uma diminuição significativa da MEC. Nesse sentido, a microscopia eletrônica de varredura confirmou que o revestimento extracelular dos biofilmes da microbiota foi alterado em razão da exposição à *G. lamblia* e também pela exposição da CPs por ela produzida.

Continuamente, tempo depois foi adicionado ao experimento o inibidor de CP de amplo espectro E-64, que reduziu significativamente a atividade das CPs no meio, e consequentemente, a degradação do biofilme. Sendo assim, restou evidenciado que a *G. lamblia* foi capaz de modificar a estrutura da MEC em biofilmes de microbiota intestinal humana, diminuindo-a em espessura, mecanismo esse mediado, ao menos em parte, pelas CPs (BEATTY *et al*., 2016).

Sobre outro aspecto, importante ressaltar que distúrbios causados na estrutura dos biofilmes, podem ainda alterar a própria composição das espécies de microorganismos presentes nele. Isso, pois, a perda de MEC pode causar a liberação de bactérias da microbiota natural resultando em comunidades de microbiota disbióticas. Este fato pode inclusive alterar a condição de microrganismos comensais para a condição de microrganismos patogênicos favorecendo possíveis invasões, apoptose de células epiteliais, translocação bacteriana através da barreira epitelial intestinal, etc (BEATTY *et al*., 2016).

Alterações nas Microvilosidades Intestinais

A vilina é uma proteína citoesquelética expressa no intestino delgado, principalmente nas microvilosidades de CEIs. Ela é conhecida por desempenhar uma função essencial na regulação da organização dos microfilamentos da borda em escova, durante períodos de estresse fisiológico, proporcionando assim, a manutenção das microvilosidades. Por esse motivo, a vilina é considerada como um importante componente homeostático do epitélio (WANG, 2008).

Em contrapartida, a *G. lamblia* é conhecida por encurtar as microvilosidades da borda em escova, contribuindo para a patogenia da diarreia disabsortiva (BURET, 1992). Nesse sentido, o estudo de Bhargava *et al*. (2015) buscou caracterizar a atividade das CPs de *G. lamblia* durante co-incubações com CEIs, e investigar se essas proteases exercem algum papel sobre a vilina citoesquelética do epitélio intestinal.

O experimento partiu da hipótese de que as CPs semelhantes à catepsina da *G. lamblia* são capazes de degradar e interromper a vilina. Para investigar a questão, foi realizada a incubação de trofozoítos de *G. lamblia* com monocamadas Caco-2 (uma linhagem de células de adenocarcinoma colorretal humano). Nessa fase, foi percebido que a co-incubação produziu um produto de clivagem

de vilina, conforme verificado por *Western blotting* (BHARGAVA *et al*., 2015).

Em outro momento, foi demonstrado que o pré-tratamento dos trofozoítos com o inibidor E-64, antes da incubação, resultou na diminuição da detecção do produto de clivagem de vilina. Ainda, outros experimentos de acompanhamento foram realizados, sugerindo também que os produtos da *G. lamblia* são capazes de clivar a vilina inclusive dentro de CEIs lisadas. Sendo assim, diante dos resultados, foi possível concluir que as CPs de *G. lamblia* estão envolvidas na clivagem da vilina citoesquelética em monocamadas Caco-2, contribuindo para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas disrupções das microvilosidades intestinais ocasionadas pelo parasito (BHARGAVA *et al*., 2015).

Alterações na Barreira Epitelial Intestinal

A barreira epitelial intestinal (BEI) atua seletivamente para separar o ambiente externo do lúmen intestinal dos tecidos subjacentes do hospedeiro, sendo formada por junções oclusivas e aderentes conhecidas como complexo juncional apical (CJA). Esse complexo é composto por proteínas transmembranas (claudina, ocludina, caderina, moléculas de adesão, etc.), proteínas da placa citosólica e proteínas reguladoras citosólicas (SCHUMANN, 2017).

O estudo de Dubourg *et al*. (2018), ao identificar os fatores de virulência mais abundantes secretados pela *G. lamblia* (entre eles, a CP catepsina B), propôs determinar seus efeitos sobre o epitélio intestinal, utilizando eletrodos conectados a um voltímetro para medir a resistência elétrica transepitelial (TEER) em células epiteliais CaCo-2 cultivadas. Uma vez que a confluência foi estabelecida, trofozoítos de *G. lamblia* foram adicionados à superfície apical das células e incubados. Após 24 horas de incubação, os trofozoítos foram lavados do experimento.

Após as devidas análises, os resultados indicaram que as secreções de *G. lamblia* são suficientes para desativar a função normal em células epiteliais entéricas, tornando-as menos capazes de extrair fluidos do lúmen. Ademais, especificamente quanto às CPs, foi proposto um mecanismo patogênico pelo qual as catepsinas B participam da degradação da barreira mucosa protetora e do subsequente rompimento das junções intercelulares do epitélio intestinal (DUBOURG *et al*., 2018).

Aprofundando as investigações a respeito da quebra da barreira epitelial por CPs de *G. lamblia*, Liu *et al*. (2018) utilizou técnicas de *Western Blotting* e imunofluorescência para examinar a degradação e a distribuição de proteínas juncionais após o tratamento de células Caco-2 com CPs recombinantes molecularmente idênticas às secretadas pelo parasito. No geral, os resultados demonstraram que as CPs são capazes de degradar as proteínas do CJA necessárias para a manutenção da integridade da BEI.

As imagens de imunofluorescência evidenciaram níveis reduzidos e realocação das proteínas de zônulas de oclusão (ocludina e claudina), bem como de proteínas de zônulas de adesão (E-caderina e beta-catenina), após 24h de incubação com CPs recombinantes. Além disso, uma interrupção na integridade da monocamada de células Caco-2 também pôde ser observada, sendo que esses efeitos foram reduzidos quando inibidores E-64 foram adicionados ao experimento (LIU *et al*., 2018).

Em consonância com esses achados, Ortega-Pierres *et al*. (2018) acrescenta ainda

novas descobertas com relação às alterações promovidas por CPs sobre a barreira epitelial. Através do cultivo de células intestinais IEC-6, os pesquisadores conseguiram identificar a CP chamada Giardipain-1 (CP14019) e descrever a sua ação utilizando técnicas de eletroforese em gel e imunofluorescência. A referida proteína foi caracterizada como uma protease do tipo catepsina B (catB - protease lisossomal) por meio de análise proteômica, tendo sido constatado que sua atividade proteolítica pôde ser inibida por E-64.

Diante do avanço, a fim de investigar possíveis alterações morfológicas que a Giardipain-1 poderia causar em células epiteliais, foram realizadas incubações em laboratório. Após 90 minutos de exposição, foi possível perceber que as proteínas Ocludina-1 e Claudina-1 das células IE-6 decaíram após o contato com a protease, gerando o aparecimento de poros e de lacunas ao longo de suas junções celulares. Posteriormente, após 120 minutos de exposição, as células passaram a apresentar danos maiores como bolhas, conhecidas como corpos apoptóticos (ORTEGA-PIERRES *et al.*, 2018).

Nesse sentido, o estudo detectou que a Giardiapain-1 é capaz de induzir apoptose após duas horas de exposição às células intestinais, sendo que, o silenciamento gênico da protease em trofozoítos (por doxiciclina ou transfecção por plasmídeos pAC-giardipain-1 e pNLOP-aGiardipain sem doxiciclina) demonstrou que os danos às IEC-6 foram substancialmente menores. Sendo assim, todas as descobertas indicam que as CPs secretadas por *G. lamblia* podem desempenhar um importante papel no comprometimento da integridade da barreira epitelial intestinal (ORTEGA-PIERRES *et al.*, 2018).

Por fim, importante ressaltar que uma vez violada a barreira intestinal pelas ações dos fatores de virulência secretados pela *G. lamblia*, os locais de dano tornam-se propensos à infecção secundária por outros microrganismos oportunistas residentes no lúmen intestinal e sensíveis à irritação por alérgenos em alimentos que levam à inflamação e aos sintomas característicos da doença. Porém, mais investigações são necessárias para verificar esse mecanismo de patogênese da giardíase (ORTEGA-PIERRES *et al.*, 2018).

Alterações na Resposta Imunológica

Quimiocias

Em resposta a uma variedade de estímulos pró-inflamatórios, as células epiteliais intestinais secretam diferentes classes de quimiocinas. Com o intuito de investigar se as CPs de *G. lamblia* são capazes de clivar ou degradar quimiocinas durante interações entre o parasito e as CEIs, Liu *et al.* (2018) realizou uma série de incubações, com diferentes produtos, na presença ou ausência de E-64. As misturas foram posteriormente analisadas através de eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE).

Entre os resultados, verificou-se que todas as quimiocinas testadas (CXCL1, CXCL2, CXCL3, IL-8, CCL2 e CCL20) foram degradadas ou clivadas por pelo menos um tipo de CP (CP14019, CP16160 e/ou CP16779). Ademais, para todas as CPs testadas, o tratamento com E-64 aboliu as suas capacidades de degradarem as quimiocinas. Nesse sentido, foi possível observar que as CPs de *G. lamblia* apresentam seletividade e potencialidade distintas para degradar ou clivar diferentes quimiocinas inflamatórias (LIU *et al.*, 2018).

Especificamente com relação à IL-8, outro trabalho, realizado por Cotton *et al*. 2014, também observou que os trofozoítos de *G. lamblia* são capazes de secretar fatores que degradam a quimiocina. Nesse estudo, para investigar se as CPs de catepsina estariam envolvidas na degradação, foram realizadas incubações de trofozoítos na presença de monocamadas Caco-2 e CXCL8.

A análise através de ELISA determinou que os níveis restantes de CXCL8 detectados nos experimentos foram significativamente reduzidos em comparação com os do grupo controle. Posteriormente, experimentos adicionais foram realizados para averiguar se a atividade proteolítica seria afetada pela utilização do inibidor de CPs de amplo espectro E-64 ou pelo inibidor específico de catB Ca-074Me. Nesse caso, os efeitos foram revertidos na presença de ambos inibidores, possibilitando concluir que as CPs que degradam CXCL8 são cisteíno proteases semelhantes à catB (COTTON *et al.*, 2014).

Posto isso, é possível compreender que os resultados dos trabalhos convergiram no sentido de propor que as CPs de *G. lamblia* podem exercer funções imunomoduladoras, atenuando a resposta inflamatória do hospedeiro induzida por quimiocinas. Logo, os estudos elucidaram, em parte, a razão pela qual é observado baixos níveis de inflamação da mucosa intestinal em casos de giardíase.

Imunoglobulinas

Os anticorpos, também chamados de imunoglobulinas, são importantes glicoproteínas que atuam na defesa do organismo contra agentes invasores de diferentes formas. Nas infecções por *G. lamblia*, IgA e IgG já foram identificados em secreções da mucosa de humanos e camundongos (ECKMANN, 2003).

Para investigar os efeitos de três CPs produzidas pela *G. lamblia* (CP14019, CP16160 e CP16779) sobre as imunoglobulinas envolvidas na defesa imunológica da mucosa durante infecções, Liu *et al*. 2019 utilizou IgA1, IgA2 e IgG em misturas com diferentes CPs. Após o período de incubação, os resultados mostraram que os três tipos de CPs foram capazes de degradar a cadeia pesada de IgG humana de uma maneira dose dependente. A degradação da cadeia leve de IgG também pôde ser observada no experimento realizado com CP16779 (LIU *et al*., 2019).

Da mesma forma, todas as três CPs mostraram padrões semelhantes na clivagem do IgA1 e IgA2. Particularmente, a degradação da cadeia pesada de IgA1 foi mais pronunciada em comparação com o de IgG. Uma ligeira degradação da cadeia leve de IgA1 também pôde ser vista com todas as três CPs. Sobre a IgA2, uma clivagem eficiente também foi observada tanto na cadeia pesada quanto na cadeia leve por todas as três CPs (LIU *et al*., 2019).

As descobertas sugerem, enfim, que as CPs secretadas pela *G. lamblia* podem estar envolvidas na regulação imunológica na superfície da mucosa intestinal durante a infecção do hospedeiro, através da clivagem dos anticorpos presentes no local (LIU *et al*., 2019).

Defensinas

A produção de peptídeos antimicrobianos (PAMs) por CEIs e células de Paneth desempenha um papel crítico na homeostase da mucosa intestinal e na imunidade contra enteropatógenos (BEVINS 2011). Em humanos, já foram identificadas diversas classes de PAMs, sendo que, no trato gastrointestinal, as defensinas estão entre as de maior

importância. Porém, o papel dos PAMs durante as infecções por *G. lamblia* e os efeitos das CPs na modulação dos PAMs entéricos ainda permanecem parcialmente incompreendidos (BEVINS, 2011).

O estudo de Manko *et al.* (2017) teve como objetivo, determinar os potenciais mecanismos defensivos da *G. lamblia* durante uma co-infecção. Além disso, buscou investigar se as CPs de *G. lamblia* semelhantes à catepsina estariam envolvidas na indução da expressão de PAMs dentro de CEIs humanas.

Para tanto, células humanas Caco-2 foram co-incubadas com trofozoítos de *G. lamblia* e *Escherichia coli* enteropatogênicas. Pelo experimento, notou-se que a expressão de mRNA da beta-defensina humana 2 (HBD-2) e do gene TFF3 (expresso em células caliciformes e responsável pela síntese de peptídeos constituintes do muco chamados fatores trefoils), envolvidos na proteção do trato gastrointestinal, foram significativamente aumentadas em comparação com células infectadas apenas por *E. coli*, apenas por *G. lamblia* ou em grupos controle não infectados (MANKO *et al*., 2017).

Ademais, a inibição da CP semelhante à catepsina, feita pelo inibidor seletivo da catepsina B (Ca-074Me) ou pelo inibidor de amplo espectro (E-64), aboliu completamente o aumento da expressão, tanto do mRNA de HBD-2 quanto do gene TFF3 imunomarcado, nas células coinfectadas. Nesse sentido, foi possível concluir que a coinfecção de *G. lamblia* e *E. coli* participa do aumento da produção de PAMs de forma dependente de CPs em células epiteliais intestinais humanas (MANKO *et al*., 2017).

Por outro lado, com relação às PAMs produzidas pelas células de Paneth, o estudo de Liu *et al.* (2019) investigou se as defensinas humanas poderiam ser potenciais substratos para as CPs secretadas. Dessa forma, diferentes defensinas foram incubadas em conjunto com várias concentrações de CPs e suas reações foram analisadas através de eletroforese em gel.

De acordo com o estudo, três tipos de CPs (CP14019, CP16160 e/ou CP16779) foram capazes de degradar a beta-defensina humana 1 (HBD-1). Já a proteína α-HD6 foi degradada apenas por CP14019 e CP16779, de maneira dependente da dose. Esses resultados mostram que os três CPs secretados possuem especificidade na clivagem de diferentes substratos, e ainda, que a clivagem de defensinas é mais um possível papel que pode ser atribuído às CPs liberadas pela *G. lamblia* (LIU *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

Os estudos aqui reunidos evidenciaram que as cisteíno proteases (CPs) são uma importante classe de proteases secretadas pela *G. lamblia* e estão envolvidas em diversos papéis durante a instalação da doença, podendo causar alterações **(1)** na mucosa intestinal (AMAT *et al*, 2017), **(2)** na microbiota intestinal (BEATTY *et al*, 2016), **(3)** nas microvilosidades intestinais (BHARGAVA *et al*, 2015), **(4)** na barreira epitelial intestinal (inclusive por meio de dano apoptótico) (ORTEGA *et al*, 2018; LIU *et al*, 2018 e DUBOURG *et al*, 2018), e **(5)** na resposta imunológica do hospedeiro, através de modulações em quimiocinas (COTTON *et al*, 2014 e LIU *et al*, 2018), imunoglobulinas (LIU *et al*, 2019) e defensinas (MANKO *et al*, 2017 e LIU *et al*, 2019).

Juntos, tais resultados demonstram que as CPs de *G. lamblia* são fundamentais para a patogênese da doença, contribuindo para o aparecimento dos sintomas agudos e potencialmente para o desenvolvimento de complicações crônicas, como a síndrome do intestino irritável (IBARRA *et al*., 2016). Sendo assim, pesquisas que buscam identificar e caracterizar as funções das CPs de giárdia se mostram relevantes, sobretudo ao considerar que tais proteases constituem potenciais alvos farmacológicos, uma vez que sua inibição pode ajudar a reduzir a gravidade da doença e assim proporcionar avanços terapêuticos.

Ademais, foi possível notar que a atividade das CPs pode ser controlada por inibidores específicos, tais como E-64 e Ca-074Me, que possuem evidente efeito antiparasitário *in vitro*. Porém, ainda não é possível afirmar sobre a eficácia e segurança desses inibidores *in vivo*. Para tanto, faz-se necessário que as concentrações utilizadas *in vitro* sejam testadas *in vivo* antes que uma declaração definitiva possa ser feita sobre seus potenciais antiparasitários. Posto isto, mais estudos são necessários para se confirmar a possibilidade terapêutica, porém a perspectiva futura é promissora.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLAIN, T *et al.* Giardia Cysteine Proteases: The Teeth behind the Smile. Trends in Pathology, v. 35, p. 636, 2019.

AMAT, C. B. *et al.* Cysteine protease–dependent mucus disruptions and differential mucin gene expression in Giardia duodenalis infection. The American Journal of Pathology, v. 187, p. 2486, 2017.

ANKARKLEV, J. *et al.* Behind the smile: cell biology and disease mechanisms of Giardia species. Nature Reviews Microbiology, v. 8, p. 413-22 2010.

BEATTY, J. K. *et al.* Giardia duodenalis induces pathogenic dysbiosis of human intestinal microbiota biofilms. International Journal for Parasitology, v. 47, p. 311–326, 2017.

BEVINS CL, Salzman NH. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. Nat Rev Microbiol, v. 9, p. 356–68, 2011.

BHARGAVA, A. *et al.* Giardia duodenalis Surface Cysteine Proteases Induce Cleavage of the Intestinal Epithelial Cytoskeletal Protein Villin via Myosin Light Chain Kinase. PLoS One, v. 10, p. e0136102, 2015.

BURET A, Hardin JA, Olson ME, Gall DG. Pathophysiology of small intestinal malabsorption in gerbils infected with Giardia lamblia. Gastroenterology, v. 103, p. 506–13, 1992.

CAPEWELL, P. *et al*. Molecular Epidemiology of Giardia Infections in the Genomic Era. Trends in Parasitology, v. 37, p. 142, 2020.

COELHO, C. H. *et al*. Giardiasis as a neglected disease in Brazil: Systematic review of 20 years of publications. PLOS Neglected Tropical Diseases, v. 11, p. 1, 2017.

COTTON, JA. *et al.* Giardia duodenalis cathepsin B proteases degrade intestinal epithelial interleukin-8 and attenuate interleukin-8-induced neutrophil chemotaxis. Infect Immun, v. 82, p. 2772-87, 2014.

DIXON, B. R. Giardia duodenalis in humans and animals – Transmission and disease. Research in Veterinary Science, v. 125, p. 283, 2021.

DUBOIS, K. N. *et al.* Identification of the Major Cysteine Protease of Giardia and Its Role in Encystation. The Journal of Biological Chemistry, v. 283, p. 18024, 2008.

DUBOURG, A. *et al.* Giardia secretome highlights secreted tenascins as a key component of pathogenesis. Gigascience, v. 7, p. 1-13, 2018.

ECKMANN, L., Mucosal defences against Giardia. Parasite Immunol, v. 25, p. 259-70, 2003.

GADELHA, A. P. R. *et al.* The structural organization of Giardia intestinalis cytoskeleton. Advances in Parasitology, v. 107, p. 1, 2020.

IBARRA C. *et al*. Parasitosis y síndrome de intestino irritable [Parasitosis and irritable bowel syndrome]. Rev Chilena Infectol, v. 33, p. 268-74, 2016.

JOHANSSON, M. E. V. *et al.* The gastrointestinal mucus system in health and disease. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, v. 10, p. 352, 2013.

LEUNG, A. K. L. *et al*. Giardiasis: An Overview. Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery, v. 13, p. 134, 2019.

LIU, J. *et al.* Secreted Giardia intestinalis cysteine proteases disrupt intestinal epithelial cell junctional complexes and degrade chemokines. Virulence, v. 9, p. 879–894, 2018.

LIU J, Fu Z, Hellman L, Svärd SG. Cleavage specificity of recombinant Giardia intestinalis cysteine proteases: Degradation of immunoglobulins and defensins. Mol Biochem Parasitol, v. 227, p. 29-38, 2019.

MANKO, A. *et al.* Giardia coinfection promotes the secretion of antimicrobial peptides beta-defensin 2 and trefoil factor 3 and attenuates attaching and effacing bacteria-induced intestinal disease, v. 12, p. e0178647, 2017.

MINETTI, C. *et al.* Giardiasis. BMJ, v. 335, p. 1, 2016.

ORTEGA-PIERRES, G. *et al*. Giardipain-1, a protease secreted by Giardia duodenalis trophozoites, causes junctional, barrier and apoptotic damage in epithelial cell monolayers. Int J Parasitol, v. 48, p. 621-639, 2018.

SAVIOLI, L. *et al.* Giardia and Cryptosporidium join the 'Neglected Diseases Initiative'. Trends in Parasitology, v. 22, p. 203, 2006.

SCHUMANN M, Siegmund B, Schulzke JD, *et al*. Celiac disease: Role of the epithelial barrier. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, v. 3, p. 150–62, 2017.

SOUZA MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein, v. 8, p. 102-6, 2010.

VIVANCOS, V. *et al.* Giardiasis: Characteristics, Pathogenesis and New Insights About Treatment. Current Topics in Medicinal Chemistry, v. 18, p. 1287, 2018.

VON ROSENVINGE, E.C. *et al.* Microbial biofilms and gastrointestinal diseases. Pathog Dis, v. 67, p. 25–38, 2013.

WANG, Y. *et al.* A novel role for villin in intestinal epithelial cell survival and homeostasis. The Journal of biological chemistry, v. 283, p. 9454–64, 2008.

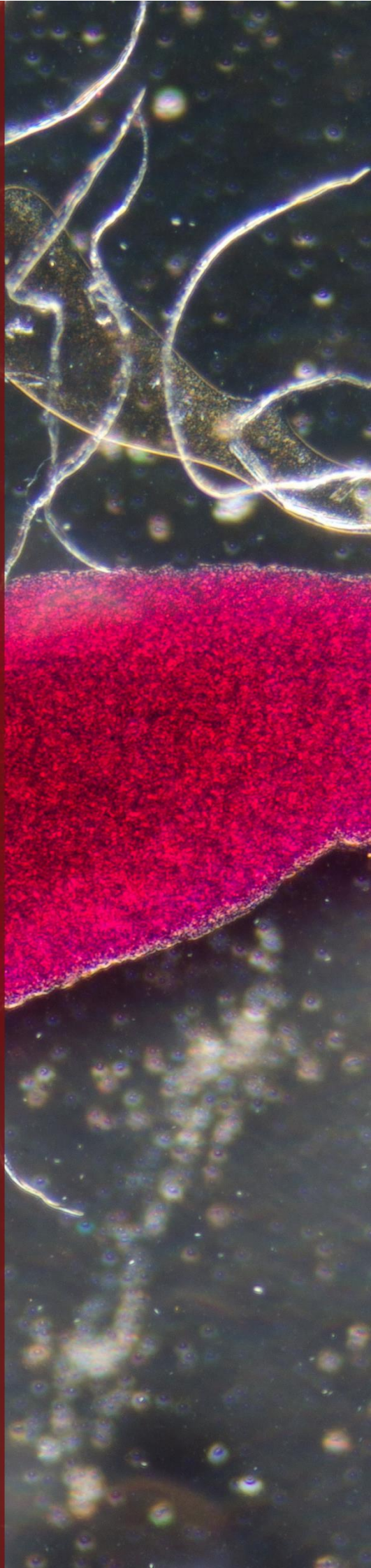
CAPÍTULO 08

TRICURÍASE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Gabriela Fernandes Marques Barbosa[1]
Luiz Felipe Fachin Pazianoto[2]

1Discente de medicina pela União das faculdades dos Grandes lagos /UNILAGO
2Discente de medicina veterinária pelo Centro Universitário de Rio Preto/UNIRP

Palavras-chave: Parasitologia; Doença; Diagnóstico; Tricuríase.



INTRODUÇÃO

A tricuríase é uma doença parasitaria emergente, causada pelo nematódeo *Trichuris trichiura*, tornando-se assim um grave problema de saúde pública no Brasil, sendo estimado cerca de 1 bilhão de pessoas infectadas no mundo, sendo em torno de 350 milhões que apresentam idade inferior a 15 anos, e comumente expostas a infecções com alta carga parasitária e assim apresentando os quadros mais graves da doença (BUNDY,*et al.*, 1987). Ainda que exista um grave número de pessoas contaminadas no mundo, essa parasitose não tem sido examinada com devida atenção pelas organizações de saúde nas regiões na qual apresentam grande número de casos, presumivelmente pela grande quantidade de casos assintomáticos (SPEICH, *et al.*, 2014). Apesar de ser bem disseminado, a tricuríase é comum em locais de clima quente e úmido e condições sanitárias precárias nas quais beneficiam a disseminação da contaminação ambiental e sobrevivência dos ovos do parasito (COOPER, *et al.*, 2013). Portanto o objetivo desse estudo é mostrar a importância da discussão sobre a tricuríase de modo a esclarecer por meio desta revisão bibliográfica e alertar os profissionais que essa é uma enfermidade emergente.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica sobre, sintomas, diagnóstico, ciclo de vida, transmissão, tratamento e profilaxia, além disso foram utilizados artigos nacionais e internacionais com data a partir de 1967 a 2017, que foram selecionados usando banco de dados e portais: Scielo, Google Acadêmico, Biblioteca Virtual de Saúde e Pubmed, a partir das palavras chaves: “Parasitologia”, “Tricuríase”, “Doença”, “Prevenção”, “*Trichuris trichiura*” e “Tratamento”. Ademais, foram empregados livros da área de parasitologia humana e veterinária. Em seguida, os mesmos foram reunidos e selecionados a partir de informações presentes para serem aplicados na construção desta revisão bibliográfica tendo como método de inclusão de artigos: pertinência ao tema proposto e no período de tempo citado anteriormente, já o fator de exclusão dos artigos se constituiu pelo não cumprimento dos requisitos anteriores. Em suma, ao final do levantamento foram utilizados 12 artigo e 1 livro, além de informações presentes em canais eletrônicos, selecionados conforme a qualidade e relevância com o tema proposto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Sintomas

A maioria dos pacientes contaminados com o *Trichuris trichiura* não apresentam sintomas, em geral, a gravidade da tricuríase depende da carga parasitária, mas também tem a interferência de outros fatores como idade do hospedeiro, estado nutricional e a distribuição dos vermes adultos no intestino (NEVES, *et al.*, 2005). No entanto somente os indivíduos com intestinos infestados com centenas de parasitos é que desenvolvem sintomas de tricuríase, nestes casos o quadro clínico habitual é de diarreia crônica que pode ou não vir acompanhada de muco ou sangue misturado ás fezes, além disso podem ser relatados, distensão abdominal, enjoos, perda de peso, flatulência, anemia, outro sinal típico, presente em crianças com contaminação maciça, é o prolapso retal, retardamento no desenvolvimento físico e comprometimento cognitivo (COOPER, *et al.*, 2014).

Diagnóstico

O diagnóstico da tricuríase é feito habitualmente pelo exame laboratorial, pois o quadro clínico associado a tricuríase não é específico, no entanto, quando coletadas as fezes para realização do exame parasitológico, é de fácil observação os ovos do parasito, pois esses apresentam morfologia característica e são eliminados nas fezes dos hospedeiros em grandes proporções, permitindo uma rápida identificação (SILVA, 2017).

Ciclo de Vida

Trichuris trichura é um helminto fusiforme (**Figura 08.1**), com sistema digestivo completo. A boca, na extremidade anterior, com abertura simples, sem lábios, seguido do esôfago bastante longo e delgado, sendo cerca de 2/3 do comprimento. Os machos têm cerca de 2,5 a 4 cm, as fêmeas são maiores podendo chegar até 5 cm (COOPER, *et al.*,2014).

Figura 08.1 Verme adulto



Fonte: (SILVA, 2017).

Seu ciclo é monóxeno, onde na forma adulta, habitam o intestino grosso, os quais se reproduzem sexualmente e os ovos são eliminados nas fezes para o meio externo, mas em casos de infecções leves e moderadas podem vir a chegar a ceco e colón ascendente, a região delgada do parasita fica na camada epitelial da mucosa intestinal onde sua alimentação é principalmente de restos de enterócitos e a região anterior fica exposta no lúmen onde facilita a liberação de ovo (SILVA, 2017).

Uma fêmea fecundada é capaz de eliminar até 20.000 ovos/dia provocando uma reposição diária de 5% a 30% dos 60.000 ovos encontrados no útero. Já no ambiente o embrião contido no ovo recém eliminado se desenvolve no intuito de se tornar infectante. Esse período leva em média cerca de 21 dias em 25 °C o período varia com o decorrer da temperatura. (NEVES *et al.*, 2005).

A contaminação é feita na maioria das vezes quando se é ingerido alimentos sólidos ou líquidos com ovos infectantes, esses ovos veem a eclodir no intestino delgado do hospedeiro, esse fato é desencadeado especialmente pelo efeito dos componentes presentes no suco gástrico e no suco pancreático (NEVES *et al.*, 2005).

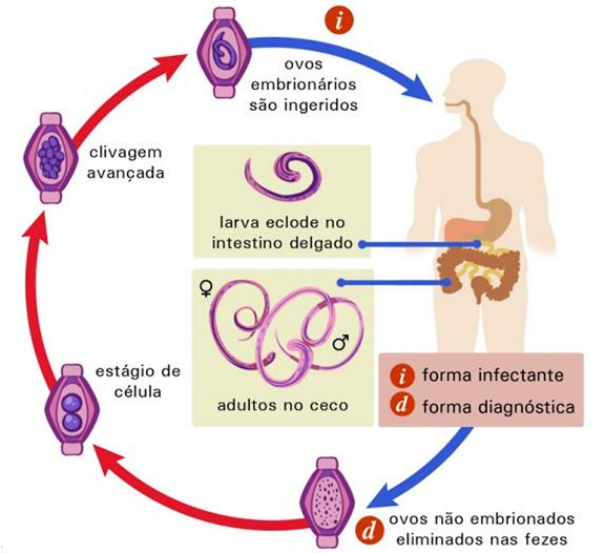
Após a eclosão as larvas inicialmente penetram no epitélio da mucosa intestinal na região duodenal permanecendo lá de cinco a dez dias (**Figura 08.2**), posteriormente migram para região cecal onde completam seu desenvolvimento quando ocorre a formação dos esticócitos e dos órgãos genitais. Na forma adultas eles rompem as células epiteliais expondo então a porção posterior do corpo á luz intestinal do hospedeiro, essas ovoposições são realizadas em intervalos de 60 a 90 dias após a infecção (HORNINK *et al.*, 2013).

Transmissão

A transmissão do *T. trichiura* (**Figura 8.3**) se dá primeiramente na eliminação dos ovos com as fezes do hospedeiro infectado contaminando assim o ambiente, os ovos apresentam aspecto típico de bandeja, com

casca espessa e presença de massa embrionária única quando recém eliminado. Os ovos também podem até ser disseminados por mosca doméstica. Nas regiões onde a tricuríase se mostra com alta prevalência se constatou que a geofagia é uma das principais causas de infecção, especialmente em algumas regiões da África, Índia e América Latina (NEVES *et al.*, 2005).

Figura 8.2 Ciclo de vida do parasito

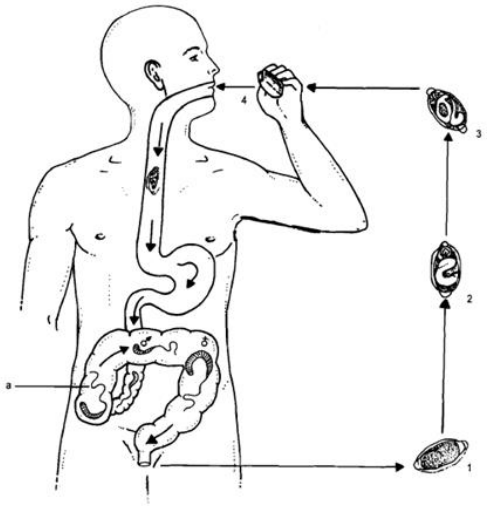


Fonte: LEVECKE *et al.*, 2015

Tratamento

Atualmente, existem diversas opções de fármacos para a eficácia do tratamento da tricurísase, como por exemplo, benzoilmidazóis como albendazol e mebendazol, os quais são os mais frequentes a serem prescritos, no entanto recentes estudos apontam a nitazoxanida com uma forte eficácia, além disso pacientes com infecções maciças o tratamento é ampliado de 5 a 7 dias, contudo após 3 ou 4 semanas de tratamento cabe ao médico solicitar novos exames parasitológicos de fezes para confirmar a recuperação do paciente, caso ainda haja ovos é aconselhado a reincidência do tratamento (LEVECKE *et al.*,2015).

Figura 8.3 Formas de infecção do *Trichuris* no organismo humano



Fonte: NEVES *et al.*,2005

Profilaxia

A prevenção deste parasita se dá através de higiene pessoal, educação sanitária da população, introdução de políticas de saneamento ambiental, melhoria das condições sanitárias e eliminação do uso de fezes como adubo (ROCHA; FONSECA; MAIA, 2014; ZANOTTO, 2015).

CONCLUSÃO

Perante os fatos supracitados, entende-se que, a tricuríase é uma enfermidade em emergência, causadora de inúmeros sintomas que podem se agravar em um prolapso retal. Além disso os tratamentos devem ser seguidos após a prescrição médica, sendo o mais indicado albendazol e mebendazol, ademais sua prevenção devem ser realizadas com medidas sanitárias e educativas. Os resultados obtidos nessa pesquisa podem fornecer base para novas pesquisas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BEER, R. J. The relationship between Trichuris trichiura (Linnaeus 1758) of man and Trichuris suis (Schrank 1788) of the pig. Research in veterinary science, v. 20, n. 1, p. 47-54, 1976.

BUNDY, DONALD AP *et al.* Predisposition to Trichuris trichiura infection in humans. Epidemiology & Infection, v. 98, n. 1, p. 65-71, 1987.

CAMILLO-COURA, Léa *et al* . Experiências com um nôvo antihelmíntico - Triclorofenol piperazina (CI- 416) - no tratamento da ancilostomíase, ascaridíase e tricuríase. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., Uberaba , v. 1, n. 1, p. 57-64, Feb. 1967.

SPEICH B, AME SM, ALI SM, ALLES R, HUWYLER J, HATTENDORF J, *et al.* Oxantel pamoate-albendazole for Trichuris trichiura infection. N Engl J Med. 2014.

COOPER, PHILIP *et al.* Patent human infections with the whipworm, Trichuris trichiura, are not associated with alterations in the faecal microbiota. PloS one, v. 8, n. 10, p. e76573, 2013.

CUTILLAS, C. *et al.* Trichuris suis and Trichuris trichiura are different nematode species. Acta tropica, v. 111, n. 3, p. 299-307, 2009.

HORNINK, G. G. *et al.* Principais parasitos humanos de transmissão hídrica ou por alimentos. [s.l: s.n.].

LEVECKE, Bruno *et al.* Transmission of Entamoeba nuttalli and Trichuris trichiura from nonhuman primates to humans. Emerging Infectious Diseases, v. 21, n. 10, p. 1871, 2015

MOSER W, ALI SM, AME SM, SPEICH B, PUCHKOV M, HUWYLER J, *et al.* Efficacy and safety of oxantel pamoate in school-aged children infected with Trichuris trichiura on Pemba Island, Tanzania: a parallel, randomised, controlled, dose-ranging study. Lancet Infect Dis. 2016

NEVES, D. P. *et al.* Parasitologia Humana. v. 11, 2005.

SILVA, L. B. Uma Abordagem Sobre As Principais Parasitoses Intestinais Mais Prevalentes Na Infância E Suas Causas. Centro Universitário São Lucas - Porto Velho, p. 1–63, 2017.

SPEICH, BENJAMIN *et al.* Oxantel pamoate–albendazole for Trichuris trichiura infection. New England journal of medicine, v. 370, n. 7, p. 610-620, 2014.

STEPHENSON, L. S.; HOLLAND, C. V.; COOPER, E. S. The public health significance of Trichuris trichiura. Parasitology, v. 121, n. S1, p. S73-S95, 2000.

CAPÍTULO 09

DIVERSIDADE DE FLEBOTOMÍNEOS ASSOCIADOS À *Leishmania* spp.: REVISÃO DE FATORES NO NORDESTE BRASILEIRO

Raiza Raianne Luz Rodrigues[1]
Vanessa Maria Rodrigues De Souza[2]
Janyere Alexandrino De Sousa[3]
Ana Clara Silva Sales[1]
Jhoana D'arc Lopes De Sousa[4]
Vanessa Galeno De Sousa[3]
Ayslan Batista Barros[1]
Loredana Nilkenes Gomes Da Costa[5]
Klinger Antonio Da Franca Rodrigues[6]
Thiago Nobre Gomes[7]

1Discente – Doutorado em Biotecnologia, Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Parnaíba-PI.
2Discente – Graduação em Biomedicina, Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Parnaíba-PI.
3Discente – Mestrado em Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Parnaíba-PI.
4Graduada em Biomedicina, Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Parnaíba-PI.
5Docente – Departamento de Biomedicina, Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Parnaíba-PI.
6Docente – Departamento de Medicina, Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Parnaíba-PI.
7Discente – Doutorado em Patologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza-CE.

Palavras-chave: Leishmania; Flebotomíneos; Brasil.

INTRODUÇÃO

As leishmanioses estão entre as cinco doenças infecto-parasitárias de maior significância a âmbito mundial (NOBRES; SOUZA; RODRIGUES, 2013), sendo uma das mais importantes doenças infecciosas emergentes nas Américas e destacando-se como importante problema na saúde pública brasileira. Estas parasitoses são ocasionadas pela transmissão de protozoários do gênero *Leishmania* (Ross, 1903) (pertencentes à ordem Kinetoplastida, família Trypanosomatidae) aos hospedeiros definitivos, mediante a picada de vetores da ordem Diptera, família Psychodidae, subfamília Phlebotominae, conhecidos como flebotomíneos (MISSAWA *et al*., 2010).

As leishmanioses são apontadas como enfermidades cosmopolitas, tendo em vista a sua endemia nas regiões urbanas (CARVALHO *et al*., 2007). Com a estimativa de dois milhões de novos casos por ano, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), elas podem ser classificadas com base em suas duas formas clínicas observadas nos indivíduos parasitados: leishmaniose tegumentar americana (LTA) - causadora de lesões cutâneas primárias e secundárias na pele e nas mucosas, e leishmaniose visceral americana (LVA) - atingindo a via hematogênica e afetando os órgãos como o baço e o fígado, além da medula óssea. A LVA corresponde à forma clínica mais grave, advinda da infecção de vertebrados como mamíferos selvagens (por exemplo, os gambás) e outros animais como o cão doméstico, além do ser humano. Cerca de 3.000 novos quadros de LVA humana são relatados por ano no Brasil, principalmente na região Nordeste (CARVALHO *et al*., 2007).

Com cerca de 1000 espécies de flebotomíneos catalogadas, somente 98 delas são vetores confirmados ou suspeitos, ocasionando as leishmanioses. Após o repasto sanguíneo, apenas as fêmeas infectadas podem transmitir o parasito, sendo em sua maioria pertencentes aos gêneros *Lutzomyia* e *Phlebotomus*. A espécie *L. longipalpis* se destaca como o principal vetor de *L. infantum* no território brasileiro e nas Américas (CARVALHO *et al*., 2007).

Dados da literatura retratam o quadro de disposição da diversidade de espécies de flebotomíneos entre ecótopos (intradomicílio, peridomicílio e ambientes florestais/silvestres) em sítios de transmissão de LTA e LVA no território brasileiro. Análises do DNA de *Leishmania* e de quais os tipos de vetores mais prevalentes em cada região podem fornecer informações relevantes, mostrando correlações existentes entre algumas espécies de vetores e a transmissão de espécies particulares de *Leishmania* spp. (CARVALHO *et al*., 2007). Além disso, sabe-se também que de modo geral, as atividades antropogênicas regionais influenciam indireta e diretamente nos padrões epidemiológicos de distribuição dos vetores e, consequentemente, dos casos de LTA e LVA.

Através de tais atividades, ocorre a adequação de parasitos e vetores às novas condições climáticas de umidade e temperatura, promovendo assim novos focos característicos de transmissão da doença. Por exemplo, pesquisadores já demonstraram que o número de episódios de LTA se eleva durante a estação de seca, devido às queimadas, desmatamentos, acarretando na diminuição do número de mosquitos vetores nas áreas florestais por falta de abrigo e nutrientes, os direcionando para as regiões domiciliares, onde se propagarão; números

esses que são diferentes no período chuvoso, reduzindo a quantidade de quadros de pessoas infectadas, todavia tendo predomínio dos casos cutâneos de LTA, em torno de 96,80% deles (CHAGAS *et al.*, 2018).

A estação do ano associada ao clima de cada região brasileira leva a uma prevalência de tipos específicos de espécies de vetores e parasitos em cada área. Desta forma, o presente trabalho objetivou apresentar informações sobre os fatores socioambientais presentes na região Nordeste do Brasil, que sejam de fundamental relevância para um melhor entendimento desta relação com a distribuição dos casos de leishmanioses a nível regional.

MÉTODO

Na edificação do trabalho, realizou-se um estudo retrospectivo com revisão de literatura norteada frente à carência de trabalhos que abordassem de forma abrangente informações sobre a temática proposta. A busca por publicações para a composição deste estudo foi realizada através das seguintes bases de dados: PubMed (pertencente ao NCBI), SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), Science Direct (pertencente à editora Elsevier), Portal de Periódicos da CAPES, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), e DOAJ (*Directory of Open Access Journals*). Para realização da pesquisa bibliográfica, foram utilizados como descritores de busca os termos "*Leishmania*", "Brasil", "vetores" e "diversidade", tanto em português quanto nas suas respectivas versões em inglês e espanhol.

Como critérios de inclusão, foram consideradas as publicações originais, disponíveis em inglês, português e espanhol, que abordassem assuntos sobre a associação entre diversidade de vetores flebotomíneos e espécies de *Leishmania* spp., enfatizando fatores socioambientais que tenham sido descritos para a região Nordeste do Brasil entre os anos de 1980 e 2018. Como critérios de exclusão, foram desconsideradas publicações abordando o tema referido, mas que foram realizadas em outras regiões do Brasil ou do mundo, e artigos não disponibilizados totalmente na íntegra nem em periódicos indexados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A literatura aponta diversos fatores socioambientais que corroboram o envolvimento entre a especificidade de espécimes de vetores flebotomíneos por algumas dadas espécies de *Leishmania* spp. Com base na pesquisa bibliográfica realizada, foram consideradas 17 publicações que abordavam aspectos ambientais (como condições climáticas e vegetação) correspondentes aos nove Estados que compõem o Nordeste brasileiro (**Tabela 9.1**), nas quais se pode refletir como estes princípios podem modelar tal relação. Dentre as publicações, também pode-se observar as espécies de vetores flebotomíneos (**Figura 9.1**) e espécies de *Leishmania* spp. (**Figura 9.2**) encontradas nos estados da região Nordeste do Brasil.

Ainda que não sejam patologias priorizadas pelos setores público e privado de saúde, as leishmanioses têm se propagado de maneira assustadora desde o seu surgimento nas Américas, categorizando-se como problema de saúde pública mundial e brasileiro. As formas amastigotas das leishmanias são responsáveis pelos casos causados por esses protozoários, possuem tropismo por células do

sistema fagocítico mononuclear (SFM) dos hospedeiros vertebrados, chegando a manifestar-se de duas maneiras; através de lesões tegumentares ou cutâneas (LTA), e como uma doença sistêmica, afetando diversos órgãos como fígado, baço e medula óssea (LVA) (NOBRES; SOUZA; RODRIGUES, 2013).

O primeiro caso de LVA a nível nacional foi relatado na região Nordeste, com a primeira epidemia desta doença sendo observada no Estado do Piauí entre os anos de 1981 e 1982, acarretando na sua disseminação para outras cidades da localidade. A propagação dos casos de leishmanioses se dá principalmente como consequência de interferências antropológicas nos ecossistemas, atingindo especialmente as áreas com desigualdades socioeconômicas, na qual está incluída a região Nordeste do Brasil. As mudanças ecoepidemiológicas e a intensiva corrente migratória associada a uma escassa estrutura sanitária serviram de sítio para a urbanização do vetor e desenvolvimento destas patologias (GONTIJO; MELO, 2004; MARTINS; LIMA, 2013).

A literatura aponta que os casos de LTA e LVA em algumas áreas geográficas dependem da suscetibilidade ao parasito, tanto por parte dos hospedeiros intermediários (vetores flebotomíneos), assim como também por parte dos hospedeiros definitivos/reservatórios (animais vertebrados). Com o passar do tempo houve o crescimento da zona de abrangência destas patologias, que anteriormente eram restritas às áreas rurais do Nordeste brasileiro, e que se estenderam para as regiões de periferia de gigantes centros urbanos. Com isso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) tratou de considerá-las como agravos prioritários dentre as doenças tropicais negligenciadas (GONTIJO; MELO, 2004).

Ainda que não sejam patologias priorizadas pelos serviços público e privado de saúde, as leishmanioses têm se propagado de maneira assustadora desde o seu surgimento nas Américas, categorizando-se como problema de saúde pública mundial e brasileiro. As formas amastigotas das Leishmanias são responsáveis pelos casos causados por esses protozoários, possuem tropismo por células do sistema fagocítico mononuclear (SFM) dos hospedeiros vertebrados, chegando a manifestar-se de duas maneiras; através de lesões tegumentares ou cutâneas (LTA), e como uma doença sistêmica, afetando diversos órgãos como fígado, baço e medula óssea (LVA) (NOBRES; SOUZA; RODRIGUES, 2013).

Segundo dados da OMS, as leishmanioses são causadas por mais de 20 espécies de agentes etiológicos pertencentes ao gênero *Leishmania*. Contudo, no território brasileiro, apenas sete espécies de *Leishmania* são causadoras de LTA em seres humanos: *Leishmania (Leishmania) amazonensis, L. (Viannia) braziliensis, L. (Viannia) guyanensis, L. (Viannia) naiffi, L. (Viannia) shawi, L. (Viannia) lainsonie L. (Viannia) lindenberg* (CARVALHO *et al*., 2018). Já nos casos de LV, os parasitos do complexo *L. donovani* são os responsáveis pela disseminação da doença em humanos, sendo a *Leishmania (Leishmania) chagasi* o principal agente etiológico a nível nacional (CAMPOS *et al*., 2013).

Tabela 9.1 Diversidade de espécies de vetores flebotomíneos e espécies de *Leishmania* spp. presentes no Nordeste brasileiro, e sua relação com fatores socioambientais observados

Referências	Estado	Condições Climáticas	Vegetação	Espécies de vetores encontrados (fêmeas)	Espécies de *Leishmania* spp. encontradas
FREITAS *et al.* (2007)	AL	Clima tropical, com estação úmida e seca	Caatinga; Mata atlântica	*Bichromomyia flaviscutellata; Evandromyia evandroi; E. lenti; E. termitofila; Lutzomyia longipalpis; Migonemyia migonei; Nyssomyia intermedia; N. whitmani; Psathyromyia brasiliensis; Micropygomyia quinquefer; Pintomyia fischeri; Psychodopygus ayrozai; P. carreirai*	*Leishmania* spp.
PEREIRA; HOCH (1990)	BA	Clima tropical e semiárido	Mata Atlântica; Caatinga; Cerrado	*L. whitmani; L. intermedia*	*Leishmania* spp.
BRAZIL; MORTON; WARD, 1991	CE	Clima tropical e semiárido	Caatinga	*L. whitmani; L. longipalpis*	*Leishmania spp; L. brasiliensis; L.evandroi; L.migonei; L.lenti*
CAMPOS *et al.* (2013)	MA	Clima tropical	Mata dos Cocais; Mangues; Floresta Amazônica; Cerrado	*L. whitmani; L. longipalpis; L. lenti; L.Evandroi*	*Leishmaniainfantum; L. brasiliensis; L.amazonensis*
ANDRADE FILHO; GALATI; FALCÃO (2004)	PB	*	*	*N. intermedia; N.neivai*	*Leishmania* spp.

Legenda: *Informações não apresentadas pelos autores do artigo.

Tabela 9.1 (Continuação) Diversidade de espécies de vetores flebotomíneos e espécies de *Leishmania* spp. presentes no Nordeste brasileiro, e sua relação com fatores socioambientais observados

Referências	Estado	Condições Climáticas	Vegetação	Espécies de vetores encontrados (fêmeas)	Espécies de *Leishmania* spp. encontradas
AGRA *et al*. (2016); SILVA *et al*. (2017)	PE	Clima tropical (Semi-árido)	Caatinga; Mata atlântica	*Lutzomyia choti; L. lenti; L. longipalpis; L. whitmani; L. sordellii; L. evandroi; L. capixaba; L. migonei; L. sallesi; L. longispina; Lutzomyia spp.*	*Leishmaniaspp; L.infantum*
SOARES *et al*. (2010); COSTA; PEREIRA; ARAÚJO (1990); DUTRA E SILVA *et al.* (2007)	PI	Clima tropical subúmido quente; Clima semi-árido	Caatinga, Cerrado e Mata Atlântica	*L. longipalpis; L. whitmani*	*Leishmania* spp.*; L. chagasi; L. infantum*
AMÓRA *et al*. (2010); CORTEZ *et al*. (2007); PINHEIRO *et al.* (2016); XIMENES *et al.* (2000)	RN	Clima semi-árido quente, Clima de savana tropical	Mata Atlântica; Cerrado; Floresta tropical; Caatinga	*L.longipalpis; L. intermedia; L. migonei; L. evandroi; L. lenti*	*L. braziliensis; L.chagasi*
CAMPOS *et al.* (2017); JERALDO *et al.* (2012)	SE	Clima tropical Atlântico	Floresta tropical; Mata Atlântica	*L.longipalpis;N.intermedia;E. lenti*	*Leishmania* spp*; L. chagasi*

Figura 9.1 Espécies de vetores fleboto-míneos encontradas nos estados da região Nordeste do Brasil

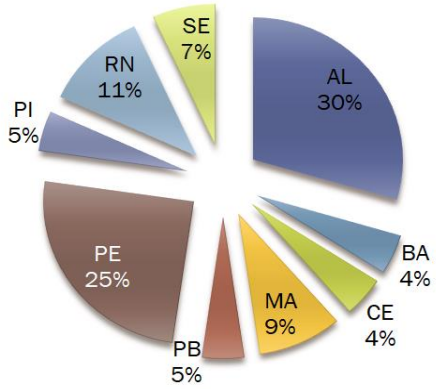
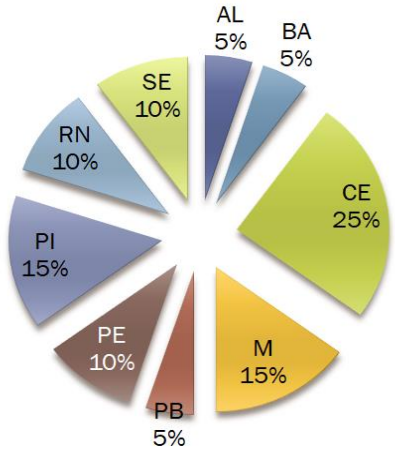


Figura 9.2 Espécies de Leishmania spp. encontradas nos estados da região Nordeste do Brasil



Os flebotomíneos se encontram presentes em todas as regiões do globo terrestre, sendo mais abundantes nas Regiões Neotropicais do planeta. Todavia, conforme as áreas geográficas, os aspectos característicos de cada uma delas (como por exemplo, os tipos de solo, fatores topográficos e condições climáticas) influenciam diretamente na distribuição das espécies de vetores encontradas, e consequentemente, nas espécies de Leishmania veiculadas pelos mesmos e circulantes naquela região (SOARES *et al.*, 2010). Por exemplo, ocorre um demasiado aumento de flebotomíneos nos meses de fevereiro, outubro e dezembro, particularmente em áreas florestais. Os meses considerados com maior umidade e pluviosidade ajudam na manutenção da vida dos flebotomíneos (SILVA *et al.*, 2008).

Somente as fêmeas destes vetores são hematófagas e necessitam de uma dieta sanguínea que auxilia na maturação ovariana, sendo necessárias para conduzir à manutenção do seu ciclo vital (PINHEIRO *et al.*, 2013). Porém, tanto os machos quanto às fêmeas têm predileção por fontes de carboidratos para sua alimentação, oriundas principalmente da vegetação nativa. Condições climáticas como estações secas e temperaturas mais elevadas acabam afetando a disponibilidade destes recursos alimentares para ambos os insetos adultos (SILVA *et al.*, 2008).

Pelo fato destes açúcares serem fontes nutricionais imprescindíveis para as atividades biológicas dos flebotomíneos, a escassez de certos tipos de plantas na vegetação da região também intimida a sobrevivência e multiplicação de *Leishmania* spp. dentro do trato digestivo das fêmeas dos insetos. Considerando que os parasitos carecem de alguma variedade de açúcar para continuar o seu desenvolvimento no interior das mesmas, a falta deste nutriente pode inviabilizar a transmissão dos protozoários para hospedeiros suscetíveis (SILVA *et al.*, 2008).

A diversidade da microbiota intestinal dos flebotomíneos é um aspecto que causa uma provável influência na competência vetorial dos mesmos, por serem transmissores das leishmanioses. Verificou-se que espécies bacterianas provenientes da microbiota dos insetos podem gerar seletividade na relação parasito-vetor. A microbiota de cada uma das espécies de flebotomíneos possui microrga-

nismos específicos, que acarreta ou não na lise dos protozoários do gênero *Leishmania* spp. (BASTOS, 2014).

Os fatores ambientais são aspectos relevantes na modulação da diversidade de flebotomíneos, influenciando diretamente na extensão geográfica e transmissão das espécies de *Leishmania* envolvidas com os casos de Leishmanioses no Brasil e no mundo. Mas além disso, a associação com fatores antropológicos (como por exemplo as atividades de desmatamento dos ambientes florestais/silvestres) também contribui para a migração destes insetos para as zonas urbanas ou periurbanas, acarretando em sua adaptação a estes novos ambientes. Por conta disso, espécies de vetores consideradas anteriormente silvestres (presentes apenas em regiões distantes do contato humano) acabaram se adequando ao ambiente domiciliar e peridomiciliar (SILVA *et al.*, 2008).

Conforme os dados apresentados na **Tabela 9.1**, os Estados de Alagoas e Pernambuco apresentaram a maior diversidade de espécies de vetores flebotomíneos, quando comparados aos demais Estados da região Nordeste do Brasil. Possuindo uma zona rural formada por fragmentos de floresta tropical, o clima de Pernambuco acaba sendo quente e úmido, com períodos chuvosos que variam do outono ao inverno (entre os meses de março a setembro). Desta forma, pode-se considerar que as condições climáticas e de vegetação podem ser mais propícias ao desenvolvimento dos insetos.

De acordo com a literatura, o deslocamento do hábitat do vetor é uma realidade e está acontecendo de maneira rápida e desenfreada com o passar dos anos. Espécies que antigamente habitavam de forma exclusiva somente áreas florestais começaram a se associar aos seres humanos e animais domésticos de forma acidental nos ambientes urbanos. Conforme os relatos observados (NEVES *et al.*, 2016), 147 espécies (56%) foram classificadas como silvestres. Enquanto isso, as espécies consideradas semi-domésticas (20%) não vivem no interior das áreas residenciais, todavia agregam ao ambiente para a realização do repasto sanguíneo. Já as espécies classificadas como domésticas (24%) acabam por realizar interações com o homem e alguns possíveis animais reservatórios para a doença.

Segundo Campolina (2017), no estado de Pernambuco foram encontradas dez espécies de flebótomos, na sua maioria em áreas peridomésticas, onde o *Lutzomyia choti* correspondeu a 88,2% destas. No referido estudo, o mês com maior número de espécies coletadas foi correspondente àquele com maiores valores de umidade relativa e precipitação pluviométrica. Esses fatores favorecem o crescimento da vegetação e o acúmulo de matéria orgânica no solo, viabilizando a reprodução dos insetos vetores no ambiente. No estado da Bahia, a espécie *Lutzomia whitmani* correspondeu a 99% dos flebótomos capturados nas proximidades residenciais, levando a acreditar que a transmissão de *Leishmania (Viannia) braziliensis* seja prevalente nesta área, pelo fato da mesma possuir tropismo por este vetor (PEREIRA; HOCH, 1990).

Por sua vez, Shimabukuro e Galati (2011) pontuaram que as epidemias vetorianas ocasionadas pelos flebotomíneos, como por exemplo as leishmanioses, encontram-se prontamente ligadas a atividades antrópicas relacionadas à expansão urbana. Muitas destas envolvem a introdução (acidental ou planejada) do homem em regiões onde os flebotomíneos normalmente habitam. Tais atividades acarretam na expansão da

distribuição vetorial, em virtude da transformação das áreas florestais naturais em fragmentos isolados de inúmeros tamanhos. Esta fragmentação propicia alterações no microclima e na composição das espécies regionais, alterando drasticamente a estrutura e a dinâmica dos ecossitemas (CAMPOS *et al.*, 2013).

CONCLUSÃO

As referidas informações apresentadas aqui são pontos essenciais para iniciar uma melhor compreensão sobre os fatores socioambientais que estão presentes no Nordeste brasileiro, os quais permeiam a relação entre a diversidade de vetores flebotomíneos associados a espécies de *Leishmania* spp. circulantes nesta área geográfica. Deste modo, tais achados podem ser úteis para auxiliar as secretarias estaduais de Saúde no planejamento de medidas mais efetivas para o correto diagnóstico dos casos de LTA e LVA, bem como para o controle de insetos vetores, visando a prevenção dos casos destas doenças a nível local.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGRA, M. C. R.; *et al.* Sandflies (Diptera: Psychodidae) in an urban area of Northeastern Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 49, n. 6, p. 698-702, 2016.

AMÓRA, S. S. A.; *et al*. Monitoring of Lutzomyia longipalpis Lutz & Neiva, 1912 in an area of intense transmission of visceral leishmaniasis in Rio Grande do Norte, Northeast Brazil. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 19, n. 1, p. 39-43, 2010.

ANDRADE FILHO, J. D.; GALATI, E. A. B.; FALCÃO, A. L. Biology of the First Generation of a Laboratory Colony of Nyssomyia intermedia (Lutz & Neiva, 1912) and Nyssomyia neivai (Pinto, 1926) (Diptera: Psychodidae). Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 99, n. 6, p. 597-601, 2004.

BASTOS, T. S. A. Espécies de flebotomíneos e ecoepidemiologia na cidade de Goiás-GO, Brasil [Dissertação]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás, 2014.

BRAZIL, R. P.; MORTON, I. E.; WARD, R. D. Notes of the feeding habits of Lutzomyia (Nyssomyia) whitmani (diptera Psycodidae) in Ceara state, northeast Brazil. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 86, n. 4, p. 497- 498, 1991.

CAMPOLINA, T. B. A ação da microbiota nativa de Lutzomyia longipalpis no desenvolvimento de Leishmania spp. [Dissertação]. Belo Horizonte: Fundação Oswaldo Cruz, 2017.

CAMPOS, A. M.; *et al*. Ecology of Phlebotomines (Diptera: Psychodidae) in a Transitional Area between the Amazon and the Cerrado in the State of Maranhão, Brazil. Journal of Medical Entomology, v. 50, n. 1, p. 52-58, 2013.

CAMPOS, R.; et al. Epidemiological aspects and spatial distribution of human and canine visceral leishmaniasis in an endemic area in northeastern Brazil. Geospatial Health, v. 12, n. 503, p. 67-73, 2017.

CARVALHO, B. M..; *et al.* Entomological surveys of Lutzomyia flaviscutellata and other vectors of cutaneous leishmaniasis in municipalities with records of Leishmania amazonensis within the Bragança region of Pará State, Brazil. Journal of Vector Ecology, v. 43, n. 1, p. 168-178, 2018.

CARVALHO, M. R.; *et al.* Phlebotomine sand fly species from an American visceral leishmanias is area in the Northern Rain Forest region of Pernambuco State, Brazil. Cadernos de Saúde Pública, v. 23, n. 5, p. 1227-1232, 2007.

CHAGAS, E. C. S.; *et al*. Composition of sand fly fauna (Diptera: Psychodidae) and detection of Leishmania DNA (Kinetoplastida: Trypanosomatidae) in different ecotopes from a rural settlement in the central Amazon, Brazil. Parasites & Vectors, v. 11, n. 1, p. 1-10, 2018.

CORTEZ, A. M.; *et al.* Vertical stratification and development aspects of phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) in an area of Atlantic Forest tree species in a metropolitan region in northeastern Brazil. Journal of Vector Ecology, v. 32, n. 2, p. 336-341, 2007.

COSTA, C. H. N.; PEREIRA, H. F.; ARAÚJO, M. V. Epidemia de Leishmaniose Visceral no estado do Piauí, Brasil, 1980-1986. Revista de Saúde Pública, v. 24, n. 5, p. 361-372, 1990.

DUTRA E SILVA, J. G.; *et al.* Infecção natural de Lutzomyia longipalpis por Leishmania sp. em Teresina, Piauí, Brasil. Cadernos de Saúde Pública, v. 23, n. 7, p. 1715-1720, 2007.

FREITAS, M. T. S.; *et al.* New Records of Phlebotomine Sand Flies (Diptera: Psychodidae) From the State of Alagoas, Northeast of Brazil. Journal of Medical Entomology, v. 20, n. 10, p. 1-6, 2017.

GONTIJO, C. M. F.; MELO, M. N. Leishmaniose Visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. Revista Brasileira de Epidemologia, v. 7, n. 3, p. 338-349, 2004.

JERALDO, V. L. S.; *et al*. Sandfly fauna in an area endemic for visceral leishmaniasis in Aracaju, State of Sergipe, Northeast Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 45, n. 3, p. 318-322, 2012.

MARTINS, G. A. S.; LIMA, M. D. Leishmaniose: Do diagnóstico ao tratamento. Enciclopédia Bioesfera, v. 9, n. 16, p. 2556-2569, 2013.

MISSAWA, N. A.; *et al.* Lutzomyia longipalpis naturally infected by Leishmania (L.) chagasi in Várzea Grande, Mato Grosso State, Brazil, an area of intense transmission of visceral leishmaniasis. Cadernos de Saúde Pública, v. 26, n. 12, p. 2414-2419, 2010.

NEVES, D. P.; *et al*. Parasitologia Humana. 13.ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2016.

NOBRES, E. S.; SOUZA, L. A.; RODRIGUES, D. J. Incidência de leishmaniose tegumentar americana no norte de Mato Grosso entre 2001 e 2008. Acta Amazonica, v. 43, n. 3, p. 297-304, 2013.

PEREIRA, I. R.; HOCH, A. Lutzomia intermedia as a suspected vector of Leishmania Viannia braziliensis in Bahia state, Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 23, n. 4, p. 235-235, 1990.

PINHEIRO, M. P. G.; *et al.* Anthropophily of Lutzomyia wellcomei (Diptera: Psychodidae) in an Atlantic Forest Conservation Unit in Northeast Brazil. Journal of Medical Entomology, v. 53, n. 6, p. 1444-1448, 2016.

PINHEIRO, M. P. G.; *et al.* Ecological interactions among phlebotomines (Diptera: Psychodidae) in an agroforestry environment of northeast Brazil. Journal of Vector Ecology, v. 38, n. 2, p. 307-316, 2013.

SHIMABUKURO, P. H. F.; GALATI, E. A. B. Checklist dos Phlebotominae (Diptera, Psychodidae) do estado de São Paulo, Brasil, com comentários sobre sua distribuição geográfica. Biota Neotroprica, v. 11, n. 1, p. 685-704, 2011.

SILVA, A. M.; et al. Diversidade, Distribuição e Abundância de Flebotomíneos (Diptera: Psychodidae) no Paraná. Neotropical Entomology, v. 37, n. 2, p. 209-225, 2008.

SILVA, V. G.; *et al.* Studies on the phlebotomine sandflies fauna (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) and on the natural infection by Leishmania infantum in municipalities of northwest region of the State of São Paulo. Revista do Instituto Adolfo Lutz, v. 76, n. 1720, p. 1-8, 2017.

SOARES, M. R. A.; *et al.* Canine visceral leishmaniasis in Terezina, Brazil: Relationship between clinical features and infectivity for sand flies. Acta Tropica, v. 117, n. 1, p. 6-9, 2010.

XIMENES, M. F. F. M.; *et al.* Distribution of Phlebotomine Sand Flies (Diptera: Psychodidae) in the State of Rio Grande do Norte, Brazil. Journal of Medical Entomology, v. 37, n. 1, p. 162-169, 2000.

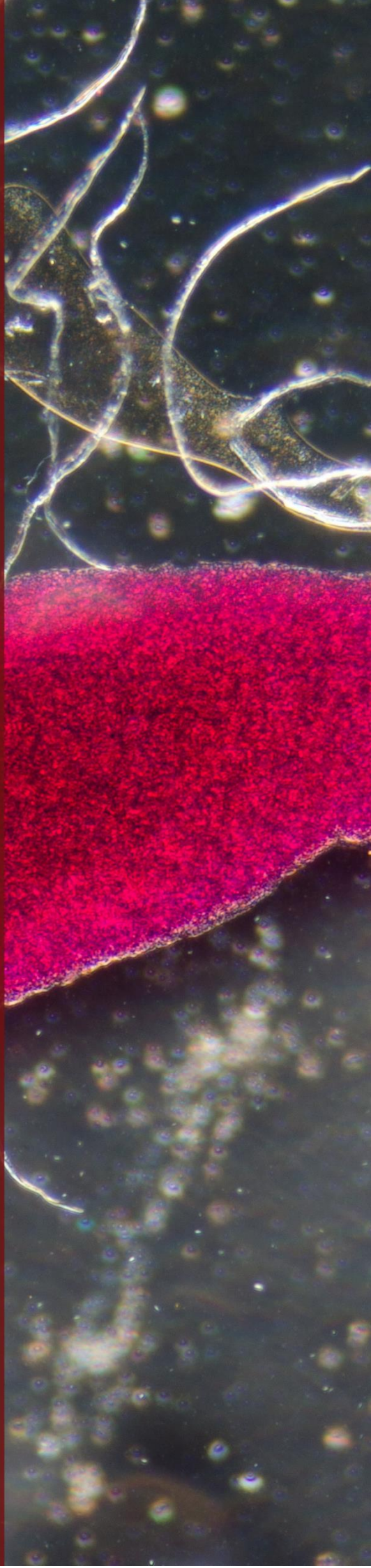
CAPÍTULO 10

LEISHMANIOSE CUTÂNEA (LC): UMA ATUALIZAÇÃO ACERCA DO TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DA DOENÇA

Juliana Vieira Queiroz Almeida[1]
Sarah Louredo Torquette[2]
Sávia Teixeira de Souza[2]
Bruno Henrique Gonçalves Almada[2]
Maria Eduarda Soares Barbosa[2]
Vitor Couri Blassioli[2]
Marcilene Rezende Silva[3]

1Acadêmica do Curso de Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS-BH).
2Acadêmica(o) de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG).
3Docente do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG).

Palavras-chave: Leishmaniose; Leishmaniose Cutânea; Tratamento.



INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma doença causada por um protozoário intracelular (MACHADO *et al*., 2019) do gênero *Leishmania*, havendo mais de 20 espécies responsáveis pelas doenças humanas, causando lesões variadas que podem ser cutâneas ou viscerais (MACIEJ-HULME *et al*., 2018; ARONSON & CHRISTIE, 2019; ULIANA *et al.*, 2018).

A doença afeta 2 milhões de pessoas por ano, sendo considerada pelo Organização Mundial de Saúde (OMS) uma das 6 doenças tropicais prioritárias que são negligenciadas (MACHADO *et al*., 2019; BRASIL, 2017). Além disso, ela é classificada como endêmica em 98 países (EMILIANO & ELMO, 2018; FRACESCONI *et al.*, 2018), podendo ser responsável por 30 mil mortes anualmente (BERBERT *et al*, 2018; EMILIANO & ELMO, 2018) e por um aumento de 15%, de 2005 a 2013, do número de anos de vida perdidos por incapacidade (ULIANA *et al.*, 2018).

A América Latina, por si só, teve um aumento documentado 30% dos casos notificados em um período de 10 anos e, o Brasil, junto à outros 8 países, notificou 90% de todos os casos registrados de Leishmaniose Cutânea (LC) (FRACESCONI *et al.*, 2018). No Brasil, a incidência amazônica de LC é de 30 casos para cada 100 mil habitantes, superando a média nacional de 15,3 casos para cada 100 habitantes (FRACESCONI *et al.*, 2018).

A forma mais comum de leishmaniose é a cutânea, também chamada de tegumentar (LT) ou tegumentar americana (LTA) (GONÇALVES & COSTA, 2018), na qual são produzidas lesões de pele, em média 2 a 3 meses após a picada do vetor infectado, podendo variar de 2 semanas a 2 anos (BRASIL, 2017). Essa forma é mais frequente nas Américas, na bacia do mediterrâneo, no Oriente Médio e na Ásia Central, sendo que, nos países com alta incidência, estima-se que 399 milhões de pessoas estejam em risco de infecção anualmente (BERBERT *et al*, 2018) e é considerada a menos fatal de leishmaniose quando comparada a forma mucosa (LM) e visceral (LV) (IRANPOUR *et al.*, 2019). Essa parasitose é considerada um problema de saúde e social em crescimento (DAR *et al*., 2020) por afetar diversas pessoas ao ano, principalmente em países em desenvolvimento (MACHADO *et al*., 2019).

O Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar do Ministério da Saúde (MS) aponta como tipos de LC: leishmaniose cutânea localizada (LCL), cutânea disseminada (LD) e cutânea difusa (LCD) e leishmaniose recidiva cútis (LRC) (BRASIL, 2017). Ademais, o manual ressalta que apesar da doença afetar ambos os sexos e todas as faixas etárias, a média brasileira predomina em maiores de 10 anos (92,5%) e no sexo masculino (75%) (BRASIL, 2017).

Até o momento não há uma abordagem única segura e eficaz para tratar as doenças causadas pelo *Leishmania*, mas novos tratamentos estão surgindo (MACIEJ-HULME *et al*., 2018; ERBER *et al.*, 2020; PINART *et al*, 2020) apesar da falta de investimentos por indústrias farmacêuticas por a doença afetar essencialmente populações subdesenvolvidas (ERBER *et al.*, 2020).

Sabe-se que a eficácia do tratamento difere geograficamente, assim como a taxa de cura, além de variar de acordo com a espécie de *Leishmania* (ARONSON & CHRISTIE, 2019). Sendo assim, o diagnóstico preciso permite terapias mais individualizadas e eficazes, o que é dificultado por não haver um

teste diagnóstico padrão ouro (ARONSON & CHRISTIE, 2019). É importante ressaltar que as espécies mais frequentes variam de acordo com as regiões, sendo necessário abordar na anamnese o histórco de viagens e local de origem do paciente, o que possibilita um melhor tratamento (ARONSON & CHRISTIE, 2019).

Dessa forma, a decisão sobre o qual método de tratamento será usado deve considerar: eficácia, toxicidade, custos e esquema do tratamento (PINART *et al.*, 2020); a espécie infectante e local de infecção; susceptilidade a drogas observadas regionalmente; estado imunológico do paciente, presença de comorbidades e, se mulher, gestação, desejo de engravidar e/ou amamentar (ARONSON & CHRISTIE, 2019).

O conhecimento da espécie infectante tem se demonstrado muito importante para o tratamento, pois permite uma melhor estimativa do risco de LV, de tempo para a cura e de resposta esperada para as modalidades terapêuticas (ARONSON & CHRISTIE, 2019). Geralmente, quando LCD ou LD, as lesões são graves, mutilantes e com má resposta terapêutica (ULIANA *et al.*, 2018). Já a LCL frequentemente é autocurativa de cicatrização lenta (ULIANA *et al.*, 2018). Ainda assim, o tratamento deve ser considerado para a LCL, principalmente quando: as lesões causam angústia para o indivíduo; as lesões são complexas; e se há risco de LM (ARONSON & CHRISTIE, 2019).

Em suma, para iniciar o tratamento da LC deve-se ter o diagnóstico clínico-laboratorial e, se indisponível, o clinico-epidemiológico (BRASIL, 2017). O tratamento deve envolver diversos profissionais da saúde, sendo avaliado possíveis contraindicações e sendo realizada monitorização de efeitos adversos, seja o atendimento primário, secundário ou terciário (BRASIL, 2017). O objetivo da revisão foi identificar as terapêuticas disponíveis para a LC e o potencial prognóstico.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de março e abril de 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed. A estratégia de seleção utilizada consistiu em buscar os descritores: *leishmaniasis cutaneous* e *therapeutics*.

Os critérios de inclusão foram: artigos que abordavam o tratamento de leishmaniose cutânea. Os critérios de exclusão foram: artigos que abordavam apenas a cicatrização das lesões, relatos de caso, artigos publicados antes do ano de 2018 e artigos não encontrados gratuitamente na íntegra. Foi feita a triagem dos artigos, sendo selecionados 101 pelo título, 47 pela leitura do resumo e, por fim, 33 pela leitura do artigo completo. Também foi incluído, manualmente, 1 manual do Ministério da Saúde de 2017, totalizando 34 referências.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tipos de leishmaniose tegumentar e suas particularidades

No Brasil, a LC é causada, principalmente, por três espécies principais: *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *Leishmania (Viannia) guyanensis* e *Leishmania (Leishmania) amazonensis* (GONÇALVES & COSTA, 2018). A primeira espécie citada é responsável pela maioria dos casos, dando origem a principal forma clínica da LC no Brasil: LC localizada (GONÇALVES & COSTA, 2018).

Tendo como base o Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar do MS, os tipos

de LC são: cutânea localizada, cutânea disseminada, cutânea difusa e recidiva cútis (BRASIL, 2017).

A leishmaniose cutânea localizada é caracterizada por diversas lesões úlcerosas na pele (EMILIANO & ELMO, 2018), sendo definida pela presença de até cinco lesões ulcerosas sem doença linfática ou mucosa, com visualização de amastigotas no exame direto de esfregaço corado por giemsa, com raspado dérmico de borda ulcerada de pelo menos uma lesão (FRANCESCONI *et al.*, 2018). Um fator importante para o tratamento é o tamanho e a evolução clínica da lesão, cooperando para o tratamento, avaliação e escolha da via de administração dos medicamentos (BRASIL, 2017)

A forma difusa é caracterizada por múltiplos nódulos não cumulativos (EMILIANO & ELMO, 2018), sendo rara e grave, devendo ser tratada no centro de referência devido a difícil resposta terapêutica e cura (BRASIL, 2017).

A forma disseminada é caracterizada por dúzias a centenas de lesões na pele em diversas partes do corpo, podendo haver o envolvimento da mucosa nasal, que é relacionada a *L. braziliensis* (MACHADO *et al.*, 2019). As lesões cutâneas são caracterizadas por: erupções acneiformes; pápulas inflamatórias com presença ou não de erosão ou crostas; nódulos; úlceras; e, raramente, lesões verrucosas ou vegetativas (MACHADO *et al.*, 2019). Devido ao alto número de lesões, a LCD é considerada de difícil tratamento (MACHADO *et al.*, 2019), sendo as múltiplas úlceras relacionadas a múltiplas picadas de flebotomíneos (SAGIB *et al.*, 2020) e o tratamento feito, preferencial-mente, no centro de referência (BRASIL, 2017).

Por fim, a leishmaniose recidiva cútis é o nome dado a quando a doença volta a se manifestar, mesmo após o tratamento, devendo ser tratada quando evolução espontânea ou retratada, após 1º esquema, conforme preconizado para a forma apresentada (BRASIL, 2017). Essa forma é mais recorrente quando LCL, sendo que se necessários 2 esquemas e não houver resultado favorável, o paciente deve ser encaminhado ao centro de referência (BRASIL, 2017).

Antimoniais pentavalentes isolados

A priori, os antimoniais pentavalentes são considerados o padrão ouro atual para o tratamento da LC, sendo representados pelo Estibogluconato de Sódio (Pentostam®) e Antimonato de Meglumina (Glucantime®) (BRASIL, 2017; DAR *et al.*, 2020; GALVIS *et al.*, 2020; SIADAT *et al.*, 2020; SAQIB *et al.*, 2020). Esses medicamentos foram utilizados pela primeira vez no início do século XX (PINART *et al.*, 2020; GONÇALVES & COSTA, 2018; SURUR *et al.*, 2020), sendo comercializados no Brasil a partir de 1940 (IRANPOUR *et al.*, 2019; CARVALHO *et al.*, 2019) e ainda são considerados tratamento de primeira linha contra a maioria das manifestações de Leishmaniose (DAR *et al.*, 2020; GALVIS *et al.*, 2020; PINART *et al.*, 2020; SURUR *et al.*, 2020; SIADAT *et al.*, 2020; SAQIB *et al.*, 2020; ZABOLINEJAD *et al.*, 2020).

Os mecanismos de ação dos antimoniais não foram elucidados (VARGAS *et al.*, 2019), porém, foi demonstrado inibição da β-oxidação dos ácidos graxos, o que tem sido considerado parte das suas propriedades antileishmania (VARGAS *et al.*, 2019). Há mecanismos indiretos de ação, em especial do antimoniato de meglumina (AM), associados à modulação da resposta do hospedeiro, de forma que a droga pode aumentar níveis de citocinas pró-inflamatórias (CARVALHO *et*

al., 2019). Evidências também apontam para um possível aumento da atividade fagocítica de monócitos e neutrófilos, que constituem a primeira linha de defesa contra o parasita (CARVALHO *et al*., 2019).

Assim, preconiza-se nacionalmente a dosagem 10 a 20 mg/kg/dia, administrados de forma intravenosa (IV) ou intramuscular (IM), durante 20 dias para o tratamento das formas cutâneas (GONÇALVES & COSTA, 2018; CARVALHO *et al*., 2019; BRASIL, 2017; MACHADO *et al*., 2019; BERBERT *et al*., 2018; FRANCESCONI *et al*., 2018; MOKNI, 2019; CHAKRAVARTY & SUNDAR, 2019; DAVID, 2018). Caso não haja cura completa três meses após o tratamento, deve-se repetir o esquema por 30 dias e, se ainda assim não houver resposta, deve-se usar um medicamento de segunda linha (GONÇALVES & COSTA, 2018; MOKNI, 2019).

Contudo, mesmo representando o tratamento de primeira linha em muitos países, tais medicamentos apresentam diversos efeitos colaterais, incluindo: artralgia, mialgia, anorexia, náusea, vômito, plenitude pós-prandial, epigastralgia, azia, dor abdominal, prurido, febre, fraqueza, cefaleia, bem como tontura, insônia, palpitações e edema (GONÇALVES & COSTA, 2018; IRANPOUR *et al*., 2019; CARVALHO *et al*., 2019; BRASIL, 2017; MACHADO *et al*., 2019; CHAKRAVARTY & SUNDAR, 2019; DAVID, 2018). Ademais, são efeitos mais graves: hepatite; insuficiência renal (IR); pancreatite; alterações do eletrocardiograma dose-dependentes, como alteração da repolarização ventricular com inversão de ST, prolongamento do intervalo QT, alterações isquêmicas e bigeminia polimórfica ou polifocal (GONÇALVES & COSTA, 2018; IRANPOUR *et al*., 2019; CARVALHO *et al*., 2019; BRASIL, 2017; MACHADO *et al*., 2019; VARGAS *et al*., 2019; MOKNI, 2019; DAVID, 2018). Ademais, a medicação é contraindicada para idosos, pacientes com comorbidades, doenças crônicas graves, coinfecções diferentes de hiperssensibilidade ao medicamento e gestantes, pois a medicação atravessa a barreira transplacentária podendo ocasionar efeitos teratogênicos (GONÇALVES & COSTA, 2018; CARVALHO *et al*., 2019; BRASIL, 2017; ULIANA *et al*., 2018).

Além disso, a eficácia do tratamento constitui um fator preocupante, tendo em vista a variação da resposta à medicação dependente da região e do agente etiológico da doença (CHAKRAVARTY & SUNDAR, 2019). Ademais, há diversos fatores que dificultam o tratamento, como: toxicidade; necessidade de exames laboratoriais para monitoramento; difícil administração; longo tempo de tratamento; baixa adesão; alto custo; eficácia reduzida ao longo do tempo (GONÇALVES & COSTA, 2018); e o surgimento de cepas resistentes aos antimoniais (SURUR *et al*., 2020; SOMARATNE *et al*., 2019; ZABOLINEJAD *et al*., 2020). Sendo assim, seu uso deve ser restrito àquelas situações em que o tratamento sistêmico é estritamente necessário (GONÇALVES & COSTA, 2018). Todos esses fatores aumentam o impacto da doença, com importantes repercussões socioeconômicas em uma população de baixa renda e poucos recursos (MACHADO *et al*., 2019).

Medicamentos de segunda escolha

A anfotericina B (AB), a miltefosina (MT), a pentamidina e o fluconazol têm sido usados como drogas de segunda escolha, principalmente quando os antimoniais não estão disponíveis ou foram ineficazes (BERBET *et al*., 2018, PINART *et al*., 2020, 2009; SURUR *et al*.2020; GUERVENO *et al*., 2019; ARONSON & CHRISTIE, 2019). Entretanto, estes

também apresentam toxicidade importante e a eficácia do tratamento sofre influência da espécie de *Leishmania* infectante, uma vez que algumas espécies se mostraram mais resistentes a algumas medicações (BERBET *et al.*, 2018).

A AB é um antibiótico macrolídeo poliênico que se liga ao ergosterol causando aumento da permeabilidade da membrana do parasita (GALVIS *et a*l., 2019), o que leva a uma excelente atividade *in vitro* intra e extracelular ocasionando a morte do parasita (MOKNI, 2019; CHAKRAVARTY & SUNDAR, 2019). A princípio, ela foi desenvolvida para tratar LV, mas atualmente ela pode ser usada quando falha das medicações de primeira escolha para tratar LC e leishmaniose mucocutânea (MOKNI, 2019; CHAKRAVARTY & SUNDAR, 2019; GALVIS *et al, 2020*). A dose usada é de 1 mg/kg/dia via IV lenta por 4-6 horas alternando a cada 2 dias até atingir dose total de 2 a 3 g (MOKNI, 2019; CHAKRAVARTY & SUNDAR, 2019; GALVIS *et al., 2020*).

Infelizmente, a medicação apresenta toxicidade, predominantemente, hematológica e renal (MOKNI, 2019; CHAKRAVARTY & SUNDAR, 2019; BRASIL 2017), relacionadas à liberação de citocinas inflamatórias e a vasoconstrição da arteríola aferente com consequente aumento da captação da medicação pelas células tubulares renais, desencadeando hipocalemia, hipomagnesemia, acidose tubular renal, poliúria e hiperazotemia (GALVIS *et a*l., 2019). Além disto, a substituição da AB convencional pela lipossomal, que possui maior afinidade por lipoproteínas de alta densidade do que de baixa densidade (LDL), reduz a absorção renal da medicação, pois há mais receptores no rim para LDL, sendo um meio de reduzir o risco de toxicidade (GALVIS *et a*l., 2019).

Em relação aos efeitos colaterais, os mais frequentes são reações à infusão, nefrotoxicidade, hipocalemia e miocardite (MOKNI, 2019; CHAKRAVARTY & SUNDAR, 2019; BRASIL 2017). Além disso, pode haver febre, cefaleia, tremores, cianose, hipotensão, hipomagnesemia, distúrbio de comportamento, calafrios, náuseas, vômitos, hipopotassemia, flebite no local da infusão, anorexia, anemia e leucopenia (MOKNI, 2019; CHAKRAVARTY & SUNDAR, 2019; BRASIL 2017). Com isso, a monitorização e a hospitalização do paciente são obrigatórias (BRASIL 2017).

Sendo assim, a anfotericina B é contraindicada quando IR e hipersensibilidade prévia à medicação ou aos seus componentes (MOKNI, 2019; CHAKRAVARTY & SUNDAR, 2019; BRASIL 2017). Em relação aos grupos especiais, em gestantes, é necessário orientação médica e avaliação dos riscos e benefícios para o feto e em imunossuprimidos e HIV positivos ela é a droga de escolha (MOKNI, 2019; CHAKRAVARTY & SUNDAR, 2019; BRASIL 2017), sendo o desoxicolato e as formulações lipídicas da AB disponíveis no Brasil (BRASIL, 2017).

Para a AB lipossomal deve ser feita uma dose teste com observação do paciente por 30 minutos antes de continuar a infusão (BRASIL, 2017). Em relação a dose, há associação de regressão parcial da lesão quando uso de 4 mg/kg/dia (GUERVENO *et al.*, 2019) e o medicamento é menos tóxico que a AB, mas é mais caro e utilizado exclusivamente por via IV (MOKNI, 2019; CARVALHO, 2019).

Segundo o MS, quando LCL, a AB lipossomal é a primeira escolha na dose de 2-3 mg/kg/dia, até atingir a dose total de 20-40

mg/kg, dependendo da resposta clínica (BRASIL, 2017). Há indicação do uso para LCD em pacientes maiores de 50 anos, com IR, insuficiência cardíaca (IC), insuficiência hepática (IH), transplantados renais, gestantes e nos casos graves ou com mais de 20 lesões (BRASIL, 2017). A dose recomendada é 2-3 mg/kg/dia IV em dose única até atingir a dose total de 35 a 40 mg/kg (BRASIL, 2017). Ademais, quando LC por *L. guyanensis*, *L. braziliensis*, *L. infantum* ou *L. aethiopica* o tratamento com AB lipossomal apresenta menor toxicidade, duração de tratamento e maior taxa de cura (80-90%) (MACHADO *et al.*, 2019).

A miltefosina foi feita para utilização por via oral (VO), sendo a primeira medicação oral para leishmaniose (MOKNI, 2019, CHAKRAVARTY & SUNDAR, 2019; MACHADO, 2019; PIJPERS *et al.*, 2019; SURUR *et al.*, 2020). Como efeitos colaterais frequentes temos anorexia, náuseas, vômitos e diarreia e, raramente, há efeitos graves que, se presentes, demandam interrupção do tratamento, como: erupção cutânea, hepatite tóxica ou IR (MOKNI, 2019, CHAKRAVARTY & SUNDAR, 2019; MACHADO, 2019; PIJPERS *et al.*, 2019; SURUR *et al.*, 2020). Portanto, por ser potencialmente teratogênica ela é contraindicada para grávidas, sendo obrigatório o controle de natalidade durante o tratamento e 3 meses após o fim dele (MOKNI, 2019, CHAKRAVARTY & SUNDAR, 2019; MACHADO, 2019; PIJPERS *et al.*, 2019; SURUR *et al.*, 2020).

A MT, indisponível no Brasil, tem demonstrado boa eficácia e segurança para LC por *L. braziliensis* (75% de cura) e *L. guyanensis* (71% de cura), sendo essas as espécies com maior prevalência no país (MACHADO, 2019). Sendo assim, é uma alternativa para crianças que não respondem bem aos tratamentos convencionais, mas, infelizmente, possui alto custo (CARVALHO, 2019). A dose recomendada pela OMS para LC causada por *L. mexicana*, *L. guyanensis* e *L. panamensis* é de 2,5mg/kg/dia por 28 dias (MOKNI, 2019, CHAKRAVARTY & SUNDAR, 2019; MACHADO, 2019; PIJPERS *et al.*, 2019; SURUR *et al.*, 2020), sendo a eficácia variante de acordo com a espécie infectante e região geográfica (MACHADO, 2019, SILVA *et al*, 2018).

A pentamidina pode ser usada em duas ou três injeções IM na dose de 4mg/kg por 4 a 6 dias (MOKNI, 2019; PINART *et al.*, 2020) ou por via IV (BRASIL, 2017). As reações adversas mais frequentes quando uso IM são: dor, indução e abscessos estéreis, podendo ocorrer náuseas, vômitos, tontura, adinamia, mialgias, cefaleia, hipotensão, lipotímias, síncope, hipoglicemia e hiperglicemia (BRASIL, 2017). Como reações adversas graves relacionadas a via IM, temos: pancreatite, arritmias cardíacas, leucopenia, trombocitopenia, insuficiência renal aguda, hipocalcemia e taquicardia ventricular e choque anafilático (BRASIL, 2017).

A eficácia e toxicidade da pentamidina são similares às dos antimoniais (BRASIL, 2017), entretanto, ela é usada especialmente quando infecção por *L. guyanenesis* e *L. panamensis* (MOKNI, 2019). Preferencialmente, os antimoniais são utilizados devido ao alto custo (PINART *et al.*, 2020) e frequentemente associação a rabdomiólise e diabetes transitória da pentamidina (MOKNI, 2019).

Dessa forma, a pentamidina é contraindicada para gestantes, lactantes, menores de 1 ano, intolerantes à glicose, pacientes com IR, IH, doenças cardíacas ou hipersensibilidade aos componente dessa droga (BRASIL, 2017).

Já em pacientes com disglicemia, cardiopatias, nefropatias, hepatopatias, hiper ou hipotensão, hiper ou hipoglicemia, hipocalcemia, leucopenia, trombocitopenia e pacientes com uso concomitante de medicações que alteram o intervalo QT o uso deve ser utilizado com cuidado (BRASIL, 2017).

Outro medicamento é o fluconazol, capaz de bloquear a síntese de ergosterol do *Leishmania* (CHAKRAVARTY & SUNDAR, 2019), tem sido estudado, assim como o cetoconazol e o itraconazol, como tratamento para a LC (CHAKRAVARTY & SUNDAR, 2019). O fluconazol é facilmente absorvido por VO, tendo baixa toxicidade e sendo considerado seguro para crianças (FRANCESCONI *et al.*, 2018). Além disso, ele é acessível em países mais pobres e é de baixo custo, sendo uma boa opção terapêutica (FRANCESCONI *et al.*, 2018). Nas Américas, o uso de 200mg/dia VO por 6 semanas obteve taxa de cura de 44-59% e, na dose de 400mg/dia, a taxa se elevou para 81% (CHAKRAVARTY & SUNDAR, 2019). No entanto, outro estudo não relatou melhora significativa da lesão na dose de 400 mg/dia (GUERVENO, 2019) e outro estudo que avaliou LC por *Guyanensis* em adultos relatou piora quando dose de 450 mg/dia e instalação de processo inflamatório em alguns pacientes durante o tratamento (FRANCESCONI *et al.*, 2018). A inflamação é digna de mais estudos, pois a alta taxa de falha na dose de 450 mg/dia pode estar relacionada com um efeito imunológico mediado não reconhecido associado ao fluconazol (FRANCESCONI *et al.*, 2018). De forma geral, o medicamento é bem tolerado, mas pode ocorrer náusea, dor abdominal, dor de cabeça, tontura e irritação na pele (PINART *et al.*, 2020).

Ademais, como terapia local pode se utilizar pomadas à base de MT e pentamidina para *L. guyanensis* e *L. panamensi* (CHAKRAVARTY & SUNDAR, 2019). Também foi observado que a associação de creme à base de fluconazol 1% duas vezes por dia durante 6 semanas ao glucantime intralesional uma vez por semana potencializa o efeito do glucantime (taxa de cura de 64%) e pode ser usado para tratar a lesão de leishmaniose cutânea (AZIM *et al.*, 2021).

Outros tratamentos farmacológicos

O *Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor* (GMCSF), fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos, é capaz de promover a diferenciação dos macrófagos em um fenótipo com maior recrutamento de diferentes tipos celulares (BERVERT *et al.*, 2018). Um estudo observou, respectivamente, taxa de 60% e 40% de cura em 50 e 120 dias após o início do tratamento com o GMCDF combinado ao AM 20 mg/kg/dia (BERVERT *et al.*, 2018). Além disso, houve redução do tempo de cura quando comparado ao tratamento apenas com antimonial pentavalente (BERVERT *et al.*, 2018). Desse modo, essa combinação podem ser uma alternativa para o tratamento da LC (BERVERT *et al.*, 2018).

O omeprazol é uma medicação que atua no meio intracelular, se acumulando nos lisossomas, local onde as amastigotas se agrupam nos macrófagos (BERVERT *et al.*, 2018). Ele inibe a enzima K^+, H^+-ATPase gástrica humana, localizada na da membrana do *Leishmania*, interrompendo a secreção de ácido (BERVERT *et al.*, 2018). Com isso, o omeprazol (40 mg) junto ao AM intramuscular (30 mg/kg/dia) apresentou eficácia de 89% para LC, sendo a eficácia do AM isolado (60

mg/kg/dia) de 93% (BERVERT *et al*., 2018). A combinação foi tolerada, sem efeitos adversos, e pode ser considerada uma alternativa eficaz contra a *Leishmania* (BERVERT *et al*., 2018).

Em relação a terapia sistêmica, o cetoconazol é uma das poucas opções (ARONSON, NAOMI & CHRISTIE, 2019; MOKNI, 2019; PARVIZI *et al*., 2020; PINART *et al*., 2020), apresentando taxas de cura variáveis (ARONSON, NAOMI & CHRISTIE, 2019; MOKNI, 2019), relacionada a menor eficácia deste no subgênero *Viannia* (ARONSON, NAOMI & CHRISTIE, 2019). O cetoconazol bloqueia a síntese de ergosterol na dose de 600 mg/dia para adultos e 10 mg/kg/dia para crianças por 4-6 semanas (CHAKRAVARTY, JAYA & SHYAM, 2019; BERVERT *et al*., 2018). Tal tratamento apresenta eficácia de 76-89% contra *L. (V.) panamensis* e *L. mexicana* no Panamá e na Guatemala, todavia, não foi eficaz para *L. braziliensis* (CHAKRAVARTY, JAYA & SHYAM, 2019; BERVERT *et al*., 2018) e *L. major* (ZABOLINEJAD *et al*., 2020), sendo espécie é um fator que influencia na eficácia deste (BERVERT *et al*., 2018).

Outra opção terapêutica é a quimioterapia, com eficácia anti-leishmania dependente da resposta imune eficiente do tipo Th1, com presença de citocinas ativadoras de macrófagos (DAR *et al*., 2020). Ademais, são limitações: o alto custo, difícil manejo e alta toxicidade da medicação (AGHAEI *et al*., 2019; ULIANA *et al*., 2018). Apesar do tratamento ser considerado eficaz por resultar na cura clínica, ele não erradica, necessariamente, o parasita (MOKNI, 2019), havendo necessidade de novas alternativas quimioterápicas (ULIANA *et al*., 2018).

Imunomodulares

Nessa categoria de medicamentos os principais são o imiquimod (IMQ) (AZIM *et al*., 2021), tofacitinibe (CROITORU & PIGUET, 2020), o tamoxifeno (TMX) (MACHADO et al., 2018), a pentoxifilina (PTX) (CHAKRAVARTY & SUNDAR, 2019) e a azitromicina (ZABOLINEJAD *et al*., 2020), porém os dados atuais sobre esses tratamentos são escassos.

O IMQ modela a resposta imune de mediadores inflamatórios, como: fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina 12, interferon (IFN) alfa e IFN beta (AZIM *et al*., 2021). Além disso, ele auxilia na eliminação de lesões da LC *in vitro* e *in vivo* ao gerar óxido nítrico e induzir respostas imunes do tipo TH1 (AZIM *et al*., 2021) aumentando a atividade magrófágica contra os parasitas (PINART *et al*., 2020; BERBERT et al., 2018). Um estudo no Peru com creme de IMQ combinado com AM foi comparado ao uso restrito do AM e não houve diferença nas taxas de cura após três meses do tratamento, porém, o resultado é dúbio devido a amostra de apenas 13 indivíduos (PINART *et al*., 2020). Todavia, o imiquimod é considerado um bom adjuvante ao antimonial pentavalente quando utilizado em concentração adequada, sendo o risco aceitável apesar de serem necessárias mais evidências para a promoção da sua aplicabilidade clínica (BERBERT et al., 2018).

O tofacitinibe possui relação com a diminuição da gravidade das lesões cutâneas da leishmaniose, pois inibe a granzima B, um grânulo serino-protease do linfócito T citotóxico, reduzindo assim a sinalização do T helper (CROITORU & PIGUET, 2020). O uso tópico dele pode ser incluído no tratamento de LC, por ele bloquear a citólise de TCD8,

extremamente importante para o sistema imune por eliminar as células infectadas pelo *Leishmania* (CROITORU & PIGUET, 2020). Em um estudo com camundongos com utilização da forma tópica relatou redução quantitativa significativa das lesões, da convocação de neutrófilos e da geração de granzima B (CROITORU & PIGUET, 2020).

O tamoxifeno, modulador específico do estrogênio, tem sido estudado para tratamento de LV e LC, sendo relatado eficiência igual ou superior aos antimoniais pentavalentes (MACHADO *et al*., 2018). Nesse sentido, uma pesquisa com humanos associando o TMX aos antomoniais, encontrou maior eficácia do que o tratamento com antimonais isolados, mas a diferença não foi significante (MACHADO *et al*., 2018). Além disso, o uso de TMX tópico precisa ser administrado com um medicamento padrão para previnir complicações como LM ou LCD, porém, o fármaco oral é acessível e, apesar de não existir uma diferença grande da eficiência entre os fármacos testados, o tamoxifeno é clinicamente relevante devido a sua baixa toxicidade (MACHADO *et al*., 2018).

A pentoxifilina é um inibidor de TNF-alfa e IFN gama (PINART *et al*., 2020) indicado pelas diretrizes da Organização Pan-Americana da Saúde como tratamento de primeira linha (CHAKRAVARTY & SUNDAR, 2019). O uso da medicação em combinação com os antimoniais pentavalentes reduz consideravelmente o tempo de cicatrização das lesões (CHAKRAVARTY & SUNDAR, 2019), encurtando a duração do tratamento, diminuir as doses e, consequentemente, reduzir os efeitos colaterais (CHAKRAVARTY & SUNDAR, 2019; BRASIL 2017).

A azitromicina pode ser utilizada no tratamento da leishmaniose e possui estrutura similar a claritomicina, desse modo, essas drogas possuem efeitos contra a *Leishmania* (ZABOLINEJAD *et al*., 2020). Um estudo realizado na Turquia demonstrou que a azitromicina aumentou a morte intracelular dos amastigostas e reduziu em 50 vezes, em meio de cultura, o número de promastigostas da *Leishmania Major* na Filadélfia (ZABOLINEJAD *et al*., 2020). Ademais, o tratamento durante seis semanas *in vivo* apresentou resultados positivos com diminuição da extensão da lesão e da quantidade de parasitas, portanto, o uso de azitromicina contra leishmania foi eficiente *in vitro* e *in vivo* (ZABOLINEJAD *et al*., 2020).

Curativos, vacinas e mel tópico

O curativo de poliéster contendo prata (prata PD) é um composto de rede de poliamida hidrofóbica com fibras revestidas de prata que incorporam e liberam a prata na lesão (BERBERT *et al*., 2018). Sabe-se que a prata tem atividade antimicrobiana, mas não diferencia patógenos de outras células, como fibroblastos e queratinócitos, de forma que pode causar morte celular (BERBERT *et al*., 2018). Entretanto, o fabricante do Atrauman Ag® afirma que uma concentração maior de prata é necessária para levar à morte das células humanas e, especificamente no caso do Atrauman Ag®, a liberação de prata é pequena (BERBERT *et al*., 2018). Além disso, foi afirmado que o curativo libera prata apenas quando em contato com bactérias e nenhuma influência negativa dos íons de prata foi exercida em células humanas (BERBERT *et al*., 2018). O uso de DP de prata isolado ou em combinação com antimonial pentavalente precisa ser mais investigado devido à escassez

de estudos que utilizaram DP de prata para tratar LC e aos vários fatores que podem influenciar sua eficácia (BERBERT *et al.*, 2018).

Em relação a vacinação, a LEISH-F1 + MPL-SE foi a primeira vacina candidata a entrar em ensaios clínicos, sendo composto pela proteína de fusão recombinante Leish-111F e um adjuvante em emulsão óleo-água (monofosforil lipídeo A-MPL) (BERBERT *et al.*, 2018). Foi demonstrado que a Leish-F1 + MPL-SE era segura, imunogénica e eficaz em induzir a produção de anticorpos IgG e outras citoquinas em humanos e ratos (BERBERT *et al.*, 2018). Além disso, a vacina foi testada em combinação com antimoniais pentavalentes e foi visto que a associação pode ser útil para tratar LC, principalmente por ela aparentemente diminuir as recorrências da doença observadas com antimônio pentavalente sozinho (BERBERT *et al.*, 2018). Os riscos relacionados ao seu uso são aceitáveis, portanto necessita ser melhor explorado (BERBERT *et al.*, 2018).

O mel era usado, há muitos anos, para tratar diversos tipos de lesões, mas não há consenso sobre sua eficácia na cicatrização de lesões e há poucos dados sobre o uso deste na LC (BERBERT *et al.*, 2018). Está bem estabelecido que o mel possui ação antimicrobiana, podendo atuar nos tecidos, contribuindo para a sua reparação, e no sistema imunológico, devido à ação pró-inflamatória e anti-inflamatória (BERBERT *et al.*, 2018). O *Food and Drug Administration* (FDA) já aprovou alguns produtos à base de mel com diferentes indicações clínicas, mas alguns autores permanecem cautelosos quanto ao seu uso clínico para a cicatrização de lesões (BERBERT *et al.*, 2018). Foi relatado que o mel parece ser benéfico para cicatrização de feridas em alguns tipos de lesões, mas não há evidências que elucidam o uso do mel (BERBERT *et al.*, *2018*). Além disso, há estudos que apontam que o mel pode retardar o tempo de cicatrização em alguns tipos de feridas, como a LC (BERBERT *et al.*, 2018). Vários são os fatores relacionados ao mel que devem ser levados em consideração, como o tipo e a composição do mel, bem como a melhor forma de aplicação, de forma que ele merece ser melhor avaliado para ser combinado com antimoniais pentavalentes no tratamento da LC (BERBERT *et al.*, 2018).

Outras terapias locais

A crioterapia envolve a aplicação de nitrogênio líquido a cada 3 a 7 dias por uma a cinco sessões (MOKNI, 2019), sendo a aplicação consistente em dois ciclos de 10-15 segundos separados por um intervalo de 20 segundos (MOKNI, 2019). Com a aplicação do nitrogênio há formação de gelo intracelular, causando à destruição das células e, consequentemente, necrose isquêmica localizada (VARGAS *et al.*, 2019). Foi observado que, na Bolívia, a crioterapia para lesão única por infecção por *L. braziliensis* teve uma taxa de cura de apenas 20% (VARGAS *et al.*, 2019) e associação a eritema, edema local, hipo ou hiperpigmentação e ardor e infecções secundárias (VARGAS *et al.*, 2019).

O laser ablativo fracionário de CO_2, também chamado de Laser de CO_2, foi reconhecido como um tratamento eficaz para cicatrizes antes de serem usados para lesões LC (ARTZI *et al.*, 2019). O laser é considerado eficaz para cicatrizes atróficas cutâneas decorrentes da LC (ARTZI *et al.*, 2019) e atua por termólise específica do tecido infectado, com efeitos colaterais menores no tecido normal (VARGAS *et al.*, 2019). Os efeitos adversos mais comumente observados

no tratamento com laser de CO2 foram hiperpigmentação, vermelhidão persistente e cicatrizes hipertróficas (VARGAS *et al.*, 2019).

A termoterapia, ou seja, a aplicação de calor local tem sido usada historicamente para tratar lesões LC (GONÇALVES & COSTA, 2018), havendo estudos que demonstraram que a *Leishmania* não se multiplica em temperaturas acima de 39°C *in vitro* (VARGAS *et al.*, 2019). Estudos da termoterapia com radiofrequência sugerem que existe uma fase de crescimento e sobrevivência desses parasitas que é sensível ao calor (GONÇALVES & COSTA, 2018). Essas observações fomentaram a associação a banhos quentes, luz infravermelha, estimulação elétrica direta, laser e terapia fotodinâmica para o tratamento das lesões (GONÇALVES & COSTA, 2018).

Dentre as opções de tratamento localizado, a termoterapia por radiofrequência aparece como uma opção viável, pois é eficaz e requer apenas uma sessão, melhorando a adesão do paciente (GONÇALVES & COSTA, 2018). São fatores a favor do uso dessa: possibilidade de identificar quais áreas já foram tratadas e quais não foram; e o aparelho ser leve e utilizar baterias recarregáveis, possibilitando seu uso em áreas rurais ou sem energia elétrica; não existe acompanhamento por exames laboratoriais (GONÇALVES & COSTA, 2018). O motivo por que a termoterapia é menos usada é por requerer profissionais experientes e um aparelho específico (PARVIZI *et al.*, 2020), que ainda é relativamente caro, tornando-o de difícil acesso em países endêmicos (GONÇALVES & COSTA, 2018). Todas as vantagens citadas fazem da termoterapia uma boa alternativa para o tratamento da LCL, principalmente em pacientes com contraindicação absoluta ou relativa à terapia convencional, como: cardiopatas, pacientes com insuficiência renal e hepática, gestantes e pacientes HIV-positivos (GONÇALVES & COSTA, 2018).

Já a ozonioterapia busca aumentar a quantidade de oxigênio no organismo (AGHAEI *et al.*, 2019), sendo o ozônio um forte agente oxidante contra bactérias gram-positivas e negativas, vírus, protozoários e esporos de bactérias e fungos usado na cicatrização rápida de feridas, estimulação imunológica, tratamento de todos os cânceres e infecções, entre outros (AGHAEI *et al.*, 2019). Entretanto, ainda há poucos estudos sobre o uso desse para a LC (AGHAEI *et al.*, 2019).

Nanotecnologia

Produtos com tecnologia de nanopartículas estão em constante pesquisa, mas alguns trabalhos sugerem que as nanovesiculas elásticas demonstram resultados superiores em relação a aplicação dérmica de fármacos, sendo que grande parte dos tratamentos anti-leishmania possuem baixa absorção percutânea (DAR *et al*., 2020). Essas nanopartículas (NELs) encapsulam drogas hidrofílicas e hidrofóbias em uma única vesícula, a qual é capaz de alcançar a camada dérmica profunda ao penetrar os poros da pele, o que é possível devido a sua capacidade de deforminadade e a seu pequeno diâmetro, o que permite o aperfeiçoamento da atividade terapêutica da medicação (DAR *et al*., 2020).

Uma análise da administração de estibogluconato de sódio com cetoconazol por meio das nanopartículas foi realizada para verificar a eficácia desse encapsulado e exibiu eficiência aprimorada contra amastigotas intracelulares, devido ao aumento da interação

das nanovesículas com a membrana do parasita, havendo assim morte do protozoário em doses mais baixas (DAR *et al*., 2020). Entretanto, acreditava-se que a toxidade das NELs fosse menor em comparação com a droga simples, mas ela é mais citotóxica, possivelmente, pela captação aumentada de estibogluconato de sódio e cetoconazol pelos macrófagos que resultou em uma liberação local ampliada de dois fármacos simultaneamente (DAR *et al*., 2020).

Além disso, um estudo feito com nanopartículas de poliaprolactonas com anfotericina B *in vitro* para aplicação dérmica em infecções por leishmaniose mostrou eficácia de 85,90%, em razão do direcionamento de macrófagos que aumentou a atividade terapêutica contra a *Leishmania* e proporcionou a inibição do parasita com baixas concetrações em comparação a fármacos usados clinicamente (SAGIB *et al*., 2020). Em síntese, as nanotecnolgias são capazes de permitir novos meios para o tratamento da leishmaniose, mas precisa-se de ensaios, principalemnte *in vivo*, para tornar essa técnica clinicamente viável (SAGIB et al., 2020).

CONCLUSÃO

O tratamento padrão ouro atual contra a LC, por meio dos antimoniais pentavalentes, é baseado em medicamentos com perfil de segurança insatisfatório e com alto índice de falhas terapêuticas. Dessa forma, as terapias alternativas são necessárias principalmente para pacientes com doença leve, sem envolvimento da mucosa e que não são imunocomprometidos, e, em especial, para pacientes que vivem em áreas com infraestrutura escassa, ou seja, a maioria das áreas endêmicas de LC, onde são necessários monitoramento laboratorial e equipe de saúde treinada para o manejo correto do antimônio pentavalente.

Os medicamentos considerados de segunda escolha são a AB, a MT, a Pentamidina e o Fluconazol apresentam boa eficácia, principalmente, contra determinados gêneros de *Leishmania*, todavia, todos esses apresentaram efeitos adversos, como náuseas, vômitos, tontura entre outros. É importante ter em mente que o fluconazol é facilmente absorvido por via oral e possui alta eficácia em relação à *L. Guyanensis*, enquanto a anfotericina B liposomal é indicada como de primeira escolha em casos de LCL, principalmente, para os gêneros *L. guyanensis*, *L. braziliensis*, *L. infantum* ou *L. Aethiopica.*

Em relação aos outros tratamentos farmacológicos, foi visto que o GMCSF e o omeprazol quando combinados, isoladamente, com AM apresentam alta eficácia. O cetoconazol apresentou melhor efeito positivo contra o gênero contra *L. panamensis* e *L. Mexicana*, e a quimioterapia necessita ser melhor investigada, já que ela não erradica os parasitas no hospedeiro. Outrossim, há diversas terapêuticas sendo estudadas que podem beneficiar a população, com destaque para: a termoterapia quando diversas comorbidades; a nanotecnologia que permite o tratamento local; o tofacitinibe quando lesões disseminadas; a pentoxifilina que pode encurtar o tempo do tratamento e, consequentemente, os efeitos colaterais; a azitromicina quando lesões extensas; e o laser de CO_2 com benefícios comprovados em relação a cicatrização.

Todas essas terapias podem ser usadas de forma individual ou de conjuntos, dependendo das necessidades do paciente. Desse modo, é

de suma importância a realização de estudos e pesquisas em prol da descoberta e da fabricação de novos medicamentos e em busca da redução do custo das formas de tratamento existentes, haja vista que elas, inclusive o padrão ouro, apresentam alta toxicidade ou baixa eficácia. Infelizmente, por se tratar de uma doença negligenciada, os investimentos em pesquisa são escassos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGHAEI, M. *et al.* The therapeutic effect of ozonated olive oil plus glucantime on human cutaneous leishmaniasis. Iranian Journal of Basic Medical Sciences, v. 22, n. 1, p. 25, 2019.

ARONSON, N.E. & CHRISTIE A.J. Cutaneous leishmaniasis: updates in diagnosis and management." Infectious Disease Clinics, v. 33, n. 1, p. 101-117, 2019.

ARTZI, O. *et al.* Fractional Ablative CO2 Laser Followed by Topical Application of Sodium Stibogluconate for Treatment of Active Cutaneous Leishmaniasis: A Randomized Controlled Trial. Acta dermato-venereologica, v. 99, n. 1-2, p. 53-57, 2019.

AZIM, M. *et al.* Therapeutic advances in the topical treatment of cutaneous leishmaniasis: A review. PLoS Neglected Tropical Diseases, v. 15, n. 3, 2021.

BERBERT, T.R.N. *et al.* Pentavalent Antimonials Combined with Other Therapeutic Alternatives for the Treatment of Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis: A Systematic Review. Dermatology Research and Practice, 2018.

BRASIL. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar. Dispõe sobre a Leishmaniose Tegumentar. Brasília, DF, 2017. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf>. Acesso em: 03 abr. 2021.

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. Tropical Medicine & International Health, 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.

CROITORU, D.O. & PIGUET, V. Identifying a Potential Therapeutic Host Target in Cutaneous Leishmaniasis. Journal of Investigative Dermatology, v. 141, n. 3, p. 474-476, 2021.

DAVID, J.R. The successful use of radiofrequency-induced heat therapy for cutaneous leishmaniasis: a review. Parasitology, v. 145, n. 4, p. 527, 2018.

DAR, M.J. *et al.* Nano-elastic liposomes as multidrug carrier of sodium stibogluconate and ketoconazole: A potential new approach for the topical treatment of cutaneous Leishmaniasis. European Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 145, 2020.

EMILIANO, Y.S.S & ELMO, E.A. Efficacy of apigenin and miltefosine combination therapy against experimental cutaneous leishmaniasis. Journal of Natural Products, v. 81, n. 8, p. 1910-1913, 2018.

ERBER, A.C. *et al.* Patients' preferences of cutaneous leishmaniasis treatment outcomes: Findings from an international qualitative study. PLoS neglected tropical diseases, v. 14, n. 2, 2020.

FRANCESCONI, V.A. *et al.* Failure of fluconazole in treating cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania guyanensis in the Brazilian Amazon: an open, nonrandomized phase 2 trial. PLoS Neglected Tropical Diseases, v. 12, n. 2, 2018.

GALVÃO, E.L. *et al.* Economic impact of localized cutaneous leishmaniasis on adult patients of a referral service in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil. Cadernos de Saúde Pública, v. 36, p. 7, 2020.

GALVIS, M.C.R. *et al.* Effectiveness and Safety of Amphotericin B Deoxycholate, Amphotericin B Colloidal Dispersion, and Liposomal Amphotericin B as Third-Line Treatments for Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis: A Retrospective Study. The American journal of tropical medicine and hygiene, v. 102, n. 2, p. 274-279, 2020.

GONÇALVES, S.V.C.B. & COSTA, C.H.N. Treatment of cutaneous leishmaniasis with thermotherapy in Brazil: an efficacy and safety study. Anais Brasileiro de Dermatologia, v. 93, n. 3, p. 347-355, 2018.

GUERVENO, C. *et al.* Une leishmaniose cutanée réfractaire: intérêt de la miltéfosine [Refractory cutaneous leishmaniasis: Benefit of miltefosine]. Medecine et Maladies Infectieuses, v. 49, n. 4, p. 281-283, 2019.

IRANPOUR S. *et al.* Efficacy of miltefosine compared with glucantime for the treatment of cutaneous leishmaniasis: a systematic review and meta-analysis. Epidemiology and Health, v. 41, 2019.

MACIEJ-HULME, M.L. *et al.* The role of heparan sulphate in host macrophage infection by Leishmania species. Biochemical Society Transactions, v. 46, n. 4, p. 789-796, 2018.

MACHADO, G.U. *et al.* Disseminated leishmaniasis: clinical, pathogenic, and therapeutic aspects. Anais Brasileiro de Dermatologia, v. 94, n. 1, p. 9-16, 2019.

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.

MOKNI, M. Leishmanioses cutanées. In: Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. Elsevier Masson, 2019. p. 232-246.

PARVIZI, M.M. *et al*. Overview of herbal and traditional remedies in the treatment of cutaneous leishmaniasis based on Traditional Persian Medicine. Dermatologic Therapy, v. 33, n. 4, p. e13566, 2020.

PIJPERS, J. *et al*. The safety and efficacy of miltefosine in the long-term treatment of post-kala-azar dermal leishmaniasis in South Asia–A review and meta-analysis. PLoS Neglected Tropical Diseases, v. 13, n. 2, p. e0007173, 2019.

PINART, M. *et al*. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. The Cochrane database of systematic reviews, vol. 8, 2020.

SAQIB, M. *et al.* Amphotericin B loaded polymeric nanoparticles for treatment of leishmania infections. Nanomaterials, v. 10, n. 6, p. 1152, 2020.

SIADAT, A.H. *et al*. Application of laser for treatment of cutaneous leishmaniasis: a review of literature. Lasers in Medical Science, p. 1-7, 2020.

SOMARATNE, V.N. *et al*. Randomized, double-blind study on intralesional metronidazole versus intralesional sodium stibogluconate in Leishmania donovani cutaneous leishmaniasis. Journal of Dermatological Treatment, v. 30, n. 1, p. 87-91, 2019.

SOSA, N. *et al*. Topical paromomycin for New World cutaneous leishmaniasis. PLoS neglected tropical diseases, v. 13, n. 5, p. e0007253, 2019.

SURUR, A.S. *et al*. Challenges and Opportunities for Drug Discovery in Developing Countries: The Example of Cutaneous Leishmaniasis. ACS medicinal chemistry letters, v. 11, n. 11, p. 2058-2062, 2020.

ULIANA, S.R.B. *et al*. Quimioterapia da leishmaniose: desafios presentes. Parasitology, v. 145, n. 4, p. 464, 2018.

VARGAS, D.A. *et al*. Pharmacometabolomics of meglumine antimoniate in patients with cutaneous leishmaniasis. Frontiers in Pharmacology, v. 10, p. 657, 2019.

ZABOLINEJAD, N. *et al*. Evaluating the effect of oral clarithromycin on acute cutaneous leishmaniasis lesions compared with systemic glucantime. Journal of Dermatological Treatment, p. 1-6, 2020.

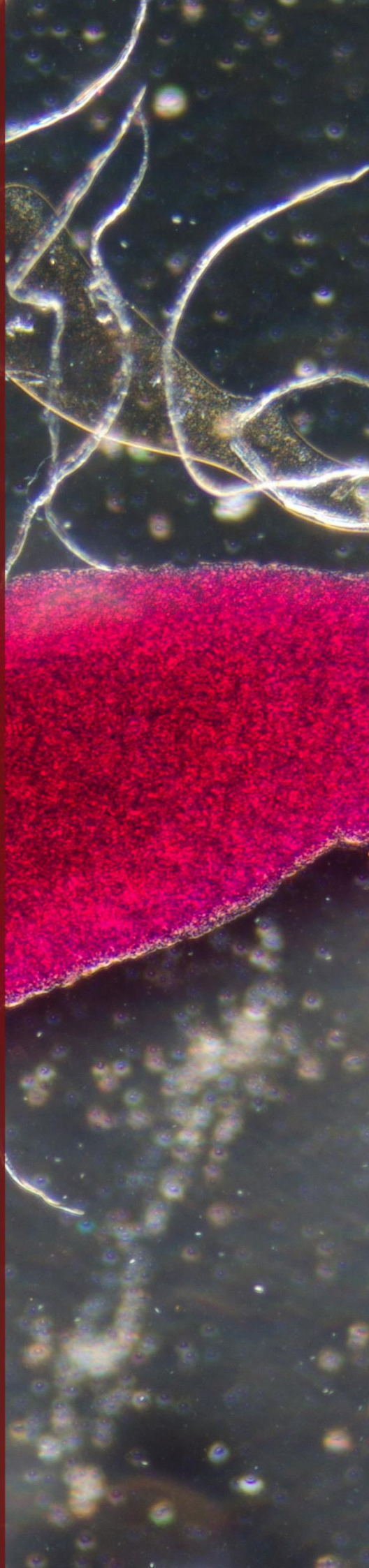
CAPÍTULO 11

USO DE FITOTERÁPICOS NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Ana Carolina Gomes Cokely Ribeiro[1]
Bruno Vinícius De Aquino Mendes[1]
Giovanna De Moraes Leoni[1]
Luana Gabrielly Rodrigues Silva[1]
Luana Magni Cadamuro[1]
Tainara Paula Da Anunciação Penha[1]
Vanessa Leiria Campo[2]

1Discente – Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá (CBM).
2Docente – Bioquímica no Centro Universitário Barão de Mauá (CBM).

Palavras-chave: Leishmaniose cutânea; Plantas medicinais; Terapia alternativa.



INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma doença infecciosa causada pelos protozoários do gênero *Leishmania*, cuja transmissão para o ser humano ocorre através da picada do mosquito fêmea da espécie dos flebotomíneos, conhecido popularmente como mosquito-palha. Ao adentrar o corpo humano, o protozoário invade as células na forma promastigota (forma infecciosa) e é fagocitado pelos macrófagos, transformando-se em amastigota (forma não móvel e não flagelada). Uma vez que são capazes de sobreviver às defesas da célula hospedeira, eles conseguem se multiplicar até que as células sofram lise, liberando os parasitas que irão se espalhar e infectar as células de outros tecidos. O mosquito, ao se alimentar do sangue do hospedeiro, ingere as células contaminadas pelos amastigotas, os quais se transformarão em promastigotas no aparelho digestivo do inseto e, posteriormente, irão para a probóscide do inseto e, ao picar o homem, o ciclo se reinicia (SINGH *et al*., 2014).

A Leishmaniose cutânea (LC), umas das três formas da Leishmaniose tegumentar americana, é responsável por 90% dos casos no Brasil e apresenta três espécies principais: *Leishmania braziliensis*, *Leishmania amazonensis* e *Leishmania guyanensis* que afetam principalmente a pele, cartilagens da nasofaringe e mucosas de forma localizada ou difusa (CARDOSO *et al*., 2012). Além disso, é caracterizada por apresentar uma lesão ulcerativa, com crescimento diferenciado, bordas elevadas, com fundo extremamente avermelhado e granulomatoso e que normalmente é indolor.

A doença possui uma grande incidência, principalmente nos países tropicais, desde a Ásia até as Américas, atingindo homens e animais silvestres e domésticos (ALVARENGA *et al*., 2010). Tal circunstância pode estar associada à degradação da natureza e ao crescimento urbano, fazendo com que o homem fique cada vez mais próximo do vetor. Outrossim, complicações com o controle dos vetores, forma de tratamento ou resistência aos tratamentos oferecidos, o que pode levar à uma cronicidade ou incurabilidade (KYRIAZIS *et al*., 2013). No Brasil, essa parasitose se distribui por todo o país, mas teve sua concentração de casos inicialmente nas regiões Norte e Nordeste, sendo, assim, associada a fatores socioeconômicos que agravam a situação (CERBINO *et al.*, 2009). Entretanto, apesar de apresentar caráter emergencial e uma imediata urgência de controle do vetor e disponibilidade de tratamento, esta ainda é considerada uma doença negligenciada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

O Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza formas de notificação e combate aos focos dos vetores, além de tratamentos farmacológicos, os quais são compostos por antimoniais pentavalentes, miltefosina e anfotericina B. O antimoniato de N-metil-glucamina (Glucantime) (AM), recomendado pelo Ministério da Saúde, na dose de 20 mg durante vinte dias consecutivos é o principal medicamento no combate à essa parasitose (SINGH *et al.*, 2014). Esse fármaco é considerado eficaz, porém possui alta toxicidade, podendo trazer impactos negativos para o paciente como dores musculoesqueléticas, alterações gastrointestinais, cefaleia de leve a moderada intensidade; alterações eletrocardiográficas, isquêmicas e laboratoriais, com

aumentos leves a moderados das enzimas pancreáticas e hepáticas (LYRA, 2013). Assim, esses efeitos adversos, o custo e o surgimento de cepas resistentes, induz a descontinuidade de tratamento e a busca por métodos alternativos de tratamento (HELL-MANN *et al*., 2018).

Diante deste cenário aumentou-se o interesse por estudos de plantas medicinais, visando a obtenção de novos compostos com propriedades terapêuticas para o tratamento da leishmaniose cutânea. Esses novos compostos podem ser achados na medicina popular, uma vez que a fitoterapia é amplamente distribuída e utilizada por muitos, como uma prática milenar. À exemplo disso apresentam-se as espécies *Kalanchoe pinnata*, *Glycyrrhiza glabra*, *Aloe vera* e *Casearia sylvestris*, que demonstraram uma a eficácia contra a atividade do parasita a partir de suas propriedades (OLIVEIRA *et al.*, 2013).

Nesse sentido a presente prospecção tem o objetivo de realizar uma revisão bibliográfica acerca do uso fitoterápico de plantas medicinais para o tratamento da leishmaniose cutânea. Em suma, o objetivo do estudo em questão é realizar uma revisão de literatura existente sobre o uso de fitoterápicos no tratamento da leishmaniose cutânea, mais especificamente o uso de *Kalonchoe pinnata*, *Glycyrrhiza glabra*, *Aloe vera* e *Casearia sylvestris* swartz.

MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma análise de dados secundários, por meio de uma revisão da literatura sobre a utilização de fitoterápicos no tratamento de leishmaniose cutânea. Para tal, foram analisados artigos científicos e buscas em livros didáticos nos últimos 20 anos. Foram utilizadas as bases de dados: *Scientific Eletronic Library OnLine* (SciELO), BMC *Complementary Medicine and Terapies*, *Journal of Tropical Pathology*, *Internet Scientific Publications*, Revista Cereus, Arca Fio Cruz, Revista Unipar, Repositório institucional UNIFESP, entre outros. Estes foram previamente consultados em português por meio dos descritores “plantas medicinais”, leishmaniose, extrato de plantas, cutânea e seus correspondentes em inglês (**Tabela 11.1**).

Tabela 11.1 Critérios de inclusão e exclusão adotados na revisão

Inclusão	Exclusão
-Trabalhos sobre efetividade de plantas medicinais no tratamento da leishmaniose cutânea	-Trabalhos focados na leishmaniose visceral
-Trabalhos em português ou inglês nos últimos 20 anos	-Trabalhos com resultados negativos ou inconclusivos para a efetividade de plantas medicinais no tratamento da leishmaniose cutânea
-Trabalhos sobre efetividade de plantas medicinais e lesões cutâneas em geral	
-Plantas medicinais inclusas no Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápico	

A análise dos artigos foi realizada em três etapas. A primeira foi avaliar os textos quanto ao título, na segunda etapa foi realiza a leitura dos artigos em questão que foram escolhidos na primeira etapa, foram escolhidos o que avaliaram a utilização de plantas medicinais no tratamento da leishmaniose. Em seguida, foi refeita uma reavaliação a fim de identificar os artigos que citavam o fitoterápico utilizado, seus constituintes, uso popular é provável mecanismo de ação. Por fim, as informações

encontradas nos artigos foram descritas e sistematizadas por meio do programa Microsoft Excel de forma a atender o objetivo final do trabalho: uso de fitoterápicos no tratamento de leishmaniose cutânea.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados diversos resultados de estudos sobre a efetividade do uso de uma variedade de plantas medicinais no tratamento da leishmaniose cutânea, diante disso, selecionou-se três espécies para discutir minuciosamente. As três espécies de plantas escolhidas estão expostas na **Tabela 11.2**, a qual foi construída baseando-se nas seguintes informações: espécie da planta, nome popular, substância estudada, extrato, espécie do parasito, mecanismo de ação e referência.

Tabela 11.2 Espécies de plantas escolhidas que demonstram efetividade no tratamento da leishmaniose cutânea

Espécie da planta	Nome popular	Substância estudada	Extrato	Espécie do parasito	Mecanismo de ação	Referência
Kalonchoe pinnata	Folha-da-fortuna, coirama, roda-da-fortuna, erva-da-costa	Glicosídeo quercetina	Folhas	*L. amazonenses* (amastigota)	Estimulação da produção de NO pelo macrófago, causando morte do parasita	(MUZITANO *et al.*, 2006)
Glycyrrhiza glabra	Alcaçuz	Ácido glicirrízido	Folhas	*L. donovani* (amastigota e promastigota)	Inibição da enzima HMGR e depleção dos níveis de ergosterol	(DINESH *et al.*, 2017)
Casearia sylvestris swartz	Guaçatonga, erva-de-bugre	Extrato metanólico	Folhas	*L. amazonenses, L. brasiliensis, L. chagasi e L. major* (promastigota); *L. amazonenses* (promastigota e amastigota)	N.A.	(ANTINARELI *et al.*, 2015)
Aloe vera (L) Burm. F.	Babosa, Aloé, Aloé candelabro, Aloé do natal, Babosa de arbusto, Caraguatá, Caraguatá de jardim, Erva babosa, Erva de azebra	Extrato metanólico	Folhas	*L. donovani, L. amazonenses*	N.A.	(MANS *et al.*, 2016)

N.A.: não se aplica.

A *Kalonchoe pinnata* (**Figura 11.1**), também conhecida no Brasil, como folha-da-fortuna, pertence à família *Crassulaceae* e é nativa de Madagascar, mas pode ser encontrada na China, Índia e em países

tropicais (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO, 2021). É uma planta suculenta e corpulenta com folhas estratificadas, com altura máxima de 150 centímetros e com coloração variada de acordo com a idade — caules esbranquiçados para plantas mais velhas e caules avermelhadas para plantas jovens — (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO, 2021), as quais são usadas popularmente contra gastrite, úlcera, infecções bacterianas, virais e fúngicas, infecções de ouvido, vômito, entre outras enfermidades (ARAÚJO, 2017).

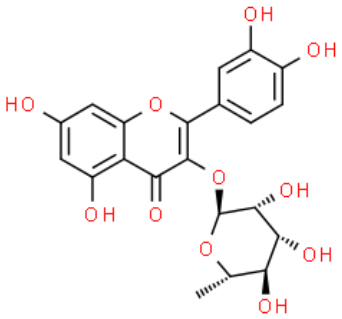
Figura 11.1 Folhas de *Kalonchoe pinnata*



Fonte: Institute for Systematic Botany: Atlas of Florida Plants (WUNDERLIN *et al.*, 2021).

A *Kalonchoe pinnata* está entre as plantas mais pesquisadas para o tratamento de lesões com facilidade de serem testadas em laboratórios (GILSON JUNIOR *et al.*, 2019) e, ainda, apresenta uma vasta lista de classes de substâncias na composição, entretanto, dar-se-á o foco na classe dos flavonoides (SOBREIRA, 2013). Os estudos foram testados com alguns flavonoides, como os flavonoides do tipo quercetina 3-O-α-L-arabinopiranosil (1→2) α-L-ramnopiranosídeo e quercitrina (**Figura 11.2**) — os quais foram isolados do extrato aquoso das folhas da *Kalonchoe pinnata* sendo esses dois compostos os que tiveram as maiores eficácias (SOBREIRA, 2013).

Figura 11.2 Fórmula estrutural da quercitrina



Fonte: ChemSpider – Search and share chemistry (ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY, 2021).

Nesse viés, observou-se em um estudo, *in vivo*, que a quercitrina — um flavonoide glicosado —, em uma concentração de 100 *µg/mL*, inibiu 93,9% do crescimento da *Leishmania amazonesis* na sua forma amastigota e demonstrou baixa citotoxicidade, além de explicitar a redução do aumento das lesões cutâneas em conjunto com a redução dos números de parasitas viáveis em camundongos infectados com *Leishmania chagasi* (SOBREIRA, 2013). Nessa perspectiva, em um outro estudo realizado em um homem com 36 anos de idade com diagnóstico de leishmaniose cutânea, no qual foi feito o tratamento com o extrato aquoso, via oral, na dose de 215 mg/kg, obteve-se também redução da lesão cutânea, sem efeitos colaterais ou toxicidade (SOBREIRA, 2013).

A espécie *Glycyrrhiza glabra* (**Figura 11.3**), conhecida comumente como alcaçuz, pertence à família *Fabaceae* e encontrada em regiões de clima quente e tropicais, principalmente nos países do Mediterrâneo, mas pode ser encontrada em diferentes locais no mundo (FELTRIN, 2010). Ela é uma erva perene, com

altura de aproximadamente 1 metro. Suas folhas são pinadas, possuindo folhetos de formato oval, e suas flores são espigas axilares com coloração violeta (FELTRIN, 2010). O composto ativo dela, o ácido glicirrízico (GA) (figura 38.4), contém atividades antivirais, antialérgicas, antimicrobianas e antioxidantes, sendo altamente relevante na medicina (HELLMANN *et al.*, 2018).

Figura 11.3 Folhas de *Glycyrrhiza glabra*



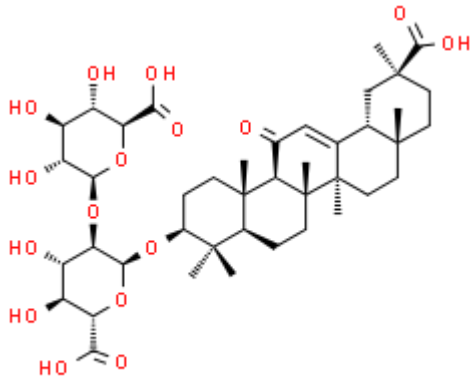
Fonte: Royal Botanic Gardens – kewscience (GARDENS, 2021).

Destarte, demonstrou-se em um estudo que o ácido glicirrízico conseguiu suprimir o crescimento in vitro de amastigotas e promastigotas da *Leishmania donovani*. Sendo que, ao investigar o mecanismo de ação desse ácido, notou-se que há a inibição da enzima HMGR e depleção dos níveis de ergosterol, o que causa a morte do parasita (HELLMANN *et al.*, 2018).

A *Casearia sylvestris* swartz (**Figura 11.5**) da família *Salicaceae*, popularmente conhecida como Guaçatonga ou erva-de-bugre, apresenta distribuição em quase todo território nacional, mas principalmente no nordeste do Brasil (MOREIRA *et al.*, 2019).

É uma planta aromática e seus óleos essenciais possuem grande complexidade farmacológica, podendo ser empregada como antiulcerogênica, anti-inflamatória, analgésica, cicatrizante, digestiva, diurética, normalizadora da pressão arterial, para o coração, para alergias, coceiras, controle da febre, anemia, imunidade baixa e antirretroviral (SILVA, 2016). Entretanto, a atividade antitumoral pode ser considerada a mais relevante e vem sendo testada em diversas linhagens celulares (SILVA, 2016).

Figura 11.4 Fórmula estrutural do ácido glicirrízico



Fonte: ChemSpider – Search and share chemistry (CHEMISTRY, 2021).

Descobertas recentes indicam que a planta *Casearia sylvestris* swartz e seus metabólicos possuem uma grande atividade antileishmania contra as formas promastigota e amastigota de *Leishmania amazonenses* (MOREIRA *et al.*, 2019), pois podem contribuir para superar a resistência que determinados parasitas protozoários possuem sobre fármacos. Tal fato pode ser analisado através de seus metabolitos casearinas — responsáveis pela atividade antiumoral — isolados que demonstram ação contra *Leishmania spp*, uma vez que podem provocar o rompimento da membrana plasmática do parasita, gerando o esgotamento dos gradientes iônicos, efluxo de nutrientes e outros componentes citoplasmáticos, provocando

à lise e posteriormente a morte celular (MENEGUETTI *et al.*, 2015).

Outrossim, verificou-se que o extrato dessa espécie proporcionou atividade contra as formas promastigotas de Leishmania (*L. amazonenses, L. brasiliensis, L. chagasi e L. major*), nos seguintes valores de CI50: 5,4 µg/mL, 5,0 µg/mL, 8,5 µg/mL e 7,7 µg/mL. Com isso, os pesquisadores afirmam que a atividade leishmanicida do extrato metanólico de *C. sylvestris* é mais eficaz do que o fármaco de referência miltefosina (SILVA, 2016).

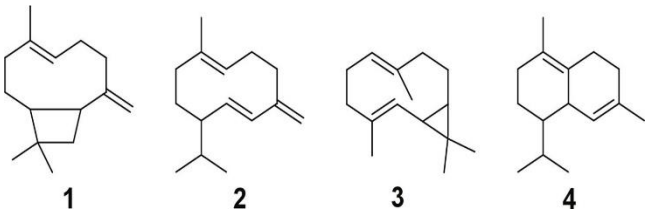
Figura 11.5 Folhas da *Casearia sylvestris* swartz



Fonte: As Plantas Medicinais (MEDICINAIS, 2012).

As folhas de *Aloe vera* podem ser divididas em duas partes, sendo uma mais externa – provê um suco de forte odor e sabor amargo contendo derivados antracênicos como as aloínas, principalmente barbaloína e isobarbaloínas **(Figura 11.7**) – e uma mais interna, da qual se extrai um gel de rápida oxidação e rico em diversas substâncias, como polissacarídeos, cálcio, potássio, vitaminas A, B, C e E, dentre outros componentes (FREITAS *et al*., 2014).

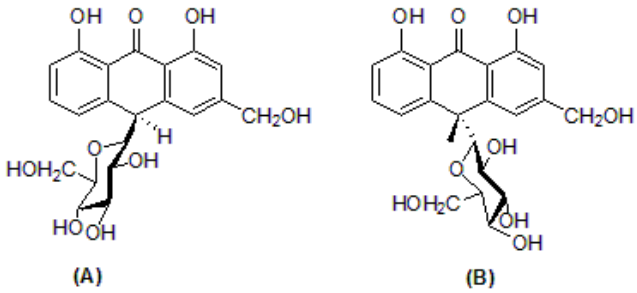
Figura 11.6. Fórmula estrutural dos principais compostos da *Casearia sylvestris* swartz: 1- *E*-caryophyllene; 2- germacrene D; 3- bicyclogermacrene; 4- *δ*-cadinene



Fonte: (MOREIRA *et al*., 2019).

Um estudo feito por Dutta *et al.* (2007) demonstrou que concentrações de 93 µg / ml e 75 µg / ml de extrato metanólico de *Aloe vera* foram capazes de matar 50% dos parasitas *Leishmania donovani* cultivados em cultura, em 48 e 96 horas respectivamente.

Figura 11.7 Fórmula estrutural da barbaloína e da isobarbaloína.



Fonte: URBINA; NOVA; URIBE, 2011

Outro fato importante para o uso de *Aloe vera* no tratamento da leishmaniose cutânea é que um estudo feito por Queiroz *et al.* (2014) demonstrou que seu uso não causou grandes danos a células hospedeiras, apesar de possuir saponina – tóxica para monócitos. No entanto, o mesmo estudo demonstrou que, em uma concentração de 100 μg/mL, essa planta teve uma eficácia de 75,6% na inibição das formas

extracelulares, sendo menos eficaz que o tratamento feito com pentamidina.

O SUS disponibiliza o gel e o creme de *Aloe vera* para uso em casos de queimadura de 1° e 2° grau, além do uso coadjuvante em pacientes com *Psoriase vulgaris* (BRASÍLIA, 2013). Ademais, o *Aloe vera* é contraindicado na gravidez, além de que seu uso crônico pode causar hepatite aguda, dermatite de contato, maior captação de pertecnetato de sódio (causando alterações em exames diagnósticos de imagem), lesões renais crônicas, no aparelho neuromuscular, como foi compilado por Freitas e colaboradores (2014).

Além disso, a *Kalonchoe pinnata*, *Glycyrrhiza glabra* e *Casearia sylvestris* swartz são uma das 71 plantas medicinais com prioridade de pesquisa e ensaios clínicos presente na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), a qual é responsável pela organização dos medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Isto está entrelaçado com a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, a qual possui como objetivos garantir o acesso e o uso seguro de plantas medicinais para a população brasileira, promover a sustentabilidade, incentivar o uso da Medicina Integrativa no Sistema Único de Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

A Organização Mundial da Saúde (OMS), há anos, vem construído um olhar de atenção para a pesquisa farmacológica de plantas, visto que 70 a 95% dos cidadãos dos países em desenvolvimento usam de forma prioritária, na Atenção Básica de Saúde, terapias tradicionais, como o uso de plantas medicinais (MACEDO, 2016). Assim, é relevante o estudo do uso de fitoterápicos, uma vez que essa prática traz como benefícios, a valorização e perpetuação de conhecimentos tradicionais e regionais, a menor ocorrência de efeitos colaterais, a menor dependência tecnológica, a maior disponibilidade da matéria-prima, o menor gasto com produção, fatos esses que contribuem para uma melhora singela da economia do país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

CONCLUSÃO

Com base na pesquisa bibliográfica e revisão sistemática realizada, constata-se que o uso de plantas medicinais no tratamento da leishmaniose cutânea é possível e eficiente. Dentre os efeitos observados, a *Kalonchoe pinnata* deve ser destacada por não ter apresentado efeitos colaterais ou que indicassem toxicidade nos estudos analisados. Além disso, a *Glycyrrhiza glabra* também apresentou eficácia na neutralização e eliminação do parasita por meio da inibição da enzima HMGR. A *Casearia sylvestris swartz*, por sua vez, foi mais eficiente que a administração de miltefosina. Por fim, embora a *Aloe vera* tenha se mostrado capaz de matar algumas espécies de *Leishmania*, seu efeito não é mais potente do que o tratamento com a pentamidina. Ademais, esses fitoterápicos possuem mecanismos de ação diferentes, desse modo possuem efetividade específica para diferentes formas e espécies de *Leishmania*, o que deve ser levado em consideração na escolha do tratamento. Diante do exposto, infere-se que os estudos com distintas plantas medicinais são necessários para desenvolver medicamentos alternativos que tornem o tratamento mais seguro e eficaz para o paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVARENGA, D.G. *et al*. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados a letalidade. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Vol. 43 (2): 194-197p., 2010.

ANTINARELLI, L. M. R. *et al*. Antileishmanial activity of some brazilian plants, with particular reference to Casearia sylvestris. Anais Da Academia Brasileira de Ciencias, v.87, n.2, p.733-742, 2015.

ARAÚJO, Edilaine Rodrigues Dantas de. Kalanchoe brasiliensis Cambess e Kalanchoe pinnata (Larmark) Persoon: Caractetização química, avaliação gastroprotetora e anti-inflamatória tópica. 2017. 144 f. [tese] 2017.

BORGES, Francisco Erivânio de Sousa *et al*. PLANTAS MEDICINAIS NO COMBATE ÀS LEISHMANIOSES: revisão de literatura. Política, Planejamento e Gestão em Saúde 7, [S.L.], p. 67-72, 26 ago. 2020. Atena Editora.

BRASÍLIA. Ministério da Saúde. Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União. Nota Técnica N° 244/2013. 2013. Disponível em: https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/agosto/13/Babosa--Aloe-vera--L.)%20Burm.%20f.pdf. Acesso em: 24 mar. 2021.

CARDOSO, Léia; PAULA JÚNIOR, Waldemar de; SANTOS, Ronald Rafael Moreira. Efeito dos extratos aquosos de folhas e mesocarpo externo de caryocar brasileinsis camb. sobre o progresso de lesões incitadas por Leishmania amazonensis. Revista Unimontes Científica, Montes Claros, v. 14, n. 2, p. 30-37, 2012.

CERBINO NETO, José *et al.* Factors associated with the incidence of urban visceral leishmaniasis: an ecological study in teresina, piauí state, brazil. Cadernos de Saúde Pública, [S.L.], v. 25, n. 7, p. 1543-1551, jul. 2009.

CHEMISTRY, Royal Society Of. Glycyrrhizin. Disponível em: http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.14263.html?rid=ae9e7536-3093-4b14-a2f8-6651af466e7b. Acesso em: 09 mar. 2021.

DINESH, N. *et al.* Glycyrrhizic acid attenuates growth of Leishmania donovani by depleting ergosterol levels. Experimental Parasitology, v. 176, p. 21-29, 2017.

DUTTA, Avijit *et al*. Aloe vera leaf exudate induces a caspase-independent cell death in Leishmania donovani promastigotes. Journal Of Medical Microbiology, [S.L.], v. 56, n. 5, p. 629-636, 1 maio 2007.

FELTRIN, Andriéli Cassel. Estudo comparativo de Glycyrrhiza glabra (alcaçuz) e Periandra Dulcis (alcaçuz-da-terra). 2010. 88 f. [tese]. 2010.

FREITAS, V.s, *et al*. Propriedades farmacológicas da Aloe vera (L.) Burm. f. Revista Brasileira de Plantas Medicinais, [S.L.], v. 16, n. 2, p. 299-307, jun. 2014.

GARDENS, Royal Botanic. Glycyrrhiza glabra. Disponível em: http://www.plantsoftheworldonline.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:496941-1. Acesso em: 09 mar. 2021.

GILSON JUNIOR, *et al.* PLANTAS MEDICINAIS E LESHIMANIOSE CUTÂNEA: uma revisão. Revista Cereus, [S.L.], v. 11, n. 4, p. 84-98, 20 dez. 2019.

HELMANN, Mardjori Andrade *et al.* Leishmaniose e plantas medicinais: uma revisão. Arquivos de Ciências da Saúde da Unipar, [S.L.], v. 22, n. 3, p. 217-231, 14 set. 2018..

KYRIAZIS, Joannis D. et al. Leishmanicidal activity assessment of olive tree extracts. Phytomedicine, [S.L.], v. 20, n. 3-4, p. 275-281, fev. 2013.

LYRA, Marcelo Rosandiski. Ensaio clínico fase iii para leishmaniose tegumentar americana forma cutânea. Equivalência entre esquemas de alta e baixa dose de antimoniato de meglumina. [tese]. 2013.

MACEDO, Jussara Alice Beleza. Plantas medicinais e fitoterápicos na atenção primária à saúde: contribuição para profissionais prescritores. 2016. 58 f. [monografia] 2016. Disponível em:

MEDICINAIS, As Plantas. GUAÇATONGA – CASEARIA SYLVESTRIS SWARTZ. 2012.

MENEGUETTI, Dionatas Ulises de Oliveira *et al*. Plantas da amazônia brasileira com potencial leishmanicida in vitro. Revista de Patologia Tropical / Journal Of Tropical Pathology, [S.L.], v. 44, n. 4, p. 359-374, 28 dez. 2015

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de Vigilância da Leishmaniose cutânea. 2017. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. POLÍTICA NACIONAL DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS. 2006. Disponível em: SAðDE, Ministério da. POLÍTICA NACIONAL DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS. 2006. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf. Acesso em: 12 mar. 2021.. Acesso em: 12 mar. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. PROGRAMA NACIONAL DE PLANTAS MEDICINAIS E

FITOTERÁPICOS. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterapico_1ed.pdf. Acesso em: 12 mar. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. 2020. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf. Acesso em: 09 mar. 2021.

MOREIRA, Raquel Regina Duarte et al . Antileishmanial activity of Melampodium divaricatum and Casearia sylvestris essential oils on Leishmania amazonensis. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo, São Paulo , v. 61, e33, 2019.

MUZITANO, Michelle F. *et al*. The antileishmanial activity assessment of unusual flavonoids from Kalanchoe pinnata. Phytochemistry, [S.L.], v. 67, n. 18, p. 2071-2077, set. 2006.

OLIVEIRA, Luiz Filipe G. *et al*. Oportunidades para inovação no tratamento da leishmaniose usando o potencial das plantas e produtos naturais como fontes de novos fármacos. Fitos, Rio de Janeiro, v. 8, n. 1, p. 33-42, 2013.

QUEIROZ, Aline Cavalcanti de *et al*. Antileishmanial Activity of Medicinal Plants Used in Endemic Areas in Northeastern Brazil. Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine, [S.L.], v. 2014, p. 1-9, 2014.

ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY. QUERCITRIN. Disponível em: http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4444112.html?rid=e71ab81d-3758-4012-a928-9b3914bf85a3. Acesso em: 09 mar. 2021.

SILVA, Rodrigo Adalberto da. Casearia sylves tris Sw.: uma planta brasileira de interesse do SUS. 2016. 165 f. [monografia] 2016.

SINGH, Nisha; MISHRA, Bhuwan B.; BAJPAI, Surabhi; SINGH, Rakesh K.; TIWARI, Vinod K.. Natural product based leads to fight against leishmaniasis. Bioorganic & Medicinal Chemistry, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 18-45, jan. 2014.

SOBREIRA, Flávia Carvalho. Avaliação da Atividade Antiúlcera de Kalanchoe pinnata (Lam.) Pers (Crssulaceae). 2013. 105 [dissertação] 2013.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO (Rio de Janeiro). Kalanchoe pinnata (Lam.) Pers. Disponível em: http://www.unirio.br/ccbs/ibio/herbariohuni/kalanchoe-pinnata-lam-pers. Acesso em: 09 mar. 2021.

WUNDERLIN, Richard *et al*. Kalanchoe pinnata - Photos. Disponível em: https://florida.plantatlas.usf.edu/Photo.aspx?id=19296. Acesso em: 09 mar. 2021.

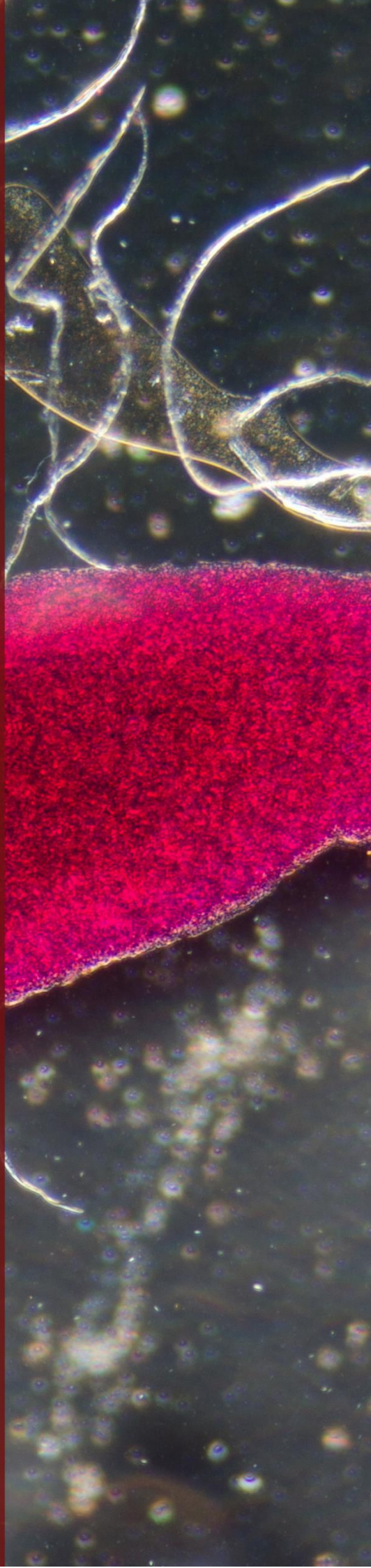
CAPÍTULO 12

POTENCIAL TERAPEUTICO DOS ÓLEOS ESSENCIAIS CONTRA LEISHMANIOSES

Sandra Alves De Araujo[1]
Leonardo Costa Rocha[2]
Emilly De Souza Moraes[2]
Suelem Maria Araújo Pereira[2]
Wendel Fragoso De Freitas Moreira[3]
Ailésio Rocha Mendonça Filho[3]
Allana Freitas Barros[4]

1Mestre em Ciências da Saúde/UFMA.
2Discente do curso de Medicina Veterinária/UEMA.
3Médico Veterinário
4Mestre em Ciência Animal/UEMA.

Palavras-chave: Leishmania; Controle alternativo; Óleos essenciais.



INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma doença tropical negligenciada de grande importância para a saúde pública, causada por protozoários do gênero *Leishmania* e com manifestações clínicas distintas (TORRES-GUERRERO *et al*., 2017; ALVAR & ARANA, 2018). Estima-se que em 98 países existem relatos confirmatórios da existência da doença, sendo que, 88 desses países são considerados endêmicos (ROCHA *et al*. 2019). Segundo Sheikh *et al*. (2020) os fatores de riscos para a alta incidência da doença em muitos países incluem, migração populacional em áreas endêmicas e não endêmicas, desnutrição, pobreza, estado imunológico do hospedeiro e principalmente, fatores climáticos do país.

A leishmaniose é transmitida através da picada de flebotomíneos pertencentes ao gênero *Phlebotomus* no velho mundo e o *Lutzomyia* no novo mundo (ALVAR *et al*., 2012). O hábito hematófago das fêmeas para maturação dos ovos possibilita que estas adquiram o protozoário de animais infectados e transmitam a outros animais sadios durante o repasto sanguíneo (COURA *et al*., 2018). A doença acomete um grande número de espécies animais, incluindo os mamíferos selvagens e os domésticos, tais como o cão e o gato e consequentemente, atingindo o homem (SILVA *et al*., 2013). Muitas pesquisas apontam que em algumas grandes cidades o flebotomíneo não é encontrado, mas a doença sim, o que levanta a hipótese de que outras espécies de flebotomíneos ou outros ectoparasitas de animais podem estar envolvidos na sua transmissão (ROCHA *et al*., 2019).

O flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis* tem prevalecido em centros urbanos e devido ao seu potencial de adaptação a diferentes climas e ambientes urbanos, e é considerado o principal transmissor do protozoário *L. infantum* responsável pela Leishmaniose Visceral (LV), endêmica em mais de 60 países, incluindo Brasil, Etiópia, Quênia, Índia, Somália, Sudão e Sudão do Sul (SHEIKH *et al*., 2020). A LV é principalmente estudada nos cães, importante reservatório para infecções em humanos. No Brasil, cerca de 97% dos casos de LV em humanos são procedentes da espécie *L. infantum chagasi* (PIRAJÁ *et al*., 2013).

A Leishmaniose Tegumentar (LT) pode ser classificada em cutânea (LC) e mucocutânea (LM). Sua prevalência é relatada principalmente em países como Brasil, Paquistão, Afeganistão, Síria, Arábia Saudita, Irã, Argélia e Peru. No Brasil, a espécie *L. (Viannia) braziliensis* é a principal responsável pela LT (PENNISI & PERSICHETTI, 2018; SHEIKH *et al*., 2020).

O tratamento da doença ainda é baseado na utilização de drogas comerciais, os antimoniais pentavalentes, o alopurinol, a miltefosina e a anfotericina B. Em alguns países a combinação de drogas (alopurinol + antimoniato de meglumina) é considerada segura e eficaz. Os mecanismos de ação dessas drogas ainda não são totalmente esclarecidos, no entanto, acredita-se que muitos desses medicamentos possam atuar principalmente no RNA do parasito, ocasionando uma tradução defeituosa das proteínas ou inibir a atividade glicolítica e a via oxidativa de ácidos graxos e ainda, inibindo a proteína quinase B do parasito (IQBAL *et al*., 2016; ALVAR & ARANA, 2019).

Embora na maioria dos casos, estes medicamentos promovam a recuperação

clínica dos pacientes, eles não produzem a eliminação completa do parasito. Além disso, após o uso contínuo desses medicamentos, alguns problemas graves vêm surgindo, principalmente toxicidade, aparecimento de efeitos colaterais diversos, diminuição da taxa de eficácia e aumento da resistência aos parasitos (IQBAL *et al*., 2016; ALVAR & ARANA, 2019).

O surgimento da fitoterapia tem sido apontada como alternativa terapêutica promissora no tratamento de inúmeras doenças. Neste sentido, este trabalho tem como objetivo realizar uma breve discussão sobre as propriedades terapêuticas de produtos naturais, especialmente os óleos essenciais como alternativa para o controle das leishmanioses.

MÉTODOS

Nesta revisão integrativa, as buscas dos artigos foram utilizados os seguintes descritores: óleo essencial, fitoquímicos, leishmaniose e *Leishmania* spp. utilizando como base de dados o PubMed/Medline e Google acadêmico, sendo incluídos todos os artigos originais, *In Vivo* e *In Vitro*, escritos na língua inglesa e publicados de 2011 a 2021.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nesta busca foram encontrados um total 39 artigos, que após a aplicação de critérios de inclusão restaram 16 trabalhos originais para análise. Com base nos resultados desta revisão, foram identificadas algumas espécies vegetais produtoras de óleo essencial com atividade anti-*Leishmania*.

Propriedades leishmanicidas dos óleos essenciais

O uso de produtos naturais tem apresentado eficácia no tratamento de diversas doenças (JOSHI *et al*., 2020). A fitoterapia é uma prática medicinal com base no uso de plantas utilizada desde a antiguidade. No Brasil, anualmente, aproximadamente doze mil pessoas são beneficiadas com o uso de medicamentos fitoterápicos (BRASIL, 2017). Estes produtos são considerados seguros para a saúde quando utilizados corretamente, além disso, possuem baixa toxicidade, facilmente aceitáveis pela sociedade no mundo todo e de baixo custo (SANTOS *et al*., 2011).

Óleos essenciais (OE) são misturas aromáticas complexas de caráter hidrofóbico presentes em diversas partes dos vegetais e sua utilização concentra-se principalmente em produtos alimentícios e cosméticos, no entanto, o uso de OE na medicina tradicional também já vem sendo relatada e os resultados são extremamente satisfatórios contra diferentes espécies de *Leishmania* (**Tabela 12.1**). Os compostos fitoquímicos, assim como os OE, também têm se mostrado promissores no tratamento das leishmanioses (FARIAS-JUNIOR *et al*., 2012; DEMARCHI *et al*., 2015).

O mecanismo de ação dos OE sobre o parasito causador da leishmaniose ainda não está bem elucidado, entretanto, alguns estudos já sugerem como esses produtos podem estar atuando. Da-Silva *et al*. (2018) ao avaliar a atividade antileishmanial do OE de *Ocimum canum* em *L. amazonensis* observou através de microscopia eletrônica de transmissão alterações ultraestruturais tais como, autofagossomo, corpos lipídicos, descontinuidade da membrana do núcleo e atividade exocítica pela bolsa flagelar. Adicionalmente, Mondêgo *et al*.

(2021) verificou o efeito antileishmanial do OE de *Vernonia brasiliana* em associação com a miltefosina e de forma semelhante, os resultados mostraram alterações ultraestruturais em *L. infantum*, além de diminuição do potencial de membrana mitocondrial, produção de espécies reativas de oxigênio e morte celular por apoptose. Além disso, a natureza hidrofílica e lipofílica dos OE e de seus componentes, permitem interação com a membrana celular de alguns organismos, destruindo-a integralmente e provocando a morte (ZHANG *et al*., 2016).

Os OE são substâncias que possuem uma grande complexidade de constituintes químicos, nesse sentido, o sinergismo entre esses compostos pode ocorrer. Sinergismo é quando o efeito combinado entre compostos presentes é maior ou igual à soma dos efeitos individuais e esse efeito vem sendo apontado como potencializador da ação leishmanicida (BURT, 2004). Embora as pesquisas apontem a atividade anti-*Leishmania* dos OE, ainda é crucial que novos estudos busquem esclarecer como esses compostos possam estar atuando de forma isolada ou em associação, a fim de otimizar os possíveis tratamentos para a leishmaniose.

Tabela 39.1 Atividade anti-*Leishmania* dos óleos essenciais

Planta	Composto principal	Espécies	Referência
Lippia sidoides	Timol	*L. chagasi*	Rondon *et al*. 2012
Coriandrum sativum	β-linalol	*L. chagasi*	Rondon *et al*. 2012
Lippia sidoides	Carvacrol	*L. chagasi*	Farias-Júnior *et al*. 2012
Croton cajucara	7- hidroxicalameneno	*L. chagasi*	Rodrigues *et al*. 2013
Vanillosmopsis arborea	α -bisabolol	*L. amazonensis*	Colares *et al*. 2013
Syzygium aromaticum	Eugenol	*L. donovani*	Islamuddin *et al*. 2014
Artemisia annua	Cânfora	*L. donovani*	Islamuddin *et al*. 2014
Piper angustifolium	Espatulenol; óxido de cariofileno	*L. infantum*	Bosquiroli *et al*. 2015
Tetradenia riparia	6,7-desidroroileanona	*L. amazonensis*	Demarchi *et al*. 2015
Vernonia polyanthes	nd*	*L. infantum*	Moreira *et al*. 2017
Copaifera sp.	α-copaeno	*L. infantum; L. amazonensis*	Moraes *et al*. 2018
C. guianensis	nd*	*L. infantum; L. amazonensis*	Moraes *et al*. 2018
Carapa guianensis	nd*	*L. amazonensis*	Oliveira *et al*. 2018
Ocimum canum	Timol	*L. amazonensis*	Da-Silva *et al*. 2018
Curcuma longa	Turmerona	*L. amazonensis*	Teles *et al*. 2019
Cinnamomum zeylanicum	Aldeído cinâmico	*L. amazonensis*	Teles *et al*. 2019
Origanum vulgare	Cis-p-menth-2-en-1-ol	*L. amazonensis*	Teles *et al*. 2019
Endlicheria bracteolata	Guaiol	*L. amazonensis*	Rottini *et al*. 2019
Citrus limon	Limoneno	*L. tropica; L. major*	Zarenezhad *et al*. 2020
Vernonia brasiliana	β-cariofileno	*L. infantum*	Mondêgo *et al*. 2021

*nd: Não determinado

CONCLUSÃO

Em conclusão, os efeitos leishmanicidas dos óleos essenciais e seus constituintes químicos indicam que estes são potenciais no desenvolvimento de novas drogas contra diferentes espécies de *Leishmania*. O mecanismo de ação ainda é desconhecido, entretanto, estes produtos possivelmente penetram na membrana dos parasitos, causando a ruptura e levando-os à morte. Além disso, o sinergismo entre os compostos existentes nos óleos essenciais são apontados como potencializadores da atividade leishmanicida. Outros estudos ainda são necessários a fim de confirmar os mecanismos de ação envolvidos, bem como a segurança desses produtos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVAR J & ARANA B. Leishmaniasis, impact and therapeutic needs. In Drug Discovery for Leishmaniasis. London: Royal Society of Chemistry, p. 3-23, 2018.

ALVAR J. *et al.* Leishmaniasis Control Team. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. PloS One. v. 7, n. 5, p. 3567, 2012.

BOSQUIROLI, L. S. S. *et al*. In vitro anti-*Leishmania infantum* activity of essential oil from *Piper angustifolium*. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 25, n. 2, p. 127-128, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Programa de Fitoterápico e Plantas Medicinais. Brasília (DF), 2017. Disponível em: https://antigo.saude.gov.br/acoes-e-programas/cebas/legislacao/693-acoes-e-programas/40041-programa-de-fitoterapico-e-plantas-medicinais. Acesso em: 12 jun. 2021.

BURT, S. Óleos essenciais: suas propriedades antibacterianas e aplicações potenciais em alimentos - uma revisão. Jornal Internacional de Microbiologia de Alimentos, v. 94, n. 3, pág. 223-253, 2004.

COLARES, A. V. *et al.* In Vitro antileishmanial activity of essential oil of *Vanillosmopsis arborea* (Asteraceae) Baker. Evidence-Based Complementary Alternative Medicine. v. 2013, p. 1-7, 2013.

COURA, F. M. *et al*. Serological, molecular, and microscopic detection of Leishmania in cats (*Felis catus*) in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 27, n. 4, p. 570-574, 2018.

DA SILVA, V. D *et al.* Chemical composition of *Ocimum canum* Sims. essential oil and the antimicrobial, antiprotozoal and ultrastructural alterations it induces in *Leishmania amazonensis* promastigotes. Industrial Crops and Products, v. 119, p. 201-208, 2018.

DEMARCHI, I. G. *et al.* Antileishmanial activity of essential oil and 6,7-dehydroroyleanone isolated from *Tetradenia riparia.* Experimental Parasitology, v. 157, p. 128-137, 2015.

DHORM, P. M. *et al*. Effects of nanoemulsions prepared with essential oils of copaiba- and andiroba against *Leishmania infantum* and *Leishmania amazonensis* infections. Experimental Parasitology, v. 187, p. 12-21, 2018.

FARIAS-JUNIOR, P. A. *et al.* Leishmanicidal activity of carvacrol-rich essential oil from *Lippia sidoides* Cham. Bioligical Research, v. 45, n. 4, p. 399-402, 2012.

IQBAL, H. *et al*. Therapeutic modalities to combat leishmaniasis, a review. Asian Pacific Journal of Tropical Disease, v. 6, n. 1, p. 1-5, 2016.

ISLAMUDDIN, M. *et al*. Leishmanicidal activities of *Artemisia annua* leaf essential oil against Visceral Leishmaniasis. Frontiers in Microbiology, v. 5, p. 626, 2014.

ISLAMUDDIN M. *et al.* Apoptosis-like death in *Leishmania donovani* promastigotes induced by eugenol-rich oil of *Syzygium aromaticum*. Journal of Medical Microbiology, v.63, n. 1, p. 78-85, 2014.

JOSHI, B. *et al*. Antibacterial, Antifungal, Antiviral, and Anthelmintic Activities of Medicinal Plants of Nepal Selected Based on Ethnobotanical Evidence. Evidence Based Complementary and Alternative Medicine, v.2020, 2020.

MONDÊGO, O. R. *et al*. *Vernonia brasiliana* (L.) Druce induces ultrastructural changes and apoptosis-like death of *Leishmania infantum* promastigotes. Biomedicine & Pharmacotherapie, 2021.

MOREIRA, R. R. D. *et al*. Composition and leishmanicidal activity of the essential oil of *Vernonia polyanthes* Less (Asteraceae), Natural Product Research, v. 31, n. 24, p. 2905-2908, 2017.

OLIVEIRA, I. S. S. *et al*. *Carapa guianensis* Aublet (andiroba) seed oil: Chemical composition and antileishmanial activity of limonoid-rich fractions. BioMed Research International, v. 2018, 2018.

PENNISI, M. G. & PERSICHETTI, M. F. Feline leishmaniosis: Is the cat a small dog?. Veterinary parasitology, v. 251, p. 131-137, 2018.

PIRAJÁ, G. V. *et al.* Leishmaniose felina: Revisão de literatura. Veterinária e Zootecnia, v. 20, n. 3, 2013.

ROCHA, A.V.V.O. *et al.* Diagnosis and epidemiology of *Leishmania infantum* in domestic cats in an endemic area of the Amazon region, Brazil, Veterinary Parasitology, v. 273, p. 80-85, 2019.

RODRIGUES, I. A. *et al*. In vitro cytocidal effects of the essential oil from *Croton cajucara* (red sacaca) and its major constituent 7-hydroxycalamenene against *Leishmania chagasi*. BMC Complementary and Alternative Medicine. v. 13, n. 1, p.1-9, 2013.

RONDON, F. C. *et al*. In vitro efficacy of *Coriandrum sativum, Lippia sidoides* and *Copaifera reticulata* against *Leishmania chagasi*. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária. v. 21, n. 3, p. 185-191, 2012

ROTTINI, M. M. *et al*. *Endlicheria bracteolata* (Meisn.) Essential Oil as a Weapon Against *Leishmania amazonensis*: In Vitro Assay. Molecules, v. 24, n. 14, p. 2525, 2019.

SANTOS, R. L. *et al*. Analysis about phytotherapy as an integrating practice in the Brazilian Unified Health System (UHS). Revista Brasileira de Plantas Medicinais, v. 13, n. 4, 2011.

SILVA, R. C. N. *et al*. Detection of antibodies against *Leishmania infantum* in cats (*Felis catus*) from the State of Pernambuco, Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 47, n. 1, p. 108-109, 2013.

SHEIKH, SS.; Amir AA., Amir BA, Amir AA. Leishmaniasis. In: Parasitology and Microbiology Research, v. 1, 2020.

TELES, A. M. *et al*. *Cinnamomum zeylanicum*, *Origanum vulgare*, and *Curcuma longa* Essential Oils: Chemical Composition, Antimicrobial and Antileishmanial Activity. Evidence Based Complementary Alternative Medicine, v. 2019, 2019.

TORRES-GUERRERO, E. *et al*. Leishmaniasis: A review. F1000Research, v. 6, p. 750, 2017.

ZARENEZHAD, E. *et al*. A nanoemulsion-based nanogel of *Citrus limon* essential oil with leishmanicidal activity against *Leishmania tropica* and *Leishmania major*. Journal of Parasitic Diseases p. 1-8, 2020.

ZHANG, Y. *et al*. Antibacterial activity and mechanism of cinnamon essential oil against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. Food Control, v. 59, p. 282-289, 2016.

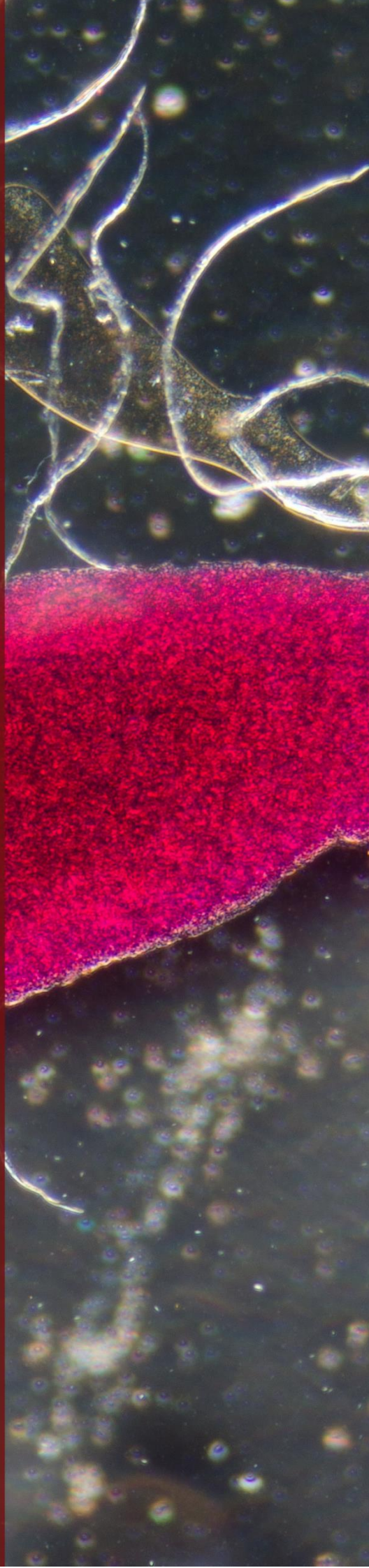
CAPÍTULO 13

A INCIDÊNCIA DE LEISHMANIOSE EM FELINOS DOMÉSTICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Andressa Alencar Coelho[1]
Andressa Maria de Araújo Silva[1]
Débora de Andrade Amorim[1]
Wanesca Natália Santos Maciel[1]
Filipa Maria Soares de Sampaio[2]
Metton Ribeiro Lopes e Silva[3]
Cláudio Gleidiston Lima da Silva[4]
Maria do Socorro Vieira Gadelha[4]

1 Discentes- Medicina Veterinária da Universidade Federal do Cariri
2 Discentes - Medicina Veterinária do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio
3 Biomédico e discente - Medicina da Faculdade de Medicina de Juazeiro
4 Docente - Medicina da Universidade Federal do Cariri

Palavras-chave: Leishmaniose; Felinos; Infecção.



INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma doença infecciosa, com caráter antropozoonótico, de grande notoriedade para a saúde pública e é causada pelo protozoário *Leishmania spp.* A forma visceral dessa zoonose é uma das ameaças mais importantes entre as doenças tropicais negligenciadas, causando cerca de 300.000 novas ocorrências e em média 20.000 mortes em pessoas a cada ano. A transmissão ocorre durante o repasto do inseto (flebotomíneo) que inocula no hospedeiro o protozoário *Leishmania spp.* Segundo Godoi *et al.,* (2016) os flebótomos do gênero *Phlebotomus* e *Lutzomya* são transmissores de *Leishmania spp*. Esses insetos são chamados na linguagem popular como mosquito palha, tatuquiras, birigui entre outros, possuem hábitos noturnos e somente a fêmea é hematófaga. Os cães são tidos como os principais hospedeiros reservatórios de *L. infantum* em áreas urbanas endêmicas, mas o papel de outros animais domésticos e silvestres na epidemiologia da infecção ganhou destaque recentemente (NOÉ *et al.,* 2015; IATTA et al., 2019; BRIANTI *et al.*, 2019).

A primeira descrição de leishmaniose visceral felina foi realizada na Argélia em 1912 e, nos anos seguintes, as pesquisas continuaram acontecendo de forma ativa com o intuito de investigar a presença do protozoário em gatos em diversos países, como Itália, Espanha e Brasil. Nos anos 2000, as ocorrências de leishmaniose felina cresceram drasticamente, e chegaram a uma média de 61% infectados em algumas populações de gatos. Esse fenômeno poderia ser justificado por três hipóteses: aumento da investigação ativa do protozoário neste hospedeiro, aprimoramento das técnicas dia-gnósticas e atual aumento da taxa de prevalência da doença em gatos domesticados (SILVEIRA *et a*l., 2015).

Segundo os estudos de Bezerra *et al* (2019), os gatos são mais resistentes a leishmaniose visceral (LV) e quando infectados, em geral permanecem assintomáticos. Entretanto, os sinais clínicos mais frequentes da leishmaniose visceral são lesões cutâneas e/ou mucocutâneas e linfonodomegalia. Essas alterações se manifestam a partir, principalmente, de pápulas, nódulos, úlceras, eritema, alopecia e acontecem especialmente na cabeça, nas orelhas externas, no plano nasal, no focinho e nas regiões perioculares, presumivelmente devido à sua maior exposição aos vetores por serem menos cobertos por pelos. As principais técnicas utilizadas para o diagnóstico da leishmaniose visceral são os exames parasitológicos (visualização direta do parasita de aspirado de sangue com esfregaço e cultura), testes sorológicos (principalmente ensaio de imunofluorescência indireta - IFI e ensaio imunoenzimático - ELISA) e testes moleculares (reação em cadeia da polimerase - PCR) (SILVA *et al.,* 2020; ANTUNES *et al.,* 2016; NOÉ *et al.,* 2015).

Em relação ao tratamento da LV em felinos, Noé *et al* (2015) notificaram que ainda não se tem estudos comprovados da total eficácia de nenhum medicamento, portanto os veterinários têm-se baseado em utilizar a mesma base terapêutica da Leishmaniose visceral canina, porém tem sido proporcionado apenas uma melhora clínica inicial. No contexto da profilaxia, como não existem pesquisas concluídas sobre o uso de vacinas para leishmaniose em gatos, a melhor estratégia de prevenção para os felinos é o uso de inseticidas tópicos com atividade repelente

semelhante aos aplicados em cães (MADRUGA *et al*., 2018).

Segundo Silveira *et al* (2015), nos últimos anos, houve um aumento considerável de estudos epidemiológicos e relatos de LF, principalmente em áreas endêmicas de leishmaniose canina. Entretanto, mesmo diante de um grande avanço científico, ainda há muito a se conhecer sobre a interação desses protozoários e a espécie felina, além de avanços nos métodos de diagnósticos, protocolos de tratamento e medidas profiláticas. Considerando-se a escassez de estudo, objetiva-se com o presente ensaio reunir dados sobre leishmaniose canina, em uma revisão de literatura, abordando a etiologia e vetores, epidemiologia, apresentação clínica, terapêutica e profilaxia.

MÉTODO

Foi realizado um estudo de revisão bibliográfica *online* de artigos nas bases dados Public Medline (PUBMED), Scientific Electronic Library (SCIELO) e Biblioteca Virtual em Medicina Veterinária e Zootecnia (BVS-Vet), no período de 2015 a 2020.

Foram utilizados na busca de dados os descritores “leishmaniasis”, “feline” e “cats”. No cruzamento das palavras, adotou-se a expressão booleana AND (inserção de duas palavras). Adotou-se os seguintes critérios de inclusão: (a) artigos publicados nos idiomas inglês e português; (b) artigos completos e disponíveis na íntegra; (c) abordagem do tema central da pesquisa. Como critérios de exclusão foram excluídos relatórios, artigos de comunicação curta, artigos de revisão e aqueles que não abordavam o objeto de estudo da pesquisa.

A análise foi utilizada usando os filtros para título, resumo e assunto. Foram selecionadas as referências bibliográficas e após concluídas, cada artigo do banco de dados foi lido na íntegra e suas informações foram dispostas em uma planilha, incluindo ano de publicação, autores, bases de dados e revista ou jornal no qual foi publicado. Os dados foram reunidos no programa computacional Microsoft Office Word e as informações analisadas correlacionando os parâmetros estudados. O processo de síntese dos dados foi realizado por meio de uma análise descritiva e quantitativa dos estudos selecionados, sendo o produto da análise apresentado de forma dissertativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Etiologia e Vetor

A leishmaniose visceral, doença popularmente conhecida por calazar, é uma zoonose infecto-parasitária causada por protozoários do gênero *Leishmania sp*., ordem Kinetoplastida e família Trypanosomatidae. A infecção é transmitida através dos flebotomíneos, conhecidos por mosquito-palha, vetores naturais que infectam várias espécies mamíferas (OLIVEIRA *et al.*, 2015). Os flebotomíneos mais encontrados na Europa são os dos gêneros *Phlebotomus*, *Sergentomyia* e *Chinus* e na América, *Lutzomyia* (**Figura 13.1**).

Os flebotomíneos, vetores naturais de *L. infantum*, podem realizar repasto sanguíneo em gatos infectados e outros mamíferos vertebrados, tornando-se infectante. Em um estudo com cães, foi constatado que a periodicidade de insetos infectados quando em repastos sanguíneos com cães infectados foi menor do que a analisada em insetos

alimentados com felinos infectados, mesmo em cães que demonstravam sinais clínicos da doença. Esses achados são indicativos de participação significativa dos gatos no ciclo biológico de L. infantum (OTRANTO *et al.*, 2017; BATISTA *et al.*, 2020).

Figura 13.1. Flebotomíneo do gênero *Lutzomyia longipalpis*, vetor da leishmaniose visceral



Fonte: Wilson, 2009.

Os gatos podem infectar-se, desenvolver a leishmaniose visceral felina (LVF) e apresentar sinais clínicos variáveis. Análises sorológicas e parasitológicas constataram a doença em um número considerável de gatos. Espécies como *Leishmania infantum, L. donovani, L. braziliensis, L. amazonensis, L. mexicana, L. tropica e L. venezuelensis* foram encontradas em gatos domesticados e selvagens com diferentes quadros clínicos, no entanto a participação dos gatos na epidemiologia das leishmanioses ainda é indefinida (NOÉ *et al.*, 2015; ANTUNES *et al.*, 2016).

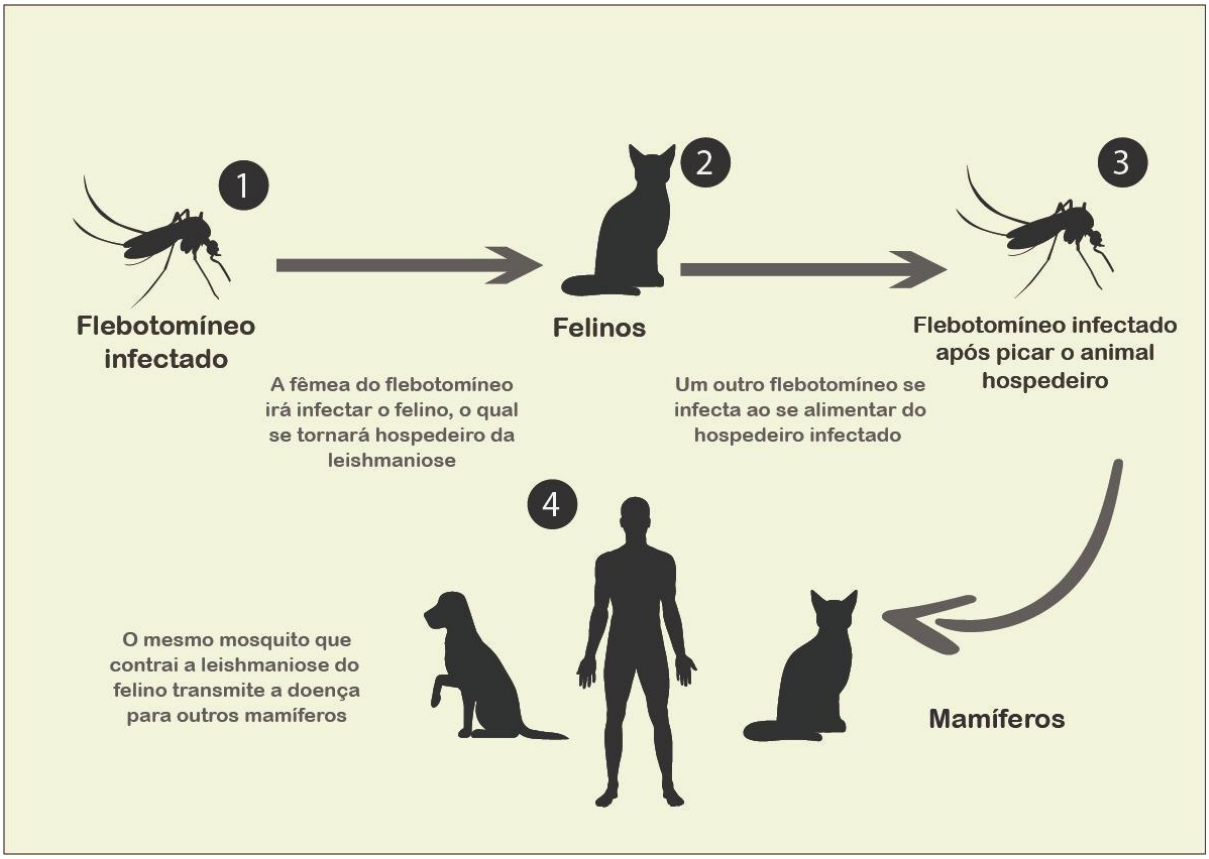
Epidemiologia

As leishmanioses são doenças dinâmicas: as rotas de transmissão mudam com base em fatores ambientais, demográficos e comportamentais humanos que alteram o alcance e a densidade de vetores e reservatórios e aumentam o perigo de exposição humana e animal a flebotomíneos infectados (CALDART *et al.*, 2015).

Essa doença é transmitida para felinos exclusivamente durante o repasto sanguíneo de flebotomíneos infectados. Os insetos ingerem o protozoário enquanto sugam o sangue de um hospedeiro infectado. O parasita então reproduz-se no intestino do vetor, que se torna infectante entre 8 e 20 dias depois. Ao picar um gato, o vetor infectado inocula promastigotas metacíclicos, que sofrem fagocitose por macrófagos. Dentro dessas células, eles se tornam amastigotas e se multiplicam por fissão binária. O aumento do número de patógenos intracelulares provoca o rompimento dos macrófagos infectados, levando à disseminação do microrganismo para outras células fagocíticas, que podem ser posteriormente ingeridas por outro vetor (SILVEIRA *et al.*, 2015).

A leishmaniose é típica de ambientes rurais e periurbanos. Mamíferos domésticos e selvagens podem ser infectados; humanos são considerados hospedeiros acidentais de protozoários (**Figura 13.2**). Segundo Oliveira et al., (2015), o cão (*Canis familiaris*) tem papel ativo na transmissão da doença como reservatório assintomático intimamente relacionado ao homem e fonte de infecção para vetores. Entretanto, Godoi *et al.*, (2016) escreveram em vários estudos realizados nos últimos anos, que já foram notificados casos de gatos contaminados por *Leishmania*, no entanto, considerando a suscetibilidade e a resistência do animal, o seu desempenho como reservatório e disseminador da doença ainda são desconhecidos (SILVEIRA *et al.*, 2015)

Figura 13.2 Formas de transmissão da leishmaniose felina



Inicialmente, os cães eram considerados os únicos reservatórios urbanos de *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* no Brasil. No entanto, a prevalência relativamente alta de infecção em gatos indica que esses animais estão tão expostos quanto cães à possibilidade de contaminação. De fato, nos locais onde a leishmaniose visceral canina é endêmica, os gatos são frequentemente expostos a *L. infantum*, com soroprevalência variando de 0,7% a 30%, de acordo com o estilo de vida do animal e técnica de diagnóstico utilizada. Porém, segundo estudos feitos por Otranto *et al*., (2017), os cães possuem maior susceptibilidade para contaminação por *L. infantum* ao serem comparado com os gatos. De fato, diversas pesquisas indicaram que a espécie felina produz uma resposta imune das células bem efetiva para conter e fornecer alguma proteção natural a essa infecção. Assim, a prevalência de infecção é considerada menor em gatos quando relacionada à espécie dos cães, exceto nos casos que os felinos apresentam baixa na imunidade, que ajuda a dispersão da doença. Diante disso, é previsto que o número de gatos infectados, com alta quantidade de anticorpos e sinais clínicos, seja bem menor que o de cães (OLIVEIRA *et al.*, 2015; CAMPRIGHER *et al*., 2019).

Estima-se que a cada ano cerca de 0,2-0,4 milhões quadros de leishmanioses ocorram em contexto mundial. Seis países estão sujeitos à maioria dos casos da doença, entre eles: Índia, Sudão, Bangladesh, Sudão do Sul, Brasil e Etiópia. Ao todo, é previsto que a leishmaniose seja responsável por cerca de 20.000–40.000 mortes a cada ano. Estudos

relataram infecção felina por *Leishmania* spp. em 20,3% dos gatos de um território, em Portugal, endêmico de leishmaniose canina e indicaram que gatos saudáveis sem quaisquer doenças imunossupressoras são suscetíveis ao contágio pelo protozoário (FATOLLAHZADEH *et al.*, 2016).

A infecção por *L. infantum* em felinos tem sido cada vez mais relatada nas mesmas áreas onde a leishmaniose canina é endêmica. Embora a proporção de gatos contaminados seja sempre menor do que a registrada em cães que vivem em uma região endêmica, estudos epidemiológicos recentes têm sugerido que a quantidade de casos de leishmaniose felina pode ser maior do que se pensa atualmente. Apesar do crescente interesse em LF, poucas informações estão disponíveis sobre características clínicas, manejo e tratamento de gatos infectados. No Brasil, a *L. infantum* apresenta ampla distribuição e é relatada em todo o território do país, tomando como exemplo Teresina, capital do Piauí, cidade onde a doença é endêmica. Neste local, é registrado que três gatos domésticos foram infectados com L. infantum de 83 animais examinados (BRIANTI *et al.*, 2019; BATISTA *et al.*, 2020).

Atualmente, a contaminação dos gatos por leishmaniose tem sido notificada em países onde a doença é registrada com grande frequência especialmente em cães. Tendo em vista os fatos analisados, é importante evidenciar que, apesar da leishmaniose ser uma zoonose de grande efeito na saúde pública, o papel dos gatos como reservatórios ainda não foi esclarecido, mesmo a infecção do parasito contaminado para vetor sendo confirmada por xenodiagnóstico. Além disso, gatos infectados com a virose da imunodeficiência felina, também denominada de FIV, são mais propensos a desenvolver leishmaniose. De maneira semelhante acontece em humanos desnutridos e imunossuprimidos, que também estão mais suscetíveis às formas graves da doença, sendo os mais atingidos aqueles com a Síndrome da Imunodeficiência adquirida. Ademais, nos gatos, a idade é um fator predisponente para a enfermidade, pois gatos mais velhos que três anos possuem maior probabilidade de serem contaminados por *Leishmania spp.* (CAMPRIGHER *et al.*, 2019; SILVEIRA *et al.*, 2015).

Apresentação clínica

Os gatos infectados para *Leishmania spp.* podem ser assintomáticos ou apresentar sinais clínicos inespecíficos comuns a várias doenças. Os sintomas clínicos gerais, que parecem estar relacionados à leishmaniose disseminada, incluem febre, letargia, anorexia, vômito, diarreia, perda de peso, emagrecimento, desidratação, poliúria, polidipsia, mucosa pálida, linfadenomegalia local ou generalizada, hepatomegalia esplenomegalia, distúrbios respiratórios, gengivoestomatite. As alterações clínico-patológicas incluem hiperproteinemia com hipergamaglobulinemia e hipoalbu-minemia associada a uma relação albumina/globulina reduzida e anormalidades bioquímicas por exemplo, aumento de azotemia e enzimas hepáticas. A forma sistêmica da doença mostra envolvimento do fígado, baço, linfonodos e rins (NOÉ *et al.*, 2015; GODOI *et al.*, 2016; BRIANTI *et al.*, 2019)

Em estudo feito por Otranto *et al.* (2017) reportaram que 41% dos felinos positivados para *L. infantum* apresentaram alguma doença de pele (podendo ser escamas, crostas e alopecia). De fato, apresentações dermatológicas, geralmente, expressam-se a partir de lesões cutâneas, incluindo dermatite ulcerativa, crostosa, nodular ou escamosa. Os achados histopatológicos das lesões cutâneas

apresentam dermatite granulomatosa difusa com macrófagos contendo muitas formas amastigotas, ou perifoliculite granulomatosa e reação do tecido liquenoide/dermatite de interface, com menor carga parasitária. Nesse contexto, podem ocorrer lesões nodulares e ulcerativas no nariz, lábios, orelhas e pálpebras, lesões generalizadas de dermatite, alopecia e descamação. Essas lesões são encontradas menos frequentemente no tronco e nas pernas e a cabeça é o local mais acometido, com lesões localizadas principalmente na face, nariz, mucosa nasal, lábios, pálpebras e orelhas (AKHTARDANESH *et al.*, 2018; GODOI *et al.*, 2016; BRIANTI *et al.*, 2019; NOÉ *et al.*, 2015).

Em estudos feitos por Madruga *et al.*, (2018), foram relatadas anormalidades oftálmicas secundárias à contaminação por leishmaniose em aproximadamente um terço dos gatos estudados. A uveíte unilateral ou bilateral é o achado oftálmico mais comum nesses casos e geralmente exibe um padrão pseudotumoral granulomatoso que pode progredir para panoftalmite. No entanto, na maioria dos gatos infectados por leishmaniose, os sinais clínicos foram correlacionados com outras causas, incluindo infecção retroviral (FIV e FeLV), tratamento imunossupressor e doenças concomitantes debilitantes, como neoplasia maligna, diabetes mellitus, toxoplasmose e hemobartonelose (MADRUGA *et al.*, 2018).

Diagnóstico

Os testes laboratoriais comumente usados para a análise da Leishmaniose são testes sorológicos (IFA, ELISA, DAT, Western Blot), testes moleculares como a reação em cadeia polimerase - PCR e exames parasitológicos que realizam a visualização direta do parasita no aspirado do tecido, impressão e cultura. Segundo Oliveira *et al* (2015), os exames sorológicos mais frequentes são o IFA (ensaio de imunofluorescência indireta), o ELISA (ensaio imunoenzimático) e o DAT (teste de aglutinação direta) (RIVAS *et al.*, 2018).

O ensaio de imunofluorescência indireta (IFI) é um teste que detecta anticorpos utilizando como antígenos parasitas intactos e, da mesma forma que o ELISA, a quantificação usando a quantidade de anticorpos ou densidade óptica permite classificar os níveis de anticorpos contra antígenos de *L. infantum*. É importante ainda acrescentar que o ensaio de imunofluorescência indireta é considerado a técnica de referência pela OIE (Organização Mundial de Saúde Animal). O DAT possui limitações como o longo período de incubação e necessidade de antígenos de alta qualidade e, além disso, Fatollahzadeh *et al* (2016) afirmaram que o teste precisa ser padronizado para a determinação da infecção da Leishmaniose felina (OLIVEIRA *et al.*, 2015; PERSICHETTI *et al.*, 2017).

É válido ressaltar que, de acordo Asafaram, Fakhar e Teshnizi (2019), a reação em cadeia da polimerase (PCR) é considerada mais precisa em relação a outros testes diagnósticos, principalmente quando as amostras clínicas contêm uma baixa carga parasitária. Além de a PCR ser considerada um bom método diagnóstico, Brianti *et al* (2017) afirmaram em suas pesquisas que os métodos com esfregaços conjuntivais foram avaliados como uma técnica sensível não invasiva para o diagnóstico molecular da contaminação por *Leishmania*, exibindo bons valores preditivos em animais doentes ou que apresentavam infecção ativa, e uma concordância significativa entre testes moleculares e sorológicos (AKHTARDANESH *et al.*, 2018).

Em um trabalho realizado com 330 gatos, 85 gatos testaram positivo para *L. infantum*,

tendo a maioria, dentre eles, mais de dois anos (n = 48/85, 56,5%), dos quais 32 (66,6%) apresentaram títulos RIFI de 1:40, seguidos por 16 gatos (33,3%) com títulos variando de 1:80 a 1: 640. Quatorze gatos (16,5%) menores de um ano de idade apresentaram títulos RIFI de 1:40 (OTRANTO *et al*., 2017). A doença causada por *Leishmania spp* é considerada rara entre felinos, mas o número de pacientes infectados tem aumentado nos últimos anos (NOÉ *et al., 2015*)

De acordo com Costa-Val *et al.*, (2020), a produção baixa de anticorpos por gatos e as reações cruzadas que podem ocorrer com outros microorganismos explicita a necessidade de combinar diferentes métodos diagnósticos para a leishmaniose felina e, além disso, clinicamente, lesões cutâneas associadas à leishmaniose felina podem se assemelhar a outras doenças, como esporotricose, criptococose e dermatofitose. Diante disso, é importante afirmar que para um bom diagnóstico é essencial a realização de exames citológicos ou histopatológicos, além de uma confirmação por imuno-histoquímica. Os exames citológicos, devido a sua alta especificidade, rapidez e baixo custo, podem ser adotados como triagem inicial para leishmaniose, e é válida ainda a realização de testes complementares como as técnicas moleculares em casos de baixa sensibilidade, principalmente em animais que apresentam sintomas, mesmo testados negativos (ARENALES *et al.*, 2018; METZDORF *et al.*, 2016).

Terapêutica

Atualmente, pela carência de estudos específicos que indiquem uma terapia farmacológica para a leishmaniose felina, tratamentos não foram estabelecidos para o controle e profilaxia da leishmaniose nos gatos domésticos. Os animais são submetidos a tratamentos com medicamentos e protocolos / dosagens prescritas para cães. Em estudos, administração oral de longo prazo de alopurinol é o recurso terapêutico usado com mais frequência para tratar desses gatos infectados, pois proporciona melhora clínica e geralmente é bem tolerado (NOÉ *et al.*, 2015; BRIANTI *et al.*, 2019).

O protocolo de tratamentos de cães que é usado em gatos é ineficaz na promoção de uma cura definitiva, apesar de ser bem tolerado. Além disso, segundo Brianti *et al.*, (2019), efeitos colaterais podem surgir nos gatos devido ao uso do alopurinol, e que os pacientes devem ser observados sistemicamente durante o período do tratamento. Ademais, o uso da administração de glucantima subcutânea também tem sido usada por alguns pesquisadores da área como quimioterapia em gatos acometidos pela leishmaniose (NOÉ *et al.*, 2015; ASFARAM, FAKHAR e TESHNIZI, 2019).

Profilaxia

Diante do exposto, é possível afirmar que os gatos, assim como os cães, podem participar da manutenção do ciclo do parasita causador da Leishmaniose e da disseminação da doença. A medida profilática utilizada em cães é o uso de piretróides sintéticos em diferentes formulações (por exemplo, spot-on, coleira e spray) que possuem propriedades repelentes prevenindo contra picadas de mosquitos e reduzindo, assim, o risco de infecção por *L. infantum*. Porém, grande parte dos piretróides, com exceção da flumetrina, são tóxicos para os gatos, o que dificulta a escolha de uma medida profilática efetiva para esses animais, não havendo ainda no mercado um produto testado específico para gatos com ação contra o vetor (BRIANTI *et al.*, 2019; GODOI *et al.*, 2016).

Ademais, Madruga *et al* (2018) afirmaram que, como não há ainda estudos sobre vacinas para LF em gatos, esses inseticidas tópicos são a melhor estratégia de prevenção. Estudos demonstram que a coleira Seresto® contendo uma combinação de 10% de imidaclopride e 4,5% de flumetrina mostrou eficácia na redução de riscos de infecções por *Leishmaniose* em gatos, tornando-se uma importante ferramenta de controle em áreas endêmicas. Apesar de algumas reações locais no local de aplicação do colar, como irritações dérmicas causadas pelo atrito da coleira, não houve outras manifestações adversas relacionadas a esse produto, provando, assim, sua segurança (BRIANTI *et al.*, 2017).

Nesse contexto, é válido ainda salientar a importância da alerta dos médicos veterinários que atuam em áreas endêmicas à susceti-bilidade dos gatos à infecção por *Leishmania*, devendo incluir adequadamente o diagnóstico de LF como diferencial e também propor medidas preventivas aos gatos considerados como risco (BRIANTI *et al.*, 2019; CAMPRIGHER *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

As leishmanioses são negligenciadas e causam grandes impactos para a saúde pública. Após a identificação dos gatos domésticos como possíveis disseminadores da doença, é imprescindível uma maior atenção por parte dos veterinários e pesquisadores, na busca do controle e da ampliação do conhecimento acerca dos impactos da doença em felinos e no bem estar coletivo. Além disso, diante da escassez de estudos que discorram sobre a participação dos gatos domesticados no ciclo da leishmaniose, é necessário dar maior notoriedade a essa temática, buscando reconhecer sua importância nesse ciclo epidemiológico para o controle efetivo da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKHTARDANESH, BAHARAK *et al.* Low susceptibility of domestic cats to experimental Leishmania infantum infection. Journal of vector borne diseases, v. 55, n. 3, p. 230, 2018.

ANTUNES, TAMIRES RAMBORGER *et al*. Detecção de Leishmania infantum em esfregaço de sangue periférico e linfonodo de um felino doméstico. Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR, [*S. l.*], 30 ago. 2016.

ARENALES, ALEXANDRE et al. Granulomatous rhinitis in a case of feline leishmaniasis. Braz J Vet Pathol, v. 11, n. 1, p. 7-11, 2018.

ASFARAM, SHABNAM; FAKHAR, MAHDI; TESHNIZI, SAEED HOSSEINI. Is the cat an important reservoir host for visceral leishmaniasis? A systematic review with meta-analysis. Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases, v. 25, 2019.

BATISTA, JOILSON FERREIRA *et al*. Transmission of Leishmania infantum from cats to dogs. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 29, n. 4, 2020.

BEZERRA, JOSÉ ARTUR BRILHANTE *et al.* Serological and molecular investigation of Leishmania spp. infection in cats from an area endemic for canine and human leishmaniasis in Northeast Brazil. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 28, n. 4, p. 790-796, 2019.

BRIANTI, EMANUELE *et al.* Prevention of feline leishmaniosis with an imidacloprid 10%/flumethrin 4.5% polymer matrix collar. Parasites & vectors, v. 10, n. 1, p. 1-8, 2017.

BRIANTI, EMANUELE *et al.* Treatment and long-term follow-up of a cat with leishmaniosis. Parasites & vectors, v. 12, n. 1, p. 1-7, 2019.

CALDART, ELOIZA TELES *et al*. Zoonosis in dogs and cats attended by the Birth Control Project: Toxoplasma gondii, Leishmania spp. and Leptospira spp., serodiagnosis and epidemiology. Semina: Ciências Agrárias, [*S. l.*], jan.-fev. 2015.

CAMPRIGHER, V.M. *et al.* Ocorrência de anticorpos anti-Leishmania spp. em felinos em área endêmica do estado de São Paulo. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec., Belo Horizonte , v. 71, n. 2, p. 439-446,, Apr. 2019.

COSTA-VAL, A.P. *et al.* Serological study of feline leishmaniasis and molecular detection of Leishmania infantum and Leishmania braziliensis in cats (Felis catus).” Revista brasileira de parasitologia veterinária vol. 29, 2020.

FATOLLAHZADEH, MOHAMMAD *et al*. Survey of feline visceral leishmaniasis in Azarshahr area, north west of Iran, 2013. J Parasitic Diseases, [*S. l.*], 1 set., 2016.

FIGUEIREDO, FABIANO BORGES *et al.* Serological diagnosis of feline tegumentary leishmaniasis by indirect immunofluorescence (IFI) and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in an endemic area in Brazil. Acta Scientiae Veterinariae, v. 44, n. 1, p. 7, 2016.

GODOI, NATIELI FLÁVIA CAPPELLARI *et al*. Prevalência de anticorpos anti-leishmania infantum em felinos domésticos frequentadores de clínicas e hospitais veterinários da cidade de cascavel, paraná, brasil. Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR, , [*S. l.*], v. 19, n. 1, jan-mar. 2016.

IATTA, ROBERTA *et al.* A nationwide survey of Leishmania infantum infection in cats and associated risk factors in Italy. PLoS neglected tropical diseases, v. 13, n. 7, p. e0007594, 2019.

MADRUGA, G. *et al.* Ocular manifestations of leishmaniasis in a cat: first case report from Brazil. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v. 70, n. 5, p. 1514-1520, 2018.

METZDORF, ISABEL PARIZOTTO *et al.* “Molecular characterization of Leishmania infantum in domestic cats in a region of Brazil endemic for human and canine visceral leishmaniasis.” Acta tropica vol. 166 (2017): 121-125.

NOÉ, PERLA *et al*. Detection of Leishmania chagasi in cats (Felis catus) from viscera leishmaniasis endemic area in Brazil. Ciência Animal,, [*S. l.*], 14 mar. 2015.

OLIVEIRA, GABRIELA CAPRIOGLI *et al*. Antibodies to Leishmania spp. in domestic felines. Rev. Bras. Parasitol. Vet, [*S. l.*], out.-dez. 2015.

OLIVEIRA, TRÍCIA MARIA FERREIRA DE SOUSA *et al* . Conjunctival swab PCR to detect Leishmania spp. in cats. Rev. Bras. Parasitol. Vet., Jaboticabal , v. 24, n. 2, p. 220-222, June 2015.

OTRANTO, DOMENICO *et al*. Feline and canine leishmaniosis and other vector-borne diseases in the Aeolian Islands: pathogen and vector circulation in a confined environment. Veterinary parasitology, v. 236, p. 144-151, 2017.

PERSICHETTI, MARIA FLAMINIA *et al*. Diagnostic performance of ELISA, IFAT and Western blot for the

detection of anti-Leishmania infantum antibodies in cats using a Bayesian analysis without a gold standard. Parasites & vectors, v. 10, n. 1, p. 1-8, 2017.

RIVAS, A.K., Alcover, M., Martínez-Orellana, P. *et al*. Clinical and diagnostic aspects of feline cutaneous leishmaniosis in Venezuela. *Parasites Vectors* 11, 141, 2018.

SILVA, RAIZZA BARROS SOUSA et *al* . Natural Infection by Leishmania infantum in domestic cats (Felis catus) in a municipality of moderate transmission in the Brazilian semi-arid region. Rev. Bras. Parasitol. Vet., Jaboticabal, v. 29, n. 4, e016620, 2020.

SILVEIRA, LUIZ *et al*. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose felina no Brasil. Semina: Ciências Agrárias, [*S. l.*], 2 abr. 2015.

WILSON, R. Blood-fed Lutzomyia longipalpis sandfly. PLos Pathogens Issue Image, 2009. Disponível em: < https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/image.ppat.v05.i08>

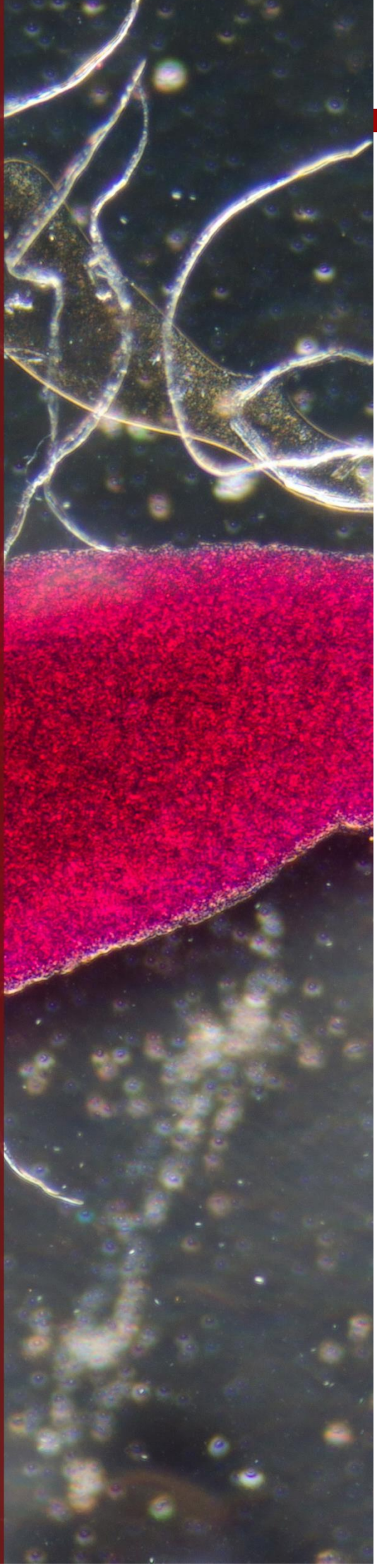
CAPÍTULO 14

DERMATOPATIAS PARASITÁRIAS EM GATOS DOMÉSTICOS

Filipa Maria Soares de Sampaio[1]
João Victor de Souza Moreira[2]
Dayane da Silva Pereira[2]
Jeane Ferreira de Andrade[2]
Isabelle Rodrigues de Lima Cruz[2]
Maria do Socorro Vieira Gadelha[3]

1Discente do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio (UNILEÃO)
2Discentes do Curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal do Cariri (UFCA)
3Docente do Curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal do Cariri (UFCA)

Palavras-chave: Dermatologia; Medicina Felina; Acaro.



INTRODUÇÃO

O tecido cutâneo corresponde a um órgão multifuncional e fundamental para a saúde e a manutenção da vida dos animais. Ele age como uma barreira eficaz para evitar perda de eletrólitos, água e macromoléculas, além de funcionar como proteção mecânica contra danos químicos, físicos e microbiológicos (MILLER *et al.*, 2013). A pele pode ser afetada por diversas doenças, tanto as de causas primárias, quanto as secundárias, que se originam em outros órgãos ou sistemas e refletem na pele, com o surgimento de sintomas cutâneos. Pelo fato de a pele ser o órgão mais visível do organismo, os sinais que a envolvem tornam-se um dos principais motivos de os tutores conduzirem seus animais domésticos para o atendimento médico veterinário (CARDOSO *et al.*, 2011).

A presença do prurido é um dos motivos de maior procura por consultas veterinárias dermatológicas (VALA *et al.*, 2009). O prurido é definido como uma sensação desagradável, semelhante a dor, manifestado por lambedura, mastigação, roçar em objetos, arranhaduras, mudanças comportamentais e automutilações (IKOMA *et al.*, 2003). Logo, estão atrelados os ectoparasitas, que por sua vez são também causadores de dermatopatias nos animais domésticos, acometendo, frequentemente, cães e gatos. Dentre as doenças cutâneas de origem parasitária, estão as acarioses, causadas por ácaros, que são pequenos artrópodes, que em sua maioria parasitam a pele dos animais (HNILICA e PATTERSON, 2016; MILLER *et al.*, 2013).

As dermatopatias acarioses existentes, como a linxacariose, sarna otodécida, escabiose, demodicose e queileitielose estão entre os problemas mais comuns na rotina clínica de pequenos animais (FREITAS, 2011; MEGID *et al.*, 2016). Estima-se que 20 a 75% de todos os animais examinados na prática clínica veterinária apresentem enfermidades do sistema tegumentar (CHAVES, 2007).

Esse trabalho teve como objetivo abordar as dermatopatias acarioses ocorrentes em felinos domésticos, enfatizando suas similaridades a partir da etiologia, patogenia, ciclo de vida, sinais clínicos, diagnósticos e aspectos principais da terapêutica utilizada na rotina clínica.

MÉTODO

Foi realizado uma pesquisa de revisão de literatura no banco de dados do Public Medline (pubmed), na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e na Biblioteca Virtual de Medicina Veterinária e Zootecnia (BVS Vet), delimitando-se ao período de publicação entre os anos 2000 a 2021.

Na pesquisa, foram utilizados os descritores “linxacariose”, “cheyletiella”, “sarna otodécica’’, ‘’escabiose em felinos’’ e “demodicoses”, além dos seus respectivos descritores em inglês "Linxacariose", "cheyletiella", "otodectic mange", "feline mange" e “demodicosis”. No cruzamento das palavras, foi utilizada a expressão booleana AND. Os seguintes critérios de inclusão foram adotados: (a) artigos publicados nos idiomas inglês e português; (b) artigos completos e disponíveis na íntegra; (c) abordavam o tema central da pesquisa. Como critérios de exclusão foram excluídas aqueles trabalhos que não abordavam o objeto de estudo da pesquisa.

A análise foi utilizada usando os filtros para título, resumo e assunto. Cada artigo foi lido na íntegra e suas informações foram dispostas em uma planilha, incluindo ano de publicação, autores, bases de dados e revista ou jornal no qual foi publicado. Os dados foram compilados no programa computacional Microsoft Office Word e as informações analisadas correlacionando os parâmetros estudados. O processo de síntese dos dados foi realizado por meio de uma análise descritiva e quantitativa dos estudos selecionados, sendo o produto da análise apresentado de forma dissertativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As doenças parasitárias cutâneas são afecções bastante comuns na rotina dermatológica de cães e gatos. Em felinos, a abordagem dessas doenças tem suma importância, visto a crescente demanda por atendimento dessa espécie, e há diferenças importantes quando comparadas às dermatopatias parasitárias em cães. Além disso, podem ocasionar sinais clínicos diversos, e por isso o diagnóstico muitas vezes é desafiador (MARTINS *et al.*, 2016). Levando-se em consideração a importância do aumento da incidência desses parasitas, ainda há muito para se descobrir acerca da biologia dos ácaros, modos de transmissão, patogênese ou opções de tratamento em dermatites felinas (BEALE, 2012).

Estima-se que em torno de 30% das consultas em clínicas e hospitais veterinários correspondem a casos cuja queixa principal do responsável envolve a pele do paciente. A literatura mostra a importância da dermatologia dentro da medicina veterinária de pequenos animais, dessa forma, a identificação, manejo, diagnóstico e tratamento das enfermidades dermatológicas são essenciais na rotina dos médicos veterinários (SILVA *et al.*, 2018).

Os ácaros são ectoparasitas comuns nas cidades e tem os gatos como um dos principais alvos para parasitar, causando enfermidades nos felinos e tendo características zoonóticas. As acarioses podem se manifestar tanto de forma assintomática, como serem fatais, dependendo de fatores como a imunidade do animal e a gravidade da infestação. Os ácaros mais comuns nos gatos são *Demodex cati*, *Demodex gatoi*, *Otodectes cynotis*, *Notoedres cati*, *Cheyletiella blakei* e *Sarcoptes scabiei* (MOTA *et al.*, 2017).

De forma ampla, a principal forma de transmissão das acarioses em felinos é através do contato direto e indireto entre os animais, tendo potencial caráter zoonótico (AGUIAR *et al.*, 2009), elas surgem através de pequenas aparições de micoses que podem durar no máximo 2 semanas (RIVITTI; SAMPAIO, 2000). Algumas dermatopatias são de fácil transmissão, o simples compartilhamento de mesmo ambiente ou de mesmo objeto pode espalhar a doença, por isso é de extrema importância o cuidado com o contato do animal infectado com outros (HNILICA; PATTERSON, 2016).

Sarna demodécica

É uma doença cutânea parasitária inflamatória dos cães e gatos causada por proliferação anormal de ácaros do gênero *Demodex*, que quando presentes em baixo número são considerados parte da fauna normal da pele, sendo a doença clínica mais reconhecida no cão do que no gato (BIRCHARD; SHERDING, 2008).

Foram identificadas duas espécies diferentes desses ácaros: *Demodex gatoi* e *Demodex cati*, sendo que este último está associado a doenças subjacentes (IHRKE, 2005; KANO *et al.*, 2003; PEREIRA *et al.*, 2005) tais como infecções virais e doenças endócrinas como diabetes melito e hiperadrenocorticismo (PATERSON, 2010), similar a infecção por *Demodex canis* em cães (IHRKE, 2005). As infecções por *Demodex cati* também estão relacionadas a animais que realizam tratamentos com imunossupressores (GUAGUÈRE; BENSIGNOR, 2005).

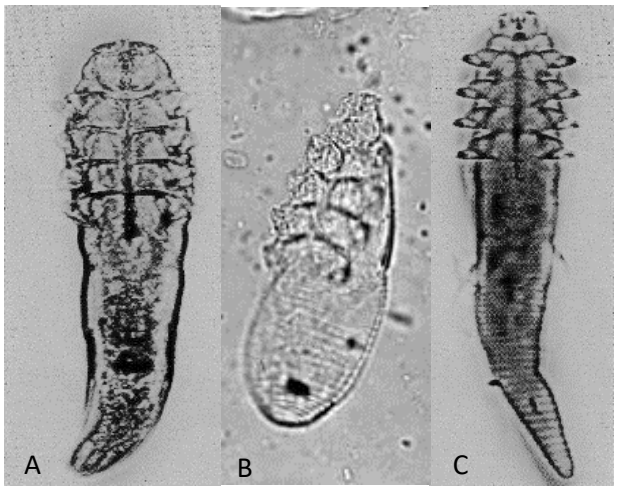
O *Demodex cati* e o *Demodex canis* são morfologicamente semelhantes (BEALE, 2012). Em comparação ao *Demodex cati*, o *Demodex gatoi* é um ácaro mais curto que vive no estrato córneo bem mais superficialmente do que o *Demodex cati*, que vive nos folículos pilosos (YOUNG, 2010). Microscopicamente, o *Demodex gatoi*, tem a metade do comprimento do *Demodex cati* com uma cauda mais arredondada. Existem as formas localizadas e generalizada da doença, sendo o prurido considerado variável em ambas (PATERSON, 2010). Já o *D. gatoi* tem sido mais descrito em felinos, e sua morfologia consiste em um corpo largo e curto, e o ácaro localiza-se no estrato córneo, e é considerado um parasita contagioso, que pode ser transmitido entre gatos e provavelmente entre outras espécies (SAARI *et al.*, 2009) (**Figura 14.1**).

A Demodicose pode ser dividida em folicular ou localizada e em superficial ou generalizada (PEREIRA *et al.*, 2005), sendo que a primeira é ocasionada pelo *D. cati* que se instala nos folículos pilosos, glândulas e ductos sebáceos (BEALE, 2012; GUAGUÈRE; BENSIGNOR, 2005). Já o segundo tipo é causado pelo *D. gatoi* que se localiza na epiderme superficial e é contagioso (GUAGUÈRE; BENSIGNOR, 2005) causando dermatopatia pruriginosa (HNILICA; PATTERSON, 2016). As infecções por *Demodex cati* são mais sérias do que as infecções causadas pelas outras espécies de Demodex (JEROMIN, 2004).

Quando se trata da demodicose, ela ocorre de forma localizada. A alopecia com eritema e caspa comumente observadas na parte facial e na cabeça do animal (HNILICA; PATTERSON, 2016; PATERSON, 2010) especialmente nas pálpebras e pele periocular (PATERSON, 2010), podendo ainda ocorrer como otite externa ceruminosa pruriginosa (BEALE, 2012; HNILICA; PATTERSON, 2016; PATERSON, 2010). Com o prurido presente ou não, em alguns animais pode-se observar traumatismo auto induzido por mordeduras (GROSS *et al.*, 2009; IHRKE, 2005). Na forma generalizada, ocorrem lesões como máculas multifocais variavelmente pruriginosas, com prurido variando de ausente a extremo, áreas de alopecia simétricas, assimétricas, regionais ou multifocais, hiperpigmentação, eritema e descamação, acometendo a cabeça, o pescoço, o tronco, os membros e o ventre (HNILICA e PATTERSON, 2016; IHRKE, 2005; PATEL e FORSYTHE, 2011; PATERSON, 2010).

Embora se conheça pouco sobre a patogenia da demodicose em gatos, pesquisas revelam que pode ocorrer infecção cutânea, vermelhidão na pele, perda de pelo e descamação cutânea (FOLEY, 1995). Entre os fatores que causam a baixa imunidade nos felinos, os principais são a infecção crônica do trato respiratório superior, alopecia endócrina, lúpus eritematoso sistêmico e toxoplasmose (MEDLEAU *et al.*, 1998). Este tipo de ácaro não consegue sobreviver fora do animal hospedeiro e seu ciclo completo dura em torno de dezoito a vinte e quatro dias (TAYLOR *et al.*, 2016).

Figura 14.1 Diferentes espécies de ácaros: (A) *Demodex cati*; (B) *Demodex gatoi*; (C) *Demodex canis*



Fonte: https://slidetodoc.com/education-education-is-a-progressive-discovery-of-our/. Acesso em: 26 Março 2021.

Após a fecundação, a fêmea vai até a glândula sebácea para depositar em torno de vinte a vinte e quatro ovos. Em seguida, com a eclosão dos ovos, a larva vai até o canal seboso aonde se torna uma protoninfa de oito patas. A protoninfa vai até a abertura do folículo capilar e se transforma em uma tritoninfa que entra novamente no folículo e se torna adulto (LACEY *et al.*, 2009; TAYLOR *et al.*, 2016).

Na clínica médica de felinos, no diagnóstico diferencial da demodicose deve-se levar em consideração todas as doenças que se manifestam sob a forma de prurido (GROSS *et al.*, 2009). Os principais diagnósticos diferenciais são da dermatofitose, síndrome foliculite-furunculose bacteriana, alopecia psicogênica, dermatite atópica, alergia a alimentos, dermatite por contato, dermatite alérgica a picada de pulga (DAPP), infestações por *Cheyletiella, Notoedres, Otodectes, Sarcoptes* e algumas espécies de piolho (GUAGUÈRE; BENSIGNOR, 2005).

No caso do *Demodex cati* o diagnóstico é feito através de raspados cutâneos. Por se tratar de um ácaro folicular, a raspagem deve ser profunda (VALANDRO *et al.*, 2016). No diagnóstico do *Demodex gatoi* pode ser realizado os raspados cutâneos ou ainda esfregaço por decalque em fita de acetato. Uma nova técnica menos invasiva é o uso da videodermoscopia com o auxílio do videodermoscópio com a visualização do ácaro *Demodex* e alguns pontos cinzas e outros vermelhos. Os achados de pigmentação anular folicular representavam as regiões epidérmicas com demodicose (KARADAĞ; BORLU, 2019).

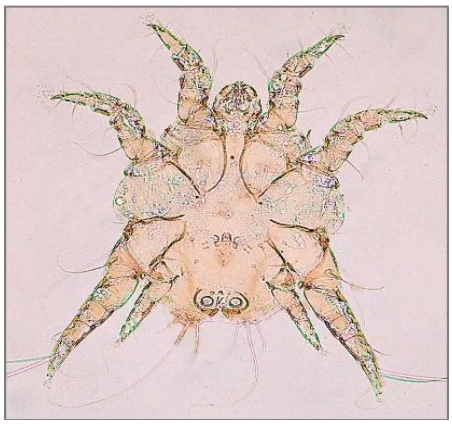
Sarna otodécica

O *Otodectes cynotis* um dos parasitas mais comuns em gatos na Europa, sendo um dos principais causadores de otite externa (BEUGNET *et al.*, 2014), atingindo principalmente gatos mais jovens e sendo de fácil transmissão entre os felinos (SOTIRAKI *et al.*, 2001). Geralmente, a manifestação da doença só é percebida pelo proprietário quando este observa eritema e exsudato ceruminoso marrom-escuro, sintomas deste tipo de sarna, no ouvido do animal (CURTIS, 2004). A sarna otodécica pode levar a uma infecção bacteriana secundária acarretada por pequenas lesões causadas pelo intenso prurido (ARTHER *et al.*, 2015).

O ácaro *Otodectes cynotis* possui o ciclo de vida com duração de 18 a 28 dias de ovo a ovo antes da nova geração de larvas, ninfas e ácaros se desenvolver e ocorre no canal auditivo do hospedeiro (MILLER *et al.*, 2013; TAYLOR *et al.*, 2016) (**Figura 14.2**). Em sua fase adulta, o ácaro consegue sobreviver até dois meses, podendo cair para até dezessete dias no máximo, caso ele se encontre fora do hospedeiro. Os ácaros adultos possuem uma coloração branca e oito patas que vão até o

limite do corpo, exceto as fêmeas (MARTINS *et al.*, 2016).

Figura 14.2 Ácaro *Otodectes cynotis*



Fonte:https://br.pinterest.com/pin/728246202226004021/. Acesso em: 26 Março 2021.

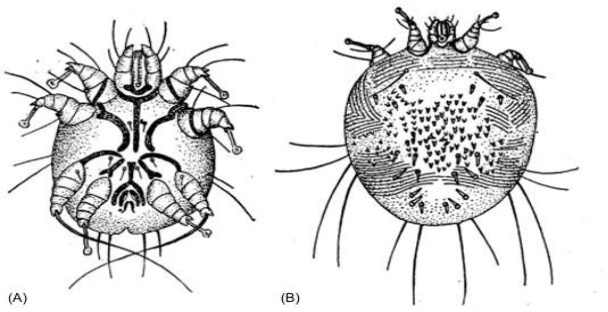
Nos felinos, os sintomas variam, podendo haver grandes ou pequenas quantidades de secreção ou muita ou pouca coceira nos canais auditivos do animal. A secreção assemelha-se ao pó do café, resultado da mistura de restos de tecido epitelial morto, de sangue, de ácaros e de cerúmen (NESBITT; ACKERMAN, 1998). As lesões causadas pelo intenso prurido geralmente se localizam na orelha do animal, mas podem também se manifestar na região do pescoço, das costas e também da cauda devido ao ato de coçar e devido ao ato de dormir enrolado (MILLER *et al.*, 2013). Geralmente, a manifestação da doença só é percebida pelo proprietário quando este observa eritema e exsudato ceruminoso marrom-escuro, sintomas deste tipo de sarna, no ouvido do animal (CURTIS, 2004).

Sarna sarcóptica

A escabiose, causada pelo ácaro *Sarcoptes scabiei*, pode ser transmitida aos seres humanos, sendo geralmente os tutores dos animais e os médicos veterinários as principais vítimas, podendo causar micoses (RIVITTI; SAMPAIO, 2000).

O ácaro *Sarcoptes scabiei* realiza a fecundação em uma cavidade na pele. Após esse período, o macho morre e a fêmea escava outra cavidade para colocar os ovos, que acontecem numa ordem de três ovos por dia durante dois meses em média. O ovo eclode após três ou quatro dias de posto, soltando a larva. A larva vai até a superfície e após cerca de quatro dias, começa a se alimentar dos folículos capilares até se transformarem em protoninfas. Alguns dias depois, ela se transforma em uma tritoninfa e então toma a forma adulta. No total, o ciclo de vida dura entre dezessete e vinte e um dia (TAYLOR *et al.*, 2016) (**Figura 14.3**).

Figura 14.3 Ácaro *Sarcoptes scabiei*: (A) *Macho*; (B) *Fêmea*
Fonte:https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/notoedres-cati. Acesso em: 26 Março 2021.



Para o diagnóstico da doença é necessário observar o ácaro a partir do material obtido por raspagem cutânea (FRANK, 2014) ou da área lesionada, podendo também ser a cabeça e as patas (LOURENÇO, 2013). Com o estudo, pode-se concluir que a raspagem cutânea é tão eficiente no resultado quanto o uso da fita de acetato, diferente da remoção de pelos que pode errar no diagnóstico, principalmente em casos mais simples. O uso da fita de acetato possui uma vantagem em relação as demais

por ser uma técnica que causa menos desconforto ao animal, facilitando a aplicação do método, visto que os parasitas não perfuram muito fundo na pele (KARADAG; BORLU, 2019).

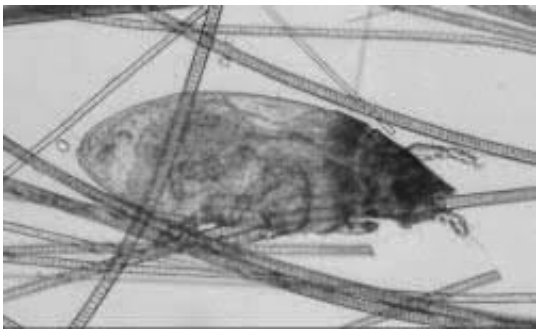
Linxacariose

É uma doença incomum em gatos e tem como agente etiológico o *Lynxacarus radovskyi*, um ácaro sarcoptiforme, da família Listrophoridae (FAUSTINO *et al.*, 2004; PAYNE *et al.*, 2005). A primeira descrição foi em 1974, por Tenório, no Havaí, e há relatos em poucos países, tais como Porto Rico, Austrália, Estados Unidos, Ilhas Fiji, Brasil e Nova Zelândia (FIGUEIREDO *et al.*, 2004; ROMEIRO *et al.*, 2007). No Brasil, foi relatada nos estados do Rio de Janeiro, Pará (SERRA-FREIRE *et al.*, 2002), Pernambuco, Bahia, São Paulo, Rio Grande do Sul, Rio Grande do Norte e Alagoas (AGUIAR et al., 2009). Algumas vezes, esta doença pode ser observada associada a outras, causadas por ectoparasitas e a mais comum delas é a pediculose (ROMEIRO *et al.*, 2007) (**Figura 14.4**).

A infecção geralmente ocorre por contato direto, mas fômites podem ser importantes na transmissão (AGUIAR *et al.*, 2009). Os animais parasitados parecem estar sujos, pois como o ácaro se adere aos pelos, apresentam um aspecto salpicado, de "sal e pimenta", além de alopecia e prurido (MUELLER, 2005; PAYNE *et al.*, 2005).

Os pêlos expilam-se com facilidade, a derme apresenta-se normal, ou com erupções papulares, característica de dermatite miliar. Quanto ao local de parasitismo, o dorso e a cauda demonstraram-se áreas de predileção, seguindo-se a cabeça, corpo, região axilar e região abdominal.

Figura 14.4 Ácaro *Lynxacarus radovskyi*



Fonte:http://doi.editoracubo.com.br/10.4322/rbcv.2014.315 Acesso em: 26 Março 2021.

Os sinais clínicos envolvem disqueratinização cutânea, alopecia, disqueratose furfurácea ou laminar, pelagem com aspecto ressequido, perda de pelo, pelagem fosca escoriações e, em casos mais severos, infecção bacteriana secundária. O prurido pode estar presente ou não (PAYNE *et al.*, 2005). Segundo ROMEIRO *et al.*, (2007) e SERRA-FREIRE *et al.*, (2002), a localização dos ácaros é mais frequente na região perianal, nos membros posteriores e na cauda, e o parasitismo parece ser mais comum em machos.

O diagnóstico é baseado na visualização direta dos ácaros aderidos aos pêlos usando uma lupa ou através da microscopia (PAYNE *et al.*, 2005; FIGUEIREDO *et al.*, 2004), raspado de pele decalque (*inprint*) ou ainda por meio de avulsão do pelame. O exame de microscopia óptica deve compreender a colocação do material entre lâmina e lamínula, adicionadas de 2 a 3 gotas de hidróxido de potássio a 10% e observadas em objetiva de 10x. Os parasitos ou ovos podem ser também visualizados nas fezes, devido aos hábitos de lambedura dos felinos (FAUSTINO *et al.*, 2004; MUELLER ,2005).

Sarna notoédrica

Dermatopatia contagiosa acometida pelo ácaro *Notoedres cati* e que geralmente ataca os gatos. No ciclo biológico a fecundação acontece em galerias na superfície epitelial do hospedeiro. As fêmeas fecundadas escavam novas galerias ou aumentam as já existentes na camada córnea para se alimentarem das secreções resultantes dos tecidos lesionados (MILLER *et al.*, 2013; TAYLOR *et al.*, 2016). A fêmea põe mais ou menos sessenta ovos nestas cavidades, escavadas por ela durante três a quatro semanas. As larvas escavam até a superfície da pele aonde se transformam em protoninfa, depois em uma tritoninfa e então se tornam adultos. No total, o ciclo de vida completo dura por volta de 20 dias (MILLER *et al.*, 2013; TAYLOR *et al.*, 2016) (**Figura 14. 5**).

Figura 14.5. Ácaro *Notoedres cati*



Fonte:https://pt.wikipedia.org/wiki/Notoedres_cati. Acesso em: 26 Março 2021.

Este tipo de sarna geralmente ocorre na cabeça e no pescoço, mas que podem se espalhar por outras regiões do corpo devido a ato de coçar e ao costume do gato de dormir enrolado (VANDERLEI *et al.*, 2013). As lesões podem causar coceira intensa, perda de pêlo, o espessamento da camada mais externa da epiderme e a formação de crostas fortemente aderidas e de cor amarelo-acinzentada. Eventualmente pode ocorrer envolvimento generalizado e é comum apresentar linfadenopatia periférica.

CONCLUSÃO

O conhecimento sobre as doenças que afetam a pele é de extrema importância para a realização de um tratamento adequado e seguro à medicina felina. Soma-se a isso, o desenvolvimento da dermatologia veterinária, onde é essencial adquirir conhecimentos sobre os diferentes parasitas, primordialmente os ácaros que podem ocorrer em gatos e seus métodos de padrão ouro para diagnóstico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, J., *et al.* Infestação mista por Lynxacarus radovskyi e Felicola subrostratus em um gato na região de Porto Alegre, RS, Brasil. Acta Scientiae Veterinariae, v. 37, n. 3, p. 301-305, 2009.

ARTHER, R. G., *et al.* Clinical evaluation of the safety and efficacy of 10% imidacloprid+ 2.5% moxidectin topical solution for the treatment of ear mite (Otodectes cynotis) infestations in dogs. Veterinary Parasitology, v. 210, n. 1-2, p. 64-68, 2015.

BEALE, K. Feline demodicosis: A consideration in the itchy or overgrooming cat. Journal of Feline Medicine and Surgery, vol. 14, n. 3, p. 209-213, 2012.

BEUGNET, F., *et al.* Parasites of domestic owned cats in Europe: co-infestations and risk factors. Parasites & Vectors, v. 7, n. 1, p. 291, 2014.

BIRCHARD, S. J. & SHERDING, R. G. Manual Saunders: clínica de pequenos animais. São Paulo. Vol. 3. 2008.

CARDOSO, M. J. L. *et al.* Dermatopatias em cães: revisão de 257 casos. Archives of Veterinary Science, v.16, n.2, p.66-74, 2011.

CHAVES, L. J. Q. Dermatomicoses em cães e gatos: avaliação do diagnóstico clínico-laboratorial e dos aspectos epidemiológicosem uma população de portadores de lesões alopécicas circulares. [tese]. Universidade Estadual do Ceará. 2007.

CURTIS, C. F. Current trends in the treatment of Sarcoptes, Cheyletiella and Otodectes mite infestations in dogs and cats. Veterinary Dermatology, v.15, n.2, p.108-114, 2004.

FAUSTINO M.A.G. *et al.* Infestação por Lynxacarus radoviskyi (Tenório 1974) em felinos –revisão. Clínica Veterinária. 53: 52-56, 2004.

FIGUEIREDO F.B. *et al.* Relato de mais de 42 casos de linxacariose felina na região metropolitana da cidade do Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária. V. 13. P.41-43. 2004.

FOLEY R. H. Feline Demodicosis. Compendium on Continuing Education. 1995.

FRANK, L. Derm diagnostics. Veterinary partners appreciation conference. University of Tennessee, Knoxville. p.4. 2014.

FREITAS, A.K.S. Estudo retrospectivo de dermatites por ácaros causadores de sarna, em cães atendidos no Hospital Veterinário de Patos. [monografia]. Universidade Federal de Campina Grande, Patos, PB.. 2011.

GROSS, T. L. *et al.* Doenças de pele do cão e do gato: diagnóstico clínico e histopatológico. São Paulo: Roca. p. 904. 2009.

GUAGUÈRE, E. & BENSIGNOR, E. Terapêutica dermatológica do cão. São Paulo: Roca, p. 68-92, 2005.

HNILICA, K. A. & PATTERSON, A. P. Small Animal Dermatology-E-Book: A Color Atlas and Therapeutic Guide. Elsevier Health Sciences. p.611. 2016.

IHRKE, P. J. Canine and feline demodicosis. In: Proceedings of the NAVC North American Veterinary Conference. p. 279-280. 2005.

IKOMA, A. *et al.* Neurophysiology of pruritus – interaction of itch and pain.Archives of dermatology, v. 139, n. 11, p. 1475-1478, 2003.

JEROMIN, A. Why my cat scratching its face. The News Magazine of Veterinary Medicine, p.351-4. 2004.

KANO, F. S. *et al.* Ocorrência da dioctofimose em dois cães no município de Guarapuava-PR. [seminário] Ciências Agrárias, v.24. n.1. p. 177-180. 2003.

KARADAG KOSE, O., & BORLU, M. Definition of videodermoscopic features of demodicosis. International journal of dermatology, v. 58, n. 10, p. 1153-1159, 2019.

LACEY, N. *et al.* Under the lash: Demodex mites in human diseases. The biochemist, v. 31, n. 4, p. 20-24, 2009.

LOURENÇO, S.I.F. Prurido no gato. [dissertação]. Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Portugal. p. 72 2013.

MARTINS, G. D. C. *et al.* Dermatopatias parasitárias em gatos. Cadastro. técnico Veterinário. Zoot., p. 4533-4533, 2016.

MEDLEAU L. *et al.* Demodicosis in cats. Journal of the American Animal Hospital Association. V.24. p. 85-91. 1998.

MEGID, J. *et al.* Doenças infecciosas de animais de produção e de companhia. Rio de Janeiro: Roca, 1ª ed. 887p. 2016.

MILLER, W.H. *et al.* Parasitic Skin Diseases. In:Muller and Kirk's Small Animal D dermatology . Toronto:Elsevier Inc. ed. 7. p. 304-315, 2013.

MOTA, A. C. D. C. Ocorrência de acariose por Otodectes cynotis e Cheyletiella blakei em gatos domésticos (Felis silvestres catus). [dissertação]. 2017.

MUELLER, R. S. Superficial mites in small animal dermatology. In 50 Congresso Nazionale Multisala SCIVAC. Rimini, Itália. 2005.

NESBITT, G. H. & ACKERMAN, L. J. Juvenile cellulites (puppy strangles). Canine and Feline Dermatology. Diagnosis and Treatment, Veterinary Learning Systems, Trenton, p. 153-154, 1998.

PATEL, A. & FORSYTHE, P. J. Dermatologia em pequenos animais. Rio de Janeiro. Elsevier. 2011.

PATERSON, S. Manual de doenças da pele do cão e do gato. Rio de Janeiro. Guanabara: Koogan. 2010.

PAYNE P.A. *et al*. External Parasitic Diseases of Dogs and Cats. In: Carter G.R. & Payne P.A.(Eds). A Concise Guide to Infectious and Parasitic Diseases of Dogs and Cats. International Veterinary Information Service, 2005.

PEREIRA, S. A. *et al*. Demodicose associada à Esporotricose e Pediculose em gato co-infectado por FIV/FeLV. Acta Scientiae Veterinariae, v. 33. N.1. p.75-78, 2005.

RIVITTI F. A & SAMPAIO, S. A. P. Dermatoxooses. In: Dermatologia. 2a ed., [s. N.]: [s. n.], p. 575-590, 2000.

ROMEIRO, E. T. *et al*. Aspectos clínicos da infestação por Lynxacarus radovskyi em gatos procedentes da Região Metropolitana do Recife. Rev Clin Vet, v. 69, p. 108-113, 2007.

SAARI, S. A. M. *et al.* Demodex gatoi-associated contagious pruritic dermatosis in cats-a report from six households in Finland. Acta Veterinaria Scandinavica, v. 51, n. 1, p. 1-8, 2009.

SERRA-FREIRE, N. M. *et al*. Lynxacarus radovskyi-diagnostic and treatment in cats from the Metropolitan region of Belem City, Para State. Rev Universidade Rural, Série Ciências da Vida, v. 22, p. 57-60, 2002.

SILVA, A. P. *et al.* Prevalência de dermatopatias em pequenos animais atendidos em clínica veterinária no município de Jaguaribe-CE. Ciência Animal, v. 28, n. 4, p. 18-20, 2018.

SOTIRAKI, S. T. *et al*. Factors affecting the frequency of ear canal and face infestation by Otodectes cynotis in the cat. Veterinary Parasitology, v. 96, n. 4, p. 309-315, 2001.

TAYLOR, M. *et al*. Veterinary entomology In: Taylor, M., Coop, R., Wall, R. (Eds.) Veterinary Parasitology Oxford: Wiley Blackwell. 4ª ed., pp. 163-232. 2016.

VALA, H. *et al.* Estudo casuístico de dermatites por reação de hipersensibilidade em cães e gatos. Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias. Edição 104. P. 45-53. Viseu, Portugal, 2009.

VALANDRO, M. A. *et al*. Demodiciose felina por Demodex cati. Acta Scientiae Veterinariae, v. 44, p. 1-4, 2016.

VANDERLEI, S. R. D. S. *et al.* Dermatologia Veterinária: Estudo sobre o prurido no cão. XIII Jornada de ensino, pesquisa e extensão, v. 13, p.3 2013.

YOUNG, S. Feline demodicosis: prevalence, diagnostics, treatment: overview of two Demodex species thar affect cats in very different ways. DVM News Magazine of Veterinary Medicine, p.411-8. 2010.

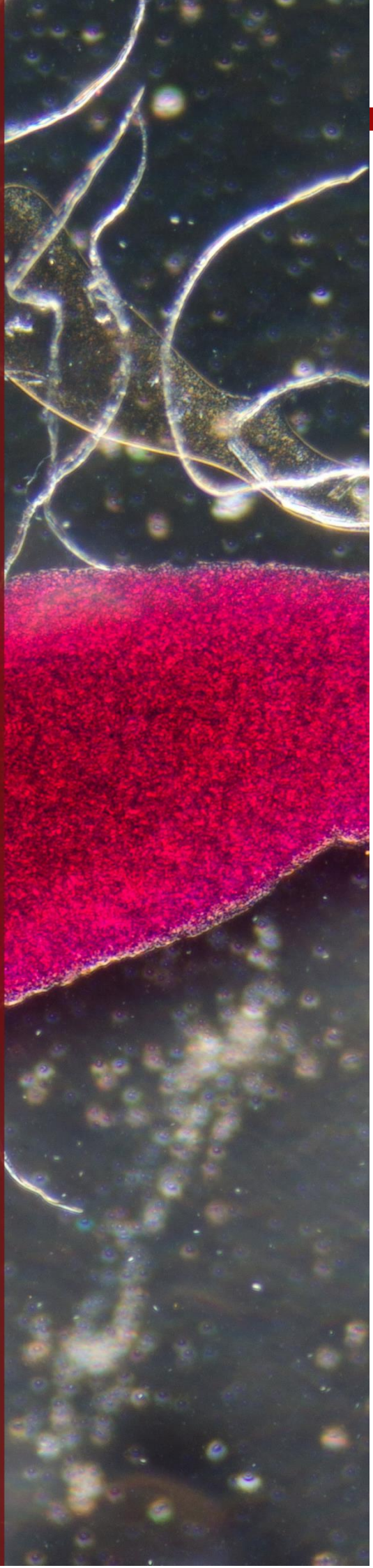
CAPÍTULO 15

ENDOPARASITOS QUE ACOMETEM FELINOS E SUA FARMACOLOGIA ANTI-PARASITÁRIA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Bruna Carioca de Souza[1]
Gabriela Ribeiro[1]
Lara Lopes[1]
Raphaela Aparecida Lourenço[1]
Scarlet Fortunato[1]
Rafaela de Oliveira Cunha[1]
Elaine Santana Gonçalves[2]
Elizângela Guedes[3]

1Discentes – Curso de Medicina Veterinária, Centro Universitário do Sul de Minas (UNIS), Varginha, Minas Gerais.
2Discente (doutorado) - Programa de Pós-graduação em Reprodução, Sanidade e Bem-Estar Animal, Universidade José do Rosário Vellano (Unifenas), Alfenas.
3 Docente – Curso de Medicina Veterinária, Centro Universitário do Sul de Minas (UNIS), Varginha e Programa de Pós-graduação em Reprodução, Sanidade e Bem-Estar Animal, Unifenas, Alfenas.

Palavras-chave: Gatos, parasitos, toxoplasmose, controle parasitário.



INTRODUÇÃO

O crescente interesse pelo convívio com gatos vem contribuindo no aumento do número de felinos domiciliados e semidomiciliados vivendo no interior de residências (COELHO *et al*., 2009).

Nesse contexto, os parasitos na espécie felina assumem grande importância, não somente pela ação espoliativa e patológica ao hospedeiro, mas também pelo seu caráter zoonótico (MONTEIRO, 2017a).

O parasitismo gastrointestinal representa uma das afecções com maior taxa de morbidade entre cães e gatos, podendo ou não causar manifestações clínicas (COELHO *et al*., 2009; GAVIOLI *et al*., 2011). Entre os principais endoparasitas que acometem os felinos domésticos estão *Toxoplasma gondii*, *Giardia* spp., *Toxocara* spp., *Ancylostoma* spp., *Dipylidium caninum* (MONTEIRO, 2017a).

O objetivo deste estudo foi apresentar aspectos relevantes da biologia das principais endoparasitas de gatos domésticos, suas formas de transmissão, sinais clínicos, diagnóstico, tratamento e controle, já que estes fatores são de fundamental importância para o sucesso do tratamento e eliminação do agente infeccioso. A discussão foi dividida em tópicos, a fim de proporcionar melhor compreensão.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de março a junho de 2020, por meio de pesquisas nas bases de dados: Elsevier, Google Academic, Periódicos Capes, Science Direct e Medline. Foram utilizados os descritores: endoparasitas, felinos, toxoplasmose, gatos, giárdia. Desta busca foram encontrados 40 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 2000 a 2020 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo (revisão, 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. Também foram utilizados livros que abordavam parasitologia veterinária.

Após os critérios de seleção restaram 29 publicações, entre livros e artigos, que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: endoparasitos mais frequentes em felinos domésticos, sinais clínicos associados ao parasitismo em felinos, diagnóstico das principais endoparasitoses felinas, da prevenção ao tratamento das endoparasitoses em felinos, considerações finais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Endoparasitos mais frequentes em felinos domésticos:

Toxoplasma gondii

Toxoplasma gondii é um protozoário do filo Apicomplexa e família Sarcocystidae, o qual é responsável pela toxoplasmose, uma zoonose de ampla distribuição mundial a qual acomete mais de 200 espécies de aves e mamíferos (MONTEIRO, 2017b; ROSA *et al*., 2017).

As suas principais formas infectantes são os taquizoítos, bradizoítos e esporozoítos. Os taquizoítos são capazes de infectar qualquer célula nucleada, podendo ser classificados como forma proliferativa, forma de alimentação e endozoíto. Os bradizoítos representam um estágio de multiplicação lenta durante a fase crônica da infecção, podendo permanecer viáveis durante anos dentro do organismo, sendo os responsáveis pela formação de cistos teciduais. Já o oocisto, forma de resistência do parasita, é formado por dois esporocistos com quatro esporozoítos em cada se tornando infectante quando ocorre a esporulação no ambiente (TAVARES; TRICHES, 2018).

Com relação ao ciclo biológico, apresentam um ciclo sexuado heteroxeno facultativo, sendo que, nos felídeos, ocorrem as etapas sexuadas através do ciclo intestinal, por esta razão, considerados hospedeiros definitivos (DA SILVA *et al*., 2010). Já as etapas assexuadas ocorrem em hospedeiros intermediários como mamíferos, aves e humanos (NASCIMENTO; PACHECO; DE SOUSA, 2017).

Os felinos se infectam ao ingerir carcaças de animais contaminadas com os bradizoítos (cistos). No intestino delgado, inicia o ciclo o qual desenvolve seu ciclo enteroepitelial, havendo a merogonia com produção de gametas feminino e masculino (macro e microgametócitos) e formação do ovo ou zigoto, que se diferencia no oocisto. O oocisto então é liberado no ambiente junto com as fezes dando sequência a um novo ciclo. Entretanto, o oocisto liberado irá se tornar infectante somente após sua esporulação que pode ocorrer dentro de dois a três dias dependendo de fatores como a temperatura e umidade (ADOLPH, 2020; DE MENEZES, 2017; WEBSTER, 2010).

O hospedeiro intermediário, se infecta ao ingerir alimento ou água contaminados (transmissão horizontal) com oocistos esporulados. Nesta fase do ciclo, ocorre a reprodução assexuada (esquizogonia) com liberação dos esporozoítos no lúmen intestinal. Há então diferenciação em taquizoítos, os quais são classificados como a forma rápida de multiplicação. Por via hematógena, atingem os tecidos do hospedeiro como sistema nervoso central, olhos, musculatura esquelética além da placenta e coração, ocorrendo modulação de uma resposta imune produzindo anticorpos. Com isso, o taquizoíto sai do local onde estava se multiplicando e forma um cisto tecidual, passando a se chamar bradizoíta (ADOLPH, 2020; DE MENEZES, 2017; TAVARES; TRICHES, 2018; WEBSTER, 2010).

Além da transmissão horizontal, também pode ocorrer transmissão transplacentária, devido tropismo dos taquizoítos por trofoblastos, que se multiplicam no tecido fetal acarretando alterações (TAVARES; TRICHES, 2018).

É importante ressaltar que a ingestão de oocistos eliminados nas fezes de gatos é fonte de infecção importante para hospedeiros intermediários, não representando grande importância na transmissão aos humanos (TAVARES; TRICHES, 2018).

Giardia spp.

Atualmente são descritas seis espécies de *Giardia* sendo a espécie *G. duodenalis*, também conhecida como *G. intestinalis* ou *G. lamblia*, aquela que acomete mamíferos, em especial os humanos (CARNEIRO, 2017; MONTEIRO, 2017a).

Devido à grande diversidade genômica encontrada nas espécies de *G. Duodenalis* suas

subespécies foram agrupadas filogeneticamente em oito genótipos classificados de A a H. Os genótipos A e B são considerados potencialmente zoonóticos, infectando humanos e uma grande variedade de mamíferos, enquanto os genótipos C a H são consideradas específico do hospedeiro (FANTINATTI *et al.*, 2020).

Este gênero possui distribuição cosmopolita, habitando ambientes anóxicos e possuem ciclo direto. Apresentam duas formas de evolução: a) trofozoíta, de formato piriforme, contendo dois núcleos, oito flagelos e dois axóstilo e discos suctórios. São encontradas no intestino delgado dos animais infectados e são pouco resistentes ao meio ambiente b) cisto, forma infectante eliminada nas fezes. Possuem formato ovoide e presença de quatro núcleos. Essa forma é resistente ao ambiente, podendo permanecer viáveis por vários meses em ambientes úmidos (CARNEIRO, 2017).

A transmissão ocorre pela via fecal-oral, através da ingestão de alimentos ou água contaminados com a forma cística. No estômago, se encista no duodeno e libera dois trofozoítos por fissão binária, os quais colonizam o intestino delgado. Os trofozoítos ao se fixarem nas células intestinais, encistam e após a sua maturação são eliminados com as fezes (TAYLOR, 2017).

Toxocara cati

Toxocara cati pertence à ordem *Ascaridida*, classe *Nematoda*, Filo nemathelminto (vermes redondos). São encontrados no intestino delgado de gatos, que por sua vez, são o hospedeiro definitivo. As larvas se desenvolvem no estômago do hospedeiro podendo causar reações granulomatosas (MONTEIRO, 2017c; TAYLOR *et al.*, 2017).

Possuem como características morfológicas esôfago clariforme, boca trilabiada, asa cervical larga e curta. As fêmeas possuem de quatro a doze centímetros e os machos de três a sete centímetros (MONTEIRO, 2017c). A sua coloração varia entre branca e clara e seus ovos possuem casca grossa e irregular de coloração castanho-escuro, característico nas fezes dos gatos (TAYLOR *et al.*, 2017).

O ciclo de *Toxocara cati* é complexo. As fêmeas realizam postura dos ovos que saem nas fezes, onde se desenvolvem as larvas (L1 a L3) dentro do ovo. Dessa forma, pode haver diferentes maneiras de infecção do hospedeiro. Na transmissão oral, a fonte de infecção primária para os gatos se dá pela ingestão de presas infectadas por cistos, podendo também ocorrer pela ingestão de carne crua ou malcozida, fonte de infecção comum tanto para hospedeiros definitivos como intermediários. Nessa via, é ingerido o ovo na forma infectante L3. As larvas, por sua vez, adentram a parede estomacal, deslocam-se via fígado, passando pelos pulmões e pela traqueia, onde realizam muda para L4. Ao chegarem na glote são deglutidas retornando para o estômago e para o intestino onde realiza muda para L5 e torna-se adulta. A ingestão de hospedeiros paratênicos, como roedores e aves, também é uma importante via. Pode ainda, ocorrer infecção transmamária, principalmente nos gatos que apresentam infecção aguda. Já a via transplacentária é rara entre os gatos (MONTEIRO, 2017c).

Ancylostoma spp.

Ancylostoma spp. é o principal nematódeo envolvido na manifestação patológicas do tipo larva *migrans* cutânea apresentando uma grande importância não só na medicina veterinária, mas também para saúde pública (ANDRADE *et al.*, 2012).

Morfologicamente é classificado como monoxênico, possui um grande aparelho bucal, contendo três pares de dentes que se fixam à mucosa do intestino para se alimentar do sangue do hospedeiro. Sua coloração varia de branco acinzentada a avermelhada. Seus ovos são ovais e de casca fina. São dioicos, com dimorfismo sexual e seu ciclo é considerado direto, sem o envolvimento de hospedeiros intermediários. O ciclo inicia com a postura dos ovos pelas fêmeas que são eliminados para o meio externo através das fezes. Em condições ideais, há o desenvolvimento dos estádios larvais de L1 até L3, podendo permanecer no solo por muitos meses até infectarem um novo hospedeiro (ANDERSON, 2000).

A infecção pode ocorrer por via oral, através da ingestão de larvas, ou por via percutânea, transplacentária ou lactogênica. Na infecção por via percutânea, os coxins são as principais portas de entrada. As larvas atingem os vasos linfáticos e migram até o ducto torácico, e via corrente sanguínea atingem os pulmões onde se desenvolvem para a forma L4. Em seguida, migram para os brônquios e traqueia, e assim que deglutidos adentram o intestino delgado, onde se desenvolvem em L5, fase onde ocorre a reprodução sexuada e a oviposição (MOLENTO; BRAZ, 2017).

Dipylidium caninum

Dipylidium caninum é um cestódeo que utiliza pulgas (*Ctenocephalidesfelis* e *Pulex irritans*) e piolhos (*Trichodectes canis*) como hospedeiras intermediárias. São hermafroditas possuindo proglotes e formato de grão de arroz. Na fêmea, o útero gravídico apresenta unidades distintas, denominadas sacos ovíferos que podem conter cinco a trinta ovos. Ovos são quase esféricos, de cor castanho-amarelada e são expelidos nas fezes envoltos em uma cápsula ovígera. Cada ovo, por sua vez, contém em seu interior um embrião hexacanto (MONTEIRO, 2017a; SANTOS, 2017).

Com relação ao seu ciclo biológico, o período de incubação é de aproximadamente três semanas, necessitando de 21 dias para que a larva se transforme em adulta. O ciclo se inicia com o hospedeiro definitivo ingerindo a pulga ou piolho contendo larva cisticercoide em seu interior. No intestino delgado o hospedeiro intermediário é digerido liberando a larva que se desenvolve, havendo a formação do escólex e proglotes. As proglotes gravídicas, por sua vez, são degradadas, libertando assim as cápsulas com ovos nas fezes. Os ovos com as cápsulas ovígeras, vão ser ingeridos pelo hospedeiro intermediário, ocorrendo em seguida a eclosão das oncosferas, que irão atravessar a parede do intestino rumo ao hemocélio desse hospedeiro. A larva da pulga infectada sofre amadurecimento, perpetuando o ciclo do cestódeo (SANTOS, 2017).

Sinais clínicos associados ao parasitismo em felinos

Os sinais clínicos decorrentes de infecções por endoparasitos em felinos são inespecíficos, podendo ocorrer desde alterações gastroentéricas como diarreia, emagrecimento progressivo e desidratação, a alterações sistêmicas principalmente em animais imunocomprometidos (SIMÕES *et al*., 2015).

A toxoplasmose clínica felina é rara, já tendo sido relatadas enterite, pneumonia, alterações degenerativas no sistema nervoso central e encefalite. Pode ainda haver formação de cistos em pulmões, fígado, linfonodos, sistema nervoso central e nos

olhos. Em gatos idosos, pode ser observada doença crônica (SIMÕES *et al*., 2015).

Na toxocaríase, além de sinais clínicos gastrointestinais, pode ocorrer ainda o desenvolvimento de pneumonia (SCHMIDT; DE CEZARO, 2016). Já na ancilostomose, como consequência da infecção, o pode haver o desenvolvimento de dermatites localizadas, e alterações pulmonares (MORO *et al*., 2008). Em caso de infecção transmamária, pode ocorrer a morte do neonato (KITCHEN *et al.*, 2019). Já a forma crônica, geralmente assintomática, pode ocorrer prurido, desconforto e lambedura anal excessiva em decorrência da saída de proglotes ativas (MONTEIRO, 2017c) .

Animais infectados por giárdia podem ser assintomáticos ou desenvolver doença clínica a depender da virulência da cepa envolvida, da carga infectante, bem como da resposta imunológica e idade do animal (ETTINGER *et al*., 2019).

Diagnóstico das principais endoparasitoses felinas

Para o correto diagnóstico é necessária a realização de exames complementares. Nesse contexto, os exames coproparasitológicos possuem grande importância, sendo métodos de baixo custo e de fácil execução (MONTEIRO, 2017d; TÁPARO *et al*., 2006).

Existem várias técnicas documentadas em literatura. Entre elas, as técnicas de flutuação que permitem avaliar a presença de ovos, cistos ou oocistos. Como exemplo temos a Técnica de Willis-Mollay, onde podem ser visualizados ovos de nematóides e cestóides, oocistos e cistos de protozoários. Já as técnicas de sedimentação são melhores empregadas para pesquisa de ovos pesados que não flutuam em soluções saturadas, como os de alguns gêneros de *Trematoda* e *Cestoda* (MONTEIRO, 2017d; OLIVEIRA-JÚNIOR *et al*., 2004; TÁPARO *et al*., 2006).

Para diagnóstico de *Toxocara* sp. podem ser utilizadas técnicas de flutuação, de centrifugo-flutuação em sulfato de zinco, de centrifugo-sedimentação em água-éter e também por sedimentação simples. Ovos subglobulares, com casca pontilhada e grossas podem ser observados nas fezes, assim como adultos, que também podem ser encontrados em amostras de vômitos (SCHMIDT; DE CEZARO, 2016; TAYLOR *et al*., 2017). Já para o diagnóstico de toxoplasmose pode ser utilizado as técnicas de concentração de oocistos por flutuação de Willis e centrífugo-flutuação em sacarose (ETTINGER *et al*., 2019).

Atualmente, estão disponíveis inúmeros métodos para avaliação de *Giardia duodenalis* em gatos. Ao exame microscópico direto de esfregaço de fezes pode ser observado a presença de cistos e trofozoítos. Embora seja pouco sensível (< 20%), o exame de flutuação em sulfato de zinco permite observar principalmente a presença de cistos. Para diagnóstico preciso há a necessidade de realizar o teste em pelo menos três amostras de fezes do animal, numa mesma semana (ETTINGER *et al*., 2019).

Outros métodos de diagnóstico das endoparasitoses incluem biologia molecular como *Polymerase Chain Reaction* (PCR), histopatológicos e sorológicos, como Ensaio de imunoabsorção Enzimática (ELISA), pesquisa de anticorpos monoclonais e Imunofluorescência (IFA) (SCHMIDT; DE CEZARO, 2016). Para giardíase, a técnica de PCR permite realizar diferenciação do genótipo, possibilitando a identificação de espécies e cepas (ETTINGER *et al*., 2019).

Da prevenção ao tratamento das endoparasitoses em felinos

De forma geral, para o controle e prevenção das endoparasitoses sugere-se uma alimentação balanceada evitando o fornecimento de alimentos crus, adoção de hábitos de higiene e limpeza, em especial das caixas de areia, evitar a predação de hospedeiros intermediários e paratênicos, restrição do acesso à rua e o controle de ectoparasitas (OLIVEIRA-JÚNIOR *et al.*, 2004).

Cistos de *Giardia spp.*, apresentam grande resistência aos níveis rotineiros de cloração e a maioria dos desinfetantes, tornando-se uma fonte de disseminação ambiental. *Toxocara* também é resistente no ambiente, dessa forma, é essencial a higienização ambiental com protocolos eficientes, bem como manejo frequente das fezes e evitar superpopulação de animais, bem como adoção de medidas sanitárias para introdução de novos animais (CAVALINI *et al*., 2011).

A profilaxia e o tratamento com antiparasitários em felinos devem ser periodicamente realizados para reduzir as fontes de parasitismo e a contaminação do solo com os ovos e oocistos, assim como os sinais clínicos presentes em animais com grande carga parasitária (FUNADA *et al*., 2007; PEREIRA *et al*., 2019). Atualmente o mercado dispõe de uma variedade de fármacos anti-helmínticos com diferentes formulações e formas farmacêuticas podendo ser agrupados como de amplo ou de estreito espectro (SPINOSA *et al*., 2017).

Para tratamento tanto da toxocaríase como ancilostomose podem ser utilizados febantel, fembedazol, ivermectina; mebendazol; milbemicinaoxima; poamato de pirantel ou selamectina. Alguns tratamentos são empre-gados em combinações farmacológicas (TAYLOR *et al*., 2017).

Na toxoplasmose felina é preconizada a utilização do cloridrato de ou trimetoprin-sulfonamida. As sulfas bem como o trimetoprin, têm ação sob a produção do ácido fólico do parasita, essencial para a síntese de DNA e RNA, entretanto sulfas não eliminam completamente o toxoplasma. Outra indicação é cloridrato de clindamicina, com boa absorção no trato gastrointestinal, porém pode levar a desordens como êmese e hipersalivação em felinos. É contraindicado para fêmeas prenhes ou em lactação e em animais com idade inferior a um ano (SPINOSA *et al*., 2017).

Os fármacos mais utilizados para o tratamento de protozoários, como a *Giardia sp*., são metronizadol ou fembendazol. O metronidazol penetra na célula do protozoário, interagindo com seu DNA, causando quebra das alças e perda de sua estrutura helicoidal, ocasionando a morte do parasito (TAYLOR *et al*., 2017). Apesar de absorvido no trato gastrointestinal, sofre metabolização hepática gerando metabólitos tóxicos, dessa forma, o seu uso deve ser cauteloso em hepatopatias e em animais debilitados. Ainda, podem ocorrer glossite, estomatite, náusea, êmese, toxicidade neurológica (altas doses), neutropenia, hepatotoxicidade, hematúria e anorexia. O fembendazol apesar da sua ampla janela terapêutica, não é recomendável pela deficiência dos gatos no complexo enzimático citocromo P-450 e na glicoronase. Também pode ser utilizado pirantel (SPINOSA *et al*., 2017).

Em adicional, para o controle eficiente de *Giardia sp*. é de extrema importância prestar orientação ao proprietário quanto a necessidade da utilização da terapia medicamentosa, incluindo os contactantes assintomáticos, associado a limpeza e desinfecção do ambiente, devido a possibilidade de reinfecção pela sua

resistência ambiental e aos fármacos administrados (SPINOSA *et al.*, 2017).

De forma geral, para a prevenção das endoparasitoses felinas, é preconizada a vermifugação de filhotes utilizando-se de formulações de amplo espectro, a partir dos trinta dias de vida seguido de reforço com intervalos de três semanas até os quatro a seis meses de idade. Para animais adultos, a frequência de administração se baseia no acesso dos animais à rua e/ou a outros animais. Entretanto, é importante a realização de exames coproparasitológicos regularmente, de forma a ser empregado tratamento específico e com maior eficácia (OLIVEIRA, 2019).

CONCLUSÃO

Por meio da análise descritiva, foi observado que o correto diagnóstico, aliado à instituição de uma terapêutica e manejo sanitário adequados, são descritas como maneiras eficazes para o controle das patologias causadas por parasitismo em felinos, bem como sua disseminação ambiental.

Em adicional, com base nas informações obtidas nesta revisão, torna-se necessária a conscientização dos tutores bem como dos médicos veterinários sobre o papel zoonótico de algumas endoparasitoses felinas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADOLPH, C. Coccidia. In: Clinical Small Animal Internal Medicine. [s.l.] : Wiley, 2020.

ANDERSON, R. C., Order Strongylida (the Bursate Nematodes). In Nematode Parasites of Vertebrates: Their Development and Transmission. 2 ed. New York: Cabi, 2000.

ANDRADE, V. A. De; COSTA, M. A. F. Da; BARBOSA, J. V. Ocorrência de ovos de Ancylostoma spp. em amostras de fezes de gatos (Felis catus LINNAEUS, 1758) domiciliados em uma área escolar da Região Metropolitana do Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Cadernos UniFoa, v. 20, p. 115–123, 2012.

CARNEIRO, M. E. Protozoários Flagelados. In: MONTEIRO, S. G. (Ed.). Parasitologia na medicina veterinária. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017.

CAVALINI, P. P.; ZAPPA, V. Giardíase Felina. Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária. Garça-São Paulo. n. 16, Ano IX. Jan, 2011.

COELHO, W. M. D.; DO AMARANTE, A. F. T.; DE SOUTELLO, R. V. G.; MEIRELES, M. V.; BRESCIANI, K. D. S. Ocorrência de parasitos gastrintestinais em amostras fecais de felinos no município de Andradina, São Paulo. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinaria, v. 18, n. 2, p. 46–49, 2009.

DA SILVA, J. M.; DA SILVA, A. V.; ARAÚJO, E. J. de A.; SANT'ANA, D. de M. G. The effects of the infection caused by Toxoplasma gondii on the cat duodenal wall. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinaria, v. 19, n. 1, p. 57–63, 2010.

DE MENEZES, R. de C. A. A. Coccídios. In: Parasitologia na medicina veterinária. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. p. 260–281.

ETINGER, S. J.; FEELDMAN, E. C.; Tratado De Medicina Interna Veterinária, 4ª ed. São Paulo: Manole, 1997.

FANTINATTI, Maria *et al.* Epidemiology of giardia duodenalis assemblages in brazil: There is still a long way to go. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 115, n. 11, p. 1–12, 2020.

GAVIOLI, F. A. *et al*. Ocorrência de endoparasitos em gatos de cuiabá, Mato Grosso, Brasil. Archives of Veterinary Science, v. 16, n. 3, p. 25–30, 2011.

KITCHEN, S., *et al.* Isolation and characterization of a naturally occurring multidrug-resistant strain of the canine hookworm, Ancylostoma caninum. International Journal for Parasitology, v. 49, n. 5, p. 397–406, 2019.

FUNADA, M.R. *et al*. Freqüência de parasitos gastrintestinais em cães e gatos atendidos em hospital-escola veterinário da cidade de São Paulo. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec, v. 59, n. 5, p. 1338–1340, 2007.

MOLENTO, M. B.; BRAZ, F. S. F. S. Ordem Strongylida. In: MONTEIRO, S. G. (Ed.). Parasitologia na medicina veterinária. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017.

MONTEIRO, S. G. Identificação de Endoparasitas. In: MONTEIRO, S. G. (Ed.). Parasitologia na medicina veterinária. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. a

MONTEIRO, S. G. Ordem Ascaridida. In: MONTEIRO, S. G. (Ed.). Parasitologia na medicina veterinária. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. b. p. 444–460. b

MONTEIRO, S. G. Técnicas Laboratoriais. In: MONTEIRO, S. G. (Ed.). Parasitologia na medicina veterinária. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. c

MORO, F. C. B.; PRADEBON, J. B.; SANTOS, H. T.; QUEROL, E. Ocorrência de Ancylostoma spp. e Toxocara spp. em praças e parques públicos dos municípios de Itaqui e Uruguaiana, fronteira oeste do Rio Grande do Sul. Biodiversidade Pampeana, v. 6, n. 1, p. 25–29, 2008.

NASCIMENTO, T. L.; PACHECO, C. M.; DE SOUSA, F. F. Prevalência de Toxoplasma gondii em gestantes atendidas pelo Sistema Único de Saúde. Ciência & Saúde, v. 10, n. 2, p. 96, 2017.

OLIVEIRA-JÚNIOR, S. D.; BARÇANTE, J. M. P.; BARÇANTE, T. A.; RIBEIRO, V. M.; LIMA, W. S. Ectopic location of adult worms and first-stage larvae of Angiostrongylus vasorum in an infected dog. Veterinary Parasitology, v. 121, n. 3–4, p. 293–296, 2004.

OLIVEIRA, K. de S. Manual de boas práticas na criação de animais de estimação: cães e gatos. Goiânia: Dedicatória, 2019.

PEREIRA, B. B.; PETRILLO, T. R.; ANTONUCCI, A. M. Qualitative Evaluation of Endoparasites of Felines Semi Domiciled In The Municipality Of Maringá, Paraná, Brazil. Neotropical Helminthology, v. 13, n. 1, p. 25–31, 2019.

ROSA, A. C. S.; *et al.* Indícios de inflamação neurogênica na mucosa do íleo de ratos wistar durante a infecção aguda por Toxoplasma gondii. [Apresentado no X EPCC - Encontro Internacional De Produção Científica; 2017; Out. 24-26; Maringá; BR].

SANTOS, H. T. Classe Cestoda. In: MONTEIRO, S. G. (Ed.). Parasitologia na medicina veterinária. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017.

SCHMIDT, E. M. dos S.; DE CEZARO, M. C. Toxocaraspp. O inimigo que ronda os quatro cantos do brasil. **A**rchives of Veterinary Science, v. 21, n. 3, p. 100–118, 2016.

SIMÕES, L. *et al.* Toxoplasma gondii e gestação: características da toxoplasmose, sinais clínicos, diagnóstico e a importância da doença na saúde pública – REVISÃO. Revista científica de medicina veterinária, Garça, v. Ano XIII, p. 1–17, 2015.

SPINOSA, H. S.; et al. Farmacologia aplicada à medicina veterinária, 6.ed. Guanabara Koogan.2016.

TÁPARO, C. V., *et al.*. Comparação entre técnicas coproparasitológicas no diagnóstico de ovos de helmintos e oocistos de protozoários em cães. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 15, n. 1, p. 1–5, 2006.

TAVARES, G. E. B.; TRICHES, D. L. G. F. Toxoplasmose: uma breve revisão. Revista Panorâmica On-Line. Barra do Garças-MT, v. 1, p. 129–141, 2018.

TAYLOR, M. A. Parasitologia Veterinária. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

WEBSTER, J. P. Review of “Toxoplasmosis of Animals and Humans (Second Edition)” by J.P. Dubey. Parasites & Vectors, v. 3, n. 1, p. 112, 2010.

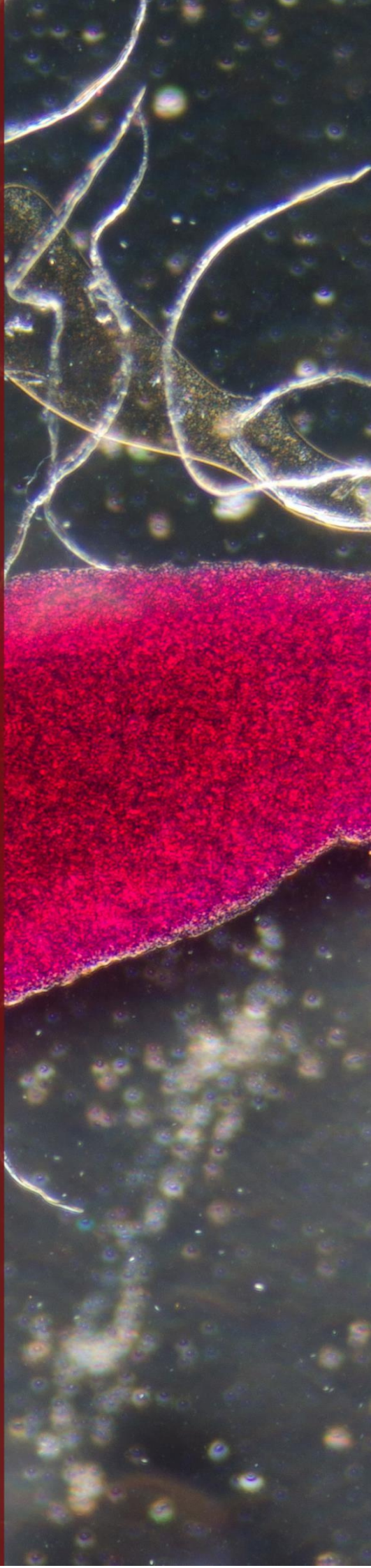
CAPÍTULO 16

DOENÇAS RELACIONADAS AOS CARRAPATOS

Cristina Maria Miranda Bello[2]
Lucca Messias Amaral[1]
Roseane Daniela Barbosa De Assis[1]
Taynara Maria Marugeiro Almas[1]
Thaís Faria Rodrigues Lopes[1]

1Discentes do 5º período da Faculdade de Medicina de Barbacena
2Docente da Faculdade de Medicina de Barbacena

Palavras-chave: Doenças do carrapato; Febre Maculosa; Epidemiologia.



INTRODUÇÃO

Os carrapatos são ectoparasitas hematófagos pertencentes à classe dos aracnídeos, responsáveis pela transmissão de um grande número de doenças, uma vez que, diferentes agentes infecciosos como bactérias, vírus e protozoários, possuem como vetor os artrópodes, constituindo uma importante preocupação médica e veterinária devido a possibilidade de transmissão de doenças tanto para humanos quanto para animais, e assim representando uma grande ameaça à saúde (OLIVEIRA, 2017).

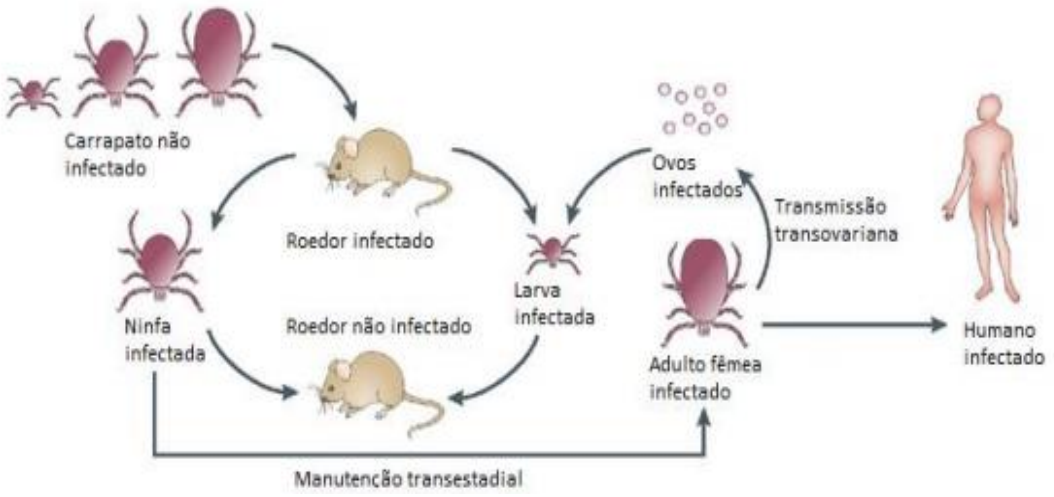
Historicamente, a descoberta de carrapatos como transmissor de doenças se deu em 1886 por Theobald Smith, que descreveu a doença denominada "Texas Cattle Fever", conhecida atualmente como Babesiose. No início do século XX, outra importante doença transmitida por carrapatos, a Febre Maculosa (FM), teve seus primeiros registros nos Estados Unidos da América, recebendo inicialmente o nome de Febre Maculosa das Montanhas Rochosas. Em 1906, o agente etiológico da FM, a *Rickettsia rickettsii*, foi identificado por Howard Taylor Ricketts, que também identificou o carrapato como vetor desta doença. A partir da década de 30, a FM passou a ser identificada em muitos países da América do Sul e no Brasil, por exemplo, essa doença foi registrada pela primeira vez em 1929, no estado de São Paulo, por José Toledo Piza, e a partir daí casos de FM foram reconhecidos em outros estados como Rio de Janeiro e Minas Gerais. Desde então, diversas outras doenças transmitidas por carrapatos têm sido descritas. Ressalta-se que, ao longo de décadas a FM registrou casos esporadicamente descritos e notificados no Brasil. Entretanto, na década de 1980 tornou-se uma doença ressurgente, apresentando um considerável aumento no número de casos e expansão das áreas de transmissão. Foi incluída na lista de doenças de notificação compulsória pelo Ministério da Saúde em 2001, e a partir de 2015 têm-se registrado casos da doença em grande parte das unidades federativas do país, representando um importante problema de saúde pública (OLIVEIRA, 2017).

Atualmente, sabe-se que a riquetsiose mais prevalente no Brasil é a Febre Maculosa causada pela bactéria *Rickettsia rickettsii*, porém, recentemente têm sido confirmadas novas riquetsioses causadoras da FM em diversas regiões do país. As riquétsias são bactérias gram-negativas, intracelular obrigatórias, pertencentes ao gênero *Rickettsia*, família *Rickettsiaceae* e ordem *Rickettsiales*, possuindo um ciclo de vida que envolve tanto um hospedeiro vertebrado quanto um vetor artrópode. Vetor corresponde ao transmissor da doença, enquanto reservatório corresponde ao local onde o agente etiológico da doença vive e se multiplica. No Brasil, os principais vetores e reservatórios da Febre Maculosa são os carrapatos do gênero *Amblyomma*, porém, qualquer outra espécie de carrapato pode ser considerada reservatório da *Rickettsia*. Além disso, roedores como as capivaras, equídeos e marsupiais, como os gambás, possuem uma importante participação no ciclo de transmissão da febre maculosa e recentemente, há estudos a respeito do envolvimento destes animais como amplificadores de riquétsias e transportadores de carrapatos potencialmente infectados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019; SANTOS *et al.*, 2014; WALKER & ISMAIL, 2008).

Os carrapatos adquirem a riquétsia por meio da transmissão transovariana (vertical), transestadial (estádio-estádio) ou através da

cópula, além de também ser possível a transmissão horizontal, por meio da alimentação dos carrapatos não infectados em animais com suficiente riquetsemia, o que se observa na **Figura 16.1.**

Figura 16.1 Ciclo de vida das riquétsias transmitidas por carrapatos



Fonte: Adaptado de WALKER & ISMAIL, 2008.

E então, ao se infectar com a riquétsia, esse carrapato torna-se um potencial transmissor da doença para os humanos (WALKER & ISMAIL, 2008).

O objetivo deste estudo foi elucidar de forma sistemática aspectos históricos, epidemiologia, profilaxia, transmissão, tratamento e controle das principais doenças transmitidas por carrapatos e demonstrar a sua crescente nas últimas décadas, com enfâse na febre maculosa.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de março a maio de 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, Scielo, Google Acadêmico, de artigos nacionais e internacionais, Teses, Sites e livros de parasitologia médica e veterinária. Foram utilizados os descritores: Febre Maculosa, doença de Lyme, Babesiose, vírus Powassan, febre recorrente, *rickettsia rickettsii*, Febre Botonosa, Tularemia, Febre transmitida por carrapatos do Colorado, febre hemorrágica do Congo-Criméia, Vírus da doença da floresta de Kyasanur, Febre Hemorrágica de Omsk, Encefalite transmitida por carrapatos, doenças transmitidas por carrapatos, epidemiologia, aspectos históricos, tratamento, prevenção e patogenia. Desta busca foram encontrados 40 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram artigos nos idiomas inglês, português, espanhol, indonésio; publicados no período de 2008 a 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa; estudos do tipo revisão, meta-análise e originais, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram artigos anteriores a 2008, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta e o tema estudado e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 10 artigos que foram submetidos à leitura

minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em tabelas, gráficos, quadros e de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando a epidemiologia da febre maculosa, os dados epidemiológicos da febre maculosa brasileira nos estados de Minas Gerais e São Paulo, a patogenia da febre maculosa, o diagnóstico diferencial da febre maculosa, o tratamento prevenção e controle da febre maculosa, outras doenças associadas aos carrapatos, também dados epidemiológicos das doenças virais transmitidas por carrapatos no hemisfério Norte.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia da Febre Maculosa

A epidemiologia das riquetsioses está diretamente relacionada à distribuição geográfica e a presença de carrapatos transmissores da doença, bem como as variáveis ecológicas e a abundância de hospedeiros animais envolvidos no ciclo das riquétsias. Em relação a notificação compulsória imediata da Febre Maculosa no Brasil, a região Sudeste foi a que mais relatou casos e em 2018 a letalidade da doença foi de cerca de 37%, sendo assim, torna-se uma questão de saúde pública de grande importância (ARAUJO *et al*., 2015).

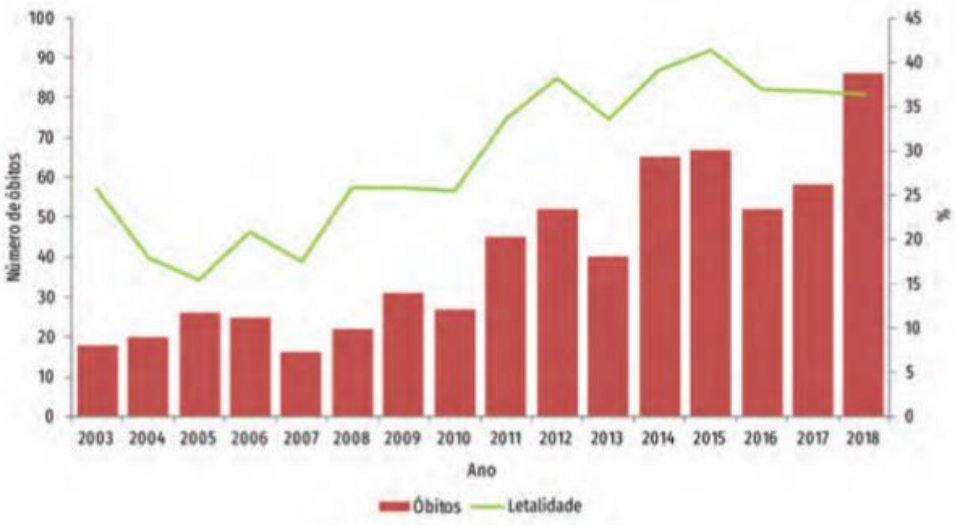
Atualmente, no Brasil, são reconhecidos três perfis epidemiológicos associados a Febre Maculosa:

- FM na região Sudeste, onde a *R. rickettsii* está associada ao carrapato *Amblyomma sculptum*. A maioria dos casos ocorre entre os meses de junho e novembro, coincidindo assim com a abundância dos estágios ninfais do carrapato *Amblyomma sculptum*. E em relação ao sexo, mais de 70% das notificações são em adultos do sexo masculino (FIOL *et al*., 2010; PAES, 2019).
- FM na região metropolitana de São Paulo, onde o *R. rickettsii* está associado ao carrapato *Amblyomma aureolatum*. A incidência dos casos confirmados tem sido semelhante nos dois sexos, no entanto há uma parcela predominante em bebês, tendo como causa a transmissão intradomiciliar (ANGERAMI, 2011).
- FM nas áreas de Mata Atlântica das regiões do sul, nordeste e sudeste que está associada à escara de inoculação, onde a *Rickettsia sp*. na Mata Atlântica está associado principalmente ao carrapato *Amblyomma ovale*. Com relação aos dados epidemiológicos, essa doença tem poucos casos confirmados, e há um predomínio das riquetsioses nos estados do Rio Grande do Sul, Santa Catarina, litoral de São Paulo, Ceará e Rio de Janeiro (Ministério da Saúde, 2019).

Alguns pesquisadores defendem o quarto perfil epidemiológico relacionado à FM associada à escara de inoculação predominantemente no Pampa Brasileiro, onde foram coletados carrapatos adultos *Amblyomma tigrinum* infectados pela *Rickettsia parkeri*.

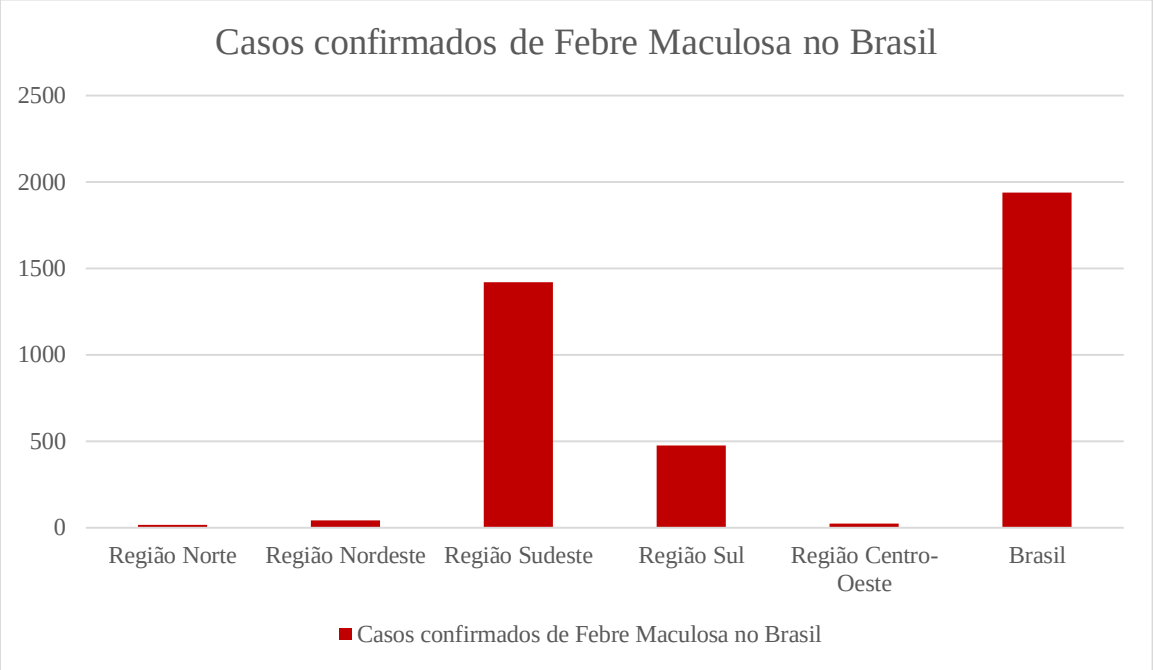
Segundo dados do Ministério da Saúde, foram confirmados 1940 casos da Febre Maculosa no Brasil, entre os anos de 2000 a 2018, como mostrado na **Gráfico 16.1**, sendo o maior número de casos na Região Sudeste, dando o destaque para os estados de Minas Gerais e São Paulo. A letalidade da doença é em média 40%, podendo chegar a 80 % nos casos graves, considerado no período de 2003 a 2018, **Figura 16.2**. A maior proporção de óbitos também se encontra na Região Sudeste, de acordo com dados da **Gráfico 16.2**, havendo 609 mortes entre os períodos de 2000 a 2018 (Ministério da Saúde, 2019).

Figura 16.2 Número de óbitos e letalidade por febre maculosa, Brasil, 2003 a 2018



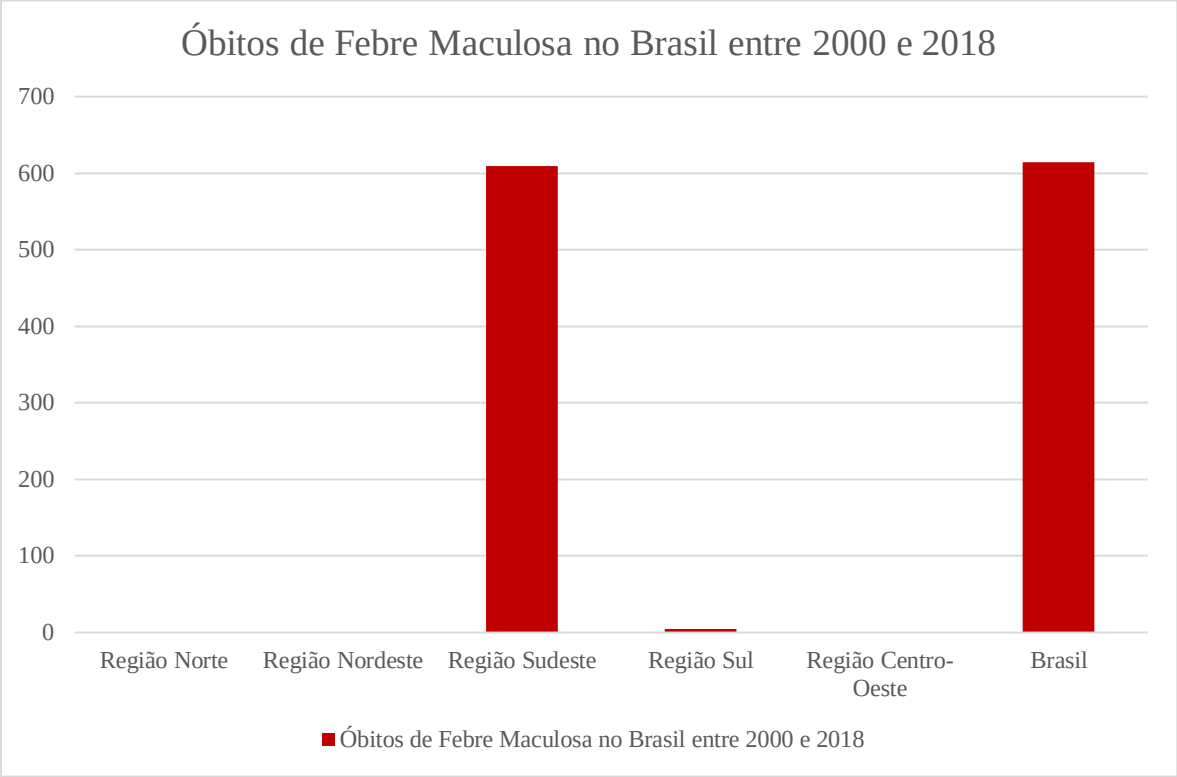
Legenda: Imagem obtida entre os meses de abril e maio de 2021. **Fonte:** Ministério da Saúde, 2019.

Gráfico 43.1 Casos confirmados de febre maculosa no Brasil, Grandes regiões e Unidades Federadas. 2000 a 2018



Fonte: Ministério da Saúde, 2019.

Gráfico 16.2 Óbitos de febre maculosa no Brasil, Grandes regiões e Unidades Federadas. 2000 a 2018



Fonte: Ministério da Saúde, 2019.

Dados epidemiológicos da Febre Maculosa Brasileira (FMB) nos Estados de Minas Gerais e São Paulo

No estado de Minas Gerais (MG), os casos de febre maculosa se concentram principalmente nas regiões do vale do Rio Doce, Jequitinhonha e Mucuri, localizados na Região Nordeste de Minas Gerais. Cabe destacar também a Região Metropolitana de Belo Horizonte (RM-BH) que, em 2017 havia notificado casos e óbitos distribuídos, principalmente na região da Lagoa da Pampulha. Tal fato está relacionado a presença de um grande número de capivaras no local. Em um estudo epidemiológico dos casos e óbitos naquela região realizado por estudantes no ano de 2017, foi constatado uma letalidade nesta região de 66%. Do total de casos, 14 eram do sexo masculino e a mediana da idade foi de 42 anos, mostrando que existem poucas condições assistenciais no diagnóstico da doença, o que pode ter ocasionado um número maior de óbitos na Região Metropolitana de Belo Horizonte (SOUZA *et al*, 2017).

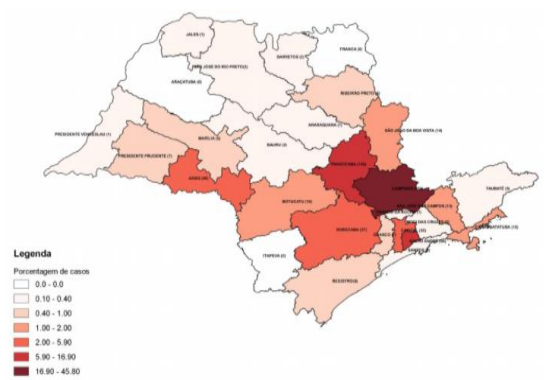
No estado de São Paulo há o maior número de casos de febre maculosa no Brasil. De acordo com os dados do Centro de Vigilância Epidemiológica, no período de 2007 a 2018, 768 casos da doença foram confirmados, sendo a maior parte concentrada nas regiões de Piracicaba e Campinas, como mostra na **Figura 16.3** (NASSER, 2014).

Patogenia da Febre Maculosa

A febre maculosa é uma doença infecciosa aguda e grave, geralmente causada pela bactéria *Rickettsia rickettsii* e que normalmente tem características endêmicas, dissemi-

nadas por carrapatos infectados. Depois que ocorre a picada pelo carrapato, estima-se que o tempo médio que leva para ocorrer a inoculação da bactéria é de cerca de seis a dez horas ocorrer a infestação.

Figura 16.3 Mapa dos casos confirmados autóctones de FMB no estado de São Paulo segundo o GVE de residência, no período de 2007 a 2018



Legenda: Imagem obtida entre os meses de abril e maio de 2021. **Fonte:** ALBUQUERQUE, 2019.

Nesse período nas glândulas salivares do vetor em que está a *Rickettsia*, haverá a reativação da mesma que irá sair de um estado latente não tóxico a um estado altamente patogênico. Assim que ocorre uma infecção, o período de incubação até o início dos sintomas pode variar de 2 a 14 dias, uma média de 7 dias após a picada. Pode-se considerar que a duração do período de incubação pode estar relacionada a fatores conforme a carga e a duração do parasita, o tamanho do inóculo bacteriano e a virulência da bactéria. A disseminação da bactéria atinge os tecidos por meio de vias linfáticas e sanguíneas. Órgãos diferentes, incluindo pele, músculo esquelético, cérebro, pulmão, coração, rim, baço, segmentos do fígado e do trato gastrointestinal. Nestes órgãos, as células endoteliais se consideram um local de infecção e multiplicação.

Com relação a manifestações clínicas de modo geral, entre o 2º e o 5º dias de doença aparecem as pápulas maculares, com evolução centrípeta e dominância nos membros inferiores, podendo acometer as plantas dos pés e as palmas das mãos, com índice de ocorrência de 50 a 80% nos pacientes (NASSER, 2014). Embora seja o sinal clínico mais importante, a erupção pode não existir, o que pode dificultar e/ou atrasar o diagnóstico e tratamento, aumentando a letalidade. Em casos graves, a erupção pode se transformar em equimoses e sangrar, consistindo principal-mente de hematomas ou exsudatos. No paciente com equimose não tratada ela tende a se fundir e pode evoluir para necrose, especialmente em uma extremidade (ANGERAMI, 2011). Em alguns casos graves, podem existir situações de inchaço das extremidades inferiores, aumento do fígado e baço, diarreia e dor abdominal. Com relação ao rim ele se manifesta por azotemia pré-renal, que é caracterizada por oligúria e insuficiência renal aguda, além disso pode se ter manifestações gastrointestinais como náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia, manifestações pulmonares, como tosse, edema pulmonar, infiltração alveolar, pneumonia intersticial e derrame pleural, manifestações neurológicas graves, como defeitos neurológicos, meningite e/ou meningo-encefalite, acompanhadas de líquido cefalorraquidiano claro, e ainda manifestações hemorrágicas, como petéquias, pele e membranas mucosas, trato digestivo e pulmão. Se não for tratado, o paciente pode entrar em um estágio de dormência e confusão. Mudanças frequentes no psicomotor, chegando ao coma profundo também podem ocorrer e icterícia e convulsões podem ocorrer nas fases

finais da doença. Se não for tratada, a taxa de mortalidade desta doença pode chegar a 80% (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2010).

Diagnóstico diferencial da Febre Maculosa

A febre maculosa é uma doença que apresenta inicialmente manifestações clínicas inespecíficas como febre, mialgias, cefaleia, mal-estar generalizado, hiperemia das conjuntivas e em alguns casos sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia. O sintoma mais importante é o exantema maculopapular, que aparece geralmente entre o 3º e 5º dia da doença. Por se manifestar a princípio com uma sintomatologia pouco específica, pode ser confundido com inúmeras outras doenças graves, tais como Leptospirose, Dengue, Zika, Hepatite viral, Salmonelose, Encefalite, Malária e Pneumonia, entre outras doenças. Ademais, após o aparecimento do exantema maculopapular, a FM pode ainda fazer diagnóstico diferencial com doenças como a Sífilis, Meningococcemia, Enteroviroses, entre outras (ARAUJO *et al.*, 2015).

Diante disso, pelo risco de ser confundida com outras doenças que trazem sinais e sintomas muito parecidos ao da FM, o diagnóstico e a terapêutica muitas vezes são retardados, culminando em desfechos desfavoráveis que resultam em alta taxa de mortalidade. A ausência de tratamento adequado e precoce, por exemplo, favorece a progressão do quadro clínico, podendo haver comprometimento do sistema nervoso central, que causa encefalites graves, confusão mental, convulsões, delírios e até mesmo ao coma. Ademais, a falta de conhecimento pelo profissional da saúde acerca dessa doença muitas vezes colabora para o não reconhecimento da FM, dificultando a abordagem inicial e levando a ausência de diagnóstico e tratamento precoces, aumentando o risco de um prognóstico desfavorável (ARAUJO et al., 2015).

O diagnóstico diferencial da Febre Maculosa é feito principalmente através de dados clínicos e epidemiológicos adquiridos a partir da anamnese e exame físico associados aos achados laboratoriais, favorecendo a suspeita diagnóstica e consequentemente uma abordagem adequada, implicando diretamente no sucesso terapêutico (ARAUJO et al., 2015).

É importante ressaltar que o método diagnóstico mais disponível e utilizado na rotina laboratorial da FM é o exame de imunofluorescência indireta, que consiste na pesquisa de anticorpos específicos para as riquétsias por meio da sorologia, mas este só é possível de ser realizado após o fim da primeira semana de sintomas, tornando-se um desafio diagnóstico. Entretanto, uma outra alternativa para o diagnóstico precoce da doença é a utilização da análise molecular a partir da Reação em Cadeia de Polimerase (PCR), que detecta a presença de material genético da bactéria, mas que, no entanto, ainda é pouco utilizado atualmente, sendo recomendado especialmente em casos graves e óbitos, e devendo ser realizado na fase inicial da doença, enquanto os anticorpos anti-Rickettsias ainda não são detectados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Tratamento, prevenção e controle da Febre Maculosa

O tratamento dessa patologia é realizado com administração de antibióticos de amplo espectro, como doxiciclina 100 mg, 12/12 horas por via oral ou endovenosa durante 7

dias ou até 2 dias após término de sintomas febris ou eritromicina 500mg, quatro vezes ao dia via oral. Ademais, a prevenção e o controle da FM podem ser feitos evitando áreas infestadas por carrapatos, uso de botas e roupas que impeçam o contato do artrópode com a pele e uso de repelentes. O combate ao vetor é uma importante ferramenta para a profilaxia da FM, para isso pode ser feita a aplicação de inseticidas e carrapaticidas em animais que abrigam esse hospedeiro, como gado, mamíferos de pequeno porte e também animais domésticos, principalmente cachorros (SANTOS, 2014; LÓPEZ, 2017).

Outras doenças associadas aos carrapatos

Febre Botonosa: também conhecida como febre maculosa do Mediterrâneo, é causada pela *Rickettsia conorii* da família *Rickettsiae* e acomete principalmente o sul da Europa, a África e a Índia. O quadro clínico dessa doença é semelhante ao da febre maculosa, porém sua manifestação é mais branda. Seus sinais e sintomas se apresentam após 5 a 7 dias da picada por carrapato contaminado, entre eles há uma ulceração no local da picada semelhante a um botão com aspecto de escara e o paciente tende a apresentar mal-estar, cefaleia, mialgias e febre. O diagnóstico pode ser realizado por meio de biópsia e análise da erupção cutânea e também por PCR. O tratamento consiste em uso de antibióticos, geralmente doxiciclina por 5 dias. A profilaxia e o controle são os mesmos da febre maculosa que consistem no combate ao vetor e no uso de roupas protetoras (PETRI, 2020).

Febre Recorrente: causada por bactérias do gênero *Borrelia*, é uma enzootia própria de mamíferos e roedores silvestres. Seu quadro clínico é caracterizado por episódios febris com duração de aproximadamente 2 a 9 dias, sendo comum durante o primeiro episódio o aparecimento de exantema em forma de petéquias. A febre recorrente se não tratada pode levar o paciente a óbito e sua taxa de letalidade oscila entre 2 e 10%. Existem duas formas de transmissão dessa doença, a forma epidêmica, que acontece pela picada de piolhos, e a forma endêmica, que ocorre por meio de picada de carrapatos do gênero *Ornithodoros*. O diagnóstico laboratorial pode ser feito através de sorologia, exame histológico e imunoistoquímico, PCR e cultura. Seu tratamento consiste no uso de antibióticos nos períodos afebris ou fase aguda da doença, geralmente tetraciclina ou eritromicina de 500 mg em dose única via oral ou 250 mg via intravenosa. O controle e a prevenção da febre recorrente são os mesmos das demais doenças transmitidas por carrapatos e piolhos (REY, 2010).

Doença de Lyme: eritema crônico migratório, também conhecida como artrite de Lyme, é uma borreliose causada pela bactéria *Borrelia burgdorferi* e sua transmissão é através da picada do carrapato do gênero *Ixodes spp.* popularmente conhecidos como carrapato da perna preta, *Ixodes scapularis.i.* É uma doença zoonótica, mais comum na América do Norte e na Europa chegando a relatos de até 300.000 casos anuais nos Estados Unidos. No Brasil, a taxa de letalidade em humanos variou entre os anos de 2011 e 2016, oscilando entre 6,8% e 20% do total de pessoas que manifestaram a doença. Os sinais e sintomas mais comuns são multissistêmicos, incluindo doenças cardíacas, reumatológicas e neurológicas. Sua clínica é caracterizada por três fases e o seu período de incubação pode levar de 3 até 32 dias. A primeira fase é o eritema crônico migratório, na qual uma lesão

característica em forma de mácula ou pápula avermelhada aparece e cresce de forma anular, podendo ser acompanhado de febre, mal-estar, mialgias, cefaleia, fadiga, artralgias, linfadenopatia e rigidez nucal, típico da fase aguda da doença que perdura por várias semanas, porém existem relatos de fase aguda assintomática. Na segunda fase, que surge após várias semanas ou meses, a clínica do paciente pode apresentar alterações neurológicas, incluindo, encefalite, meningite, ataxia cerebelar ou coreia, paralisia facial, mielite, radiculoneurites motoras ou sensoriais. Também pode haver alterações cardíacas, como miocardite aguda, bloqueio átrio ventricular e cardiomegalia. A segunda fase da doença pode persistir por meses. A terceira fase é caracterizada por artralgias, dor e edema das grandes articulações podendo se tornar um quadro de artrite crônica. O diagnóstico laboratorial é realizado por teste de ELISA e também imunofluorescência indireta, podendo-se fazer também cultura das espiroquetas e microscopia. Seu tratamento dura em média 14 a 28 dias e é ajustável ao estágio da doença, consistindo no uso de antibióticos. Na fase inicial, para tratar linfocitoma cútis, eritema migratório e outras manifestações, a droga de escolha é doxiciclina 100 mg 12 em 12 horas via oral (VO) por 14 dias. Em crianças de até 12 anos recomenda-se amoxicilina 500 mg, VO, de 8 em 8 horas, ou azitromicina 20 mg/kg/dia, VO, por 14 dias. Em gestantes utiliza-se eritromicina 500 mg, 6 em 6 horas, VO, durante 14 dias. Para manifestações neurológicas, cardíacas e oftalmológicas usa-se ceftriaxona, 2g/dia via endovenosa (EV) de 21 a 28 dias. Em manifestações articulares, recomenda-se doxiciclina 100 mg, 12 em 12 horas, VO, por pelo menos 28 dias, se não for possível usar doxiciclina substituir por amoxicilina ou eritromicina. Por fim, para a Acrodermatite crônica atrofiante (ACA) prescreve-se doxiciclina, 100 mg, de 12 em 12 horas, VO, ou amoxicilina 500 mg, de 8 em 8 horas, VO, por 21 dias. A profilaxia e o controle da doença de Lyme é a mesma das outras doenças transmitidas pelo carrapato. (REY, 2010; KUROKAWA *et al*., 2020; SANTOS *et al*., 2010).

Tularemia: causada pela bactéria Gram-negativa *Francisella tularensis*, é uma doença frequente no hemisfério norte, podendo acometer humanos, animais domésticos e selvagens. Essa patologia possui muitas formas clínicas, dentre elas, oculoglandular, orofaríngea, tifoide, pneumônica e septicêmica. Sua sintomatologia é variável podendo levar de 4 até 10 dias para se manifestar e quando ocasionada por picadas de carrapato é possível observar o aparecimento de ulcerações próximo ao local, além de aumento de linfonodos e febre até 40°C acompanhada de cefaleia, sudorese, calafrios, mialgias, mal-estar geral e enjoo. A taxa de letalidade da tularemia na forma geral oscila entre 5-30% e na forma pulmonar pode chegar até 60%. A transmissão se dá através da picada de carrapatos, manuseio de animais infectados, inalação de ar contaminado e ingestão de água ou alimentos contaminados. O diagnóstico é realizado por amostra de material sanguíneo e secreções através de PCR. O tratamento é feito com administração de antibióticos, como gentamicina, cloranfenicol, ciprofloxacino e doxiciclina, pode-se usar também injeções de estreptomicina. O controle e a prevenção são os mesmos das demais doenças transmitidas por carrapatos (BUSH, 2020).

Babesiose: causada pelo hematozoário *Babesia canis* e também *Babesia gibsoni*, é uma doença de grande relevância na medicina

veterinária e acomete principalmente cães, causando uma anemia hemolítica regenerativa grave. Dentre os sinais e sintomas estão presentes icterícia, anorexia, apatia, diarreia, pneumonia, febre e em alguns casos a ocorrência de sintomas neurológicos, como extrema apatia, agressividade, paralisia e desequilíbrio. No quadro clínico a presença de congestão hepática e esplênica causando hepatoesplenomegalia, anemia normocítica e normocrômica, se não tratada adequadamente pode levar o animal a óbito. Sua principal forma de transmissão é através da picada do carrapato *Rhipicephalus sanguineus*, no entanto pode ser transmitida por transfusões sanguíneas de animais infectados. O diagnóstico é feito por esfregaço sanguíneo, ELISA ou imunofluorescência indireta. O tratamento da babesiose consiste no controle de carrapatos e suporte na resposta imunológica e sintomática, podendo utilizar dipropionato de imidocarb e doxiciclina de acordo com o quadro clínico. O controle e a prevenção são os mesmos das demais doenças transmitidas por carrapatos (DIAS *et al*., 2016).

Vírus de Powassan: o vírus Powassan é transmitido por meio da picada de um carrapato infectado. Os carrapatos podem ser infectados quando se alimentam de marmotas, esquilos, ratos ou outros roedores com o vírus no sangue. O carrapato infectado pode então transmitir o vírus Powassan para pessoas e outros animais, mordendo-os. As pessoas não produzem níveis suficientemente altos do vírus no sangue para infectar os piolhos que picam. Dessa forma, as pessoas são consideradas os hospedeiros finais do vírus Powassan (CENTRO DE CONTROLE E PREVENÇÃO DE DOENÇAS, 2019).

Três tipos de carrapatos transmitem o vírus Powassan, encontrados principalmente na metade oriental dos Estados Unidos. *Ixodescookei* (carrapato da marmota), *Ixodesmarxi* (carrapato de esquilo) e *Omoplata curta* (garra preta ou carrapato de cervo). Os carrapatos da marmota e dos esquilos raramente picam as pessoas. O carrapato de patas pretas ou carrapato de cervo, que geralmente se alimenta de ratos e veados de patas brancas, geralmente picam pessoas (CENTRO DE CONTROLE E PREVENÇÃO DE DOENÇAS, 2019).

Muitos pacientes infectados com o vírus Powassan não apresentam sintomas, mas para pessoas com sintomas, o tempo entre mordidas e náuseas varia de 1 semana a 1 mês. Os primeiros sintomas podem incluir: febre, dor de cabeça, vômito, fraqueza. O vírus Powassan pode causar doenças graves, incluindo infecções cerebrais (encefalite) ou infecções das membranas ao redor do cérebro e da medula espinhal (meningite). Os sintomas de doença grave incluem: confuso, fora de coordenação, dificuldade em falar, contração muscular, 1 em cada 10 pacientes gravemente enfermos morrerá. Aproximadamente metade dos pacientes com doenças graves que sobrevivem sofrem de problemas de saúde de longo prazo, como: dores de cabeça recorrentes, perda de massa muscular e força, problema de memória, entre outros (CENTRO DE CONTROLE E PREVENÇÃO DE DOENÇAS, 2019).

Dados epidemiológicos de doenças virais transmitidas por carrapatos no hemisfério Norte

No Hemisfério Norte, existe uma quantidade considerável de doenças virais transmitidas pelos carrapatos, sendo elas:

Febre transmitida por carrapatos do Colorado, Febre Hemorrágica do Congo-Criméia,Vírus da doença da Floresta de Kyasanur, Febre Hemorrágica de Omsk e Encefalite transmitidas por carrapatos.

Febre transmitida por carrapatos do Colorado: o agente etiológico é o Coltivírus e possui sua distribuição geográfica na América do Norte Ocidental. A maioria dos casos humanos são causados por *Borrelia hermsii*, que é encontrado em florestas coníferas de maior elevação. Em relação a dados epidemiológicos um total de 22 casos foram notificados no estado de Colorado entre 2009 e 2014 (KOTLYAR, 2016).

Febre hemorrágica do Congo-Criméia: o agente etiológico é o Nairovírus e possui sua distribuição geográfica na África, Ásia e Europa. É uma doença humana grave, com taxas de mortalidade de até 30%. No Pró-Med Russo, entre 2005 e 2017, mais de 1660 casos foram relatados dessa doença (TIPIH, 2020).

Vírus da doença da Floresta de Kyasanur: o agente etiológico é o Flavivírus e possui sua distribuição geográfica no subcontinente indiano. Em questões de sazonalidade, ocorre durante os meses de março a junho, criando-se condições para o aparecimento da doença, sendo que 55% dos humanos infectados exibem clinicamente (ROBINSON, 2019).

Febre Hemorrágica de Omsk: o agente etiológico é o Flavivírus e possui sua distribuição geográfica na Ásia. A enfermidade é sazonal, com incidência na primavera, verão e outono. O principal hospedeiro é um roedor de nome Muskrat, semiaquático e nativo da América do Norte (ROBINSON, 2019).

Encefalite transmitida por carrapatos (ETC): o agente etiológico é o Flavivírus e possui a sua distribuição geográfica em extensas áreas do Hemisfério Norte, tanto na América, como na Europa e Ásia, no entanto, nunca foram descritas no Brasil (SILVA, 2009). Embora a epidemiologia da encefalite transmitida por carrapatos na Europa esteja bem documentada, não há dados sobre a do norte da África. No entanto, nos estados Bálticos são a região da Europa que é mais endêmica, com um terço dos casos europeus de ETC detectados na Lituânia, Letônia e Estônia (SIDORENKO *et al*., 2021).

CONCLUSÃO

Este estudo indica que de acordo com dados epidemiológicos, a FM é uma questão de saúde pública de grande importância, devido a sua alta taxa de letalidade que, se aproxima de 37% acometendo principalmente a região sudeste de acordo com dados do ministério da saúde em 2018. No Brasil, os principais vetores e reservatórios da FM são os carrapatos do gênero *Amblyomma*, porém, qualquer outra espécie de carrapato pode ser considerada reservatório da *Rickettsia*. Além disso, roedores como as capivaras, equídeos e marsupiais como os gambás possuem uma importante participação no ciclo de transmissão da febre maculosa e recentemente, há estudos a respeito do envolvimento destes animais como amplificadores de riquétsias e transportadores de carrapatos potencialmente infectados. O diagnóstico dessa doença é clinico e laboratorial, podendo utilizar de técnicas como imunofluorescência indireta e PCR, e o seu tratamento e das demais doenças do carrapato são feitas com antibiótico. Além disso, outras patologias relevantes do ponto de vista médico e veterinário tais como, Babesiose, Febre Recorrente, Febre Botonosa,

Tulariose, Doença de Lyme, Vírus de Powassan entre outras doenças virais do hemisfério norte também são transmitidas por carrapatos, sendo necessário, portanto, atenção devido a sua letalidade e transmissibilidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBUQUERQUE, M. P. Diagnóstico laboratorial da febre maculosa: uma breve revisão sobre a situação atual e perspectivas futuras. [monografia] 2019.

ANGERAMI, R. N. Febre maculosa brasileira no estado de São Paulo = aspectos clínicos e epidemiológicos. [tese], 2011.

ARAUJO, R.P; NAVARRO, M.B.M.A; CARDOSO, T. A.Oliveira. Febre maculosa no Brasil: estudo da mortalidade para a vigilância epidemiológica. *Cad. saúde colet.*, v. 23, p.354-361. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Vigilância em Saúde 2003/2019. Brasília, 2019.

BUSH, Larry. Tularemia. Manual MSD, 2020. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/infec%C3%A7%C3%B5es/infec%C3%A7%C3%B5es-bacterianas-bact%C3%A9rias-gram-negativas/tularemia>. Acesso em: 29 abr. 2021.

CENTRO DE CONTROLE E PREVENÇÃO DE DOENÇAS. Vírus Powassan. 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/powassan/transmission.html>. Acesso em: 08 abr. 2021.

DIAS, V. A. & FERREIRA, F. L. A. Babesiose canina: Revisão. PubVet, v.10, p.886-888, 2016.

FEBRE MACULOSA BRASILEIRASecretaria de Vigilância em Saúde/MS, Goiás, 2010. Disponível em: <http://www.sgc.goias.gov.br/upload/arquivos/2012-05/guia-de-ve-febre-maculosa-brasileira-7ed-2010.pdf> Acesso em 20, abr. 2020.

FIOL, F. S. D. & JUNQUEIRA, M. F. & ROCHA, M. C. P. & TOLEDO. M. I & FILHO, S. B. Rocky Mountain spottedfever in Brazil. *Revista* Panamericana de Salud Publica, v. 27, p.461-466. 2010.

KOTLYAR S. Tick-Borne Relapsing Fever in Southwest Colorado: A Case Repor, 2016.

KUROKAWA, C. & LYNN, G. E. & PEDRA, J. HF & PAL, U. & FIKRIG, S. N. E. Interações entre *Borrelia burgdorferi* e carrapatos. Nature Reviews Microbiology, v. 18, p. 587, 2020.

LÓPEZ, D.C.M. Eco-epidemiologia e vulnerabilidade da febre Maculosa no estado do Rio de Janeiro. [tese], 2017.

NASSER, J. T. A febre maculosa brasileira na região metropolitana de Campinas/SP: sua distribuição espacial e os desafios das ações de prevenção e controle locais. [tese], 2014.

OLIVEIRA, S.V. D. Febre maculosa no Brasil: Situação epidemiológica atual e a distribuição geográfica de carrapatos em cenários de mudanças climáticas. [Tese], 2017.

PAES, C. B. Avaliação do risco de transmissão de Rickettsia (Rickettsia rickettsii) por carrapato Amblyomma na área do Parque Estadual do Juquery, Franco da Rocha, estado de São Paulo, Brasil. [dissertação], 2019.

PETRI, W. A. JR. Outras febres maculosas. Infecções, 2020.

REY, L. editor. Bases da parasitologia médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.

ROBINSON, M. T. *et al*. Diagnosis of spotted fever group *Rickettsi a*infections: the Asian perspective. *Epidemiology and infection*, v. 147, p. 286. 2019.

SANTOS, F.C.P.D. Aplicações da PCR em tempo real no diagnóstico laboratorial da Febre Maculosa Brasileira. [tese], 2014.

SANTOS, M. & JÚNIOR, V. H. & RODRIGUES, R. R. & TALHARI, S. Borreilose de Lyme. Anais Brasileiros de Dermatologia, v.85 p.6, 2010.

SIDORENKO, M; RADZIJESVSKAJA, J; SAULIUS, M; NOMEDA B; ALGIMANTAS, P. Prevalence alence of tick-borne encephalitis virus in questing Dermacentor reticulatus and Ixodes ricinus ticks in Lithuania, 2021.

SILVA, A.C.S.D. Zoonoses transmitidas por carrapatos: aspectos regionais e vigilância no Vale do Paraíba, estado de São Paulo [dissertação], 2009.

SOUZA, O. M. F; TOURINHO, B.D; LEITE P.L; SOUZA, P.B; DURE, A.I.L; VELOSO I; SAID, R.F.C; BRITO, M.G; OLIVEIRA, S.V. Febre maculosa na Região Metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais - Brasil: Descrição dos casos e dos ambientes prováveis de infecção, 2017.

TIPIH, T; BURT F.J.Vírus da febre hemorrágica da Criméia-Congo: avanços no desenvolvimento de vacinas, 2020.

WALKER, D.H., ISMAIL, N. Emerging and re-emerging rickettsioses: endothelial cell infection and early disease events. Nat Rev Microbiol., v.6, p. 375-386. 2008.

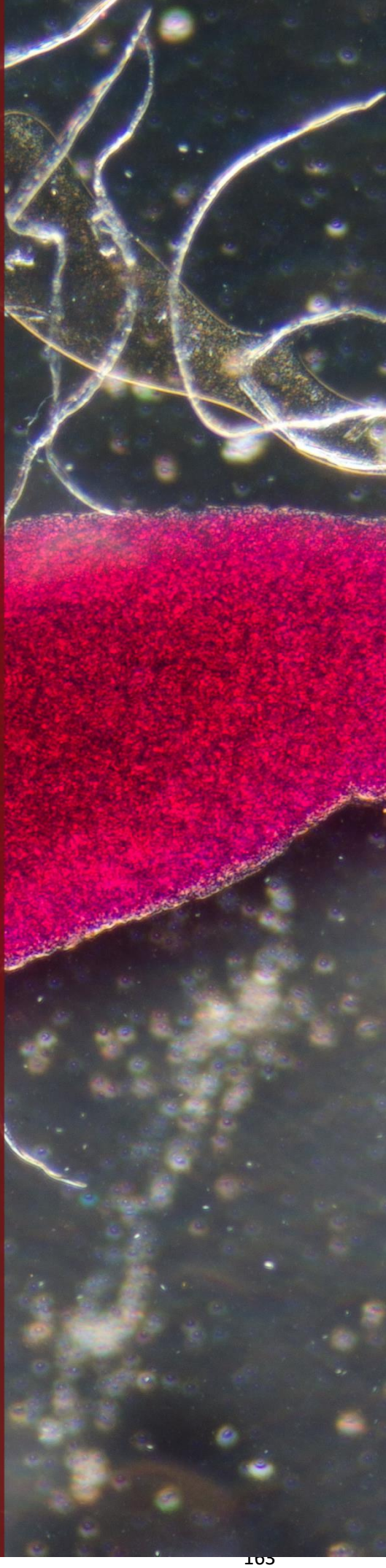
CAPÍTULO 17

ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E POTENCIAL ZOONÓTICO DA DOENÇA DE LYME: REVISÃO DE LITERATURA

Luana Cristina Correia Gonçalves[1]
Beatriz Filgueira Bezerra[1]
Talisson de Jesus Costa Conceição[1]
Vinícius Corrêa Oliveira[1]
Júlia Lemos Brito[1]
Nathália Lima Dörner[1]
Emilly de Souza Moraes[1]
Miguel Felix de Souza Neto[2]
Sayenne Ferreira Silva[2]
Pedro Agnel Dias Miranda Neto[3]

1Discente - Medicina Veterinária da Universidade Estadual do Maranhão (UEMA).
2Médico veterinário – Universidade Federal do Piauí.
3Docente – Curso de Biomedicina do Centro Universitário Estácio São Luís/MA

Palavras-chave: Carrapato; Parasitologia; Zoonoses.



INTRODUÇÃO

A Borreliose Canina, Borreliose de Lyme ou Doença de Lyme (DL), é uma enfermidade infecciosa de distribuição mundial ocasionada por espiroquetas do complexo *Borrelia burgdorferi sensu lato*, que acomete animais domésticos, silvestres e seres humanos (KASSAB, 2020). A doença possui caráter multissistêmico e é transmitida comumente por carrapatos do gênero *Ixodes*, no entanto o parasito já foi identificado no *Dermacentor nitens* no Paraná, Brasil (GONÇALVES *et al.*, 2013) e no *Amblyomma americanum* nos estados da Flórida e Geórgia, nos Estados Unidos (CLARK *et al*., 2013).

Cães e os cavalos são considerados hospedeiros acidentais importantes no ciclo de manutenção das espiroquetas no ambiente. Por consequência, a proximidade entre essas espécies e o homem contribui com a transmissão do agente patogênico para humanos (PATRÍCIO, 2017). Ademais, Corradi, Carvalho e Coutinho (2006), encontraram soropositividade em profissionais que trabalham e têm contato estreito com animais silvestres no município de São Paulo, sugerindo que o contato com esses animais também pode favorecer a infecção por *B. burgdoferi* em humanos. As capivaras, por exemplo, podem servir como reservatório no Brasil, assim como podem transmitir e disseminar carrapatos por pastagens e próximos a rios (BASILE, 2016).

Atualmente, alterações climáticas e outros fatores são determinantes na migração de vetores, que podem carrear consigo o agente etiológico, resultando no surgimento de novos focos de infecção e de transmissão (PATRÍCIO, 2017). Além disso, a DL, apesar de ser uma zoonose de grande importância, ainda é pouco investigada no Brasil, sobretudo na área da Medicina Veterinária (BASILE, 2016).

O presente estudo tem como objetivo analisar de forma sistemática a literatura existente a respeito da Doença de Lyme, evidenciando suas particularidades, visando promover informações fundamentais aos médicos veterinários, profissionais da saúde e à comunidade em geral.

MÉTODO

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica sistemática realizada no mês de maio de 2021, por meio de pesquisas de artigos científicos, dissertações, teses e revisões de literatura encontradas em bases de dados *online*, como: PubMed, Google Scholar, SciElo e Library.

Os critérios de inclusão foram artigos nos idiomas português e inglês, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa e estudos do tipo revisão. Os critérios de exclusão foram artigos 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, utilizou-se 30 artigos publicados no período de 1982 a 2021, que foram submetidos à uma leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, abordando a etiologia, o ciclo de vida, sinais clínicos, diagnóstico, terapêutica e epidemiologia da Doença de Lyme.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O agente causador da DL é a *Borrelia burgdorferi sensu lato*, que é um grupo que engloba 14 espécies. Entre essas, 4 estão

associadas à DL que são a *Borrelia burgdorferi sensu stricto, B. garinii, B. afzelii e B. spielmanii.* (SANTOS *et al.*, 2010, YOSHINARI *et al.*, 2010). Convém ressaltar ainda que, a *B. ansernina* que causa borreliose aviária, assumindo, assim, grande importância em veterinária (QUINN *et al*., 2005).

As bactérias do gênero *Borrelia* pertencem à Família *Spirochaetaceae* e à ordem *Spirochaetales*. São classificadas como bactérias gram-negativas, microaerófilas e móveis. Possuem formato helicoidal podendo variar de 3 a 10 espiras, medem de 4 a 30 µm e se reproduzem por fissão binária transversal (AUSTIN, 1993; KARAMI, 2012).

Em humanos, foi diagnosticada pela primeira vez em 1975 quando da ocorrência de um elevado índice de casos de inflamação articular em crianças na região próxima à cidade de Old Lyme, Connecticut (QUINN *et al.*, 2005). O agente etiológico da DL foi identificado em 1982 por Willy Burgdorfer sendo denominado *Borrelia burgdorferi* (BURGDORFER *et al*., 1982). Os estudos de casos em animais iniciaram-se no Brasil com o relato da ocorrência de anticorpos contra *Borrelia burgdorferi* em bovinos e com a detecção de antígenos circulantes em cães no Rio de Janeiro em 1994 (ABEL, 1996).

A ocorrência de infecção por *Borrelia burgdorferi* se dá quando um vetor (carrapato) infectado realiza repasto sanguíneo em um animal susceptível. No interior dos artrópodes, após a ingestão de sangue, ocorre alterações nas proteínas da superfície externa da *B. burgdorferi*. Quando o microrganismo é injetado na corrente sanguínea do hospedeiro, elas se multiplicam e começam a se espalhar por todo organismo, sendo encontradas em vários órgãos: olhos, coração, cérebro, cérebro e articulações (QUINN *et al.*, 2005). E além disto, antes da alimentação (repasto sanguíneo), as bactérias são encontradas no intestino médio dos carrapatos e, após ingesta de sangue, há uma multiplicação das bactérias no interior dos carrapatos, com migração em direção às suas glândulas salivares (PARRY, 2016).

Frequentemente observa-se que, durante a inoculação do agente infectante, o artrópode libera uma pequena quantidade de saliva que irá contribuir para driblar possíveis reações imunológicas do hospedeiro contra o agente (GONÇALVES *et al*., 2012).

Na Doença de Lyme as manifestações clínicas geralmente estão associadas aos locais de infecção pelo microrganismo e os sinais clínicos são mais evidentes em cães quando acometidos (QUINN *et al.*, 2005). Cerca de 5% dos animais infectados apresentam alguma sintomatologia, como diarreia, anorexia, apatia, vômito e claudicação perto ao local da picada (PARRY, 2016; BORYS *et al*., 2019; STILLMAN *et al*., 2019).

De acordo com Quinn e colaboradores (2005), os equinos expressam sinais clínicos semelhantes aos cães como claudicação, inflamação da úvea, inflamação dos rins, do fígado e encéfalo e que, em bovinos e ovinos, os sinais estão geralmente relacionados à claudicação.

O diagnóstico da DL é realizado através da sintomatologia clínica, dados epidemiológicos da doença e testes laboratoriais (STEERE, 1989). Dentre os exames laboratoriais estão a microscopia, cultura e isolamento bacteriano, histopatologia, imunohistoquímica, ELISA, RIFI, *Western blot* e PCR (ALVIM *et al*., 2005; BORCHERS *et al.*, 2015).

O cultivo e diagnóstico da *B. burgdorferi* tem limitações, por se tratar de bactéria fastidiosa, com elevada exigência nutricional.

Além da perda rápida dos fatores de virulência das bactérias, em amostras cultivadas (TRABULSI; ALTERTHUM, 2008).

Em razão da baixa carga bacteriana nas amostras, os testes sorológicos representam os principais métodos utilizados durante a rotina para diagnóstico da doença. Dentre estes testes, os mais utilizados são o RIFI e ELISA, os quais detectam anticorpos contra *Borrelia sp.* Consideram-se positivos, em ambos os testes em caninos, títulos superiores a 64 (MEGID *et al*., 2016).

Com o teste rápido SNAP 4DX®(IDEXX Laboratories), utilizado para detecção de anticorpos de *Ehrlichia spp.*, *Anaplasma spp.*, *Borrelia burgdorferi*e antígenos de *Dirofilaria immitis*, é possível realizar o diagnóstico da DL. Para a reação de *B. burgdorferi*, o teste utiliza o peptídeo C6, que detecta anticorpos de uma lipoproteína de superfície do agente com sensibilidade de 94,1% e especificidade de 96,2% (IDEXX, 2016; HERRIN *et al.*, 2017; EVASON *et al.*, 2019).

O teste *Western Blot*, considerado padrão ouro, é recomendado em casos inconclusivos ou positivos. No entanto, este teste apresenta limitações relacionadas ao custo, pois requer equipamentos caros e antígenos específicos. (MEGID *et al*., 2016). O teste molecular PCR (reação em cadeia polimerase) é sensível e pode detectar até mesmo baixas quantidades de microrganismos avaliando apenas a presença do material genético. Através deste teste, pode-se evitar reações cruzadas com outras espécies, pois este se trata de um exame espécie-específico (BORCHERS *et al.*, 2015).

Estimativas, como o prognóstico, deve ser analisado cautelosamente de acordo com os sinais clínicos do paciente. A terapêutica da doença se baseia, basicamente, na administração de antibióticos específicos para o agente causador da doença. Os antibióticos do grupo dos betalactâmicos e às tetraciclinas, segundo a literatura, tem sido eficiente na resolução dos sinais clínicos da doença em cães (LITTMAN *et al*., 2006; WAGNER, *et al*., 2015).

Observou-se que a amoxicilina, azitromicina, claritromicina, eritromicina, cefotaxima, ceftriaxona e cefovecina são geralmente utilizados na rotina. No entanto a doxiciclina ou minociclina são preferíveis para o tratamento. Devido o comportamento biológico do agente, é indicado a utilização por 28 a 30 dias. A doxiciclina ou minociclina é administrado uma ou duas vezes ao dia, durante 30 dias, por via oral ou intravenosa, na dosagem de 10 mg/kg (KRUPKA; STRAUBINGER, 2010).

A amoxicilina mostrou-se como uma alternativa para filhotes e até mesmo animais sensíveis à doxiciclina. A amoxicilina deve ser administrada 3 vezes ao dia, durante 30 dias, por via oral. A cefovecina seria a terceira opção dos antibióticos disponíveis, duas aplicações subcutâneas com intervalo de duas semanas é uma ótima opção para alérgicos às tetraciclinas. Estudos apontam que a eficácia é similar ao uso de 4 semanas de doxiciclina ou amoxicilina (WAGNER, et al., 2015; LITTMAN et al., 2018).

O tratamento da DL subclínica, ou seja, quando o animal não expressa sinais e não são encontrados parâmetros anormais dentro da patologia clínica, é ainda controverso. Partes não apoiam a antibioticoterapia em pacientes que apresentam esse quadro pois alegam que essa conduta apoia o movimento de uso indiscriminado de antibióticos, fortalecendo a resistência bacteriana. Por outro lado, os indivíduos que apoiam o tratamento, alegam que essa postura minimiza ou até evita

problemas imunológicos futuros que o organismo do indivíduo pode desenvolver (LITTMAN; GOLDSTEIN, 2011; LITTMAN *et al.*, 2018; BARR, 2012).

CONCLUSÃO

A Doença de Lyme é uma doença endêmica em várias regiões, mas ainda pouco estudada. Por possuir um caráter zoonótico e uma ampla quantidade de reservatórios, deve-se realizar pesquisas mais aprofundadas sobre o ciclo do parasita e sua patogenicidade. Além disso, as medidas profiláticas e de controle se fazem necessárias para controle dos carrapatos nos animais e no ambiente, bem como a vacinação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEL, I.S. Estudo de Borrelia sp. em Didelphis marsupialis (Marsupialia: Didelphidae) naturalmente infectados. (Monografia) - Instituto de Biologia, Rio de Janeiro. 40p. 1996.

ALVIM, N. C.; BENTO, M. A. F.; MARTINS, L. A. Borreliose de Lyme – A doença da década. Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária, v. 4, p. 1-4, 2005.

AUSTIN, F. E. Maintenance of infective Borrelia burgdorferi Sh-2-82 in 4% oxygen–5% carbondioxide in vitro. Canadian jornal of microbiology, v. 39, n. 12, p. 1103-1110, 1993.

BARR, S. C. Treating Lyme-seropositivedogs. Clin. Brief Sound Board, v. 5, p. 8, 2012.

BASILE, R. C. Borreliosis in horses: epidemiology, experimental infection and therapeutic. [tese] – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias; Jaboticabal – SP, 2016.

BORCHERS, A. T. *et al.* Lyme disease: A rigorous review of diagnostic criteria and treatment. Journal of Autoimmunity, v. 57, p. 82-115, 2015.

BORYS, M.; KASS, P. H.; MOHR, F.; SYKES, J. E. Differences in clinicopathologic variables between Borrelia C6 antigen seroreactive and Borrelia C6 seronegative glomerulopathy in dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 33, p. 1-9, 2019.

BURGDORFER W, BARBOUR A.G, HAYES S.F. Lyme disease: a tick borne spirochetosis?. Science; v. 216, p. 1317-1319, 1982.

CLARK, K. L.; LEYDET, B.; HARTMAN, S. Lyme borreliosis in humanpatients in Florida and Georgia, USA. International Journal of Medical Sciences, v. 10, n. 7, p. 915, 2013.

CORRADI, D. A.; CARVALHO, V. M.; COUTINHO, S. D. Anticorpos para Borrelia burgdorferi em indivíduos que trabalham com animais silvestres. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v. 58, n. 5, p. 966-968, 2006.

EVASON, M.; STULL, J. W.; PEARL, D. L.; PEREGRINE, A. S.; JARDINE, C.; BUCH, J. S.; LAILER, Z.; O'CONNOR, T.; CHANDRASHEKAR, R.; WEESE, J. S. Prevalence of Borrelia burgdorferi, Anaplasma spp., Ehrlichia spp. and Dirofilaria immitis in Canadian dogs, 2008 to 2015: a repeat cross-sectional study. Parasites & Vectors, v. 12, p. 1-11, 2019.

GONÇALVES, D. D.; NASCIMENTO, D. A. G.; CAETANO, I. C. S.; GERONIMO, E.; MENEGAS, P. H.; BRANDAO, H.B.S; VIDOTO, O.; VIEIRA, M. L. Borrelia burgdorferi em cão errante da região noroeste do Estado do Paraná – Relato de caso. Arquivo Ciência Veterinária e Zootecnia UNIPAR, v. 15, p. 171- 173, 2012.

GONÇALVES, D.D.; CARREIRA, T.; NUNES, M.; BENITEZ, A.; LOPES-MORI, F. M. R.; VIDOTTO, O.; FREITAS, J. C.; VIEIRA, M. L. First record of Borrelia burgdorferi B31 strain in Dermacentor nitens ticks in the northern region of Parana (Brazil). Brazilian Journal of Microbiology, v. 44, n. 3, p. 883-887, 2013.

HERRIN, B. H.; PEREGRINE, A. S.; GORING, J.; BEALL M. J.; LITTLE, S. E. Canine infection with Borrelia burgdorferi, Dirofilaria immitis, Anaplasma spp. and Ehrlichia spp. in Canada, 2013–2014. Parasites & Vectors, v. 10, p. 1-9, 2017.

IDEXX LABORATORIES. SNAP 4Dx Plus Test: Test accuracy, 2016. Disponível em: https://www.idexx.com.br/files/snap-4dx-plus-test-accuracy.pdf. Acesso em: 12 mai. 2021.

JUNIOR, I. M. ZAHID, M. R.; FILHO, A. B.; CRUZ, C. R. Doença de Lyme: diagnóstico e tratamento. Rev. Bras. Med. Fam. e Com., v.3, p. 081, 2007.

KARAMI, A. Molecular Biology of Borrelia burgdorferi. In: Lyme Disease, Rijeka: InTech; 2012. p. 1-26.

KASSAB, S. et al. Borreliose canina. Enciclopédia Biosfera, v. 17, p. 160-178, 2020.

KRUPKA, I.; STRAUBINGER, R. K. Lyme borrelioses in dogs and cats: background, diagnosis, treatment and prevention of infections with *Borrelia burgdorferi* sensu stricto. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, v. 40, p.1103-1119, 2010.

LITTMAN, M.P. *et al.* ACVIM consensus updateon Lyme borreliosis in dogs and cats. Journal of Veterinary Internal Medicine, v.32, p. 887-903, 2018.

LITTMAN, M.P. *et al.* ACVIM small animal consensus statementon Lyme disease in dogs: diagnosis, treatment, and prevention. Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 20, p. 422-34, 2006.

LITTMAN, M.P.; GOLDSTEIN, R. E. A matter of opinion: should we treat asymptomatic, non proteinuric Lyme-seropositive dogs with antibiotics? Clinician's Brief, v.9, p.13–16, 2011.

PARRY, N. Canine borreliosis: epidemiology, pathogenesis, clinical signs, and diagnostics. Companion Animal, v. 21, p. 392-397, 2016.

PATRÍCIO, C. S. S. Borreliose de Lyme em cães e cavalos: caracterização serológica e molecular em animais assintomáticos. Dissertação (Mestrado em Ciências Biomédicas) - Instituto de Higiene e Medicina Tropical; Lisboa - PT, 2017.

QUINN, P. J. *et al.* Microbiologia Veterinária e Doenças Infecciosas. Porto Alegre: ArTmed, 2005.

SANTOS, M; JÚNIOR, V. H; RIBEIRO-RODRIGUES, R; TALHARI, S. Borreliose de Lyme. Anais Brasileiros de Dermatologia. v.85 n.6 Rio de Janeiro Nov./Dec. 2010.

STEERE, A. C. Lyme disease. The New England Journal of Medicine, v. 31, p. 586-597, 1989.

STILLMAN, B. A. *et al*. Borrelia burgdorferi Antibody Test Results in Dogs Administered 4 Different Vaccines. Topics in Companion Animal Medicine, v. 37, p. 1-4, 2019.

WAGNER, B. *et al.* Comparison of effectiveness of cefovecin, doxycycline, and amoxicillin for the treatment of experimentally induced early Lyme borreliosis in dogs. BMC Veterinary Research, v. 11, p. 163, 2015.

YOSHINARI N.H. *et al.* Doença de lyme-símile brasileira ou síndrome baggio- yoshinari: zoonose exótica e emergente transmitida por carrapato. Rev. Assoc. Med. Bras., v. 56, p. 363-369, 2010.

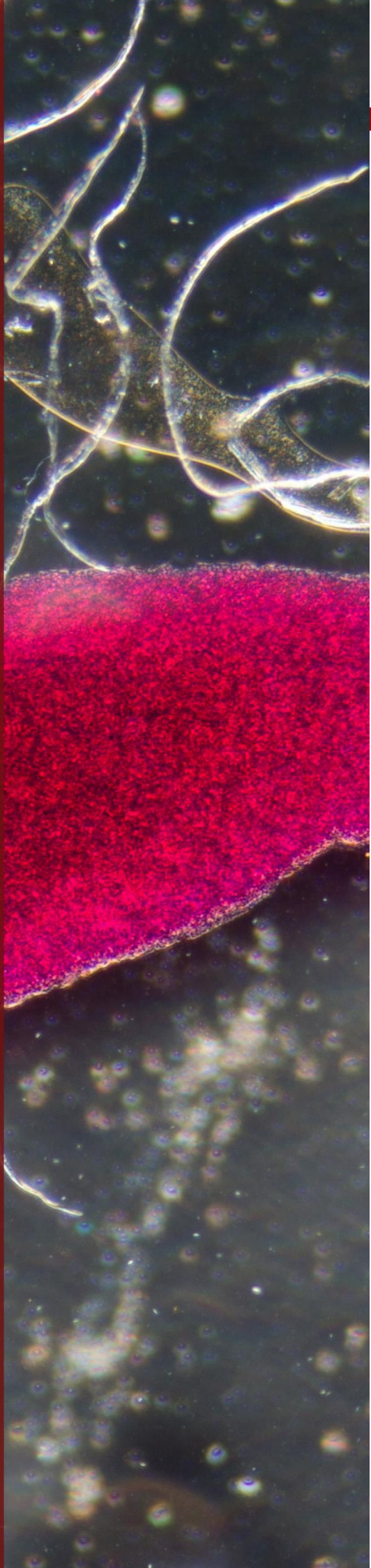
CAPÍTULO 18

PERCEPÇÃO DE TUTORES NO CONTROLE DE CARRAPATOS EM CÃES E GATOS

Ana Karolinne de Alencar França[1]
Yandra Thaís Rocha da Mota[1]
Isadora Karoline de Melo[1]
Marcus Vinicius Gomes Dantas[2]
Ellen Araújo Malveira[2]
Emily Katiane Souza Nascimento[2]
Vercleide Mara da Silva[2]
Carlos Walber Batista Henrique[3]
Laís Fernanda de Pontes Santos[3]
Antonio Domingos da Silva[4]

1Discente – Mestrado em Ambiente, Tecnologia e Sociedade da Universidade Federal Rural do Semi-Árido
2Discente – Acadêmico em Ciências Biológicas da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte.
3Discente – Mestrado Multicêntrico de Bioquímica e Biologia Molecular da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte
4Biológo – Universidade do Estado do Rio Grande do Norte

Palavras-chave: Animais domésticos; Ectoparasitos; Saúde pública



INTRODUÇÃO

Hoje em dia muitas pessoas possuem animais domésticos, como cães e gatos. Esses animais são utilizados como companhia, ou em alguns casos até mesmo para ajudar no tratamento de algumas doenças, como a depressão (ALMEIDA *et al*., 2020).

No entanto, a criação desses animais sem o manejo adequado pode levar a presença de ectoparasitos, como ácaros, carrapatos e pulgas, os quais podem trazer prejuízos econômicos, sanitários, além do comprometimento do bem-estar animal e risco de transmissão de zoonoses (PAULA *et al*., 2018; OLIVEIRA *et al*., 2020).

Os carrapatos são parasitos hematófagos e podem transmitir agentes patogênicos ao seu hospedeiro (HADDAD JUNIOR *et al*. 2018). Quando os carrapatos realizam o repasto sanguíneo em seus hospedeiros, ocorre a lesão do tecido cutâneo, que pode incluir irritação, anemia, abscessos, inflamação ou hipersensibilidade (GASHAW & MERSHA, 2013). As lesões predispõem o hospedeiro à dermatite, infecções bacterianas secundárias ou miíase (RECK *et al*., 2014). Embora os próprios carrapatos possam causar sintomas clínicos em infestações pesadas, como mudanças no comportamento e bem-estar (HURTADO & GIRALDO-RÍOS, 2018), existem também doenças importantes que utilizam carrapatos como vetor, como a babesiose causada por *Babesia vogeli* e erliquiose causada por *Ehrlichia canis* (GRAY *et al*., 2013).

O método de controle mais utilizado é o uso de acaricidas (ANDREOTTI *et al*., 2019), encontrados em diversas formas de apresentação, como coleiras, pour-on, formulações para uso oral e soluções para banho, além de pulverização e aerossóis (TAYLOR *et al*., 2017). No entanto, problemas recorrentes em relação ao controle de ectoparasitos é a resistência parasitária (DÍAZ *et. al*., 2019).

Os tutores desses animais têm a responsabilidade de prevenir o surgimento de ectoparasitos e cuidar do animal caso ele venha a apresenta-los, por isso, os mesmos tem uma função primordial no controle de carrapatos no animal e no ambiente. Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo analisar a percepção de tutores de cães e gatos sobre o conhecimento, controle e prevenção de carrapatos.

MÉTODO

A pesquisa foi realizada em março de 2021, com tutores de animais domésticos de estimação (cães e gatos) de diversas cidades do Brasil, pois foi realizada de forma online. A coleta dos dados foi realizada através de formulários online (Google Formulário) aplicados a todos os tutores participantes da pesquisa.

O questionário aplicado apresentava dezessete perguntas objetivas (múltipla escolha) e discursivas. Entre as questões contidas no questionário, as cinco primeiras foram perguntas pessoais, sobre idade, sexo, nível de escolaridade, local de moradia, as demais questões perguntavam sobre o animal e os conhecimentos sobre prevenção e tratamento, uma delas questionava se o responsável tinha conhecimento dos riscos que o animal corre ao estar infectado com carrapato e qual método é utilizado por ele para o combate desses ectoparasitos.

A **Tabela 18.1** traz as perguntas que estavam presentes no questionário.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O formulário online foi respondido por 72 tutores de cães e/ou gatos, sendo 62% do sexo feminino e 38% do sexo masculino, na faixa etária entre 18 e 52 anos. A grande maioria (97,2%) dos respondentes disse que moram na cidade e apenas duas pessoas moram no campo. Em relação aos animais, 17% afirmaram criar tanto cães como gatos, 20% disse criar apenas gatos e 63% cria apenas cães (**Figura 18.1**).

Pouco mais da metade (53%) dos tutores cria apenas um animal em sua residência, 26% criam dois animais, apenas 6% criam três animais e 15% criam mais de três animais. De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), no ano de 2018 a maioria dos animais presentes no Brasil eram cães, totalizando 52,2 milhões, 23,9 milhões representa a quantidade de gatos. Podendo afirmar que a maioria dos brasileiros cria cachorros.

Trinta e seis pessoas (51%) afirmaram que já observou infestação de carrapatos no seu animal, enquanto 48% não observaram. Sendo que das pessoas que criam apenas gatos em suas residências, nenhuma delas observou a infestação de carrapatos nos seus felinos. Estudos realizados no Brasil mostram a alta taxa de frequência de ectoparasitas em animais domiciliares (RODRIGUES, DAEMON E RODRIGUES, 2008; STALLIVIERE ET AL., 2009).

Quando questionados sobre os banhos nos seus animais, a maioria dos tutores (40%) relatou que a frequência é de uma vez por semana, 21% disse que apenas uma vez em cada quinze dias, 18% assinalaram com pouca frequência e 17% afirmou apenas uma vez por mês, a menor quantidade (4%) afirmou que duas vezes por semana (**Figura 18.2**).

Tabela 18.1 Tabela de perguntas sobre o conhecimento dos tutores a respeito de ectoparasitos

Número de pacientes	Principais causas
01	Idade
02	Sexo
03	Nível de escolaridade
04	Cidade e estado
05	Mora no campo ou na cidade?
06	Qual animal de estimação doméstico você possui?
07	Quantos animais de estimação você tem na sua casa?
08	Você já observou em algum momento de seu animal tem ou teve infestação de carrapatos?
09	Qual a frequência que você dar banho em seu animal?
10	Qual o tratamento utilizado por você para combater os carrapatos?
11	Você tem consciência dos danos que os carrapatos podem causar ao animal?
12	Quais danos os carrapatos podem causar ao animal?
13	Você toma alguma medida de prevenção para combater os carrapatos no ambiente? Se sim, quais?
14	Você sabe o que é resistência parasitária?
15	Você sabe quais doenças os carrapatos podem transmitir para seu hospedeiro (animal)?
16	Você já usou fitoterápicos (plantas medicinais) para tratar os ectoparasitos do seu animal?
17	Seu animal já teve alguma doença transmitida por carrapato? Se sim, qual?

Figura 18.1 Quantidade de tutores que possui gato e/ou cachorro em sua residência

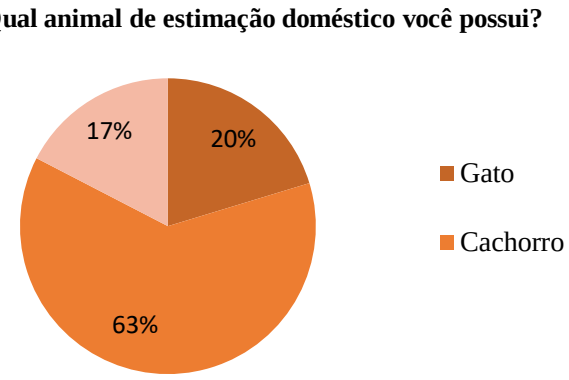
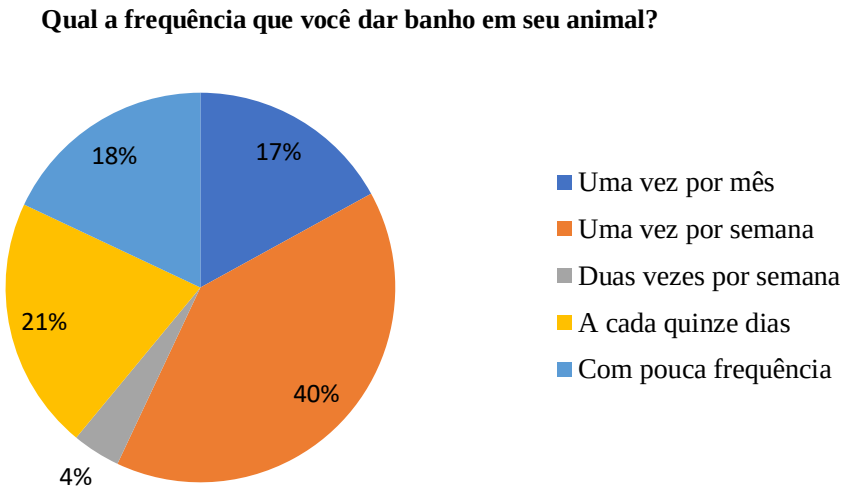


Figura 45.2 Questionamento acerca da frequência que os tutores costumam banhar seus animais



Com relação ao tratamento utilizado no combate de carrapatos, muitos citaram que fazem o uso de coleira anticarrapatos, higienização do animal, medicamentos tópicos e orais como Bravecto e Simparic. Taylor (2001), afirma que medicamentos de usos tópicos são eficazes, porém tem maior risco de toxicidade, relacionado às coleiras garante que não são 100% eficazes, mas possuem vantagem de uso no tempo prologado em comparação com outros tratamentos. Segundo Zardo & Pereira (2019), medidas de controles são extremamente importantes e eficazes para prevenção e tratamento de ectoparasitas em animais. Mais da metade (71%) dos entrevistados responderam que tem consciência dos danos que os carrapatos podem causar ao anima, 11% marcaram que não e 18% disse que talvez tenha consciência dos malefícios ocasionados pelos ectoparasitas (**Figura 18.3).** Aqueles conscientes dos danos causados pelos carrapatos citaram alguns sintomas observados como: anemia, febre, coceira, feridas, falta de apetite, fraqueza e levar até a morte. Os ectoparasitas podem causar várias patologias nos animais domésticos, irritação da pele, transmissão de agentes infecciosos e causar alergias (TORRES *et al*., 2004).

Figura 18.3 Consciência sobre os danos causados pelos carrapatos

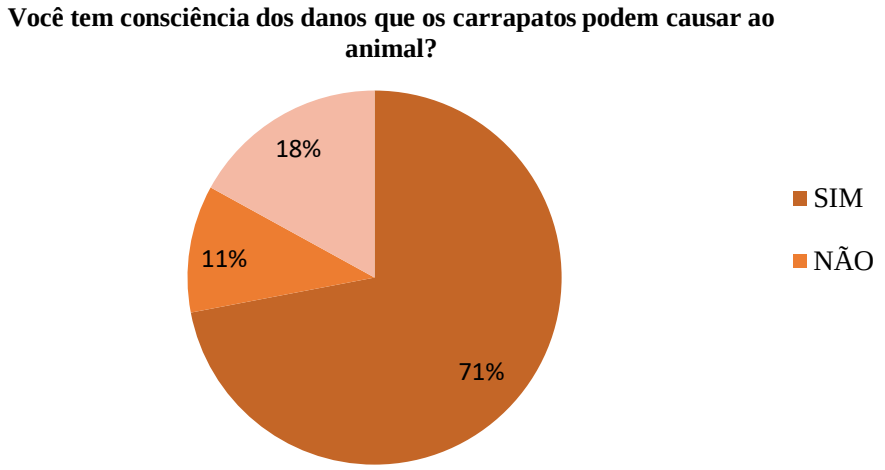
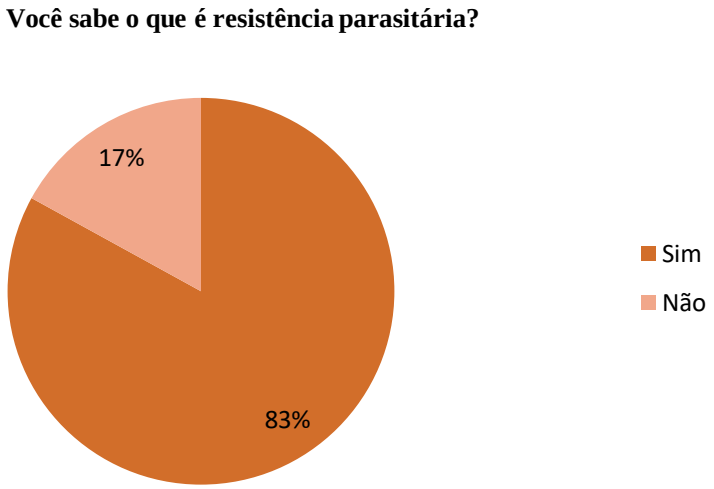


Figura 18.4 Referente ao significado de resistência parasitária



Questionados sobre medidas de prevenção de carrapatos no ambiente, alguns dos donos de animais de estimação relataram que não realiza medidas para combater os ectoparasitas no ambiente, porém a maioria afirmou que realizam limpeza e dedetização a proliferação do parasita no ambiente. Devido à resistência desses ectoparasitas nos determinados locais, principalmente em pisos de madeiras ou carpetes, para o combate eficaz deve ser tratado ambiente, pois é onde grande parte do ciclo de vida desses parasitas ocorre (NELSON & COUTO, 2015).

Sobre resistência parasitária 60 tutores (83%) responderam que não sabem o que significa apenas 12 deles (17%) sabem do que se trata (**Figura 18.4)**. Esse termo refere-se ao fenômeno pelo qual o medicamento não apresenta eficácia contra os parasitas (CONDER & CAMPBELL, 1995). Trata-se de uma informação importante para os tutores, uma vez que a resistência parasitária está diretamente ligada com a administração correta de fármacos ao animal.

A respeito das doenças que podem ser transmitidas pelos carrapatos aos hospedeiros,

49% dos pesquisados desconhece patologias transmitidas por esses ectoparasitas, 51% tem conhecimento das doenças transmitidas por esse vetor e citaram Anaplasmose, doença do carrapato e lyme. O *R. sanguineus* é vetor de diversos agentes como *Ehrlichia canis*, *Babesia canis*, *Haemobartonella canis*, *Hepatozoon canis*, *Coxiella burnetii*, *Anaplasma platys* (DANTAS-TORRES, 2008; ALMEIDA *et al*., 2012) e *Babesia canis vogeli* (DANTAS-TORRES, GIANELLI e OTRANTO, 2012).

Quanto ao uso de plantas medicinais para tratamento dos ectoparasitas em seus animais domésticos, 94% dos tutores responderam que nunca fizeram o uso, mostrando que a fitoterapia veterinária ainda é uma área pouco explorada. Ao serem questionados a respeito se o animal já teve doença transmitida por carrapatos, mais da metade dos donos afirmaram que seu pet não apresentou nenhuma patologia.

CONCLUSÃO

Em algum estágio da vida do animal, ele pode ser acometido por ectoparasitos, por isso, é importante que o tutor preste atenção para que se evitem complicações futuras ao animal e, consequentemente ao dono. Por isso, o ideal é que estes trabalhadores tenham conhecimento acerca dos ectoparasitos, bem como seu ciclo de vida, para que possam tomar medidas preventivas para controle dos carrapatos. A utilização de medicamentos deve ser sempre prescrita e acompanhada por um médico veterinário para evitar complicações no animal, bem como diminuir as chances de resistência parasitária.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, A.B.P.F. *et al. Ehrlichia canis* e *Anaplasma platys* em carrapatos de cães de Cuiabá, Mato Grosso. Semina: Ciências Agrárias, Londrina, v. 33, n. 3, p. 1123-1126, maio/jun. 2012.

ALMEIDA, J.R.; PAZ, C.E.D.O.; OLIVEIRA, M.R. Cinoterapia: a importância do vínculo entre cães e humanos, uma revisão sistemática. Psicologia.pt, 30 p., 2020.

ANDREOTTI, R; GARCIA, M.V; KOLLER,W.W. Carrapatos na cadeira produtiva de bovinos. Brasília, DF: Embrapa Gado de Corte, 240 p. 2019.

CONDER, G.A.; CAMPBELL, W.C. Chemotherapy of nematode infections of veterinary importance, with special reference to drug resistance. Advances in Parasitology, v.35, p.1-83, 1995.

DANTAS-TORRES, F. The brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae): from taxonomy to control. Vet. Parasitol. 152, 173 – 185, 2008.

DANTAS-TORRES, F.; GIANELLI, A.; OTRANTO, D. Starvation and overwinter do not affect the reproductive fitness of *Rhipicephalus sanguineus*. Veterinary Parasitology., 185, p.260-264, 2012.

DÍAZ, E.L. et al. Development of essential oil based phyto formulations to control the cattle tick *Rhipicephalus microplus* using a mixture design approach. Experimental Parasitology. p. 201, 2019.

GASHAW, B.A.; MERSHA, C.K. Pathology of tick bite lesions in naturally infested skin and hides of ruminants: A review. Acta Parasitologica Globalis, v.4, p.59–63, 2013.

GRAY, J.; DANTAS-TORRES, F.; ESTRADA-PEÑA, A.; LEVIN, M. Systematics and ecology of the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus*. Ticks and Tick-Borne Diseases, v.4, n. 3 p.171–180, 2013.

HADDAD JUNIOR, V.; HADDAD, M.R.; SANTOS, M.; CARDOSO, J.L.C. Skin manifestations of tick bites in humans. Anais Brasileiros de Dermatologia. v.2, n.93, p.254-258, 2018.

HURTADO, O.J.B.; GIRALDO-RÍOS, C. Economic and health impact of the ticks in production animals. In Ticks and Tick-Borne Pathogens; Abubakar, M., Perera, P.K., Eds.; IntechOpen: London, UK, 2018.

NAVA, S. *et al.* The taxonomic status of *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806). Veterinary Parasitology, v.208, n. 1-2, p.2–8, 2015.

NELSON, R. W. & COUTO, C. G. 2015. Medicina interna de pequenos animais. Elsevier Editora, Amsterdan.

OLIVEIRA, S.C.; ANDRADE FILHA, G.K.S.; LOPES, J.M.S. Uso da planta "melão-de-são-caetano'' (*Momordica charantia l.*) no combate ao carrapato (*Rhipicephalus sanguineus*) de cães – revisão de literatura. Brazilian Journal of Development, v.6, n.4, p. 22688-22713, 2020.

OTRANTO, D., *et al*. Apparent tick paralysis by *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae) in dogs. Veterinary Parasitology, 188, p. 325–329, 2012.

PAULA, J.M., *et al.* Perfil populacional de cães e gatos e bem-estar animal em Chapecó, SC. Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal. v.12, n.4, p. 437 – 449, 2018.

RECK, J. *et al*. Does *Rhipicephalus microplus* tick infestation increase the risk for myiasis caused by *Cochliomyia hominivorax* in cattle? Preventive Veterinary Medicine. n.113, p.59–62, 2014.

RODRIGUES, D.F.; DAEMON, E.; RODRIGUES, A.F.S.F. Caracterização da população de ectoparasitos de cães de núcleos de expansão urbanas de Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. Revista Brasileira de Parasitologia. Vet. 17, 4, 185-188, 2008.

RODRIGUES, J.B., *et al.* Percepção de tutores de cães sobre o controle de carrapatos. Ciência Animal. v.28, n.4, p.8-10, 2018.

STALLIVIERE, F.M.; BELLATO, V.; SOUZA, A.P.; SARTOR, A.A.; MOURA, A.B.; NEIDERMAIER, L. Ectoparasitos em *Canis familiaris* da cidade de Lages, SC, Brasil e 68 aspectos sócio- econômicos e culturais das famílias dos proprietários dos animais. Revista de Ciências Agroveterinárias. Lages, v.8, v.2, p.179-183, 2009.

TAYLOR MA. 2001. Recent Developments in Ectoparasiticides. The Veterinary Journal, 161(3), 253–268.

TAYLOR, M. A.; COOP, R. L.; WALL, R. L. Parasitologia Veterinária. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1052 p., 2017.

TORRES F.D.; FIGUEIREDO L.A.; FAUSTINO M.A.G. 2004. Ectoparasitas de cães provenientes de alguns municípios da região metropolitana do Recife, Pernambuco, Brasil. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, 13(4):151-154.

ZARDO, I.L.; PEREIRA, M.L. Segurança, eficácia e praticidade dos ectoparasiticidas para pulgas e carrapatos de cães e gatos. Investigação: Revisão em Clínica Médica de Pequenos Animais, Franca, v. 4, n. 18, p. 22-31, abr. 2019.

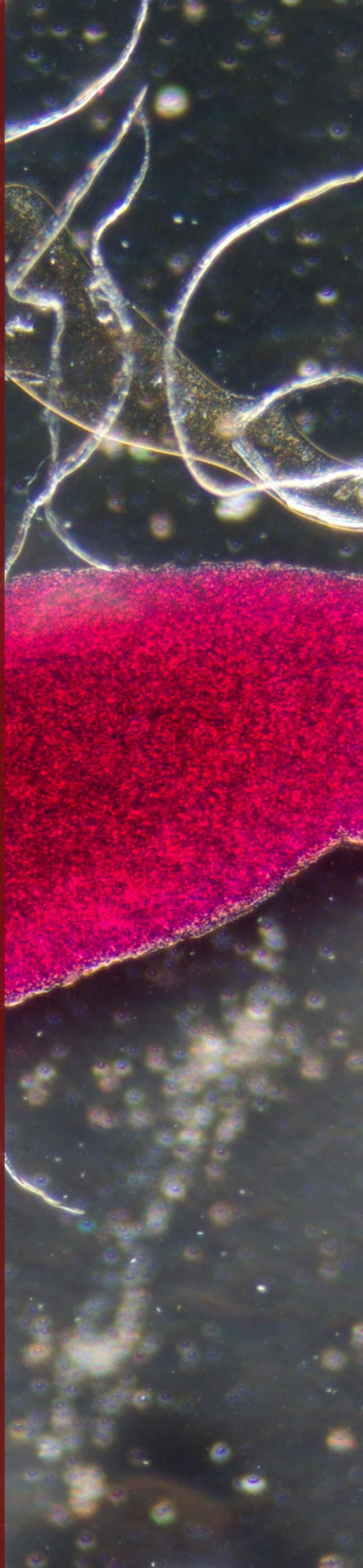
CAPÍTULO 19

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE COMPLEXO HOMEOPÁTICO NO CONTROLE DE CARRAPATOS EM BOVINOS DE PRODUÇÃO DE LEITE

Lorena Jamila Alves Ferreira Guimarães[1]
Matheus Lopes Ribeiro[1]
Alicia Pires[1]
Suellen Sobrinho França Mattos[2]
Thays Figueiroa[1]
Juliana de Almeida Coelho[1]
Anna Carla Silva Cunha[1]
Ana Vitória de Morais Sanavria[3]
Erico José Sampaio Junior[3]
Tiago Marques dos Santos[4]
Celso Guimarães Barbosa[5]
Márcio Reis Pereira de Sousa[4]
Argemiro Sanavria[4]

1Discentes – Graduação em Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.
2Discente – Graduação em Zootecnia da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
3Discentes – Estudante de nível médio no Curso Técnico em Agroecologia – CTUR.
4Docentes - Departamento de Epidemiologia e Saúde Pública da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.
5Docente – Departamento de Matemática da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

Palavras-chave: Homeopatia; Rhipicephalus microplus; Sanidade animal.



INTRODUÇÃO

No Brasil, as perdas anuais por parasitismos na pecuária foram estimadas por GRISI *et al.* (2014), podendo este prejuízo chegar à ordem de US$13,96 bilhões.

Os efeitos negativos do parasitismo no gado incluem a perda de peso dos animais e queda na produção de leite. Não obstante, o uso exagerado ou o mau uso de produtos químicos, no controle destes parasitos, tem contribuído para a resistência aos parasiticidas, além de resultar em resíduos contaminantes no ambiente, na carne e leite dos animais (FURLONG *et al.*, 2007). Melhores práticas de uso de parasiticidas, portanto, podem contribuir para a Saúde Única, ou seja, assegurando uma melhor saúde animal, ambiental e humana (DE LEÓN *et al.*, 2020).

Dentre os parasitos de bovinos, o *Rhipicephalus microplus* se destaca como um de maior impacto na sanidade do gado e na economia do produtor, sendo este avaliado por GRISI *et al.* (2002) em mais de 2 bilhões de dólares para o país. Tal carrapato possui ciclo parasitário monoxeno (VERÍSSIMO, *et al.*, 1995), o que propicia maior infestação dos bovinos, visto que no ambiente onde vivem, serão os únicos hospedeiros na vida do artrópode.

Por conta dos desafios enfrentados para o controle desse parasito, é necessário investigar novas alternativas. O controle biológico por fungos entomopatogênicos, por exemplo, vem sendo estudado em todo o mundo por diversos grupos de pesquisa, no entanto, embora os resultados em laboratório sejam promissores, a campo ou a pasto ainda são insatisfatórios (CASTRO *et al.*, 1997; CORREIA *et al.*, 1998; BITTENCOURT *et al.*, 2003; GARCIA *et al.*, 2011). Assim, o uso de produtos homeopáticos é apresentado como mais um aliado no controle do *R. microplus*.

O controle homeopático ainda é muito recente, porém tem se consagrado não apenas como alternativa e sim como solução para as propriedades convencionais e propriedades de manejo orgânico (ARENALES, 2002). O objetivo deste trabalho foi realizar a avaliação da eficácia do uso de um complexo homeopático em pó (ECTROL - REAL H), administrado diariamente junto a ração e fornecido aos animais para controle de carrapatos.

MÉTODO

A pesquisa foi realizada dentro do setor de bovinocultura leiteira do Instituto de Zootecnia da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ). Para a realização desta experimentação, foi solicitada autorização especial à Comissão de Ética e Utilização de Animais (CEUA) da UFRRJ. Mediante aprovação por esta Comissão, foi dado início ao experimento, no dia 22/12/20. Foram avaliadas, 22 vacas leiteiras mestiças de girolando, sendo 11 alocadas para o grupo tratado (GT) que receberam o complexo homeopático, e 11 foram alocadas no grupo controle (GC), sem tratamento.

Antes do início do período experimental, dia 22/12/20, os animais não lactantes foram submetidos a pulverização com Cypercolor® Plus enquanto as vacas lactantes, para evitar resíduos no leite, ao Bayticol® Pour-On a fim de reduzir a zero a carga parasitária. A partir desta data, os animais não receberam qualquer tratamento com produtos químicos, sendo realizado apenas o manejo diário. No dia 23/02/21 foi dado início a administração do complexo homeopático para o GT.

As vacas do GT receberam diariamente o complexo homeopático específico (ECTROL - REAL H) para controle de carrapatos hematófagos em bovinos. O produto foi administrado junto à ração oferecida aos animais diariamente, obedecendo uma dose diária do medicamento de 40 g vaca/dia, isso por 28 dias. Após o 28° dia, a dose foi ajustada para 15 g vaca/dia, percorrendo mais 12 dias.

O Grupo Controle (GC), recebeu a ração, mas sem medicamento.

As 22 vacas receberam normalmente a alimentação diária composta por silagem com grão farináceo duro e 35% de matéria seca, três vezes ao dia e 48 kg de ração com composição proteica e mineral, água *ad libitum*. Deste momento em diante os animais foram monitorados e avaliados, de 23/02/21 à 08/04/21. As contagens de carrapatos foram realizadas pela equipe do experimento, semanalmente, durante os 45 dias em que os animais foram avaliados. O procedimento, era realizado sempre pela manhã, com início por volta das 6 h. Sempre do lado esquerdo de cada animal, individualmente contido em tronco. De acordo com Villares (1941), foram consideradas apenas as fêmeas de *R. (B.) microplus* com tamanho igual ou superior a 4 mm. O valor total foi obtido multiplicando-se o número de carrapatos observados por dois, de acordo com Wharton *et al.* (1970). As vacas do (GT) foram as que estavam em lactação, sendo considerados os animais mais sensíveis às parasitoses, portanto, esperava-se que fossem os animais mais desafiados. Já o (GC) era composto por vacas secas criadas no mesmo sistema semi-extensivo.

Os dados referentes a contagem de carrapatos foram submetidos à análise de variância (ANOVA) e as médias, entre os tratamentos e dentro de cada tratamento, comparadas pelo teste Scott-Knott a 5% de probabilidade utilizando o programa utilizando o programa ASSISTAT Versão 7.7 beta (SILVA, 2016).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As avaliações foram feitas semanalmente entre os grupos estudados e os dados estão apresentados na **Tabela 19.1**. Nas duas primeiras semanas a contagem média de carrapatos em ambos os grupos não apresentaram diferença estatística ($p > 0,05$). A diferença ($p < 0,05$) observada entre os grupos nas duas primeiras semanas se justifica pela característica da infestação por carrapatos no início do estudo.

Na terceira semana de avaliação observou-se redução significativa ($p < 0,05$) na ordem de 37% na contagem média de carrapatos nos animais tratados com o complexo homeopático, mantendo-se em queda até a quinta semana, com 84,5% de redução quando comparado ao início do estudo. Esta redução é sugestiva da ação antiparasitária do complexo homeopático, uma vez que no grupo controle houve aumento significativo ($p > 0,05$) na contagem média de carrapatos, nesse mesmo período e mantendo-se crescente até a sétima semana com 85,6% de aumento da contagem média de carrapatos quando comparado com a primeira semana.

Tabela 46.1 Contagem média de carrapatos em vacas leiteiras não tratadas e aquelas submetidas ao tratamento com complexo homeopático (ECTROL - REAL H) no período de sete semanas

Semanas	Contagem de carrapatos no GT	Contagem de carrapatos no GC
1	$152,18^{Aa}$	$82,18^{Bb}$
2	$157,27^{Aa}$	$75,45^{Bb}$
3	$95,81^{Ba}$	$101,27^{ABa}$
4	$53,81^{Cb}$	$112,9^{ABa}$
5	$23,45^{Db}$	$148,36^{Aa}$
6	$100,55^{Ba}$	$155,45^{Aa}$
7	$85,27^{Bb}$	$152,55^{Aa}$
Média Geral	$95,48^{b}$	$118,30^{a}$

Legenda: GT – Grupo tratado com complexo Homeopático / GC- Grupo controle. Médias seguidas pela mesma letra minúscula, na linha, e maiúscula, na coluna, não diferem entre si pelo teste de Scott-Knott (p =0,05).

Na sexta semana observou-se aumento na contagem média de carrapatos no grupo tratado, quando comparado à quinta semana. Isto ocorreu em função da alta infestação apresentada em quatro vacas, no entanto houve redução significativa ($p < 0,05$) na semana seguinte.

Comparativamente, a contagem média de carrapatos no grupo de vacas tratadas com complexo homeopático (n = 95,48) foi significativamente menor ($p < 0,05$) quando comparado a do grupo controle (n = 118,3), independentemente do tempo de estudo.

Constatou-se que o complexo homeopático utilizado nesta pesquisa além de se mostrar efetivo, também teve aspecto positivo de não interferir na produção leiteira apresentando resultados satisfatórios. O complexo homeopático em pó (ECTROL - REAL H) ministrado aos animais para o controle de carrapatos, foi de efeito significativo. Pode ser evidenciado pelos resultados apresentados que a média de carrapatos do Grupo Controle, apesar de permanecer numa constante variável, se encontra sempre alta, enquanto o Grupo Tratado, apesar de inicialmente se apresentar superior, possui uma queda gradativa em suas médias, demonstrando certo grau de eficácia do produto

CONCLUSÃO

Este estudo evidencia que o complexo homeopático pode ser útil no auxílio do controle de carrapatos, e, no cenário atual em que a resistência aos acaricidas químicos é uma realidade na pecuária brasileira, esse tipo de controle se mostra como um potencial aliado no combate aos ectoparasitos. Apesar dos resultados se mostrarem promissores, entende-se a importância da realização de novos estudos sobre o complexo homeopático apresentado, principalmente em função da necessidade da pecuária orgânica na aquisição de produtos que possam trazer resultados, sem deixar resíduos, como acontece com a maioria dos acaricidas químicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARENALES, M.C. Homeopatia em Gado de Corte. I Conferência Virtual Global sobre Produção Orgânica de Bovinos de Corte, 2002.

BITTENCOURT, V.R.E.P.; *et al.* Avaliação da ação in vivo de Metarhizium anisopliae (Metschnikoft, 1879) aplicado sobre Brachiaria decumbens infestada com larvas de Boophilus microplus. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 12, n. 1, p. 38-42, 2003.

DE LEÓN, A.; *et al.* Ectoparasites of cattle. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, v. 36, n. 1, p. 173-185, 2020.

CASTRO, A. B. A.; *et al.* Eficácia do fungo Metarhizium anisopliae sobre o carrapato Boophilus microplus em teste de estábulo. Revista da Universidade Rural, Série Ciência Vida, v. 19, n. 1-2, p. 73-82, 1997.

CORREIA, A.C.B.; *et al.* Effects of Metarhizium anisopliae on the tick Boophilus microplus (Acari: Ixodidae) in stabled cattle. Journal of Invertebrate Pathology, v. 71, p. 189-191, 1998.

GARCIA, M.V.; *et al.* Effect of Metarhizium anisopliae fungus on off-host Rhipicephalus (Boophilus) microplus form tick-infested pasture under cattle grazing in Brazil. Veterinary Parasitology, v. 181, n 2-4, p 267-273, 2011.

GRISI, L.; *et al.* Impacto econômico das principais ectoparasitoses em bovinos no Brasil. A Hora Veterinária, v. 21, n. 125, p. 8-10, 2002.

GRISI, L.; *et al.* Reassessment of the potential economic impact of cattle parasites in Brazil. Brazilian Journal of Veterinary Parasitology. v. 23, n. 2, p. 150-156, 2014.

FURLONG, J. Controle do carrapato dos bovinos na região Sudeste do Brasil. Caderno Técnico da Escola de Veterinária UFMG, Belo Horizonte, n.8, p.49-61, 1993.

FURLONG, J.; PRATA, M. Resistência dos carrapatos aos carrapaticidas – Instrução Técnica para o produtor de leite. ISSN NºI518-3254 – EMBRAPA Gado de Leite, 2006.

SCOTT, A. J., and M. Knott. A cluster analysis method for grouping means in the analysis of variance. Biometrics, p. 507-512, 1974.

SILVA, F.A.S. Sistema de Assistência Estatística ASSISTAT versão 7.7 beta. 2016.

TELLES, D.A Homeopatia na Veterinária. Agro-CIM. Rio Verde – GO. 2010.

VERÍSSIMO, C.J.; MACHADO, S.G. Fase de vida livre do ciclo evolutivo do carrapato Boophilus microplus. Zootecnia, v.33, n.2, p.41-53, 1995.

VILLARES, J.B. Climatologia Zootécnica. III contribuição ao estudo da resistência e susceptibilidade genética dos bovinos ao Boophilus microplus. Boletim da Indústria Animal, v.4, n.1, p.60, 1941.

WHARTON, R.H.; *et al.* Assesment of the efficiency of acaricides and their mode of application against the cattle tick Boophilus microplus. Australian Journal of Agricultural Research, v.21, p.985-1006,1970.

ZAMBOIN, S. S. Avaliação da Eficiência do Produto Homeopático Comparado com o Controle Químico de Carrapatos (Boophilus Microplus) Em Gado de Leite Confinado [TCC]. Inconfidentes – MG: Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Sul de Minhas Gerais, 2016.

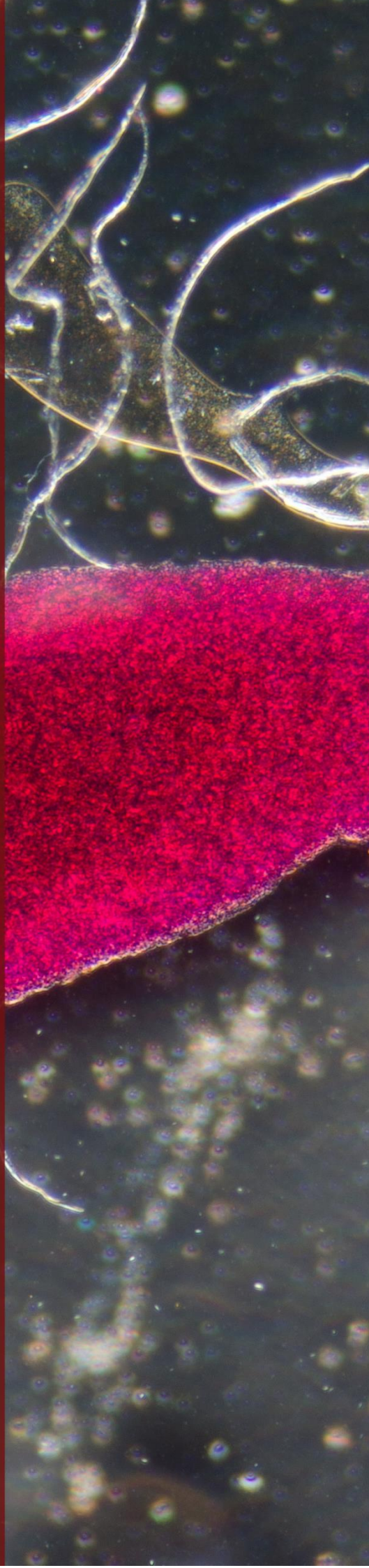
CAPÍTULO 20

TOXOPLASMOSE FELINA E SEU IMPACTO NA SAÚDE PÚBLICA

Bárbara Nunes Lopes[1]
Marina Vieira de Mello[1]
Camila Marques dos Santos[1]
Kamila Karla Andrade Freitas[1]
Maria Luísa Valeriano Vasconcellos[1]
Rayana Aleixo de Almeida[2]
Vitória Emmanuele Garcia de Almeida[2]
Luana Cristina Correia Gonçalves[3]
Helvécio Leal Santos Junior[3]
Adriana Moraes da Silva[3]

1Discente – Medicina Veterinária da União Pioneira de Integração Social (UPIS).
2Discente – Medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida (FESAR).
3Docente – Curso de Medicina Veterinária - UPIS – Faculdades Integradas

Palavras-chave: Gatos; Toxoplasma gondii; Zoonose.



INTRODUÇÃO

A toxoplasmose foi primeiramente descrita em 1908 em um roedor na África do Sul por Charles Nicolle (ÁVILA, 2009; FIALHO *et al.*, 2009). Era conhecida inicialmente como *Leshmania gondii*, por se suspeitar ser uma *Leishmania*, posteriormente, notando tratar-se de um novo organismo, foi nomeado *Toxoplasma gondii*. No Brasil, nesse mesmo ano, Alfonso Splendore, isolou o parasita em um coelho de laboratório (FIALHO *et al.*, 2009). Até então, apenas seus hospedeiros intermediários (homem e animais homeotérmicos) (SANTOS *et al.*, 2018) e sua forma assexuada era elucidada (SCHNELL, 2011). Já por volta de 1970, seu ciclo biológico completo foi descrito, e os felídeos como seu hospedeiro definitivo, possuindo a forma sexuada no seu intestino delgado (ÁVILA, 2009; SCHNELL, 2011; FILHO, 2017). É uma doença de caráter zoonótico e de importância ímpar para saúde pública, pois é considerada uma das infecções com maior distribuição mundial, com soroprevalência média de 10% a 90% em humanos e 30 a 40% em felinos, dependendo da região (FILHO, 2017).

Em sua epidemiologia, felinos domésticos e também silvestres são os únicos hospedeiros definitivos deste protozoário, onde eles realizam o ciclo sexuado produzindo os oocistos que são eliminados pelas fezes, contaminando assim o meio ambiente (SANTOS *et al.*, 2018), e quando esporulados adquirem resistência. Já o homem e animais homeotérmicos são considerados hospedeiros intermediários (LANGONI *et al.*, 2001) e realizam apenas o ciclo extra intestinal, não atingindo sua fase adulta (SANTOS *et al.*, 2018).

Araújo *et al.* (2003) descrevem que as fezes do gato, hospedeiro definitivo desse protozoário, é essencial para disseminação da doença. O homem pode adquiri-la por meio da ingestão de alimentos contaminados com esporozoítos como hortaliças, frutas, água leite, ou bradizoítos em carne malcozida ou crua. Outro meio de infecção, na fase aguda da doença, tanto em humanos quanto em animais, incluindo felídeos, pode ser via transplacentária com a transmissão de taquizoítos para o feto. Até mesmo através de transplante de órgãos e transfusão sanguínea os taquizoítos podem ser transmitidos (ÁVILA, 2017). Também, ainda que raro, taquizoítos podem ser transmitidos pelo leite cru da cabra e humano (BONAMETTI *et al.*, 1997).

A doença tem importante relevância médica, em especial, para indivíduos imunossuprimidos por ocasionar alterações neurológicas e processos inflamatórios em diversos tecidos (SANTOS *et al.*, 2018). Quando a transmissão é transplacentária o feto é atingido, e, consequentemente pode apresentar doenças congênitas (ÁVILA, 2009) ou até mesmo abortamento (LANGONI *et al.*, 2001).

O presente estudo tem como objetivo revisar publicações científicas sobre a toxoplasmose felina, a importância do seu ciclo biológico na transmissão da doença, seus aspectos etiológicos e clínicos, diagnóstico, terapêutica, assim como, suas implicações na saúde pública.

MÉTODO

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica sistemática realizada no mês de maio de 2021. Consultaram-se artigos científicos, revisões de literatura e dissertações disponíveis em bases de dado *on-line*, como:

Google scholar, *PubMed*, *Science Direct*, *Wiley On-line Library* e *SciElo*.

As palavras-chave na seleção das literaturas foram: "*Toxoplasma gondii"*, "Toxoplasmose", "Toxoplasmose na saúde pública" e "Zoonoses no Brasil". Os critérios de exclusão de trabalhos foram artigos que não abordavam diretamente a temática ou que não estavam disponibilizados na íntegra. Enquanto os critérios de inclusão foram artigos nos idiomas em inglês e publicados em revistas de qualis A1 à B5.

Os trabalhos citados foram publicados no período de 1997 a 2020 e abordam as temáticas referentes a esta pesquisa, assim, contribuem com diferentes informações para enriquecimento e respaldo do trabalho. Então, estas publicações foram submetidas à uma leitura meticulosa para coleta de dados. No total, utilizaram-se 26 literaturas para construção da presente revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A toxoplasmose é uma coccidiose, em que, o parasito *Toxoplasma gondii* infecta o homem, mamíferos domésticos e silvestres, e também as aves. Sobre suas características, o *Toxoplasma gondii* é um protozoário intracelular obrigatório, pertencente à família *Sarcocystidae*, subfamília *Toxoplasmatinae* (VALENTE, 2018), pode multiplicar-se através da reprodução sexuada, e possui alta capacidade de clonagem através de sua replicação assexuada ou de realizar cruzamentos uniparentais (ULLMANN *et al.*, 2008). Sobre a estrutura genética do *T. gondii*, estudos citam a existência de três linhagens clonais predominantes, sendo elas tipo I, tipo II e tipo III, podendo diferenciar-se em relação a virulência (COSTA, 2008). Essa variação genética reflete alterações na patogenicidade e virulência, as cepas do tipo I são classificadas como virulentas por apresentaram maior patogenicidade. Já as cepas não virulentas foram encaixadas como do tipo II e III (INNES, 2010). As cepas do tipo I geralmente são encontradas em pacientes com doenças congênitas em humanos, enquanto a do tipo II foi identificada em pacientes imunocomprometidos no caso da infecção crônica (COSTA, 2008) ou que sofrem da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS) (SCANDIUZZI, 2018) e por último, as cepas do tipo III, em sua grande maioria, tem sido isolada nos animais (COSTA, 2008; SCANDIUZZI, 2018). Em humanos, essa zoonose chega a acometer cerca de um terço ou mais do total da população mundial (BRESCIANI, 2008; INNES, 2010; VALEN-TE, 2018; LOH *et al.*, 2019). Nos Estados Unidos, a incidência da transmissão congênita é de 0,2% para cada mil gestantes e na França de 2,1% também em cada mil (SCANDIUZZI, 2018).

A presença de anticorpos para o *Toxoplasma gondii* na população felina é variada (LANGONI *et al.*, 2001; DUBEY *et al.*, 2020). Não há predisposição de sexo e idade (FILHO, 2017). Todavia, em relação a raça, um estudo realizado na Finlândia apresentou maior risco para as raças Birman e Ocicat em relação a outras (DUBEY *et al.*, 2020). Possui uma soroprevalência média distribuída ao redor do mundo de 30 a 40%, podendo chegar à frequência de 90% dos animais sororreagentes, depende da população estudada e hábitos dos animais (SANTOS *et al.*, 2018). No Brasil, Dubey *et al.* (2012) relatam que a frequência da infecção é desconhecida e a maior parte dos estudos estão concentrados com a população de felinos do estado de São Paulo (FILHO, 2017).

Os gatos domésticos e silvestres possuem grande relevância para concretizar o ciclo do toxoplasma, por serem seus únicos hospedeiros definitivos (ULLMANN *et al.*, 2008). Porém, a transmissão geralmente ocorre pela infecção de hospedeiros intermediários, como no homem, já que, a principal forma se dá pela ingestão de bradizoítos presentes na carne crua ou malcozida, ou ainda, através do consumo de esporozoítos em alimentos contaminados, como verduras e legumes (FIALHO, 2009). A disseminação pode ser facilitada por insetos, minhocas, aves e roedores, hospedeiros paratênicos, que vão transmitir de forma mecânica pelo contato direto com as fezes contendo o protozoário (ULLMANN *et al.*, 2008). A transmissão congênita, ou seja, transplacentária já foi descrita tanto nos gatos, quanto nos humanos (LOH *et al.*, 2019), sendo suas manifestações clínicas predominante em pacientes imunocomprometidos de ambas as espécies (VALENTE, 2018). Em animais, a infecção transplacentária pode causar aborto ou nascimento de filhotes com severos sinais clínicos, atingindo os olhos, o SNC e órgãos vitais (FIALHO *et al.*, 2009). Os felinos realizam transmissão vertical, por meio dos taquizoítos que são encontrados durante a fase aguda ou proliferativa da infecção, eles se desenvolvem em vacúolos citoplasmáticos ou podem ser encontrados livres em tecidos, órgãos e fluidos como o amniótico (DUBEY, 2010). É sugerida a possível entrada de taquizoítos por penetração na mucosa, e assim, têm acesso à corrente sanguínea ou sistema linfático antes de chegar ao estômago. Esta hipótese viabiliza a possibilidade da transmissão de taquizoítos através do leite materno (TENTER, 2001). O ciclo biológico do parasita é dividido em duas fases: assexuada (extra entérica) ou sexuada (enteroepitelial) que ocorre nas células intestinais de felídeos domésticos ou silvestres e a fase assexuada que ocorre nos linfonodos e tecidos extra intestinais do hospedeiro intermediário (SCHNELL, 2011).

Por possuir um ciclo heteróxeno, ou seja, dois hospedeiros, é preciso um hospedeiro intermediário, compreendendo todos os animais homeotérmicos (LIMA *et al.*, 2019) e um definitivo, que inclui, felídeos domésticos e silvestres (LEAL; COELHO, 2014).

Os felinos podem ser infectados pela ingestão de quaisquer umas das três formas infectantes: esporozoítos, taquizoítos e bradizoítos (LIMA *et al.*, 2019). No ciclo enteroepitelial, o parasito após ser ingerido é liberado no estômago e invade enterócitos, assim se reproduz sexualmente através de esquizogonia, desenvolvendo merozoítos dentro de esquizontes (NEGRI, 2008). Após isso, irá ocorrer a diferenciação de gametas, fecundação e formação de oocistos (SCHNELL, 2011), que são liberados dos enterócitos e expelidos juntamente com as fezes dos felinos infectados, ainda não esporulados (ANDERSON, 2011). Assim, entre um a cinco dias eles esporulam no ambiente, em condições adequadas de oxigenação, temperatura e umidade (FILHO, 2017), uma forma altamente resistente a desinfetantes, sendo ingerido pelo hospedeiro intermediário (ANDERSON, 2011). Cada um desses oocistos possui dois esporocistos com quatro esporozoítos, podendo se manter viável até 1 ano e meio no solo, por possuir grande resistência a condições ambientais pela sua parede dupla (SCHNELL, 2011). Os oocistos são eliminados nas fezes de 3 a 21 dias, até o felino adquirir imunidade. Resultados de um estudo confirmam que o período pré-patente da liberação de oocistos é dependente do

estágio (ingestão de bradizoítos tem um período pré-patente mais reduzido que a ingestão de esporozoítos) e não dose-dependente (DUBEY, 2006). Já através da reprodução assexuada, o *Toxoplasma gondii*, em forma de esporozoítos, pode ser ingerido pelos hospedeiros intermediários no consumo de água, alimentos contaminados ou pela ingestão de cistos com a presença de bradizoítos em carnes cruas ou malcozidas (SANTOS *et al.*, 2018). Como também, ser transmitido durante a gestação, na forma de taquizoítos presentes na circulação materna para o feto, ou através do colostro durante a amamentação na fase aguda da infecção (VALENTE, 2018). Após o parasito irá se realizar multiplicação intracelular, se disseminar pela linfa e/ou corrente sanguínea e invadir células do hospedeiro gerando um vacúolo parasitóforo, que serão divididos por endodiogenia para a formação de mais taquizoítos e continuar a fase proliferativa (fase aguda) (SCHENELL, 2011; VALENTE, 2018). Vão romper as células infectadas e invadir novas células (SCHENELL, 2011). Neste momento, o hospedeiro pode ter risco de morte sobretudo em recém-nascidos ou indivíduos imunocompetentes (VALENTE, 2018). Na fase crônica (fase latente), o sistema imune consegue produzir anticorpos e postergar a infecção, atenuando os sinais clínicos e formando cistos, ou seja, forma resistente do toxoplasma que contém bradizoítos. Todavia, em casos de imunossupressão o cisto (bradizoítos) poderá se romper, liberando seu conteúdo e retomando a fase aguda novamente (SCHENELL, 2011).

Em geral, a toxoplasmose ocorre de forma assintomática no homem (SCANDIUZZI, 2018; VALENTE, 2018) e quando há manifestação clínica apresenta-se por meio de afecções oculares como uveíte e coriorretinites, e sinais neurológicos, como hidrocefalia, principalmente nos fetos e recém-nascidos. No primeiro trimestre de gestação, a infecção pode levar em morte fetal, já no segundo trimestre pode ocorrer a Tétrade de Sabin, em que o feto pode apresentar retardo mental, hidrocefalia, macrocefalia, microcefalia, calcificações cerebrais, retinocoroidite e perturbações neurológicas (VALENTE, 2018).

Felinos também não tendem a apresentar sinais clínicos quando infectados pelo *T. gondii* (LIMA *et al.*, 2019). Normalmente os sinais são determinados principalmente pela extensão e local dos danos ao órgão relacionado (ÁVILA, 2009). Eles ocorrem na fase aguda, ou seja, início da infecção, ou na fase crônica, quando há reativação dos parasitos encistados em situações de imunossupressão (ÁVILA, 2009). Alguns fatores podem estar relacionados a reativação da infecção latente, que resulta em quadros sintomáticos da toxoplasmose, como: vírus da peritonite infecciosa felina (PIF), vírus da leucemia felina (FeLV), vírus da imunodeficiência felina (FIV) ou até mesmo administração de altas doses de corticosteroides (ÁVILA, 2009).

Assim, quando presentes os sinais, o felino tende apresentar depressão, anorexia, efusão peritoneal, febre (40 a 41,7ºC), seguida de hipotermia, dispneia e icterícia e muitas vezes morte súbita (LIMA *et al.*, 2019). Sinais esses muitas vezes relacionados à pneumonia, que é a manifestação clínica mais importante para os animais com a doença (LEAL; COELHO, 2014). Também há relatos de diarreia (10 a 15%) (LIMA *et al.*, 2019), ataxia, convulsões, uveíte anterior ou posterior, coriorretinites, hiperestesia muscular, perda de peso e sinais neurológicos como convulsões, tremores, paresia/paralisia e déficits de nervos cranianos

(ÁVILA, 2009). Apesar de infecções agudas disseminadas muitas vezes cursarem para um quadro fatal, na maior parte das vezes, o felino se recupera e adquire imunidade (NEGRI, 2008).

O diagnóstico definitivo da doença em felinos antes do óbito pode ser feito caso o microrganismo seja demonstrado, todavia não é comum, principalmente em casos que a doença está no seu curso crônico (ÁVILA, 2009). Não havendo alterações clinico-patológicas ou radiográficas consideradas patognomônicas (FILHO, 2017; SCHNELL, 2011).

Em exames como hemograma e bioquímicos, há alterações em parâmetros de felinos com a doença na forma sistêmica (ÁVILA, 2009). No hematológico tende a apresentar alterações como anemia arrege-nerativa, linfocitose, leucocitose neutrofilia, neutropenia, monocitose e eosinofilia (LAPPIN, 2010). Já em relação aos bioquímicos em animais com a fase aguda, observam-se hipoalbuminemia, hipoproteinemia (BASTOS, 2012). Também relatam aumento da ALT (alanina aminotransferase) e AST (aspartate aminotransferase) para pacientes com necrose muscular (SCHNELL, 2011). Para os animais que apresentam quadros de lipidose hepática e colangio-hepatite se nota significativo aumento dos níveis de bilirrubina (BASTOS, 2012). Aumento de lipase e amilase, e diminuição no nível total de cálcio com concentração de albumina normalmente são vistos em gatos com quadros de pancreatite (ÁVILA, 2009).

O exame parasitológico de fezes não se torna muito eficaz pelo fato de os gatos eliminarem os oocistos por uma ou duas semanas após a primeira exposição, e não apresentar quadros diarreicos durante a eliminação dos oocistos, sendo assim dificultada sua visualização em amostras fecais (FIALHO *et al.*, 2009; SCHNELL, 2011).

Na citologia observa-se comumente a presença de taquizoítos em diversos tecidos, fluidos peritoneais e torácicos, durante o curso agudo da doença, principalmente em que manifestarem efusões torácicas por ascite (ÁVILA, 2009). Dificilmente são encontrados em sangue, lavados bronco alveolar e traqueal, aspirados por agulha fina e fluídos cerebroespinhal. Todavia, há relatos da presença do taquizoíto como microrganismo extracelular em células epiteliais ou até mesmo em macrófagos. Em radiografias são apenas encontrados efusão pleural ou padrões intersticiais ou alveolares difusas (ÁVILA, 2009).

Através do exame sorológico em felinos pode-se demonstrar a exposição dos anticorpos da classe IgG no soro de acometimentos pelo *Toxoplasma gondii*, e também exibir que a infecção é ativa através do aumento quadruplicado ou de título (1:64) de IgG ou IgM (ÁVILA, 2009). Observando-se que os anticorpos IgM estão presentes desde a fase inicial da doença, e podem ser localizados até 3 meses (FILHO, 2017). Já os anticorpos IgG aparecem em torno da quarta semana e se estendem por toda vida do animal (FIALHO *et al.*, 2009). Diversos testes sorológicos são utilizados, como: teste de aglutinação em látex, teste de aglutinação modificado, ensaio imunoenzimático (ELISA), hemaglutinação indireta (HAI) e reação de imunofluorescência indireta (RIFI) (LANGONI, 2001). Os autores SCHENELL (2011) e FILHO (2017) trazem como tratamento de eleição em felinos consiste no uso do cloridrato de clindamicina. Também há relatos que consideram a azitromicina como uma opção interessante para terapêutica (FILHO, 2017). As doenças

oculares podem ser tratadas com a utilização de corticosteroides para redução da inflamação intraocular (INNES, 2010), de forma tópica e/ou sistêmica (SCHENELL, 2011; FILHO, 2017), e estar associado a um medicamento antiprotozoário, a atovaquona. Apesar das opções disponíveis, é importante mencionar que a terapêutica não traz a cura do indivíduo infectado e tem efeito limitado para o estágio de cisto tecidual do parasita (INNES, 2010).

A utilização de glicocorticoides não é indicada, pois podem acentuar a manifestação da doença em relação ao comprometimento sistêmico, todavia, quando lesionado o órgão da visão, seu uso tópico relacionado com o cloridrato de clindamicina confere bom resultado (GALVÃO *et al.*, 2014).

A profilaxia e controle são importantes para reduzir de incidência da toxoplasmose na população (FIALHO *et al.*, 2009). Por isso, recomenda-se medidas como a limpeza diária da caixinha de areia dos gatos utilizando luvas para este manuseio e para atividades como jardinagem (SANTOS *et al.*, 2018), restringir o livre o acesso à rua dos animais domesticados, logo, evitando o contato com bancos de areia. Além disso, não ofertar carne crua ou malcozida para os felídeos, realizar o controle de roedores e de hospedeiros paratênicos no ambiente contribuirão para diminuir a disseminação (BRESCIANI, 2008). Sabendo disso, as principais medidas de prevenção para evitar a transmissão do toxoplasma ao homem vão desde evitar ingestão de alimentos de origem animal malcozidos ou crus e vegetais mal higienizados a estratégias de higiene sanitária (SANTOS *et al.*, 2018) e preconiza-se que o homem não consuma leite não pasteurizado. Para a destruição dos cistos presentes na carne, o cozimento em temperaturas de 67°C ou 60°C durante 20 minutos e o congelamento entre 18 a 24 horas são eficazes na temperatura de -12°C (FIALHO *et al.*, 2009; SCHENELL, 2011; FILHO, 2017). Boas práticas de higiene como lavar as mãos antes de se alimentar, e após o contato com os felinos e carne crua também são indispensáveis (FIALHO *et al.*, 2009)

CONCLUSÃO

A toxoplasmose acomete grande parcela da população humana e felina e como uma importante zoonose é necessário o conhecimento das características do protozoário causador da doença, assim como, o papel do felino como hospedeiro definitivo no cenário da transmissão.

Em humanos, os pacientes imunocomprometidos e as gestantes são indivíduos que podem sofrer os sinais severos, e durante a gestação realizam a transmissão para sua prole. Portanto, medidas para um bom diagnóstico e tratamento devem ser exploradas, e também, a sociedade deve ser conscientizada acerca das formas de controle e profilaxia que são indicadas a fim de reduzir taxas de incidência da doença na população. Tendo em vista que, apesar do gato realizar a contaminação no ambiente, a falta de higiene e a ingestão de alimentos crus e contaminados são os principais aspectos que normalmente levam ao contágio dos seres humanos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSON, A. O. Toxoplasmose: revisão de literatura. Dissertação (pós-graduação em Medicina Veterinária) – Universidade Federal Rural do Semi-árido, Mossoró, 2011.

ARAÚJO, F. P.; SILVA, N. R. S.; OLICHESKI, A. T.; BECK, C.; RODRIGUES, R. J. D.; FIALHO, C. G. Anticorpos para Toxoplasma gondii em soro de gatos internados no Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS detectados através da técnica de hemaglutinação indireta. Acta Scientiae Veterinariae, Porto Alegre, v. 31, n. 2, p. 89-92, 2003.

ÁVILA, V. P. F. D. Toxoplasmose felina: revisão de literatura. Dissertação (pós-graduação em Medicina Veterinária) – Universidade Federal Rural do Semi-árido, Mossoró, 2009

BASTOS, B. F. Levantamento epidemiológico da infecção por Toxoplasma gondii (NICOLLE; MANCEAUX, 1909) em uma população urbana de gatos domésticos (Felis catus LINNEAUS, 1758). Dissertação (pós-graduação em Medicina Veterinária) – Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, 2012.

BONAMETTI, A. M. Probable transmission of acute toxoplasmosis through breast feeding. Journal of Tropical Pediatrics, Oxônia, v. 43, n. 2, p. 116, 1997.

BRESCIANI, K. D. S.; COSTA, J. A. et al. Toxoplasmose canina: aspectos clínicos e patológicos. Seminário de Ciências Agrárias, Londrina, v. 29, n. 1, p. 189-202, 2008.

COSTA, T. L.; SILVA, M. G.; AVELAR, J. B. et al. Toxoplasma gondii: toxoplasmose, com ênfase no diagnóstico. Revista de Patologia Tropical, Goiânia, v. 37, n. 3, p. 191-207, 2008.

DUBEY, J. P. Clinical Sarcocystis neurona, Sarcocystis canis, Toxoplasma gondii, and Neospora caninum infections I dog. Veterinary Parasitology, Amsterdã, v. 137, p. 36-49, 2006.

DUBEY, J. P. Toxoplasmosis of animals and humans. Parasites Vectors, [S.I], v. 3, p. 112, 2010.

DUBEY, J. P. All about toxoplasmosis in cats: the last decade. Veterinary Parasitology, Amsterdã, v. 283, p. 109-145, 2020.

FIALHO, C. G.; TEIXEIRA, M. C.; DE ARAUJO, F. A. P. Toxoplasmose animal no Brasil. Acta Scientiae Veterinariae, Porto Alegre, v. 37, n. 1, p. 1-23, 2009.

FILHO, M. C. Toxoplasmose felina. Dissertação (graduação em Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural. Patos, 2009.

GALVÃO, A. L. B.; VASCONCELLOS, A. L.; NAVARRO, I. T.; BRESCIANI, K. D. S. Aspectos da toxoplasmose na clínica de pequenos animais. [Seminário] Ciências Agrárias, Londrina, v. 35, n. 1, p. 393-409, 2014.

INNES, E. A. A Brief History and Overview of Toxoplasma gondii. Moredun Research Institute, Pentlands Science Park, Zoonoses Public Health, Edimburgo, v. 57, n. 1, p. 1-7, 2010.

LANGONI, H.; SILVA, A. V.; CABRAL, K. G.; CUNHA, E. L. P.; CUTOLO, A. A. Prevalência de toxoplasmose em gatos dos Estados de São Paulo e Paraná. Brazilian Journal of Veterinary. Medicine. Research and Animal Science, São Paulo, v. 38, n. 5, p. 243-244, 2001.

LAPPIN, M. R. Update on the diagnosis and management of Toxoplasma gondii infection in cats. Topics in Companion Animal Medicine, Nova York, v. 25, n. 3, p. 136–141, 2010.

LEAL, A. S. D. P.; COELHO, D. C. Toxoplasmose em cães: uma breve revisão. Revista Científica Eletrônica Coccidia, Seropédica, Rio de Janeiro, v. 2, p. 2-39, 2014.

LIMA, T. S.; SOUTO, E. P. F.; ALVES, R. C. et al. Toxoplasmose sistêmica em filhotes de gatos. Acta Scientiae Veterinariae, Porto Alegre, v. 47, n. 1, p. 378, 2019.

LOH, F. K.; NATHAN, S.; CHOW, S. C. & FANG, C. M. Vaccination challenges and strategies against long-lived Toxoplasma gondii. Vaccine, Amsterdã, v. 37, p. 3989–4000, 2019.

NEGRI, D.; CIRILO, M. B.; SALVARANI, R. D. S. & NEVES, M. F. Toxoplasmose em cães e gatos. Revista Científica de Medicina Veterinária. São Paulo, v. 1, p. 1-7, 2008.

SANTOS, E. W.; SOUZA, S. L.; PEREIRA, C. A. D. Gato x gestante. Avaliação do conhecimento da população sobre a toxoplasmose. Publicações em medicina veterinária e zootecnia – PUBVET, Maringá, v. 12, n. 12, a. 238, p. 1-5, 2018.

SCANDIUZZI, T. Soroepidemiologia da toxoplasmose em mulheres gestantes e seus cães e fatores de risco. [Dissertação] Universidade de Uberaba, Uberaba, 2018.

SCHENELL, M. Toxoplasmose felina: revisão de literatura e soroprevalência de Toxoplasma gondii em felinos domésticos atendidos no Hospital de Clínicas

Veterinárias da UFRGS. [Dissertação] Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

TENTER, A. M.; HECKEROUTH, A. R.; WEISS, L. M. Toxoplama gondii: from animals to humans. In: International Journal for Parasitology, Oxônia, v. 31, n. 2, p. 217-220, 2001.

ULLMANN, L. S. Ações de vigilância continuada, papel do cão como animal sentinela para toxoplasmose. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, Jaboticabal, v. 17, p. 345-347, 2008.

VALENTE, D. S. M. Revisão sistemática e metanálise da soroepidemiologia da toxoplasmose em gravidas no Brasil. [Dissertação] Epidemiologia e Vigilância em Saúde – Instituto Evandro Chagas, Ananindeua, 2018.

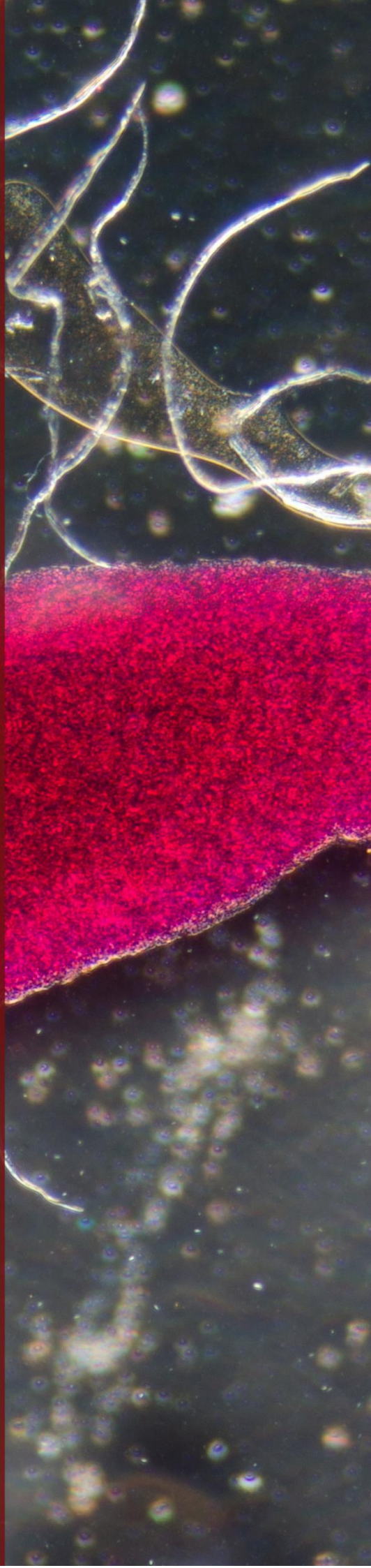
CAPÍTULO 21

NEUROTOXOPLASMOSE EM INDIVÍDUOS IMUNOSSUPRIMIDOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Anna Luiza Barbosa Ribeiros de Sales Silva[1]
Carlos Henrique Barros de Souza[1]
Isabella Eduarda Lopes Rocha[1]
Lívia Nascimento de Souza[1]
Michelle Paz de Araújo[1]
Renata Amorim Fantoni Martins[1]
Daniela Camargos Costa[2]
Giselle Eva Bruch[2]
Izabela Ferreira Gontijo de Amorim[3]

1Discente - Medicina da Faculdade de Minas, FAMINAS-BH.
2Docente – Faculdade de Minas, FAMINAS-BH
3Docente orientador – Faculdade de Minas, FAMINAS-BH.

Palavras-chave: HIV; neurotoxoplasmose; Toxoplasma gondii.



INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma infecção causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii* que infecta células nucleadas de animais homeo-térmicos, permanecendo em estado de latência nos tecidos. Estima-se que a prevalência da doença no mundo seja de aproximadamente 30%, sendo que a maioria das infecções humanas, em indivíduos imunocompetentes, não apresentam manifes-tações clínicas. Entretanto, para as gestantes e para a população imunocomprometida, essa doença representa uma ameaça à saúde, sendo potencialmente fatal. Para as grávidas, há risco de grave comprometimento fetal com sequelas tardias e, em indivíduos imunossuprimidos, o cenário de baixa imunidade geralmente condiciona a reativação da infecção pelas formas dormentes do *T. gondii* (REZANEZHAD *et al*, 2017; VIDAL, 2019; AZOTSEVA *et al*, 2020; TAREKEGN *et al*, 2020).

Em portadores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), com baixa contagem de linfócitos TCD4, a toxoplasmose cerebral é a principal causadora de distúrbios do sistema nervoso central e possui diagnóstico laboratorial complexo. Apesar de a terapia antirretroviral ter melhorado a conjuntura dessa enfermidade, para pacientes HIV positivos gravemente imunocomprometidos, ela ainda representa um prognóstico complicado (HERNANDEZ *et al*, 2017; AZOTSEVA *et al*, 2020). Embora haja variância regional de sua prevalência, a distribuição dessa zoonose é mundial. Nesse contexto, alguns fatores foram relatados como determinantes para o predomínio da infecção em certos locais. Condições socioeconômicas, hábitos culturais e fatores geográficos, por exemplo, foram atestados como importantes variáveis na relação patógeno-hospedeiro em diferentes territórios.

Frente ao exposto, o objetivo do presente trabalho é aprimorar o entendimento em relação a essa doença e sua principal complicação no indivíduo imunossuprimido, a fim de nortear estratégias que visam otimizar o manejo desse paciente (AYOADE *et al*, 2020; TAREKEGN *et al*, 2020).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de março à abril, por meio de pesquisas na base de dados PubMed. Foram utilizados os descritores: "*toxoplasmosis*"; "HIV"; "*neurotoxoplasmosis*" e "*pathogenesis*". A partir do cruzamento dos descritores citados anteriormente foram encontrados 327 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos disponíveis gratuitamente, publicados no período de 2011 a 2021, no idioma inglês e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos publicados fora do período determinado, pagos e escritos em outros idiomas.

Após os critérios de seleção restaram 52 artigos que foram submetidos à leitura minusciosa para a coleta de dados e, a partir da leitura dos títulos e dos resumos, foram selecionados 18 artigos para a presente revisão integrativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aspectos da doença

A toxoplasmose é uma doença infecciosa não contagiosa causada pelo protozoário *T. gondii*, que tem como hospedeiros

intermediários mamíferos e aves, e como hospedeiros definitivos os felinos domésticos e silvestres. A infecção pelo toxoplasma pode ocorrer por meio de diversas vias através de formas evolutivas diferentes. A contaminação pode ocorrer através do consumo de carne contaminada com bradizoítos, leite não pasteurizado, transmissão vertical ou por transfusão de sangue por meio de taquizoítos e através de alimentos ou água contaminados com oocistos. Ademais, outras formas de contágio são pelo contato com as fezes de felinos, pelo transplante de um órgão infectado ou por meio do manejo da terra em práticas de jardinagem, por exemplo. Pode-se destacar que o *T. gondii* tem a capacidade de permanecer latente nos tecidos do hospedeiro, infectando células nucleadas, o que geralmente não leva a doença clínica. Contudo, a doença pode resultar na reativação da infecção quando ocorre uma queda na imunidade celular, e como exemplo desse cenário podemos citar: HIV avançado, transplante de células tronco ou uso de quimioterapia (AYOADE *et al*, 2020). Essa doença infecta cerca de 30% da população mundial, podendo variar significativamente dependendo da região e do grupo ético e social, sendo relevante destacar que a taxa de infecção da América do Sul é de 42 a 72% e da Ásia aproximadamente 40%. Em pacientes com HIV, observa-se grande quantidade de casos graves envolvendo o cérebro, caracterizando a toxoplasmose cerebral, que é uma das principais causas de distúrbios no sistema nervoso central nesses pacientes. Assim, é importante ressaltar que o desenvolvimento de toxoplasmose cerebral em indivíduos infectados pelo HIV está associado a imunossupressão, que ocasiona a reativação da infeção do *T. gondii* que anteriormente estava latente (AZOYTSEVA, *et al*, 2020).

Fisiopatologia da toxoplasmose

O protozoário invade inicialmente o epitélio intestinal e se dissemina de forma ativa por todo o organismo do hospedeiro intermediário e, consequentemente, infectando todas as células nucleadas, na forma de taquizoítos - os quais têm replicação ativa. Os taquizoítos, conforme penetram nas células do hospedeiro, liberam proteínas e formam um vacúolo parasitóforo, onde se estabelecem e se multiplicam de forma assexuada para que, posteriormente, saiam e deem continuidade à invasão das células. O processo descrito, portanto, é o denominado ciclo lítico - o qual, se repetido constantemente, pode gerar dano tecidual; logo, há, nesse momento, os sintomas da fase aguda da parasitose (BASAVARAJU, 2016; CERUTTI *et al*, 2020).

No entanto, as formas de taquizoítos podem ser transformadas em cistos em alguns tecidos - especialmente no sistema nervoso central -, dando origem aos bradizoítos, os quais são as formas quiescentes ou dormentes do parasito e caracteriza, assim, a fase crônica da Toxoplasmose. Para que esse estado de latência fique mantido de maneira estável, é preciso que haja a ação da imunidade celular mediada por células T, macrófagos e citocinas do Tipo I. O *T. gondii*, então, é capaz de manipular e controlar a imunidade do hospedeiro, gerando, portanto, sua sobrevivência a longo prazo: o parasito desregula as vias de sinalização do organismo, conseguindo modular a adesão e a migração celular, além de gerar, por exemplo, a secreção de citocinas imunorreguladoras. Tais mecanismos são feitos, em sua grande parte, a partir da secreção de proteínas efetoras pelas organelas secretoras apicais do *T. gondii* (BASAVARAJU, 2016; LIMA *et al*, 2016).

Na resposta imune do organismo imunocompetente, que se mantêm durante a

fase crônica da doença, ocorre o aumento de IgG e de IFN-γ específicos para o parasito em questão. Nesses indivíduos, na maioria dos casos, não ocorre a manifestação de sintomas clínicos da doença. No entanto, no caso de pessoas imunocomprometidas, com particular atenção para pacientes HIV positivos, os sintomas da doença quase sempre se manifestam, fato causado pela reativação da infecção latente conforme a imunidade do paciente vai diminuindo. Nesses casos, o *T. gondii*, na sua forma de bradizoíta, é capaz de se reverter para a forma de taquizoíta, levando a picos de reagudização da doença, com manifestações clínicas potencialmente graves e irreverssíveis. Além disso, tais pacientes têm maior probabilidade de serem infectados, visto que os linfócitos TCD4 + e TCD8 + são citotóxicos para células infectadas pelo parasito (TEGEGNE *et al,* 2016; DUTTA *et al*, 2020; ZHAO *et al*, 2020).

É de extrema importância ressaltar, ainda, que uma das infecções oportunistas mais comuns nos imunocomprometidos é a toxoplasmose cerebral - conhecida também como neurotoxoplasmose -, visto que essas pessoas não têm a capacidade de controlar o parasito persistente e possuem, consequen-temente, uma falha na resposta de células T antiparasitárias. Ressalta-se que essa enfermidade se manifesta de maneira subaguda, gerando, entre os principais sintomas, hemiparesia, distúrbios da fala e sensoriais, além de déficits motores focais (VIDAL, 2019; MORO *et al,* 2020).

Manifestações clínicas da neurotoxoplasmose

A toxoplasmose cerebral envolve sintomas focais como afasia, ataxia, podendo inclusive chegar a paralisa dos nervos cranianos, além do comprometimento cognitivo com taxa de frequência chegando aos 100%, afetando a memória, percepção e orientação espaço/temporal (AZOVTSEVA, 2020).

Para além disso, a neurotoxoplasmose geralmente apresenta manifestações como lesões cerebrais de anel nos gânglios da base. Contudo, ela pode apresentar-se como uma doença de rápida progressão, com encefalite difusa ou ventriculite fatal sem evidências patológicas de lesões cerebrais focais ou ainda, apresentar-se de forma análoga a um quadro de Acidente Vascular Cerebral (AVC) (VIDAL, 2019; AZOVTSEVA, 2020).

Diagnóstico

O diagnóstico clínico da toxoplasmose é de difícil assertividade uma vez que grande parte dos casos cursam de forma assintomática. Nesse contexto, torna-se essencial o auxílio de ferramentas laboratoriais para confirmação da infecção, particularmente no imunossuprimido. Como ferramentas diagnósticas de primeira escolha, estão os testes sorológicos. Porém, no que se refere a toxoplasmose cerebral em pacientes com AIDS, além do diagnóstico sorológico, inclui-se exames de métodos de imagem, tais como tomografia computadorizada e ressonância magnética (VIDAL, 2019; AZOVTSEVA, 2020).

Exame de imagem

Face às inúmeras manifestações clínicas apresentadas de forma combinada ou isolada nos pacientes com toxoplasmose cerebral que podem assim induzir o profissional a um diagnóstico equivocado, é fundamental a utilização dos exames de imagem sempre que estes estiverem ao alcance, de forma a confirmar, ou não, as suspeitas acerca do diagnóstico. Na ausência de tais métodos, a progressão das anormalidades neurológicas

pode resultar em coma e morte (VIDAL, 2019).

Dentre as tecnologias de imagem disponíveis, a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) são as mais assertivas quando se trata de diagnóstico da toxoplasmose cerebral em pacientes com HIV, sendo a segunda opção a mais apropriada por apresentar maior sensibilidade em comparação à TC. O exame de RM é recomendável quando há um resultado dúbio ou inconclusivo da tomografia computadorizada (VIDAL, 2019; ROCHE, 2021).

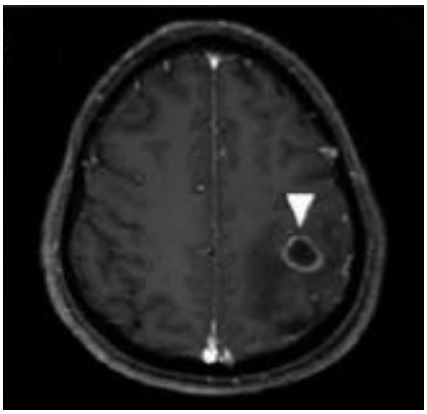
Dessa forma, como resultados mais comuns dos exames de imagem citados em pacientes com neurotoxoplasmose e HIV temos múltiplas lesões com realce em anel nos gânglios da base, seguido de lesões no lobo frontal e no lobo parietal e, de forma menos recorrente, lesões no tronco encefálico e no cerebelo. Tais lesões podem se apresentar por um halo de edema acentuado e com sinais de sangramento intralesional (VIDAL, 2019).

Pacientes com lesão única à tomografia devem ser submetidos necessariamente à ressonância magnética, como exemplificado na **Figura 21.1**, que demonstra uma RM de um paciente infectado pelo HIV com neurotoxoplasmose (VIDAL, 2019; ROCHE, 2021).

Ressalta-se que a biópsia cerebral é utilizada de forma a alcançar um diagnóstico definitivo, contudo, na grande maioria dos casos, isto não se faz necessário, pois há a possibilidade de se chegar a um diagnóstico presuntivo de neurotoxoplasmose se o paciente imunossuprimido apresentar contagem menor que 100 linfócitos TCD4/mm³, concomitante com os três critérios a seguir:

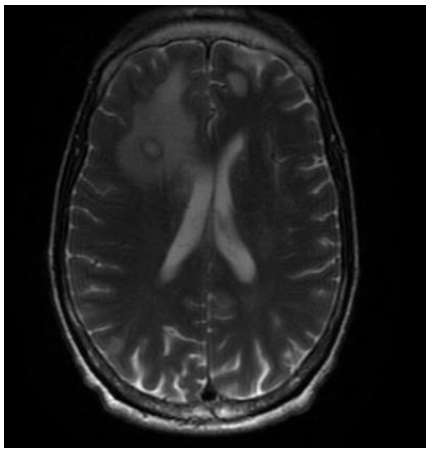
- Sorologia positiva para *Toxoplasma gondii* (Acs IgG);
- Sem realizar profilaxia para neurotoxoplasmose;
- Presença de imagem típica com realce anelar do contraste, como demonstrado na **Figura 21.2**.

Figura 21.1 Imagem de ressonância magnética (MRI) de um paciente infectado pelo HIV com toxoplasmose cerebral. Na admissão, observou-se lesão única em lobo parietal esquerdo apontada pela cabeça de seta branca.



Fonte: Adaptado de VIDAL *et al*, 2019

Figura 21.2 Imagem demonstrando pela RM uma lesão com realce de anel com edema circundante e desvio mínimo da linha média.



Fonte: Adaptado de AYOADE *et al*, 2020.

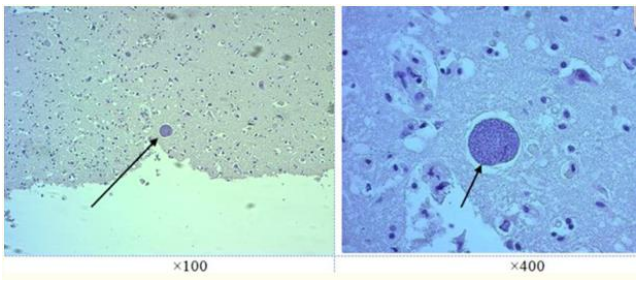
Quando simultaneamente estes critérios estiverem presentes, em 90% dos casos, o diagnóstico de neurotoxoplasmose é pontual e sugere-se que seja iniciado tratamento empírico para neurotoxoplasmose. Havendo

resposta positiva ao tratamento iniciado, pode-se confirmar o diagnóstico e apenas nos casos em que isto não ocorrer, a biópsia será requerida. Sendo assim, os exames de imagem são importantíssimos para alcançar o diagnóstico de neurotoxoplasmose (AYOADE, 2020).

Teste histológico

O diagnóstico histológico para neurotoxoplasmose consiste em um teste direto, no qual se consegue observar o agente etiológico presente em uma análise ao microscópio. A amostra normalmente é adquirida através de biópsia de tecido cerebral, sendo que neste são analisados os cistos teciduais contendo inúmeros bradizoítos. Ao microscópio, pode-se observar uma lesão com 3 regiões distintas: um centro necrótico, uma zona intermediária com reação inflamatória intensa e uma zona periférica em forma de cisto de Toxoplasma. A **Figura 21.3** demonstra a presença de cistos teciduais repletos de bradizoítos. Ademais, é referida também outras características, como nódulos microgliais (aglomerado de células da glia) e vasculite linfocítica (BASAVARAJU, 2016; VIDAL, 2019; AYOADE *et al*, 2020; AZOTSEVA *et al*, 2020).

Figura 21.3 Biópsia de um quadro de neurotoxoplasmose, corada com hematoxilina-eosina. Cisto esférico (setas) com bradizoítos em seu interior.



Fonte: Adaptado de AZOVTSEVA, O. V, *et al*, 2015.

Teste molecular – Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

Os testes moleculares consistem em análises diretas do parasito através da observação do seu material genético. Usualmente, utiliza-se a técnica de PCR, que atua amplificando fragmentos específicos de DNA para promover a identificação do parasito. Para isso, são analisados alguns fluidos corporais, principalmente do líquido cefalorraquidiano através da punção lombar e amostras de sangue, sendo essa última menos recomendada devido à baixa parasitemia na corrente sanguínea. Após a coleta do material a ser analisado, duas técnicas de PCR podem ser utilizadas, sendo elas a PCR convencional (nPCR) e a PCR quantitativo em tempo real (qPCR). Sendo assim, o teste molecular se apresenta como uma alternativa viável para diagnosticar a neurotoxoplasmose, principalmente devido às complicações relacionadas ao teste sorológico em pacientes HIV positivo (OLIVEIRA *et al*, 2010; VIDAL, 2019; HOSSEINI-SAFA *et al*, 2020).

Teste sorológico – *Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay* (ELISA)

Os testes sorológicos consistem em métodos indiretos para identificar a presença, ou não, de um patógeno em um organismo, fazendo uso de reações antígeno-anticorpo. O teste ELISA é fundamentado em reações antígeno-anticorpo através da ação de algumas enzimas. Normalmente, a contagem de IgG anti *T. gondii* se apresenta como um dos principais métodos para confirmar o diagnóstico em um paciente imunocompetente. Todavia, em relação a pacientes imunossuprimidos, principalmente aqueles HIV positivos, esse método pode ser afetado, uma vez que o vírus HIV compromete o sistema imune desse grupo. O desenvolvimento da toxoplasmose no

cérebro de indivíduos com HIV comumente está associado a reativação da forma latente (cistos) do parasito, devido a imunossupressão característica desses pacientes (AYOADE *et al*, 2020; HOSSEINI-SAFA *et al*, 2020).

De acordo com a **Tabela 21.1**, pode-se inferir que não há consenso entre os autores sobre a contagem de linfócitos T-CD4 e a contagem de IgG em pacientes HIV positivos. Tal fato pode ocorrer devido à falta de tratamento estatístico na escolha dos grupos a serem analisados, bem como às respostas individuais de cada paciente ao vírus HIV. Todavia, é importante ressaltar que na maior parte dos casos analisados, há uma relação inversa entre essas duas variáveis (REZANEZHAD *et al*, 2017 NGOBENI *et al*, 2017; AZOTSEVA *et al*, 2020; AYOADE *et al*, 2020).

Tabela 21.1 Relação entre a contagem de T-CD4 e a contagem de IgG nos diferentes artigos analisados

ARTIGO	CONTAGEM DE T-CD4 células/µl	CONTAGEM DE IgG	RESULTADO
Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients over 2015–2018 (a case study of Russia).	T-CD4 < 100	Títulos elevados de IgG	Resposta ativa do *Toxoplasma gondii*, podendo desenvolver neurotoxoplasmose.
Seroprevalence of Toxoplasma gondii among HIV Patients in Jahrom, Southern Iran.	T-CD4 ± 211,5	IgG > 1000 (UI/ml)	Positividade para infecção pelo *Toxoplasma gondii.*
HIV-1 Associated Toxoplasmosis	TCD-4 < 100	Teste positivo para presença de IgG	Diagnóstico presuntivo para neurotoxoplasmose.
Prevalence of toxoplasma gondii igg and igm and associated risk factors among hiv-positive and hiv-negative patients in Vhembe district of South Africa	TCD-4 < 50	-	Não foi observada diferença significativa entre a contagem de TCD4 e a contagem de IgG.

Fonte: Adaptado de REZANEZHAD *et al*, 2017; NGOBENI *et al*, 2017; AYOADE *et al*, 2020; AZOTSEVA *et al*, 2020.

Dessa forma, diante de diversos métodos diagnósticos possíveis para toxoplasmose em pacientes HIV positivo, pode-se inferir que a utilização de mais de um teste, como a associação das técnicas sorológicas com os métodos radiológicos e moleculares, se mostra mais eficaz para esses casos. Isso porque, em um paciente imunossuprimido, a reação antígeno-anticorpo pode ser comprometida, portanto, análises diretas do parasito podem contribuir para um diagnóstico mais preciso (HOSSEINI-SAFA *et al*, 2020; AYOADE *et al*, 2020).

Tratamento e profilaxia:

1. Tratamento da toxoplasmose cerebral em pacientes HIV positivos

O tratamento da toxoplasmose cerebral em pacientes HIV positivos se dá por meio da terapia antiparasitária dirigida contra *T. gondii* e a terapia antirretroviral para recuperação imunológica. O tratamento primário, em geral, tem duração de 1 mês e meio e deve ser seguido pela profilaxia secundária, até se alcançar quantidade de linfócitos superior a 200 células/mm³, a fim de evitar recaídas do processo infeccioso. Os medicamentos mais utilizados no tratamento da toxoplasmose cerebral em pacientes infectados por HIV são a pirimetamina e a sulfadiazina, no entanto, no caso de o paciente apresentar alergia às sulfonamidas, deve ser utilizada uma associação entre a pirimetamina e a clindamicina, apesar dessa terapêutica apresentar menor eficácia. A repetição do exame de imagem ou a realização de uma biópsia cerebral é necessária em situações que não houve melhora significativa ou piora dos sintomas entre o décimo e o décimo quarto dia de tratamento. A terapia antirretroviral tem início, normalmente, a partir de duas semanas do início da terapia anti-toxoplasma. Há relatos de uso de esteroides no tratamento da toxoplasmose cerebral em pacientes HIV positivos em casos de edema, porém, não há estudos que evidenciem a eficácia desse composto (VIDAL, 2019; AYOADE *et al*, 2020).

2. Profilaxia para a toxoplasmose cerebral

Existem dois tipos de profilaxias farmacológicas para a toxoplasmose cerebral: a primária e a secundária, sendo que ambas levam em consideração a contagem de linfócitos TCD4. A profilaxia primária é aquela que visa a impedir a evolução da toxoplasmose para uma toxoplasmose cerebral. Esse tipo de profilaxia é indicado para os indivíduos que apresentam IgG positivo para Toxoplasma com contagem de linfócitos TCD4 entre 100 e 200 células/mm³. Geralmente são utilizadas a pirimetamina e a sulfametoxazol-trimetoprima, mas existem pacientes intolerantes à tal terapia e, nesses casos, são utilizadas outras formas de terapia, como a dapsona-pirimetamina associada à leucovorina ou atovaquona com ou sem pirimetamina/leucovorina. Quando se apresenta carga viral do HIV indetectável e contagem de linfócitos TCD4 entre 100 e 200 células/mm³, esse indivíduo está apto para interromper a profilaxia primária. Já a profilaxia secundária, também disseminada como terapia de manutenção, é aquela indicada ao se completarem seis semanas de tratamento para a toxoplasmose. Geralmente são utilizadas nesse tipo de profilaxia para neurotoxoplasmose uma associação entre a pirimetamina a sulfadiazina e a leucovorina. Ainda que apresentem baixa carga viral de HIV, é recomendado aos pacientes que se encontrarem com contagem de linfócitos CD4 menor que 200 células/mm³ que recomecem a profilaxia secundária (VIDAL, 2019).

CONCLUSÃO

Diante do que foi exposto no presente artigo de revisão, fica evidente que a toxoplasmose cerebral associada a indivíduos HIV positivo está intimamente relacionada com a imunossupressão desses pacientes, se apresentando de forma potencialmente grave. Ademais, fica clara a importância de se

aprofundarem os estudos acerca da relação entre a contagem de linfócitos TCD4 e os níveis séricos de IgG, pois foi observado que, com os estudos utilizados, ainda não há consenso sobre tal relação. Dessa forma, enfatiza-se a importância de entender os aspectos clínicos da toxoplasmose, bem como os critérios diagnósticos, para que o tratamento seja melhor direcionado a esses indivíduos, contribuindo para uma melhor qualidade de vida, ainda que não haja cura para a forma crônica da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMARAL, Sueli Angélica do. Marketing da informação: abordagem inovadora para entender o mercado e o negócio da informação. Ciência da Informação, Brasília, v. 40, n. 1, p. 85-98, jan./abr. 2011.

AYOADE, Folukasin; STEVENSON, Andrew; CHANDRANESAN, Joel. HIV-1 Associated Toxoplasmosis. StatPearls [Internet], jan. 2020. Disponível: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441877/. Acesso em: 13 abr. de 2021.

AZOVTSEVA, O. V *et al.* Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients over 2015- 2018 (a case study of Russia). Epidemiology and infection, Russia, v. 148, n. 142, 2020.

BASAVARAJU, Anuradha. Toxoplasmosis in HIV infection: An overview. Tropical Parasitology, India, v. 6, n. 2, p. 129-135, jul./dez. 2016.

CERUTTI, Aude; BLANCHARD, Nicolas; BESTEIRO, Sébastien. The Bradyzoite: A Key Development Stage for the Persistence and Pathogenesis of Thoxoplasmosis. Pathogens, v. 9, n. 3, p. 234, mar. 2020

DUTTA, Anuja; MEHTA, Preeti R; INGOLE, Nayana. Soroprevalence of Toxoplama gondii in newly diagnosed HIV seropositive patients. Indian Journal of Medical Research, v. 152, n. 5, p. 515-518, nov. 2020.

HERNANDEZ, Adrian V., *et al*. A systematic review and meta-analysis of the relative efficacy and safety of treatment regimens for HIV-associated cerebral toxoplasmosis: is trimethoprim-sulfamethoxazole a real option? HIV medicine, 2017, 18.2: 115-124.

HOSSEINI-SAFA, Ahmad *et al*. Development of High Resolution Melting Analysis as a Diagnostic Tool for Molecular Detection of Toxoplasma Infection in Pregnant Women and HIV Positive Cases. Iranian Journal of Public Health, v. 49, n. 10, p. 1983-1991, 2020.

LIMA, Tatiane S; LODOEN, Melissa B. Mechanisms of Human Innate Immune Evasion by Toxoplasma gondii. Frontiers in Cell Infection Microbiology, v. 9, p. 103, abr. 10 2019.

MORO, Janielle C; MOREIRA, Neided M. Clinico-epidemiological and sociodemographic profile of HIV/AIDS patients who are co-infected with Toxoplasma gondii in the border region of Brazil. Anais da Academia Brasileira de Ciências, v. 92, n. 4, Rio de Janeiro, nov. 2020.

NGOBENI, Renay; SAMIE, Amidou. Prevalence of Toxoplasma gondii IGG and IGM associated risk factors among HIV-positive and HIV-negative patients in Vhembe district of South Africa. African Journal of Infectious Diseases, v. 11, n. 2, p. 1-9, jun. 2017.

OLIVEIRA, Tiago Silva *et al.* Validação de métodos laboratoriais aplicadas a análises com marcadores microssatélites. Revista Ciência Agronômica, Fortaleza, v. 41, n. 2, p. 279-284, jun. 2010.

PEREIRA, Noella; SHAH, Ira; LALA, Mamatha. Toxoplasmosis with chorioretinitis in an HIV-infected child with no visual complaints - importance of fundus examination. National Library, Oxford Medical Case Reports, jan, 2017.

REZANEZHAD, Hassan *et al.* Seroprevalence of Toxoplasma gondii among HIV patients in Jahrom, Southern Iran. The Korean Journal of Parasitology, Irã, v. 55, n. 1, p. 99-103, fev. 2017.

TAREKEGN, Zewdu Seyoum, *et al*. Potential risk factors associated with seropositivity for Toxoplasma gondii among pregnant women and HIV infected individuals in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. PLOS Neglected Tropical Diseases, 2020.

TEGEGNE, Dechassa; ABDURAHAMAN, Mukarim; MOSISSA, Tadesse; YOHANNES, Moti. Anti-Toxoplasma atibodies prevalence and associated risk factors among HIV patients. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, v. 9, n. 5, p. 460- 464, mar. 2016.

VIDAL, José Ernesto. HIV-Related Cerebral Toxoplasmosis Revisited: Current Concepts and Controversies of and Old Disease. Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC), São Paulo, 2019.

ZHAO, Xiao-Yu; EWALD, Sarah E.The molecular biology and immune control of chronic Toxoplasma gondii infection. The Journal of Clinical Investigation, v. 130, n. 7, jul. 2020.

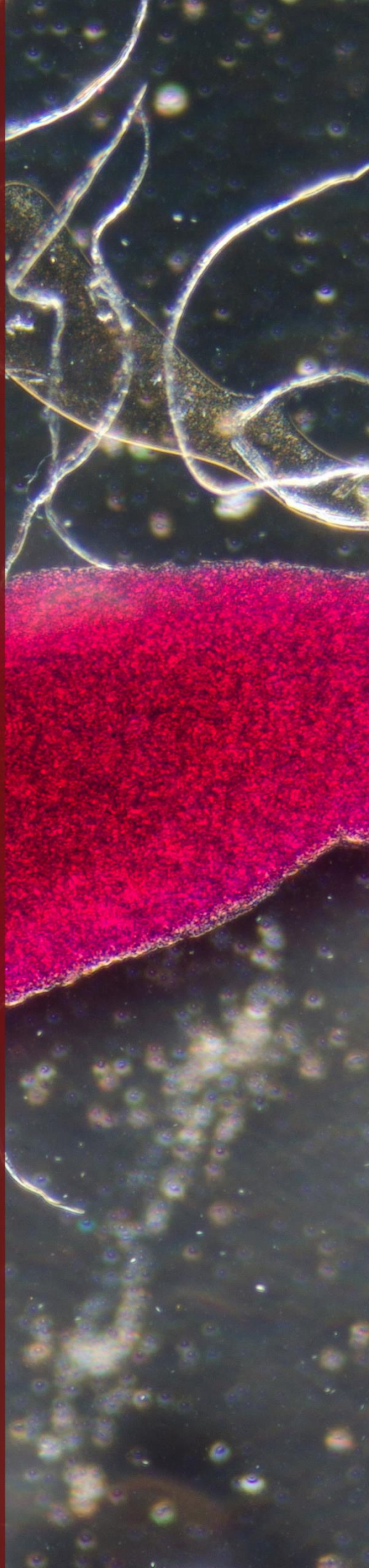
CAPÍTULO 22

ASPECTOS GERAIS DA HEPATOZOONOSE EM CÃES NO BRASIL: REVISÃO DE LITERATURA

Emilly de Souza Moraes[1]
Allana Freitas Barros[2]
Leonardo Costa Rocha[1]
Suelem Maria Araújo Pereira[1]
João Vitor Pereira Castro[1]
Ana Letícia Marinho Figueirêdo[1]
Clarissa Sousa Costa Ferreira[1]
Wendel Fragoso de Freitas Moreira[3]

1Discente – Medicina Veterinária na Universidade Estadual do Maranhão.
2Doutoranda – Programa de pós-graduação em ciência animal na Universidade Estadual do Maranhão.
3Médico veterinário – Universidade Estadual do Maranhão.

Palavras-chave: Hepatozoon canis; Hemoparasitose; Artrópodes.



INTRODUÇÃO

A hepatozoonose é uma enfermidade causada pelo agente *Hepatozoon* spp., integrante do filo Protozoa, subfilo Apicomplexa. Todos os componentes deste subfilo são parasitas intracelulares obrigató-rios, caracterizados pela presença de um complexo apical, que facilita sua fixação e consequente penetração na célula hospedeira (BANETH, 2003).

A transmissão dessa enfermidade ocorre por meio de artrópodes (carrapatos, piolhos, ácaros e etc). A doença já foi identificada em diversos animais, incluindo: anfíbios, répteis, aves, marsupias e mamíferos (MATHEW *et al*., 2000). Sobretudo canídeos, incluindo: Chacal-dourado (*Canis aureus*) (SHAMIR *et al*., 2001); Raposa (*Vulpes vulpes silacea*) (MAJLÁTHOVÁ *et al*., 2007) e a Hiena malhada (*Crocuta crocuta*) (MCCULLY *et al*., 1975). As espécies que infectam répteis, aves e anfíbios parasitam eritrócitos, já as que infectam mamíferos são vistas parasitando leucócitos (BANETH, 2003).

Atualmente, há registros de duas espécies em destaque acometendo cães: *Hepatozoon americanum* e *Hepatozoon canis*. A primeira é descrita presente no sul dos Estados unidos e a segunda distribui-se na Europa, Ásia, África e América de Sul. No Brasil foi relatado a presença da espécie *H. canis* nos estados do Rio de Janeiro (O'DWYER *et al*., 2001), São Paulo (GONDIM *et al*., 1998), Minas Gerais (MUNDIM *et al*., 1992), Distrito Federal (PALUDO *et al*., 2003) e Rio Grande do Sul (MELLO *et al*., 2006).

O presente trabalho tem como objetivo discutir sobre patogênese, sinais clínicos, diagnóstico e tratamento da hepatozoonose canina com ênfase na espécie *Hepatozoon canis*, presente no Brasil.

MÉTODO

O presente trabalho é uma revisão bibliográfica, descritiva, qualitativa que apresenta o tema hepatozoonose canina no Brasil, abarcando os seguintes termos: "*Hepatozoon* spp", "hepatozoonose canina", "hepatozoonose no Brasil" e "*Hepatozoon canis*". As fontes de pesquisa foram os sites de busca *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO), Google Acadêmico e NCBI PubMed. Foram utilizadas referências bibliografias da literatura veterinária em português ou inglês que estivessem com seu texto completo disponível para leitura nos meios digitais, publicados no período de 1975 a 2021. Após os critérios de seleção restaram 30 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. As informações consideradas relevantes pelos autores foram reunidas sistematicamente de forma que o presente trabalho seja uma fonte de pesquisa para esses profissionais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Etiologia

Espécies de *Hepatozoon* spp pertencem ao o filo Protozoa, subfilo Apicomplexa, família Hepatozoidae e têm características em comum com outros gêneros deste mesmo grupo, como *Plasmodium* spp., *Toxoplasma gondii e Babesia* spp., entre outros (EWING & PANCIEIRA, 2003). O subfilo Apicomplexa é caracterizado por possuir uma estrutura chamada complexo apical, que facilita a invasão e fixação do parasita nas células do hospedeiro desenvolvendo-se intracelularmente, além disso, são parasitas obrigatórios.

A hepatozoonose canina é provocada por duas espécies distintas, o *Hepatozoon canis* e *H. americanum*, sendo protozoários que parasitam leucócitos e o parênquima de tecidos, transmitidos por carrapatos infectados durante a sua ingestão acidental por cães. O *H. americanum* foi descrito no sul dos Estados Unidos, enquanto *H. canis* é encontrado na Europa, África, Ásia e na América do Sul (BANETH *et al*., 2003).

Devido semelhanças dos gamontes das duas espécies, o *H. canis* até 1997, era considerado o responsável por todos os casos de hepatozoonose canina (VINCENT-JOHNSON *et al*., 1997). O uso das técnicas moleculares permitiu em 2000 identificar uma variação de 13,59% de homologia entre as duas espécies na região 18 S do gene para RNA ribossômico, comprovando a diferença entre as duas espécies e a capacidade de causar enfermidades distintas (LASTA *et al*., 2009).

A espécie que ocorre no Brasil é *H. canis*, prevalente em várias regiões do país, apresentando baixa patogenicidade e associação com outras infecções (RUBINI *et al*., 2005). Entretanto, Forlano e colaboradores (2005) sugeriram que não se pode afirmar que apenas a espécie *H. canis* ocorre no Brasil, e que mais estudos são imprescindíveis para confirmar a ocorrência ou ausência de outras espécies do parasito. O carrapato marrom *Rhipicephalus sanguineus* foi descrito como um vetor para *H. canis*, no entanto outras espécies como *Amblyomma ovale* são consideradas transmissores potenciais (BANETH *et al*., 2003; FORLANO *et al*., 2005).

Epidemiologia

Semelhantemente a todas as doenças que têm artrópodes como vetores, a distribuição da hepatozoonose está diretamente relacionada aos seus hospedeiros definitivos. Sendo o carrapato o principal vetor do *H. canis* encontrado em regiões tropicais, subtropicais e temperadas do mundo todo, tornando potencial a distribuição mundial deste protozoário (LASTA, 2008).

No Brasil, existem poucos relatos de infecção por *Hepatozoon* spp. em cães e pouco se sabe da epidemiologia. Apesar da doença ter sido descrita nos Estados do Rio de Janeiro (O'DWYER *et al*., 2001), São Paulo (GONDIM *et al*., 1998), Minas Gerais (MUNDIM *et al*., 1992), Distrito Federal (PALUDO *et al*., 2003) e Rio Grande do Sul (MELLO *et al*., 2006), a espécie *H. canis* foi identificada e caracterizada (RUBINI *et al*., 2005) por meio de técnicas moleculares apenas no Rio de Janeiro (GARCIA DE SÁ *et al*. 2007) e em Botucatu (DEMONER, 2016), São Paulo.

O que se sabe sobre a prevalência das infecções, é que varia consideravelmente em diferentes regiões, como foi relatado nesses trabalhos já citados, os quais obtiveram a prevalência de 39% dos cães em zona rural do Rio de Janeiro (O'DWYER *et al*., 2001), enquanto em São Paulo mostrou apenas 8,3% de cães infectados (GARCIA de SÁ, 2007).

Ciclo biológico

O ciclo biológico de *Hepatozoon* spp. tem como hospedeiros definitivos os carrapatos, nos quais ocorre a esporogonia. Os cães e outros mamíferos são os hospedeiros intermediários, que se contaminam ao consumir carrapatos que contém oocistos maduros de *H. canis* e nestes ocorre a fase de reprodução assexuada (BANETH *et al*., 2007; O'DWYER, 2011).

O início do ciclo dá-se quando ninfas de carrapatos se engorgitam com leucócitos infec-

tados por gametócitos, em um cão já acometido. Após ingestão, tais gametócitos liberam-se dos leucócitos, transformando-se em gametas masculinos e femininos, originando posteriormente oocistos e zigotos. Cada um dos oocistos maduros contém inúmeros esporocistos que podem carregar de 10 a 26 esporozoítas. Com a ocorrência de mudas do carrapato, os ooscistos passarão a se concentrar na cavidade corporal do artrópode que poderá carrear milhares de células infectantes (BANETH *et al*., 2007).

A infecção no cão acontecerá após a ingestão de um carrapato parasitado. Uma vez ingeridos, os esporozoítas são liberados dos oocistos, penetram a parede intestinal e são transportados através do sangue e linfa para os tecidos dos órgãos hemolinfóides: baço, linfonodo e medula óssea (O'DWYER, 2011).

A etapa de merogonia ocorrerá no interior de macrófagos e células endoteliais. Os merontes serão encontrados nos tecidos infectados e quando estes amadurecem, se subdividem em merozoítas que são liberadas, penetrando neutrófilos circulantes. O ciclo se completa quando nos neutrófilos ocorre o desenvolvimento em gametócitos, que passam para a circulação periférica e infectam um novo carrapato que se alimentar do sangue (BANETH *et al*., 2007).

A ingestão de oocistos esporulados é considerada a principal forma de transmissão de *Hepatozoon* spp. para os hospedeiros intermediários vertebrados, contudo, estudos apontam um ciclo biológico alternativo em algumas espécies, podendo incluir mais de um hospedeiro intermediário, o qual também atua como hospedeiro paratênico. Em tais casos, o parasito apresenta-se como cistozoítos, uma forma infectante quiescente, que infectam tecidos de anuros, lagartos e serpentes (DEMONER, 2016).

Desse modo, o hospedeiro intermediário vertebrado se torna infectado ingerindo os cistozoítos presentes no hospedeiro paratênico. A presença de formas císticas de *Hepatozoon* spp. em mamíferos vem sendo relatada (BANETH *et al*., 2007), sugerindo os cistozoítos como importante modo de transmissão também neste grupo de animais.

Já existem alguns relatos de *H. canis* em espécies de canídeos selvagens (FARKAS *et al*., 2014) e sequências genéticas semelhantes às suas também foram obtidas de raposas vermelhas na Itália e Croácia (DEZDEK *et al*., 2010; GABRIELLI *et al*., 2010). Ainda não se se sabe como ocorre a infecção, mas acredita-se que a predação é o mecanismo de transmissão mais provável.

Sinais clínicos

A hepatozoonose canina trata-se de uma doença de apresentação comumente benigna quando causada pelo agente etiológico *Hepatozoon canis*, principalmente pelo fato de os animais acometidos apresentarem baixa carga parasitaria. Contudo, há relatos de que a coexistência desta enfermidade e outros patógenos, como *Ehrlichia* spp. e *Babesia vogeli* pode provocar piora acentuada do quadro clínico geral em cães infectados (SPOLIDORIO *et al*., 2011; ROTONDANO *et al*., 2015).

Suas manifestações variam entre infecção subclínica e clínica, causando afecção em tecidos dos órgãos hemolinfóides; parasitemia baixa, resulta em sinais como anemia, letargia, febre, anorexia e ocorrências mais significativas, como fraqueza dos membros posteriores (PEREIRA *et al*., 2011). Em contraparte à infecção por *Hepatozoon*

americanum, que é altamente patogênica e está associada a doenças graves em animais domésticos, marcadas por dor muscular induzida por miosite, atrofia muscular e claudicação severa (BANETH *et al.*, 2003).

Diagnóstico

A inespecificidade dos sinais da hepatozoonose impede um diagnóstico clínico assertivo. Dessa forma, se faz necessário a realização de testes laboratoriais. Na busca pelo parasita, pode ser feita a utilização do esfregaço sanguíneo ou a camada leucocitária do sangue, conseguida através de centrifugação, sendo realizados de maneira mais rápida e acessível na rotina clínica. No entanto, foi observado que a citologia da camada leucocitária se mostrou mais sensível, perante a indisponibilidade de realização imediata do PCR (OTRANTO *et al.*, 2011). A Reação em Cadeia da Polimerase, segundo estudos, tem se mostrado mais sensível para a espécie *H. canis* do que os métodos citados anteriormente.

Entretanto, a visualização desse parasita pode estar condicionada com a carga parasitária no hospedeiro. Outro ponto a ser destacado e que não é possível distinguir a espécie detectada com a utilização do esfregaço. (O'DWYER 2011). Em casos onde a carga parasitária é muito baixa, pode-se usar testes sorológicos para a detecção de anticorpos, apesar de esses possuírem maior eficiência quando o animal apresenta alta parasitemia. O teste de anticorpo de fluorescência indireta (IFAT), se baseia na detecção de gamontes da espécie *H. canis*, estudos ressaltam a aplicabilidade desse método para detecção de estudos de soroprevalência (KARAGENC *et al.*, 2006).

A análise *post mortem* possibilita a detecção dos parasitos no tecido através do exame histopatológico ou *imprint* do fragmento coletado na necropsia. Os cistos monozoicos já foram identificados em fígado, pulmão, linfonodos, coração, rins, e principalmente, baço e medula óssea. Macroscopicamente, as alterações nos órgãos, quando são perceptíveis, apresentam-se discretas (LIMA *et al.*, 2017).

Terapêutica

Apesar de não haver medicamentos que eliminem completamente o parasita do hospedeiro, alguns antibióticos, como o dipropionato de imidocarbe e doxicilina são adotados no tratamento da hepatozoonose canina e proporcionam a recuperação clínica do paciente. O dipropionato de imidocarbe é o medicamento de eleição e se associado com a doxiciclina abrange sua a ação para outros hemoparasitas que podem acometer concomitantemente o animal. A dose utilizada do dipropionato de imidocarbe é de 5-6 mg/kg, com aplicações via intramuscular ou subcutânea com intervalo de 14 dias entre as aplicações até a eliminação dos gamontes circulantes. A doxiciclina deve ser administrada via oral, na dose de 10 mg/kg, durante 21 dias (O'DWYER, 2011; DE FONSECA HONÓRIO *et al.*, 2016). O controle de ectoparasitas previne não somente a infecção por *Hepatozoon* spp. como por outras hemoparasitoses, sendo estabelecido como a medida mais eficaz.

CONCLUSÃO

A hepatozoonose canina é a doença que acomete em sua maioria canídeos, geralmente, é diagnosticada associada a outras hemoparasitoses, acentuando muitas vezes o quadro clínico geral dos animais infectados, e se

apresenta em expansão no território nacional. No Brasil, a espécie predominante é *H. canis* e o seu diagnóstico é possível através da realização de esfregaço sanguíneo, que permite a visualização do agente em animais com carga parasitária considerável, ou com uso técnicas moleculares, como a PCR. A dificuldade da eliminação do agente no hospedeiro comprova que a prevenção é a medida mais assertiva. O controle da doença está diretamente relacionado ao controle de carrapatos que são os vetores da doença para os cães.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BANETH, G. *et al*. Life cycle of Hepatozoon canis (Apicomplexa: Adeleorina: Hepatozoidae) in the tick Rhipicephalus sanguineus and domestic dog (Canis familiaris). Journal of Parasitology, v. 93, p. 283-299, 2007.

BANETH, G. et al. Canine hepatozoonosis: two disease syndromes caused by separate Hepatozoon spp. TRENDS in Parasitology, v. 19, p. 27-31, 2003.

BANETH, Gad. Disease risks for the travelling pet: Hepatozoonosis. In Practice, v. 25, p. 272-277, 2003.

DE FONSECA HONÓRIO, T. G. A. *et al*. Infecção por Hepatozoon sp. em canino doméstico: Relato de caso. Pubvet, v. 11, p. 207-312, 2016.

DEMONER, L.C. Avaliação de roedores silvestres com fonte de infecção de Hepatozoon canis a cães. Tese (Doutorado). Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho"- Botucatu; 2016.

DEZDEK, D. *et al*. Molecular detection of Theileria annae and Hepatozoon canis in foxes (Vulpes vulpes) in Croatia. Veterinary parasitology, v. 172, p. 333-336, 2010.

EWING, S.A. & PANCIERA, R.J. American canine hepatozoonosis. Animal health research reviews, v. 4, p. 27, 2003.

FARKAS, R. *et al*. First molecular evidence of Hepatozoon canis infection in red foxes and golden jackals from Hungary. Parasit. Vectors. 7, 1-7, 2014.

FORLANO, M. *et al*. Diagnosis of Hepatozoon spp. in Amblyomma ovale and its experimental transmission in domestic dogs in Brazil. Veterinary parasitology, v. 134, p. 1-7, 2005.

GABRIELLI, S. *et al*. The first report of Hepatozoon canis identified in Vulpes vulpes and ticks from Italy. Vector-borne and Zoonotic Diseases, v. 10, p. 855-859, 2010.

GARCIA DE SÁ, A. *et al*. Detection of *Hepatozoon* spp in naturally infected brazilian dogs by polymerase chain reaction. International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine, v. 5, p. 49-51, 2007.

GONDIM, L.F.P *et al*. Canine hepatozoonosis in Brazil: description of eight naturally occurring cases. Veterinary Parasitology, v. 74, p. 319-323, 1998.

KARAGENC, T. I. *et al*. A parasitological, molecular and serological survey of Hepatozoon canis infection in dogs around the Aegean Coast of Turkey. Veterinary Parasitology, v. 135, p. 113-119, 2006.

LASTA, C.S. *et al*. Infecção por Hepatozoon canis em canino doméstico na região Sul do Brasil confirmada por técnicas moleculares. Ciência rural. Santa Maria, v. 39, p. 2135-2140, 2009.

LASTA CS. Hepatozoonose canina. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2008.

LIMA, P. A. *et al*. Aspectos anatomopatológicos em cães naturalmente infectados por Hepatozoon canis. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 37, p. 145-149, 2017.

MAJLÁTHOVÁ, V. *et al*. Hepatozoon canis infection in Slovakia: imported or autochthonous?. Vector-Borne and Zoonotic Diseases, v. 7, p. 199-202, 2007.

MATHEW, J. S. *et al*. Phylogenetic relationships of Hepatozoon (Apicomplexa: Adeleorina) based on molecular, morphologic, and life-cycle characters. Journal of Parasitology, v. 86, p. 366-372, 2000.

MCCULLY, R. M. *et al*. Observations on naturally acquired hepatozoonosis of wild carnivores and dogs in the Republic of South Africa. The Onderstepoort journal of veterinary research, v. 42, p. 117-133, 1975.

MUNDIM, A.V. *et al*. *Hepatozoon canis* (James, 1905) em cães de Uberlândia, Minas Gerais. Relato de dois casos. Brazilian Journal Veterinary Research Animal Science, v. 29, p. 259-261, 1992.

O'DWYER, L.H. Brazilian canine hepatozoonosis. Revista brasileira de parasitologia veterinária, v. 20, p. 181-193, 2011.

O'Dwyer L.H. & Massard C.L. & Souza J.C.P. Hepatozoon canis infection associated with dog ticks of rural areas of Rio de Janeiro State, Brazil. Veterinary Parasitology, v. 94, p. 143–150, 2001.

OTRANTO, D. *et al*. Diagnosis of Hepatozoon canis in young dogs by cytology and PCR. Parasites and Vectors, v. 4, p. 55-60, 2011.

PALUDO, G.R. *et al*. *Hepatozoon* spp.: report of some cases in dogs in Brasília, Brazil. Veterinary Parasitology, v. 118, p. 243-248, 2003.

PEREIRA, A. M. *et al*. Ocorrência de Hepatozoon sp. em caninos naturalmente infectados no município de Piraí, Rio de Janeiro, Brasil. Revista Brasileira de Ciência Veterinária, v. 18, p. 121-125, 2011.

ROTONDANO, T. E. F. *et al*. Survey of Ehrlichia canis, Babesia spp. and Hepatozoon spp. in dogs from a semiarid region of Brazil. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 24, p. 52-58, 2015.

RUBINI, A. S. *et al*. Molecular identification and characterization of canine Hepatozoon species from Brazil. Parasitology Research, v. 97, p. 91-93, 2005.

SPOLIDORIO, M. G. *et al*. Molecular detection of Hepatozoon canis and Babesia canis vogeli in domestic

dogs from Cuiabá, Brazil. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 20, p. 253-255, 2011.

SHAMIR, M. *et al*. Antibodies to selected canine pathogens and infestation with intestinal helminths in golden jackals (Canis aureus) in Israel. Veterinary Journal (London, England: 1997), v. 162, p. 66-72, 2001.

SOUZA, C. *et al*. Relato inédito de Hepatozoon canis no município de Santa Maria no ano de 2001. Ciência Animal, v. 10, p. 195-195, 2001.

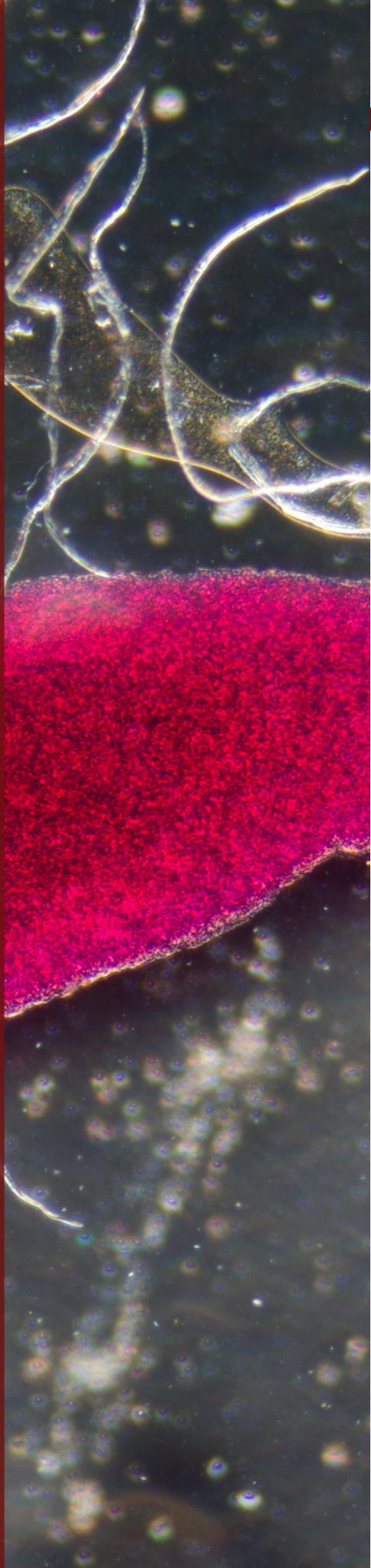
CAPÍTULO 23

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA TRISTEZA PARASITARIA BOVINA (TPB)

Vitória Penha Martins De Araújo[1]
Miriã Bertunes de Brito[1]
Andressa Silva e Lima[1]

1Discentes de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Goiás – UFG

Palavras-chave: Babesiose; Anaplasmose; tristeza parasitária bovina.



INTRODUÇÃO

O Brasil é segundo maior produtor de bovinos do mundo, onde no ano de 2007, somou-se cerca de 205,9 milhões de cabeças no território nacional. A produção tanto de leite e/ou carne é uma das fontes extras de renda das propriedades rurais, principalmente quando estamos falando de pequenas propriedades. Várias enfermidades podem afetar a produção na bovinocultura. Uma das mais comuns é a Tristeza Parasitária Bovina (TPB), conhecida por vários nomes, como pindura, mal da ponta, piroplasmose, mal triste, entre outros, sendo reconhecidamente uma das doenças que mais mata bezerros nos primeiros meses de vida, principalmente os de raças europeias importados ou não, e aqueles provenientes de cruzamentos industriais entre zebuínos e taurinos. Seu caráter endêmico no Brasil acarreta elevadas perdas econômicas na pecuária que, segundo Almeida (2006), seu impacto na economia pode ultrapassar a casa dos US$500 milhões anuais (FARIAS, 1995, 2001)

A TBT compreende pelo complexo babesiose, causada pelos protozoários *Babesia bovis e B. bigeminae*, e anaplasmose causada pela rickettsia *Anaplasma marginale*, sendo a babesiose e a anaplasmose transmitida pelo carrapato *Boophilus microplus* e pelas moscas hematófagas (*Stomoxys calcitrans, tabanídeos, culicídeos*) respectivamente. As babesioses e a anaplasmose são tratadas dentro do mesmo complexo de doenças por terem em comum diversas características. Todos os agentes etiológicos são parasitas intracelulares obrigatórios e infectam hemácias. Assim, os sintomas das infecções pelos três agentes são similares devido à destruição destas células. Além disso, todos os agentes são transmitidos principalmente por carrapatos da espécie *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus* e a infecção concomitante por dois ou três agentes é comum. Essa enfermidade acomete desde neonatos até bovinos adultos sem experiência imunológica para os agentes da TPB, sendo que tanto a babesiose quanto a anaplasmose apresentam alta morbidade e alta mortalidade (FARIAS, 1995, 2001).

O Brasil é considerado como um país enzoótico devido à constante transmissão dos agentes, sendo sua maior ocorrência na região Centro-Sul, porém existem algumas regiões como o sertão e o sul brasileiro, em que as condições edafoclimáticas não favorecem o desenvolvimento do *Rhipicephalus microplus* (SANTOS *et al.*, 2001). A intercorrência da babesiose e anaplasmose verifica-se principalmente em zonas de instabilidade enzoótica (áreas epidêmicas), quando a frequência de anticorpos se apresenta inferior a 75% (MAHONEY; ROSS, 1972), como é o caso do Rio Grande do Sul, em que as condições climáticas determinam períodos mais ou menos longos sem a presença do carrapato *Ripicephalus microplus,* transmissor desses agentes. Por conseguinte, alguns animais não apresentam anticorpos contra *Babesia spp*. e *Anaplasma spp.,* ou o nível de anticorpos contra a doença diminui significantemente corroborando a ocorrência de surtos quando os animais entram novamente em contato com o agente. No Rio Grande do Sul encontram-se, também, áreas livres do carrapato no extremo sul (Santa Vitória do Palmar, e partes dos municípios de Jaguarão e Arroio Grande) e, neste caso, todos os animais são susceptíveis e a doença ocorre somente quando há entrada acidental de carrapatos em períodos favoráveis ou quando os animais, que não têm imunidade,

são transferidos para zonas endêmicas (FARIAS, 1995, 2001). É importante salientar, no entanto, que a incidência da babesia está limitada às áreas onde o carrapato é encontrado, que se dá entre 32 N e 32 S. Já a anaplasmose pode ocorrer em áreas livres de carrapato, pois também pode ser transmitida mecanicamente por moscas hematófagas e fômites contaminados (Embrapa, 2019).

Alguns estudos no Brasil revelaram áreas de instabilidade para região de Londrina-PR (VIDOTTO et al., 1997) e mesorregião norte Fluminense-RJ para *B. bigemina* (SOUZA et al., 2000). Um estudo nessa mesma região constatou área de estabilidade enzoótica para *B. bovis* (SOARES *et al.*, 2000). Outras áreas consideradas como de estabilidade são: o município de Goiânia-GO (SANTOS *et al.*, 2001); Paudalho, zona da mata de Pernambuco (BERTO et al., 2008); nordeste do Estado do Pará (GUEDES JÚNIOR *et al.*, 2008); e o município de Campos dos Goyatacazes-RJ (FOLLY *et al.*, 2009). Santos *et al* (2017) concluíram estudos nos quais determinaram a soroprevalência da babesiose e anaplasmose em bovinos em dois municípios do estado de Pernambuco e definiram os possíveis fatores de risco para a ocorrência dessas doenças naquelas localidades.

As perdas econômicas são devido à redução na produção de leite e carne, infértil idade temporária de machos e fêmeas, custo de tratamentos (LIMA, 1991), gasto com medidas preventivas necessárias, quando se introduz animais de áreas livres em áreas endêmicas e, principalmente, devido à mortalidade. No Brasil, observa-se uma grande variedade de fatores epidemiológicos que influenciam a sua ocorrência, tais como: variação climática, práticas de manejo, controle de carrapatos e introdução de bovinos susceptíveis. Além disso, há três situações epidemiológicas distintas para as babesioses e a anaplasmose que estão ligadas a distribuição geográfica do vetor, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (RIEK, 1964, 1966; MAHONEY; MIRRE, 1977).

Portanto, considera-se que o conhecimento dos aspectos epidemiológicos destas doenças é fundamental para nortear a ações de controle de TPB com base no controle do vetor. Em termos metodológicos, esse estudo possui um caráter eminentemente revisionais, pois, são avaliado importantes estudos sobre o tema em questão buscando o entrecruzamento de suas análises. Tais estudos, livros e artigos, foram selecionados com base nos critérios de abrangência e profundidade de seus conteúdos. Assim, espera-se que esse estudo se constitua numa importante ferramenta de reflexão sobre os conhecimentos necessários para a condução de estratégias de controle dessas enfermidades (Embrapa, 2019).

MÉTODO

Para levantamento dos aspectos teórico-práticos dos estudos epidemiológicos da Tristeza Parasitária Bovina foi consultado literaturas pertinentes ao tema e estudos na perspectiva epidemiológica da patologia em questão. Esse capítulo trata-se de uma revisão sistemática realizado no período de março a maio de 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados: Google Acadêmico, PubVet e Embrapa, no qual demandou os seguintes procedimentos: pesquisa bibliográfica, documental e a organização de ideias. Em ordem cronológica dos fatos ocorridos para dar início a essa escrita, foi necessário:

a) Realizar uma pesquisa bibliográfica à respeito do tema para dar suporte ao entendimento teórico desse capítulo;
b) Fazer um levantamento dos artigos, livros e estudos acerca do tema;
c) Elencar algumas reflexões sobre o tema em questão e consequente realização de reuniões para debater o tema.

Os critérios de inclusão foram artigos no idioma Português, publicados nos últimos 10 anos e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão formam artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam os demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 7 artigos que foram submetidos à leitura minunciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apesentados de maneira descritiva e com imagens ilustrativas, divididos em categorias temáticas abordando os aspectos epidemiológicos de controle da doença com a devida abrangência e profundidade de seus conteúdos. Assim, espera-se que esse artigo, de caráter iminentemente revisionais, constitua uma importante ferramenta de reflexão sobre os conhecimentos necessários para a condução de estratégicas de controle dessas enfermidades.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Atualmente, diversos pesquisadores de vários países, têm buscado métodos de controle das hemopasitoses. Mesmo com muitos avanços para o desenvolvimento desses métodos, ainda é presente obstáculos no controle da TPB é persistente. A carência de estudos epidemiológicos, tendo em consideração a interação entre agente, hospedeiro e ambiente, constitui importante obstáculo para o controle da doença. Ademais, o uso indiscriminado de produtos carrapaticidas e a falta de padrão dos métodos usados na premunição, podem ter resultados imprevisíveis e até mesmo insatisfatório (GONÇALVES,1999). Dessa forma, a indicação de profilaxia para a babesiose bovina é o controle do *Booplhilus Microplus.* Em relação a anaplasmose, além das medidas já citadas é imprescindível a implementação de práticas de manejo adequadas nas vacinações, castrações e descorna. Já a vacinação com cepas atenuadas deve ser utilizada de forma controlada em bovinos favoráveis a doença, principalmente em adultos expostos pela primeira vez aos vetores da doença (GONÇALVES, 1999).

De acordo com pesquisas feitas no norte do país mais precisamente em Rondônia e no Acre mostraram que a babesia é mais encontrada em bezerros (BRITO *et al.*, 2007).

Conforme observa-se na **Tabela 23.1**, a análise das 1.388 amostras de coágulo sanguíneo bovino foi realizada no Laboratório Embrapa Rondônia, sendo que as amostras provenientes do Estado de Rondônia corresponderam a 0,16% do rebanho bovino do estado na faixa etária entre quatro a doze meses. Observou-se que 125 (9,0%) das amostras testes foram positivas pela amplificação por nested PCR do DNA de *B.bovis* (BRITO *et al.*, 2007).

Conforme a **Tabela 23.2**, estudos preliminares em 225 amostras sanguíneas provenientes de bovinos criados em diferentes microrregiões do Estado do Acre proporcionaram o diagnóstico de 208 amostras positivas pela amplificação do gene msp5 de

A. marginale, correspondendo a uma prevalência de 92,87% (BRITO *et al.*, 2007).

O diagnóstico preciso pode ser feito através da identificação do agente causador de cada doença por meio de esfregaços sanguíneos, observando o desenvolvimento dos sinais clínicos.

Tabela 23.1 Prevalência de Babesia bovis nas microrregiões de Rondônia

Microrregiões de Rondônia	Rondônia Amostras positivas	Amostra negativas	Prevalência de Babesia bovis
Alvorada do Oeste	18	102	15%
Ariquemes	14	101	12,17%
Cacoal	30	193	9,28%
Guajará-Mirim	24	213	10,12%
Ji-Paraná	24	218	9,91%
Porto Velho	15	274	5,19%
Vilhena	0	62	0%
Total:	**125**	**1.263**	**9,00**%

Fonte: adaptado de Brito *et al.* 2007.

Tabela 23.2 Prevalência de *Anaplasma marginale* nas microrregiões do Acre

Microrregiões do Acre	Amostras positivas	Amostras negativas	Prevalência de *Anaplasma marginale* no rebanho
Brasiléia	51	7	87,93 %
Rio Branco	82	6	93,18 %
Cruzeiro do Sul	42	3	93,33 %
Tarauacá	33	1	91,06 %
Total	**208**	**17**	**92,87 %**

Fonte: adaptado de Brito *et al*,. 2007.

CONCLUSÃO

Em síntese, a Tristeza Parasitária Bovina é caracterizada por grandes perdas econômicas, como aumento na taxa de mortalidade, principalmente em bezerros, podendo ainda ter queda na produção de leite e no ganho de peso dos animais, bem como um aumento no custo da produção, através da necessidade de uso de carrapaticidas e medicamentos para seu controle. Portanto, é notório a necessidade de conhecer sua epidemiologia para nortear a ações de controle de TPB com base no controle do vetor.

Assim, a forma de controle primordial contra este complexo de doenças está intimamente relacionada ao controle do carrapato. Porém, para controlar efetivamente a TPB, deve-se primar por encontrar um equilíbrio, no qual o controle de carrapatos seja realizado, de forma contínua, de modo a permitir a inoculação de pequenas quantidades dos agentes de TPB nos animais. Outras estratégias específicas para o controle da TPB que podem ser usadas são a vacinação, a pré-imunização e a quimioprofilaxia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMESTOY, S.C. *et al.* Paralelo entre educação permanente em saúde e administração complexa. Revista Gaúcha de Enfermagem, v. 31, p. 383, 2010.

ALMEIDA, Milton Begeres de *et al.* Tristeza parasitária bovina na região sul do Rio Grande do Sul: estudo retrospectivo de 1978-2005. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 26, n. 4, p. 237-242, 2006.

ARAÚJO,.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.

ARAÚJO, P.T.B. & UCHÔA, S.A.C. Avaliação da qualidade da prescrição de medicamentos de um hospital de ensino. Ciência & Saúde Coletiva, v. 16, p. 1107, 2011.

BERTO, R. S. *et al.* Frequência de anticorpos IgG anti-Babesia bovis e anti-Babesia bigemina em bovinos no Município do Paudalho, Zona da Mata do Estado de Pernambuco. Revista Medicina Veterinária, v. 2, n. 3, p. 9-12, 2008.

BONATO, V.L. Gestão de qualidade em saúde: melhorando assistência ao cliente. O Mundo da Saúde, v. 35, p. 319, 2011.

BRITO *et al.*, Estratégias de prevenção e controle da tristeza parasitária bovina (TPB) a partir da avaliação molecular da infecção em rebanhos criados em diferentes regiões fisiográficas dos estados de Rondônia e Acre. Porto Velho. 2007.

BRITO, Luciana Gatto *et al*. Transmissão congênita de Babesia bovis e Anaplasma marginale na epidemiologia da tristeza parasitária bovina. Embrapa Amazônia Oriental, Circular Técnica, v. 48, 2019.

Carrapatos na cadeia produtiva de bovinos / Renato Andreotti, Marcos Valério Garcia, Wilson Werner Koller, editores técnicos. – Brasília, DF : Embrapa, 2019.

DE SOUZA QUEVEDO, L.; DE SOUZA QUEVEDO, P. Aspectos epidemiológicos, clínicos e patológicos da babesiose bovina. PUBVET, v. 14, p. 132, 2020.

Farias N.A.R. 1995. Diagnóstico e Controle da Tristeza Parasitária Bovina. Editora Agropecuária, Guaíba, RS. 80p.

Farias N.A. 2001. Tristeza parasitária bovina, p.35-42. In: Riet-Correa F., Schild A.L., Lemos R.A.A. & Méndez M.C. (ed.) Doenças de Ruminantes e Eqüinos. Varela Editora, São Paulo.

FOLLY, M. M.*et al.* Ocorrência de Babesia sp. em bezerros mestiços, por meio de testes sorológicos, em Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil. Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal, v. 10, n. 1, p. 44-51, 2009.

GUEDES JUNIOR, D. S. *et al.* Frequency of antibodies to Babesia bigemina, B. bovis, Anaplasma marginale, Trypanosoma vivax and Borrelia burgdorferi in cattle from the Northeastern region of the State of Pará, Brasil. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 17, n. 2, p. 105-109, 2008.

GONÇALVES, PATRÍCIA. Epidemiologia e controle da tristeza parasitária bovina na região sudeste do brasil. Belo Horizonte. 1999.

LIMA, J.D. Premunição: uma alternativa para o controle da tristeza parasitária, São Paulo, SP, 1991. In: SEMINÁRIO BRASILEIRO DE PARASITOLOGIA VETERINÁRIA. São Paulo, 22-26 de setembro, 1991. Anais... São Paulo, 1991. 156p. p. 39-43.

MAHONEY, D. F. *et al.* Epizootiological factors in the control of bovine babesiosis. Australian Veterinary Journal, v. 48, n. 5, p. 292-298, 1972.

MAHONEY, D. F.; MIRRE, G. B. A note on the transmission of Babesia bovis (syn B argentina) by the one-host tick, Boophilus microplus. Research in veterinary science, v. 26, n. 2, p. 253-254, 1979.

SANTOS, H. Q.; LINHARES, G. F. C.; MADRUGA, C. R. Estudo da prevalência de anticorpos anti- Babesia bovis e anti-Babesia bigemina em bovinos de leite da microrregião de Goiânia determinada pelos testes de imunofluorescência indireta e elisa. Ciência Animal Brasileira, v. 2, n. 2, p. 133-137, 2001.

SANTOS, G. B.; GOMES, I. M. M.; SILVEIRA, J. A. G. *et al.* Tristeza Parasitária em bovinos do semiárido pernambucano. Pesquisa Veterinária Brasileira, 37(1):1-7, 2017.

SOARES C.O., SOUZA J.C.P., MADRUGA C.R., MADUREIRA R.C., MASSARD C. & FONSECA A.H. 2000. Soroprevalência de *Babesia bovis* em bovinos na mesorregião Norte Fluminense. Pesq. Vet. Bras. 20(2):75-79.

Souza J.C.P., Soares C.O., Scofield A., Madruga C.R., Cunha N.C., Massard C.L. & Fonseca A.H. 2000. Soroprevalência de Anplasma marginale em bovinos na mesorregião Norte Fluminense. Pesq. Vet. Bras. 20(3):97-101.

VIDOTTO, O. *et al.* Freqüência de anticorpos contra Babesia bigemina, B. bovis e Anaplasma marginale em

rebanhos leiteiros da região de Londrina, Paraná. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec, p. 655-9, 1997.

KIKUGAWA, Manoela Mieko. Tristeza Parasitária Bovina (Babesiose x Anaplasmose). Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) em Medicina Veterinária. São Paulo: Faculdades Metropolitanas Unidas, 2009.

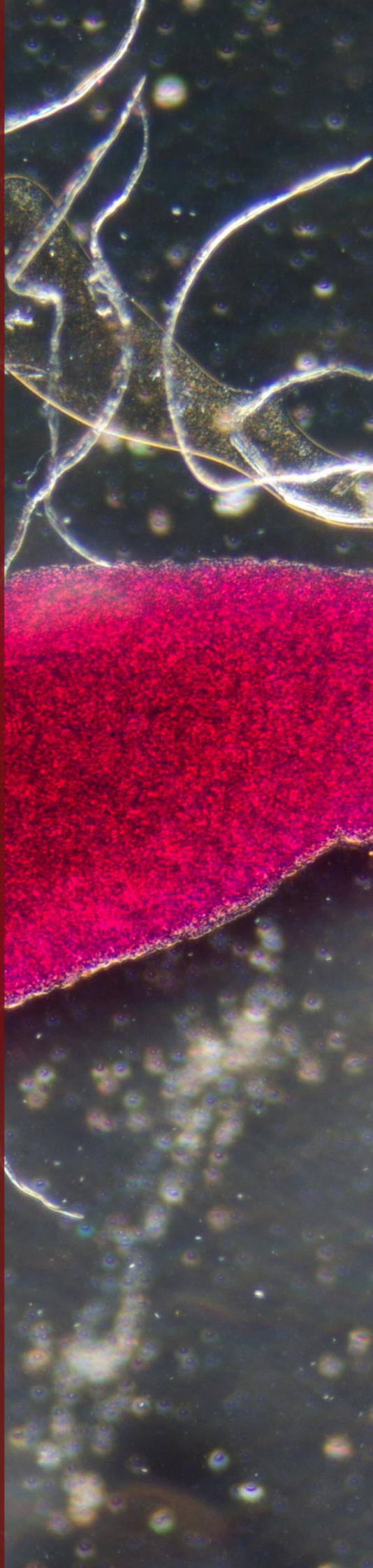
CAPÍTULO 24

TRIPANOSSOMÍASE BOVINA NO BRASIL

Ially de Almeida Moura[1]
Giancarlo Bomfim Ribeiro[2]
Inês dos Santos Pereira[1]
Luis Eduardo Meira Faria[1]
Joselito Nunes Costa[3]
Wendell Marcelo de Souza Perinotto[3]

1 Discente – Doutorado em Ciência Animal da Universidade Estadual de Santa Cruz – BA.
2 Discente – Mestrando em Programa Integrado em Zootecnia da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia - BA.
3 Docente – Centro de Ciências Agrárias, Ambientais e Biológicas da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, BA.

Palavras-chave: Bovinocultura; Hemoparasitos; Trypanosoma vivax



INTRODUÇÃO

A pecuária brasileira tem-se destacado pelos níveis crescentes de produtividade nos rebanhos comerciais bovinos, quando comparados com os demais países que competem no setor. A continuidade desse crescimento perpassa também na melhoria do perfil sanitário dos rebanhos, trazendo a necessidade de conhecer os problemas que os atingem. Nos últimos anos, cresce a quantidade de surtos de tripanossomíase em diversos estabelecimentos de bovinos no país. Além de causar prejuízos econômicos importantes para os criadores, a disseminação da doença passa a preocupar setores responsáveis (PEREIRA *et al.*, 2018).

As condições climáticas do Brasil propiciam a manutenção dos vetores mecânicos do agente etiológico da tripanossomíase bovina, especialmente os tabanídeos e a mosca dos estábulos, *Stomoxys calcitrans*. Somado a isso, práticas de manejo como administração de fármacos pré-ordenha utilizando a mesma agulha, também auxilia na manifestação de surtos no país (CARNEIRO, 2018). Após a inoculação das formas tripomastigotas de *Trypanosoma vivax* na corrente sanguínea dos bovinos, em decorrência da multiplicação do protozoário, ocorrem alterações morfofisiológicas na superfície das hemácias, cursando com hemólise imunomediada (ROSSI *et al.*, 2017). Além da anemia, os animais podem apresentar trombocitopenia e consequentemente, distúrbios de coagulação e hemorragias (ANOSA *et al.*, 1992). A estratégia de evasão do sistema imune possibilita a manutenção da infecção no hospedeiro definitivo (GREIF *et al.*, 2013).

Os sinais clínicos associados à enfermidade são inespecíficos e podem estar relacionados com a fase da doença, sendo que na fase aguda são observados frequentemente quadros de hipertermia e anemia (DAGNACHEW & BEZIE, 2015; PEREIRA *et al.*, 2018, BATISTA *et al.*, 2019). Sinais como apatia, anorexia, perda de peso progressiva e mucosas pálidas também são relatadas (FIDELIS JUNIOR *et al.*, 2016; VIEIRA *et al.*, 2017; BASTOS *et al.*, 2020b). Alterações reprodutivas são comumente relacionadas à tripanossomíase em bovinos, relatos de abortos, retenção de placenta, repetições de cio e até mesmo infertilidade dos touros, logo, tais sinais no rebanho devem ser relacionados a esta patologia (HURTADO *et al.*, 2016; PEREIRA *et al.*, 2018). O acometimento do sistema nervoso pelo hemoparasito pode desencadear sintomatologia neurológica, como ataxia, tetanismo, prostração, opistótono e cegueira, com evolução para a morte do animal (VIEIRA *et al.*, 2017; PEREIRA *et al.*, 2018).

O diagnóstico da tripanossomíase em bovinos pode ser influenciado por alguns fatores associados à doença, dentre eles, a ausência de sinais clínicos patognomônicos e as flutuações na parasitemia no decorrer da infecção, dificultando a detecção do parasito. Dessa forma, é importante a obtenção do histórico clínico do animal, bem como, de um exame clínico detalhado, que deve ser associado aos métodos de diagnóstico disponíveis (PEREIRA *et al.*, 2018; FIDELIS JUNIOR *et al.*, 2019; FETENE *et al.*, 2021). Técnicas parasitológicas, sorológicas e moleculares, são utilizadas para o diagnóstico do hemoparasito, mas isoladamente apresentam algumas limitações, logo, é importante a associação entre as diferentes técnicas, a fim de reduzir os resultados falsos negativos, que

contribuirão para a manutenção do parasito no rebanho.

As drogas mais efetivas no tratamento da tripanossomíase bovina incluem diaceturato de diminazene e cloridrato de isometamidium (GYSIN *et al.*, 2018). Mesmo com algumas evidências de locais do mundo, com presença de parasitos resistentes a essas drogas (NGUMBI & SILAYO *et al.*, 2017; MEWAMBA *et al.*, 2020; NETO *et al.*, 2021), estudos apontam que no Brasil, esses fármacos ainda são eficazes (BASTOS *et al.*, 2020).

Diante da importância da tripanossomíase bovina para pecuária nacional, o objetivo deste estudo foi descrever os principais aspectos da enfermidade no Brasil, a partir de uma revisão da literatura atual.

MÉTODO

A metodologia empregada foi a pesquisa bibliográfica exploratória, a partir da busca de artigos científicos publicados em revistas indexadas na base de dados do PubMed, Periódicos da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) e Google Acadêmico. Para seleção dos artigos referenciados, adotaram-se como critério de inclusão os artigos que tivessem sido publicados nos últimos cinco anos e que apresentassem, ao menos, um dos termos inseridos, como tripanossomíase bovina, *Trypanosoma vivax*, cinetoplasto, transmissão dos tripanossomas salivares, surtos de *T. vivax* no Brasil, tratamento; diaceturato de diminazene; cloridrato de isometamidium; resistência; sinais clínicos e diagnóstico. Adotaram-se como critérios de exclusão os artigos que apresentaram resultados repetidos, redundantes e inconclusivos, optando-se pelos mais atuais, bem como, aqueles com ausência de dados relevantes ao tema proposto, trabalhos publicados em anais de eventos, dissertações e teses.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Etiologia

A tripanossomíase bovina é uma enfermidade parasitária provocada por protozoários do gênero *Trypanosoma* spp. (ordem: Kineto-plastida, família Trypanosomatidae) da seção Salivária, sendo as espécies *T. vivax* (subgênero *Duttonella*), *T. congolense* (subgênero *Nannomonas*) e *T. brucei brucei* (subgênero *Tripanozoon*) agentes etiológicos responsáveis pela doença (NAKAMURA *et al.*, 2021). A espécie *T. congolense* é considerada a mais patogênica para bovinos, seguida da *T. vivax*, mas também é capaz de causar infecções em equinos, ovinos, caprinos, suínos e cães, enquanto que *T. brucei* possui reduzida patogenicidade nos ungulados domésticos, sendo virulenta em cães, camelos e equinos (GIORDANI *et al.*, 2016). Nos últimos anos, a infecção por *T. vivax* em rebanhos bovinos vem emergindo na América do Sul, causando impactos econômicos relevantes para a cadeia produtiva, especialmente no Brasil (MELO; OLIVEIRA; ABREU-SILVA, 2017).

Os tripanossomatídeos salivares assemelham-se morfologicamente devido ao formato fusiforme alongado e pela presença de um único flagelo, que emerge na extremidade posterior, a partir do cinetossoma ou corpo basal, e se estende formando uma membrana ondulante até a extremidade anterior, onde se torna livre, com exceção à espécie *T. congolense* (TAYLOR; COOP; WALL, 2017). Outra característica importante é a presença do

cinetoplasto, estrutura que consiste no genoma mitocondrial, formado por duas classes de DNA circular condensados, localizada próxima ao flagelo (KAUFER; STARK; ELLIS, 2019). Os maxicírculos são responsáveis pela codificação das proteínas mitocondriais e do RNA ribossômico enquanto que os minicírculos codificam moléculas curtas de RNA guia, atuando na edição de transcritos dos maxicírculos (GREIF *et al.*, 2015).

Epidemiologia

A transmissão da tripanossomíase bovina, conhecida popularmente no Brasil por "secadeira", ocorre majoritariamente de forma vetorial, através da picada de insetos hematófagos e inoculação da forma infectante metacíclica tripomastigota durante o repasto sanguíneo nos animais susceptíveis. Na transmissão cíclica, após a ingestão de sangue contaminado por tripomastigotas, proveniente dos animais infectados, os parasitos multiplicam-se no intestino anterior e probóscida e passam por um ciclo de desenvolvimento, que culmina na diferen-ciação da forma infectante, tornando-se viável para infectar o próximo hospedeiro mamífero (OOI *et al.*, 2016). Neste tipo de transmissão, o único vetor responsável é a mosca tsé-tsé (*Glossina* spp.), que tem ocorrência no continente africano (MAK-HULU *et al.*, 2021).

O primeiro relato da tripanossomíase bovina no Brasil ocorreu no estado do Pará, em 1944, a partir de um rebanho de bubalinos. Desde então, surtos epidêmicos vêm sendo relatados em diversos rebanhos bovinos, distribuídos em todo o território nacional. Nos últimos anos, as ocorrências de surtos tornaram-se mais frequentes, havendo relatos em Goiás (BASTOS *et al.*, 2017), Minas Gerais (REIS *et al.*, 2019), Maranhão (PEREIRA *et al.*, 2018), Rio de Janeiro (COSTA *et al.*, 2020), Sergipe (VIEIRA *et al.*, 2017) e Espírito Santo (SCHMITH *et al.*, 2020).

A ocorrência de surtos de tripanossomíase em rebanhos bovinos tem sido associada a diversos fatores de risco, que apresentam relação às características dos animais, do ambiente e manejo empregado. A criação de raças europeias em criações de bovinos leiteiros, a proximidade às áreas florestais, onde há presença constante de animais silvestres, lagoas e áreas alagadas; infestações por carrapatos e a presença de mosca-dos-estábulos e mutucas, foram identificados como possíveis fatores para infecção por *T. vivax* (BATISTA *et al.*, 2018). A prática diária de administrar ocitocina nas vacas com a mesma seringa, para induzir lactação, bem como a introdução de animais previamente infectados no rebanho, também foi preponderante para a ocorrência de surtos (BASTOS *et al.*, 2017).

Transmissão e patogenia

No Brasil, devido à ausência da mosca tsé-tsé, a transmissão dos tripanosomas ocorre de forma mecânica, não cíclica, por dípteros hematófagos, como a mosca-dos-estábulos (*Stomoxys calcitrans*) e espécies de tabanídeos (MELO; OLIVEIRA; ABREU-SILVA, 2017). Nestes vetores, a transmissão cruzada ocorre devido à interrupção de sua alimentação, realizando a inoculação dos tripanosomas, presentes na probóscida contaminada, nos animais susceptíveis (TAYLOR; COOP; WALL, 2017). Outra forma de transmissão mecânica é a iatrogênica, principalmente por meio do compartilhamento de agulhas entre os animais (BASTOS *et al.*, 2017).

A partir da multiplicação dos tripomastigotas por meio de fissão binária, observam-se alterações na superfície das hemácias, sendo este, um mecanismo importante na patogênese da anemia, ocasionada por hemólise extravascular, que ocorre como resultado de fatores imunológicos e produtos dos tripanosomatídeos que levam a sua fagocitose (ROSSI *et al.*, 2017). As principais causas da trombocitopenia são a fagocitose plaquetária, que ocorre após o início da parasitemia; agregação das plaquetas, que se desenvolve posteriormente e a coagulação intravascular disseminada (CID), que apresenta um papel importante para a patogênese da hemorragia (ANOSA *et al.*, 1992).

Embora *T. vivax* desenvolva seu ciclo de vida no sistema circulatório, o parasito pode migrar para diferentes tecidos do hospedeiro, podendo invadir vários órgãos causando lesões e levando a uma série de sinais clínicos associados a infecção (BATISTA *et al.*, 2019). *Trypanosoma vivax* é responsável por causar lesões cardíacas, que causam miocardite grave. Essas lesões estão relacionadas a sinais de insuficiência cardíaca, alterações eletrocardiográficas e a morte dos animais infectados (BATISTA *et al.*, 2019).

As infecções nas fêmeas durante o terço final da gestação podem desencadear os eventos que resultam no aborto, em decorrência da hipertermia e hipóxia (decorrente da anemia provocada pela doença). O estresse nesse período provoca a produção do corticoide nas glândulas suprarrenais do feto e leva ao aborto. Anemia associada a aborto no terço final da gestação é considerado um sinal clínico da tripanossomíase bovina. A ação direta do parasito sobre a placenta e o embrião podem reduzir a produção de progesterona placentário e resultar na morte embrionária. A infecção altera a regulação dos hormônios da reprodução, sugestivo de lesões nos ovários, e alterações no ciclo estral (HURTADO *et al.*, 2016).

Nos animais machos, a infecção pode diminuir a qualidade do sêmen e, em casos crônicos da doença, levar a infertilidade ou esterilidade. Isso em decorrência de alterações como degeneração, infiltrado inflamatório difuso ou interlobular encontrados nos testículos de ovinos e bovinos. Além disso, animais infectados podem ter redução da libido (BITTAR *et al.*, 2015).

A adaptação mais notável dos tripanossomatídeos da seção Salivária está relacionada ao fato de permanecerem exclusivamente extracelulares no hospedeiro definitivo e, portanto, estão permanentemente expostos ao sistema imunológico durante a infecção. Apresentam uma estratégia chamada de variação antigênica que permite a evasão do sistema imune do hospedeiro. A variação antigênica é o resultado da troca periódica de glicoproteínas variantes de superfície (VSG), sendo que essa estratégia possibilita a manutenção de infecções crônicas (GREIF, *et al.*, 2013).

Sinais clínicos

O período pré-patente (PPP) da tripanossomíase nos bovinos é variável, e sofre influência da cepa do parasito, carga parasitária, rota de infecção (intradérmica, subcutânea, intramuscular e intravenosa) e também das condições do hospedeiro (DAGNACHEW & BEZIE, 2015; BASTOS *et al.*, 2020a). Experimentalmente, Fidelis Junior *et al.* (2016), observaram PPP de dois a três dias após a infecção dos animais, com pico de parasitemia aos 12 dias. A enfermidade pode apresentar fase aguda, podendo acarretar na

morte do animal, ou progredir para uma fase subaguda a crônica, são relatadas taxas de mortalidade de 6,5% em bovinos adultos e 36% em bezerros (HURTADO *et al.*, 2016; PEREIRA *et al.*, 2018). A susceptibilidade do animal está associada a diferentes fatores com destaque para a idade, infecções concomitantes, estresse, gestação, lactação, estado nutricional e virulência da cepa de *T. vivax* (FIDELIS JUNIOR *et al.*, 2016; BASTOS *et al.*, 2017).

As manifestações clínicas associadas à tripanossomíase em bovinos são inespecíficas. Na fase aguda da doença o sinal clínico comumente observado é a hipertermia, e quadros de anemia também são frequentemente relatados, variando de discreta a severa intensidade, decorrente da destruição dos eritrócitos, sendo acompanhada por leucopenia no estágio inicial da infecção e leucocitose na fase crônica. Animais com anemia persistente podem progredir para um quadro de insuficiência cardíaca com evolução fatal. A letalidade da doença é frequentemente associada aos quadros de anemia severa (DAGNACHEW & BEZIE, 2015; PEREIRA *et al.*, 2018).

Outros sinais clínicos incluem apatia, anorexia, perda de peso progressiva, (VIEIRA *et al.*, 2017; BASTOS *et al.*, 2020b), taquicardia e taquipneia, mucosas pálidas, lacrimejamento, edema submandibular e aumento dos linfonodos superficiais (FIDELIS JUNIOR *et al.*, 2016). O acometimento do sistema nervoso central pelo parasito pode desencadear sinais neurológicos como, dismetria, ataxia, incoordenação motora, fasciculações, tetanismo, fraqueza muscular especialmente nos membros posteriores, prostação, opistótono e cegueira, podendo evoluir para óbito após uma ou duas semanas (VIEIRA *et al.*, 2017; PEREIRA *et al.*, 2018).

Problemas reprodutivos também são frequentemente relacionados a quadros de *T. vivax*. São observados abortos frequentes no rebanho, associados a repetições de cio, retenção de placenta, nascimentos de bezerros fracos, redução do peso dos animais ao desmame, além de infertilidade dos touros, decorrente de processo degenerativo em testículo e epidídimo (HURTADO *et al.*, 2016; PEREIRA *et al.*, 2018). Na bovinocultura leiteira, são relatados diminuição na produtividade de leite, de acordo com Bastos *et al.* (2020b), foi observada redução de 39,6% na produção média diária de leite. Fidelis Junior *et al.* (2016), relatam que fatores como alta demanda energética dos bovinos leiteiros, seja na fase de gestação ou lactação pode aumentar os riscos de óbito na fase aguda da doença. Vale ressaltar que casos assintomáticos também são relatados e sugere-se que os animais que apresentam bom estado nutricional consigam controlar a parasitemia. A patogenicidade da cepa de *T. vivax* também está relacionada com a gravidade da doença (PEREIRA *et al.*, 2018).

Diagnóstico

Fatores como a ausência de sinais patognomônicos, ocorrência de doenças concomitantes, assim como, oscilações na parasitemia ao longo da infecção, dificultam o diagnóstico da enfermidade, contribuindo para sua manutenção no rebanho (PEREIRA *et al.*, 2018; FIDELIS JUNIOR *et al.*, 2019). Diferentes técnicas são utilizadas para o diagnóstico do hemoparasito, mas vale ressaltar a importância do histórico clínico do animal e exame clínico detalhado, bem como, das investigações epidemiológicas sobre a incidência da doença. As técnicas utilizadas são baseadas em métodos parasitológicos,

sorológicos e moleculares e apresentam algumas limitações (FETENE *et al.*, 2021). Dentre as técnicas disponíveis pode-se citar: a parasitológica, por meio da pesquisa direta do hemoparasito em esfregaço sanguíneo e gota espessa, centrifugação de micro-hematócrito (MHCT) denominada de técnica de Woo e pesquisa em camada leucocitária; além de técnicas sorológicas como, reação de imunofluorescência indireta (RIFI) e ensaio de imunoabsorção enzimático (ELISA) e técnica molecular, por meio da reação em cadeia de polimerase (PCR) (ALVES *et al.*, 2017; VIEIRA *et al.*, 2017; FIDELIS JUNIOR *et al.*, 2019; BASTOS *et al.*, 2020b).

Métodos parasitológicos apresentam bons resultados quando utilizados na fase aguda da enfermidade, no entanto, possuem menor sensibilidade quando comparado a técnica molecular, sobretudo, no período pré-patente ou nas infecções crônicas (FIDELIS JUNIOR *et al.*, 2016). Ao longo da infecção a soroconversão do animal e os títulos crescentes de anticorpos causam a redução do número de parasitos circulantes e consequentemente, a diminuição das chances de diagnóstico pelos métodos parasitológicos (ALVES *et al.*, 2017).

De acordo com Bastos *et al.* (2020b) a técnica de MHCT apresenta bons resultados nos casos de surtos da doença, na fase aguda da infecção. Estudo realizado por Alves *et al.* (2017), comparando as técnicas de MHCT e PCR revelaram concordância de positividade apenas naquelas amostras com carga parasitária variando de 300 a 700 parasitos/mL. A análise molecular mostrou-se mais eficaz, 73,6% das amostras foram positivas na PCR, seguida pela RIFI com 61,1% e por último a técnica de MHCT com 29,1%. Já Vieira *et al.* (2017), identificaram 80% das amostras positivas utilizando diagnóstico molecular, seguida pela pesquisa em camada leucocitária (60%) e esfregaço sanguíneo (30%). Correlação positiva entre baixo hematócrito e método sorológico foi descrita por Pereira *et al.* (2018), 95,23% dos animais com hematócrito baixo foram sorologicamente positivos na RIFI, o que reforça a importância da associação de métodos de diagnóstico.

Resultados positivos obtidos pela técnica sorológica RIFI, nem sempre é considerado indicativo de infecção ativa, devido a persistência de anticorpos por aproximadamente três meses após o tratamento do animal infectado (FIDELIS JUNIOR *et al.*, 2019), como também há a possibilidade de resultados negativos na fase inicial da infecção, em virtude dos baixos títulos de anticorpos (ALVES *et al.*, 2017). O diagnóstico molecular permite a identificação do DNA do parasito, comprovando assim a sua presença no animal, além da sua identificação em nível de espécie, entretanto, seu uso é mais restrito às atividades de pesquisas científicas se comparado a acessibilidade aos demais métodos (PEREIRA *et al.*, 2018; FETENE *et al.*, 2021). Fatores como o grau de sensibilidade do teste empregado e o estágio da doença são atribuídos aos diferentes resultados encontrados pelos métodos disponíveis, logo, as associações de diferentes técnicas contribuem para a redução de resultados falso-negativos e consequentemente, maior controle no rebanho (FIDELIS JUNIOR *et al.*, 2019).

Tratamento e controle

As drogas consideradas efetivas no tratamento da tripanossomíase bovina incluem diaceturato de diminazene e cloridrato de isometamidium (GYSIN *et al.*, 2018). Estudos tem sugerido a presença de resistência a diaceturato de diminazene e cloridrato de

isometamidium (NGUMBI E SILAYO *et al.*, 2017; MEWAMBA *et al.*, 2020; NETO *et al.*, 2021).

No trabalho realizado por Neto *et al.* (2021), os autores demonstraram que a dose profilática de cloridrato de isometamidium não elimina *T. vivax* e devem ser considerados intervalos de tratamento de 120 dias. Em contraste, Bastos *et al.* (2020), demonstraram que cloridrato de isometamidium a 0,5 e 1,0 mg / kg, apresenta 100% de eficácia, além de permaneceram livres de parasitos por até 180 dias. Assim como, diaceturato de diminazene na dose de 7 mg / kg, apresenta 100% de eficácia, porém não consegue prevenir uma nova infecção por *T. vivax*, possivelmente, devido à curta meia-vida da droga e não necessariamente devido à resistência do *T. vivax* ao diaceturato de diminazene (BASTOS *et al.*, 2020).

O tratamento da fase aguda da infecção, geralmente leva à recuperação imediata do animal, no entanto, na fase crônica, geralmente elimina a parasitemia, mas a recuperação clínica pode exigir um tempo maior, dependendo da gravidade do quadro clínico, como perda de peso e danos aos órgãos (GIORDANI *et al.*, 2016). O tratamento não assegura eliminar completamente o parasito, e uma taxa de infecção pode persistir (BASTOS *et al.*, 2017; ODENIRAN *et al.*, 2020; NETO *et al*, 2021). Porém, o uso combinado de fármacos, resulta em níveis de resistência mais baixos ao tripanocidas, e um aumento no número de bovinos tratados com uso combinado destes fármacos, leva a uma redução progressiva no número de animais com infecções resistentes em até 80% da população de bovinos (WANGWE *et al.*, 2018).

O desenvolvimento de resistência é uma ameaça para o controle de tripanossomíase, e o tratamento sem diagnóstico expõe os animais a efeitos colaterais adversos desnecessários, e impulsiona o desenvolvimento de resistência ao protozoário (WANGWE *et al.*, 2018). Em grandes rebanhos, onde a avaliação individual seja muito lenta e demorada, com altos custos em termos de mão de obra, o uso de 5 a 10 animais sentinelas, com avaliação mensal em cada área, pode ser considerado dependo do tamanho do rebanho (COSSIC *et al.*, 2017). Além disso, a educação dos criadores sobre a importância do diagnóstico laboratorial de doenças, as indicações de drogas tripanocidas e as consequências de não aderir a essas indicações, tanto economicamente, quanto para questões de saúde pública é importante **(**NGUMBI E SILAYO *et al.*, 2017). Salienta-se que é importante também, respeitar o período de carência dos medicamentos usados no tratamento, pois, caso o abate dos animais ocorra sem o intervalo apropriado, pode gerar risco para o consumidor ao ingerir alimentos contaminados com resíduos do fármaco (NGUMBI E SILAYO *et al.*, 2017; WANGWE *et al.*, 2018).

Além dos já mencionados fármacos utilizados no tratamento da tripanossomíase, estudos vêm sendo conduzidos com outras drogas, a fim de verificar a eficácia delas no controle desses parasitos. Em estudo recente, descobriu-se que uma nova série de benzoxaboróis de amida-L-valinato, tendo demonstrado 100% de eficácia curativa com uma única dose IM de 10 mg / kg contra *T. congolense* e *T. vivax*, que são os principais agentes causadores da tripanossomíase em bovinos (AKAMA *et al.*, 2018). Em testes *in vivo*, realizados em camundongos, Diamidinas também se mostram promissoras para o

tratamento contra *T. congolense e T. vivax*, onde a cura total de camundongos infectados foi observada (GILLINGWATER *et al.*, 2017). Em outro estudo, realizado em bovinos na África de Sul, o tratamento estratégico com Brometo de homidium e cloreto de homidium, na dosagem de 1,0 mg/kg, produziu resultados promissores, em que os bovinos foram protegidos por um período prolongado de até 6 meses, no entanto, *T. congolense* foi a espécie dominante, não sendo detectado *T. vivax* nos animais acompanhados (LATIF, NTANTISO, DE BEER, 2019).

Ainda que, em estágio inicial do desenvolvimento de vacinas, estudo recente propondo uma estratégia de vacina baseada em múltiplos epítopos de múltiplos antígenos, para neutralizar a complexidade biológica dos parasitos, identificou epítopos para o projeto prospectivo de uma vacina, que podem alcançar estudos experimentais em um futuro próximo (MICHEL-TODÓ *et al.*, 2020). E na busca por aprimoramento no desenvolvimento de estratégias de controle, a microcalorimetria vem sendo estudada como uma ferramenta no processo de descoberta de medicamentos, fornecendo dados sobre o tempo de ação da droga de novos compostos experimentais, já tendo demonstrado a viabilidade e o benefício do método com diaceturato de diminazene e cloridrato de isometamidium, que são as drogas mais consolidadas no tratamento dessa enfermidade (GYSIN *et al.*, 2018).

Em outro estudo de uma estratégia integrada de controle de tripanossomíase, baseada em uso racional de drogas, usando deltametrina, albendazol e aceturato de diminazeno, conduzida no norte do Togo, se mostrou promissora, tendo apresentado redução significativa na prevalência de tripanosomos, enquanto o uso de drogas tripanocidas foi reduzido (TCHAMDJA *et al.*, 2019). Foi possível demonstrar também em estudo realizado na África, que a eliminação das populações de vetores, trará benefícios econômicos gerais para os criadores de bovinos (MEYER *et al.*, 2018). Portanto, se faz necessário realizar o controle de vetores com potencial de transmissão, com o uso de armadilhas e iscas extensivas para as moscas que servem de vetores mecânicos, entre outros planos de controle (ODENIRAN *et al.*, 2020). Assim como, é necessária muita atenção ao trânsito de animais de regiões onde o parasito está presente, além de cuidados e esclarecimentos quanto aos riscos do compartilhamento de agulhas, a fim de evitar prejuízos econômicos associados à infecção por esse protozoário (VIEIRA *et al.*, 2017).

CONCLUSÃO

A partir da presente revisão da literatura, conclui-se que a tripanossomíase bovina está se disseminando por todas as regiões do Brasil, acarretando prejuízos econômicos elevados aos pecuaristas. Portanto, os médicos veterinários e produtores de bovinos devem permanecer alerta para identificação de surtos o mais rápido possível para minimizarem os danos, pois em virtude das manifestações clínicas inespecíficas o diagnóstico clínico da enfermidade é dificultado, logo, é necessário à atenção ao histórico clínico do animal, assim como, dos fatores epidemiológicos ligados à ocorrência da doença. A utilização de técnicas laboratoriais para identificação do hemoparasito é importante, e deve-se levar em consideração os fatores ligados a doença e sensibilidade da técnica escolhida, a fim de reduzir a ocorrência de resultados falsos

negativos, o que contribui para a manutenção da doença no rebanho.

Mesmo com estudos demonstrando que já existem evidências de resistência dos parasitos ao diaceturato de diminazene e cloridrato de isometamidium em algumas regiões estudadas, os mesmo continuam sendo os fármacos disponíveis e recomendados no tratamento e controle da doença, cabendo ao profissional responsável o acompanhamento da eficácia do tratamento. Somado a isso, pela importância da bovinocultura no Brasil, e com as características climáticas que permitem a manutenção dos vetores do protozoário, é fundamental a aplicação das medidas profiláticas como, controle dos vetores, diagnóstico e tratamento precoce dos animais infectados, incineração das carcaças de animais que evoluíram a óbito, boas condições nutricionais e sanitárias, não fazer o uso compartilhado de agulhas, cuidado com o trânsito e aquisição de novos animais e em situações necessárias fazer a quimioprofilaxia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKAMA, T. *et al.* Identification of a 4-fluorobenzyl L-valinate amida benzoxaborole (AN11736) como um potencial candidato de desenvolvimento para o tratamento de Animal African Trypanosomiasis (AAT). Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter. v. 28, n. 1, p. 6-10, 2018.

ALVES, W.P. *et al.* Comparison of three methods for diagnosis of *Trypanosoma* (*Duttonella*) *vivax* in cattle. Genetics and Molecular Research, v. 16, n. 4, 2017.

ANOSA, V.O. *et al.* A light and electron microscopic study of changes in blood and bone marrow in acute hemorrhagic *Trypanosoma vivax* infection in calves. Veterinary Parasitology, v. 29, p. 33-45, 1992.

BASTOS, T.S.A. *et al.* First outbreak and subsequent cases of *Trypanosoma vivax* in the state of Goiás, Brazil. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinaria, v. 26, n. 3, p. 366–371, 2017.

BASTOS, T.S.A. *et al.* Infection capacity of *Trypanosoma vivax* experimentally inoculated through different routes in bovines with latent *Anaplasma marginale*. Experimental Parasitology, v. 211, p. 107861, 2020a.

BASTOS, T.S.A. *et al.* Epidemiological and molecular identification of *Trypanosoma vivax* diagnosed in cattle during outbreaks in central Brazil. Parasitology, v. 147, n. 12, p. 1313-1319, 2020b.

BATISTA, J. S. *et al.* Risk factors for trypanosomiasis by *Trypanosoma vivax* in cattle raised in Rio Grande do Norte state. Arquivos do Instituto Biológico, v. 85, n. 0, p. 1–6, 2018.

BATISTA, J.S. *et al.* Cardiac involvement in trypanosomiasis in sheep experimentally infected by *Trypanosoma vivax* (Ziemman, 1905). Experimental Parasitology. v. 205, p. 1-6, 2019.

BITTAR, J.F. *et al.* Evaluation of parameters related to libido and semen quality in Zebu bulls naturally infected with *Trypanosoma vivax*. BMC Veterinary Research, v. 11, p. 261, 2015.

CARNEIRO, M.E. Protozoários flagelados. In: Monteiro SG, editor. Parasitologia na Medicina Veterinária. Rio de Janeiro: Roca, p. 133-141, 2018.

COSSIC, B.G.A. *et al.* Trypanosomiasis challenge estimation using the diminazene aceturate (Berenil) index in Zebu in Gabon. Tropical Animal Health and Production. v. 49, p. 619–624, 2017.

COSTA, R. V. C. *et al.* Parasitological and clinical-pathological findings in twelve outbreaks of acute trypanosomiasis in dairy cattle in Rio de Janeiro state, Brazil. Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports, v. 22, n. 4, p. 100466, 2020.

DAGNACHEW, S. & BEZIE, M. Review on *Trypanosoma vivax*. African Journal of Basic Applied Science. v. 7, n. 1, p. 41-64, 2015.

FETENE, E. *et al.* Global distribution, host range and prevalence of *Trypanosoma vivax*: a systematic review and meta-analysis. Parasites & vectors, v. 14, n. 1, p. 1-20, 2021.

FIDELIS JUNIOR, O.L. *et al.* Comparison of conventional and molecular techniques for *Trypanosoma vivax* diagnosis in experimentally infected cattle. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 28, n. 2, p. 203-209, 2019.

FIDELIS JUNIOR, O.L. *et al.* Evaluation of clinical signs, parasitemia, hematologic and biochemical changes in cattle experimentally infected with *Trypanosoma vivax*. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 25, n. 1, p. 69-81, 2016.

GILLINGWATER, K. *et al.* Atividades *In Vitro* , *Ex Vivo e In Vivo* de Diamidinas contra *Trypanosoma congolense* e *Trypanosoma vivax*. Antimicrob Agents Chemother. v. 61, n. 5, 2017.

GIORDANI, F. *et al.* The animal trypanosomiases and their chemotherapy: A review. Parasitology, v. 143, n. 14, p. 1862–1889, 2016.

GREIF, G. *et al.* Análise do transcriptoma do estágio da corrente sanguínea do parasita *Trypanosoma vivax*. BMC Genomics, v. 14, p. 1-17, 2013.

GREIF, G. *et al.* Kinetoplast adaptations in American strains from *Trypanosoma vivax*. Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, v. 773, p. 69–82, 2015.

GYSIN, M. *et al.* Isothermal microcalorimetry – A quantitative method to monitor Trypanosoma congo-lense growth and growth inhibition by trypanocidal drugs in real time. IJP: Drugs and Drugs Resistance. v. 8, p. 159 -164, 2018.

HURTADO, O.J.B. *et al.* Reproductive failures associated with *Trypanosoma* (*Duttonella*) *vivax*. Veterinary Parasitology, v. 229, p. 54-59, 2016.

KAUFER, A.; STARK, D.; ELLIS, J. Evolutionary insight into the trypanosomatidae using alignment-free phylogenomics of the kinetoplast. Pathogens, v. 8, n. 3, 2019.

LATIF A.A.; NTANTISO L.; DE BEER C. Tripanos-somose animal africana (nagana) no norte de KwaZulu-Natal, África do Sul: Tratamento estratégico de gado em

uma fazenda em área endêmica. Onderstepoort Journal of Veterinary Research. v. 86, n. 1, e1-e6, 2019.

MAKHULU, E.E. *et al.* Tsetse blood-meal sources, endosymbionts and trypanosome-associations in the Maasai mara national reserve, a wildlife-human-livestock interface. PLoS Neglected Tropical Diseases, v. 15, n. 1, p. 1–18, 2021.

MELO, S. D. M.; DE OLIVEIRA, R. M.; ABREU-SILVA, A. L. Bovine Trypanosomiasis in Brasil. *In*: BAYRY, J. (ed.). Emerging and Re-emerging Infectious Diseases of Livestock. Springer, 2017. *E-book*. 449p. DOI 10.1007/978-3-319-47426-7.

MEWAMBAA, E.M. *et al.* Molecular identification of diminazene aceturate-resistant strains of *Trypanosoma congolense* in naturally infected domestic animals of Yoko in the centre region of Cameroon. Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports. 2020.

MEYER, A. *et al.* Integrated cost-benefit analysis of tsetse control and herd productivity to inform control programs for animal African trypanosomiasis. Parasites & Vectors. v. 7, n. 11, e. 1, p. 154, 2018.

MICHEL-TODÓ, L. *et al.* Projeto de um conjunto de vacinas baseado em epítopos para tripanossomíase animal por métodos computacionais. Vacinas (Basel). v. 8, n. 1, p. 130, 2020.

NAKAMURA, Y. *et al.* Genetic Diversity of African Trypanosomes in Tsetse Flies and Cattle From the Kafue Ecosystem. Frontiers in Veterinary Science, v. 8, n. 1, 2021.

NETO, K.J.G.A.C. *et al.* Follow-up of dairy cattle naturally infected by *Trypanosoma vivax* after treatment with isometamidium chloride. Brazilian Journal of Veterinary Parasitology. v. 30, n. 1, 2021.

NGARI N. N. *et al.* Developing a national atlas to support the progressive control of tsetse-transmitted animal trypanosomosis in Kenya. Parasit Vectors. v. 5, n. 13, e. 1, p. 286, 2020.

NGUMBI, A.F.; SILAYO R.S. Um estudo transversal sobre o uso e mau uso de tripanocidas em áreas pastoris e agropastoris selecionadas do leste e nordeste da Tanzânia. Vetores parasitas. v. 10, n. 1, 607, 2017.

ODENIRAN P. O. *et al.* Mathematical modelling and control of African animal trypanosomosis with interacting populations in West Africa-Could biting flies be important in main taining the disease endemicity? PLoS One. v. 20, p. 11-15, 2020.

OOI, C.P. *et al.* The cyclical development of *Trypanosoma vivax* in the tsetse fly involves an asymmetric division. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, v. 6, n. 9, p. 1–16, 2016.

OSÓRIO A.L.A.R. *et al.* *Trypanosoma* (*Duttonella*) *vivax*: its biology, epidemiology, pathogenesis, and introduction in the New World - a review. Memórias Instituto Oswaldo Cruz. v. 103, p. 1-13, 2008.

PEREIRA, H.D. *et al.* Clinical and epidemiological aspects and diagnosis of *Trypanosoma vivax* infection in a cattle herd, state of Maranhão, Brazil. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 38, n. 5, p. 896–901, 2018.

REIS, M.O. *et al.* Epizootic infection by *Trypanosoma vivax* in cattle from the state of Minas Gerais, Brazil. Korean Journal of Parasitology, v. 57, n. 2, p. 191–195, 2019.

ROSSI, M.S.S. *et al.* Adhesion of *Trypanosoma evansi* to Red Blood Cells (RBCs): Implications in the Pathogenesis of Anaemia and Evasion of Immune System. Diagnostic Pathology: Open Access, v. 2, p. 1-10, 2017.

SCHMITH, R. *et al.* *Trypanosoma vivax* Epizootic Infection in Cattle from Espírito Santo State, Brazil. Advances in Animal and Veterinary Sciences, v. 8, n. 6, p. 6–10, 2020.

TAYLOR, M. A.; COOP, R. L.; WALL, R. L. Parasitologia veterinária. Tradução: José J. Fagliari, Thaís G. Rocha. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. 1052p.

TCHAMDJA, E. *et al.* How rational drug use reduces trypanosome infections in cattle in chemo-resistance hot-spot villages of northern Togo. Acta Tropical. v. 190, p. 159-165, 2019.

VIEIRA, O. L. E. *et al.* Detection and molecular characterization of *Trypanosoma* (*Duttonella*) *vivax* in dairy cattle in the state of Sergipe, Northeastern Brazil. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinaria, v. 26, n. 4, p. 516–520, 2017.

WANGWE, I.I. *et al.* Modelling appropriate use of trypanocides to restrict wide-spread multi-drug resistance during chemotherapy of animal African trypanosomiasis. Parasitology. v. 20, p. 1-7, 2018.

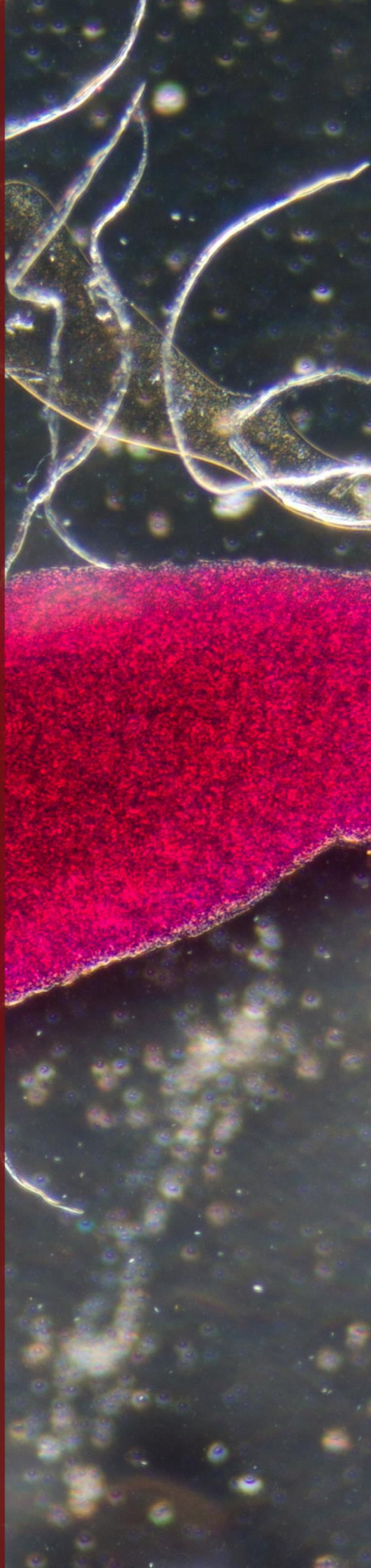
CAPÍTULO 25

O USO DE *Lippia grata* COMO UMA ALTERNATIVA NO CONTROLE DE ECTOPARASITOS DE IMPORTÂNCIA VETERINÁRIA: UMA REVISÃO

Ana Karolinne De Alencar França[1]
Yandra Thaís Rocha Da Mota[1]
Marcus Vinicius Gomes Dantas[2]
Kevyn Danuway Oliveira Alves[2]
Antônio Oliveira De Brito Júnior[3]
Ismael Vinícius De Oliveira[4]
João Inácio Lopes Batista[5]
Michele Dalvina Correia Da Silva[6]
Ana Carla Diógenes Suassuna Bezerra[6]

1Discente – Mestrado em Ambiente, Tecnologia e Sociedade da Universidade Federal Rural do Semi-Árido
2Discente – Acadêmico em Ciências Biológicas da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte.
3Discente – Acadêmico em Biotecnologia da Universidade Federal Rural do Semi-Árido
4Discente – Doutorado em Desenvolvimento e Meio Ambiente da Universidade Federal Rural do Semi-Árido.
5Técnico do Laboratório de Biotecnologia Aplicada a Doenças Infecto-parasitárias da Universidade Federal Rural do Semi-Árido
6Docente – Departamento de Biociências da Universidade Federal Rural do Semi-Árido.

Palavras-chave: Fitoterapia; Controle alternativo; Saúde pública.



INTRODUÇÃO

Grande parte da população possui animais de companhia, principalmente cães e gatos. Por inúmeras razões, dentre elas, os benefícios no tratamento de algumas patologias, como a depressão (KRUG *et al*., 2019). No entanto, erros de manejo podem ocasionar malefícios ao bem-estar animal, além de risco de transmissão de zoonoses (PAULA *et al*., 2018).

Dentre as patologias que podem acometer animais domésticos destaca-se os ectoparasitos como: sarnas, pulgas e carrapatos (CASTRO & RAFAEL, 2006; BRUM, *et al*., 2007; FREITAS *et al*., 2019). Existem diversas espécies desses ectoparasitos no Brasil e sua distribuição depende das particularidades epidemiológicas de cada região (RODRIGUES *et al*., 2018).

O método de controle mais utilizado para ectoparasitos é o uso de acaricidas (ANDREOTTI *et al.*, 2019). Entretanto, devido aos problemas de resistência parasitária (ANDRE *et al*., 2014; BECKER *et al*., 2019) e alto custo dos produtos químicos têm-se procurado novos métodos alternativos de controle de ectoparasitos, como os produtos fitoterápicos, a exemplos, extratos e óleos essenciais. Pesquisas com produtos à base de plantas vem demonstrando que o controle de pragas envolvendo diversos modos de ação pode oferecer menor toxicidade aos mamíferos e baixo poder residual no meio ambiente (BORN *et al.*, 2018).

Dentre as plantas com atividade biológica destaca-se *Lippia grata* Schauer (Verbenaceae) como uma espécie arbustiva aromática que se distribui no Nordeste brasileiro (MELO *et al.*, 2018), apresentando bioatividade em razão da composição química do óleo essencial de *L. grata* apresentar o carvacrol, p-cimeno, y-terpineno e timol (OLIVEIRA *et al.*, 2021). Acredita-se que os óleos essenciais e seus compostos apresentam uma maior barreira à resistência de pragas e um menor risco à saúde humana e à contaminação do meio ambiente quando comparados aos inseticidas convencionais (CORREA *et al.*, 2019).

Diante do exposto, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica acerca do uso de *L. grata* como uma alternativa no controle de ectoparasitos de importância veterinária.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de setembro de 2020 a junho de 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados (PubMed, Google Escolar e SciELO). Foram utilizados os descritores: "*Lippia grata*", "*Lippia gracilis*", "ectoparasitos" para busca de artigos, os quais foram posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; que estivessem disponíveis eletronicamente na sua forma completa e mais recentes e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Os critérios de exclusão foram: trabalhos publicados em anais, monografias, dissertações, teses ou estudos duplicados. Após os critérios de seleção os artigos foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Carrapatos

Os carrapatos são artrópodes ectoparasitos hematófagos obrigatórios da classe Arachnida, existindo cerca de 910 espécies (Acari: Ixodida) de 19 gêneros entre três famílias que foram descritas, onde 10% são de importância médica (HADDAD-JUNIOR *et al.*, 2018; BEATI & KLOMPEN, 2019). No Brasil, as espécies conhecidas é de 73 espécies pertencentes a duas famílias: Ixodidae, com 47 espécies, e Argasidae, com 26 espécies. Os ixodídeos estão divididos em cinco gêneros principais: *Amblyomma*, *Ixodes*, *Haemaphysalis*, *Rhipicephalus* e *Dermacentor*. (KRAWCZAK *et al*., 2015; WOLF *et al*., 2016).

Os carrapatos do gênero *Amblyomma* e *Rhipicephalus* causam um maior interesse da comunidade científica, devido sua importância para saúde pública e pelos impactos econômicos causados pelos espécimes desses gêneros (ANDREOTTI *et al*., 2019). As mudanças climáticas globais atuais estão afetando diretamente as populações de carrapatos em todo o mundo, favorecendo o estabelecimento destes e seus patógenos em áreas que eram anteriormente livres dos mesmos (DANTAS-TORRES, 2015).

O gênero *Rhipicephalus* pertence à família Ixodidae e inclui cerca de 84 espécies, quase todas originárias da África, entre as quais estão incluídos o carrapato marrom do cão, *R. sanguineus*, e do bovino, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, os quais podem causar grandes prejuízos de ordem econômica e na saúde pública (APANASKEVICH *et al*., 2013; HORAK *et al*., 2013). Dentre outros fatores, diferenciam-se entre si pelo seu ciclo de vida, enquanto *R. sanguineus* possui um ciclo trioxeno e tem como hospedeiro principal os cães (TAYLOR, 2017), *R. (B.) microplus* possui um ciclo monóxeno e os bovinos são seus hospedeiros principais (ANDREOTTI, *et al*., 2019).

Quando os carrapatos realizam o repasto sanguíneo em seus hospedeiros, ocorre a lesão do tecido cutâneo, que pode incluir irritação, anemia, abscessos, inflamação ou hipersensibilidade (OTRANTO *et al*., 2012; GASHAW & MERSHA, 2013). As lesões predispõem o hospedeiro à dermatite, infecções bacterianas secundárias ou miíase (RECK *et al*., 2014). Consequentemente, o animal fica estressado, afetando diretamente o seu comportamento e bem-estar (HURTADO & GIRALDO-RÍOS, 2018).

Embora os carrapatos possam causar sintomas clínicos em grandes infestações, existem também patógenos importantes que utilizam *R. sanguineus* como vetor, a exemplo: *Babesia* spp., *Rangelia vitalii*, *Ehrlichia canis*, *Anaplasma* spp., *Hepatozoon* spp., *Rickettsia conorii*, *Rickettsia rickettsii* e *Mycoplasma haemocanis* (GRAY *et al.*, 2013; DANTAS-TORRES & OTRANTO, 2015), há relatos de casos de coinfecção em cães por mais de um patógeno (GAMA-MELO *et al*., 2019; FERRAZ *et al*., 2021).

Controle químico

Método químico acaricida tem sido a principal estratégia para redução das infestações por ectoparasitos (ANDREOTTI *et al.*, 2019; ALVES *et al.*, 2021). As classes mais utilizados são hidrocarbonetos clorados, organofosforados, carbamatos e piretróides (BANUMATHI *et al*., 2017).

A maioria dos acaricidas age sobre o sistema nervoso do parasito, levando, na maioria das vezes, à paralisia (BRITO, 2011).

A escolha correta do princípio ativo é o primeiro passo para o sucesso do controle ao utilizar um fármaco químico (TURETA *et al.*, 2020). A resistência parasitária é um dos problemas recorrentes em relação ao controle de ectoparasitos com produtos químicos sintéticos (DÍAZ *et. al.*, 2019), o que leva a necessidade de pesquisar outras alternativas (QUADROS *et al*., 2020).

As prováveis causas da resistência parasitária consiste na administração incorreta dos carrapaticidas, com sub e/ou superdose, excesso de aplicações, que podem ocasionar a resistência do carrapato às drogas as quais o mercado tem disponível (LE GALL *et al.*, 2018), com transmissão do "gene resistente" às gerações seguintes (ANDREOTTI *et al.*, 2019).

Aproximadamente 95% das pulgas e carrapatos estão presentes no ambiente e apenas 5% estão nos animais, portanto, é importante a realização do controle ambiental juntamente com o controle animal para conseguir sucesso no controle parasitário (FREITAS *et al*., 2019). Dessa forma, pode-se citar um outro problema que está relacionado ao uso indevido de acaricidas no ambiente e que levam a contaminação, poluição ambiental e toxicidade aos seres humanos e animais (TSABOULA *et al*., 2016). A contaminação do ambiente está relacionada com o descarte incorreto dos acaricidas e o excesso de resíduos químicos liberados nas excretas.

Sendo assim, estudos sobre a utilização de produtos naturais fitoterápicos são de relevância para a saúde pública e meio ambiente, devendo serem levados em consideração como forma alternativa no controle de carrapato, uma vez que os mesmos podem reduzir os impactos econômicos e ambientais ao uso de produtos químicos sintéticos (OLIVEIRA-FILHO *et al*., 2018).

Controle alternativo

O controle alternativo, baseado principalmente na fitoterapia e controle biológico, surge como uma opção para diminuir problemas gerados pelo uso de carrapaticidas organossintéticos (TURETA *et al*., 2020).

A utilização de microrganismos para o controle biológico de pragas e vetores de doenças foi proposta pela primeira vez na metade do século XIX (SCHRANK & VAINSTEIN, 2011). Os fungos estão entre os microrganismos mais utilizados para o desenvolvimento de programas para controle de pragas (SAFAVI, 2012).

Produtos formulados à base de plantas com atividade ectoparasiticida têm mostrado resultados promissores *in vitro* nos últimos anos (ELLSE & WALL, 2014), uma vez que esses tendem a ser menos tóxicos para mamíferos, com rápida degradação e menor pressão seletiva para o desenvolvimento de resistência (TURETA *et al*., 2020).

Gênero *Lippia*

A caatinga é um bioma característico do Nordeste brasileiro caracterizado por ervas, arbustos e pequenas árvores ricas em óleos essenciais e bem adaptadas ao drástico clima semiárido (BORN *et al.*, 2018). Dentre essas espécies, encontram-se plantas do gênero *Lippia*, que pertencem a família Verbenaceae e possui aproximadamente 200 espécies que podem ser encontradas na América do Sul e Central e na África Tropical (FÉLIX *et al*., 2021). No Brasil, 120 espécies estão distribuídas nos biomas Cerrado e Caatinga (GOMES *et al*., 2011).

O gênero *Lippia* é o segundo maior da família Verbenaceae e tem grande importância econômica devido ao seus óleos essenciais, além de ter representantes classificadas como

espécies medicinais, destacando-se por seu aspecto chamativo no período de floração e seu aroma forte e característico (DE OLIVEIRA *et al*., 2020). Dentro do gênero *Lippia*, encontra-se a espécie *Lippia grata*, antiga *Lippia gracilis*, conhecida popularmente como alecrim-da-chapada, alecrim-de-tabuleiro, alecrim-do-mato, dentre outras denominações (PRADO *et al*., 2012).

Lippia grata

Lippia grata é uma planta arbustiva endêmica importante no Nordeste do Brasil. Suas folhas (**Figura 25.1**) pequenas e aromáticas são ricas em óleos essenciais, contendo dentre vários compostos o timol, carvacrol, p-cimeno e γ-terpineno, os quais conferem atividades biológicas eficientes (PÉREZ ZAMORA *et al*., 2018; VIANA *et al*., 2019). A planta possui grande resistência à seca e às altas temperaturas, perdendo suas folhas somente após um longo período de estiagem (MARCELINO-JR *et al*., 2005).

Figura 25.1 Imagem das folhas e flores da *L. grata*



Legenda: Imagens obtidas nos meses de abril de 2021.

Apresenta-se como um arbusto de aproximadamente 2,5 cm de altura, bem ramificada, de folhas pequenas e flores brancas, ambas bastante odoríferas (GOMES *et al*., 2011). Possui caule quebradiço e ramificado desde a base folhas simples com borda serrilhada e flores brancas, tubulares, reunidas em inflorescência do tipo espiga (DE SOUZA & KIILL, 2018). Os frutos são do tipo aquênio (seco), muito pequenos, e possuem sementes que raramente germinam (GOMES *et al*., 2011).

Extrato de *L. grata*

Extratos naturais de plantas vêm sendo considerados uma alternativa importante no controle de doenças, principalmente em relação ao uso de produtos sintéticos (DE JESUS & PEREIRA, 2020). Pouco se sabe sobre a ação e composição dos extratos da *L. grata*, pois a maioria dos estudos foram realizados enfatizando o uso do óleo essencial da planta.

Fernandes *et al*. (2015), avaliaram a fungitoxicidade *in vitro* dos extratos vegetais etanólicos (foliar e radicular) e do óleo essencial de *Lippia grata* sobre o fungo *Monosporascus cannonballus*, *onde* o óleo essencial em todas as concentrações avaliadas e os extratos foliar (7500 parte por milhão [ppm]) e radicular (5000 e 7500 ppm) inibiram 100% do crescimento micelial do fungo.

Óleo essencial de *L. grata*

Os óleos essenciais são produtos do metabolismo secundário das plantas, podendo serem produzidos por diferentes partes do vegetal, incluindo botões florais, flores, folhas, caules, galhos, sementes, frutos, raízes, madeira ou casca, sendo compostos principalmente de monoterpenos, sesquiterpenos e fenilpropanoídes (RIBEIRO *et al*., 2018; CORREA *et al*., 2019).

O óleo da *L. grata* é rico em compostos químicos, dentre esses timol, carvacrol, p-cimeno e γ-terpineno, os quais conferem

bioatividades ao óleo (PÉREZ ZAMORA *et al*., 2018; VIANA *et al*., 2019). Os efeitos biológicos resultam de compostos individuais e/ou da interação entre eles, como resultado de sinergismo entre esses compostos químicos (DOS SANTOS *et al*., 2019).

Estudos têm demonstrado as atividades biológicas (**Tabela 25.1**) do óleo essencial de *L. grata*, destacando-se a acaricida (CRUZ *et al*., 2013; COSTA-JÚNIOR *et al*., 2016), antibacteriana (DA SILVA *et al*., 2019), anticancerígena (FERRAZ *et al*., 2013), anti-inflamatória (GUIMARÃES *et al*., 2012), antifúngica (AL-BUQUERQUE *et al*., 2006; MELO *et al*., 2013), antioxidante (FRANCO *et al*., 2014), larvicida (SILVA *et al*., 2008), repelente (COITINHO *et al*., 2006) e antileishimaniose (MELO *et al*., 2013).

Tabela 25.1 Trabalhos onde foram testadas a ação da *Lippia grata* (*Lippia gracilis*) em ectoparasitos de importância veterinária

Produto da Planta	Ectoparasito	Autor/ano
Óleo essencial de *Lippia gracilis* Schauer	*Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus*	Cruz *et al*., 2013; Chagas *et al*., 2016; Costa-Júnior *et al*., 2016.

Quanto a sua toxicidade, o óleo essencial de *L. grata* pode ser considerado de baixa toxicidade para mamíferos, uma vez que Guilhon *et al*. (2011) avaliaram a toxicidade do óleo essencial em ratos e relataram que a administração oral do óleo na dose 500 mg/kg não induziu efeito tóxico ao animal experimental.

Há relatos sobre a interferência dos óleos essenciais no neuromodulador octopamina, que é encontrado em todos os invertebrados, mas não nos mamíferos, ou nos canais de cálcio modulados pelo GABA (ISMAN, 2006). A octopamina é semelhante à noradrenalina e age como neurohormônio, neuromodulador e neurotransmissor, regulando os batimentos cardíacos, os movimentos, o comportamento e o metabolismo dos insetos (ROEDER, 1999).

CONCLUSÃO

Pesquisas da ação da *L. grata* em piolhos, pulgas e outros carrapatos, como *R. sanguineus* ou *Amblyomma cajennense* ainda estão sendo realizadas, e ainda não tão claras até o presente momento. Entretanto, já foram realizadas pesquisas com o carrapato bovino, *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus*, os quais apresentaram resultados promissores, sendo assim, é interessante explorar os demais tipos de ectoparasitos de importância veterinária, como a *L. grata*, visto o seu potencial fitoterápico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBUQUERQUE, C. C. *et al.* Antimicrobial action of the essential oil of *Lippia gracilis* Schauer. Brazilian Archives of Biology and Technology, v. 49, p. 527-535, 2006.

ALVES, K.C.S. *et al*. Métodos alternativos para o controle de carrapatos: uma análise bibliométrica. Brazilian Journal of Development, v. 7, n. 4, p. 37905-37920, 2021.

ANDREOTTI, R; GARCIA, M.V; KOLLER,W.W. Carrapatos na cadeira produtiva de bovinos. Brasília, DF: Embrapa Gado de Corte, 240 p. 2019.

APANASKEVICH, D.A., HORAK, I.G., MULUMBA-MFUMU, L.K. A new species of *Rhipicephalus* (Acari: Ixodidae), a parasite of red river hogs and domestic pigs in the Democratic Republic of Congo. Journal of Medical Entomology. v. 50, n. 3, p. 479-484, 2013.

BANUMATHI, B. *et al.* Exploitation of chemical, herbal and nanoformulated acaricides to control the cattle tick, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*–a review. Veterinary parasitology, v. 244, p. 102-110, 2017.

BEATI, L.; KLOMPEN, H. Phylogeography of ticks (Acari: Ixodida). Annual Review of Entomology. v. 64, p. 379–397, 2019.

BRITO, L. G. Evaluation of the efficacy of acaricides used to control the cattle tick, *Rhipicephalus microplus*, in dairy herds raised in the Brazilian southwestern Amazon. Veterinary Medicine International, v. 2011, p. 1-6, 2011.

CHAGAS, A.C.S. *et al*. Efficacy of 11 Brazilian essential oils on lethality of the cattle tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. Ticks and tick-borne diseases, v. 7, n. 3, p. 427-432, 2016.

COITINHO, R. L. B. de. C. *et al.* Atividade inseticida de óleos vegetais sobre *Sitophilus zeamais* Mots (Coleoptera: Curculionidae) em milho armazenado. Revista Caatinga, v. 19, p. 176-182, 2006.

CORREA, M.S. *et al.* Atividade antimicrobiana e antibiofilme do óleo essencial de folhas secas de *Eucalyptus staigeriana.* Arquivos do Instituto Biológico, v.86, p.1-8, e0202018, 2019.

COSTA-JÚNIOR, L.M. *et al.* Acaricidal efficacies of *Lippia gracilis* essential oil and its phytochemicals against organophosphate-resistant and susceptible strains of *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus.* Veterinary Parasitology, v. 228, p. 60-64, 2016.

CRUZ, E.M. de O. *et al.* Acaricidal activity of *Lippia gracilis* essential oil and its major constituents on the tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus.* Veterinary Parasitology, v.195(1-2), p.198–202, 2013.

DA SILVA, R.S *et al.* Antimicrobial activity of *Lippia gracilis* essential oils on the plant pathogen *Xanthomonas campestris* pv. campestris and their effect on membrane integrity. Pesticide biochemistry and physiology, v. 160, p. 40-48, 2019.

DANTAS-TORRES, F. Climate change, biodiversity, ticks and tick-borne diseases: The butterfly effect. International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife. v. 4, n. 4, p. 52–61, 2015.

DANTAS-TORRES, F.; OTRANTO, D. Further thoughts on the taxonomy and vector role of *Rhipicephalus sanguineus* group ticks.Veterinary Parasitology, v. 208, p. 9-13, 2015.

DE JESUS, C.O.; PEREIRA, S.LA. Potencial de *Lippia microphylla* cham. (verbenaceae) como tratamento alternativo para acantocefalose no tambaqui (*Colossoma macropomum*). Brazilian Journal of Development, v. 6, n. 2, p. 6293-6305, 2020.

DE OLIVEIRA, J.S., *et al.* Manejo da tiririca (*Cyperus rotundus*) utilizando hidrolato de alecrim de tabuleiro (*Lippia gracilis* Schauer). Brazilian Journal of Development, v. 6, n. 10, p. 83335-83349, 2020.

DE SOUZA, A. V.; KIILL, LHP. Como produzir mudas de alecrim-do-mato (*Lippia grata* Schauer Verbenaceae). - Petrolina: Embrapa Semiárido-Comunicado Técnico (INFOTECA-E), 4 p., 2018.

DÍAZ, E.L. *et al.* Development of essential oil based phyto formulations to control the cattle tick *Rhipicephalus microplus* using a mixture design approach. Experimental Parasitology. v. 201, p. 26-33, 2019.

DOS SANTOS, M.C. *et al*. Bioactivity of essential oil from *Lippia gracilis* Schauer against two major coconut pest mites and toxicity to a non-target predator. Crop Protection, v. 125, p. 104913, 2019.

ELLSE, L.; WALL, R. The use of essential oils in veterinary ectoparasite control: a review. Medical and Veterinary Entomology, v. 28, n. 3, p. 233-243, 2014.

FERNANDES, L.C.B. *et al.* Fungitoxicidade dos extratos vegetais e do óleo essencial de *Lippia gracilis* Schauer sobre o fungo *Monosporascus cannonballus* Pollack e Uecker. Summa Phytopathologica, v. 41, n. 2, p. 153-155, 2015.

FRANCO, C.S. *et al.* Composition and antioxidant and antifungal activities of the essential oil from *Lippia*

gracilis Schauer. *African Journal of Biotechnology. v.13, n.30, p. 3107-3113, 2014.*

FREITAS, K.T.S.; BARROS, J.B; DE CARVALHO, A.V. Controle e prevenção de pulgas em cães e gatos: análise das ações dos tutores. Agriculturae, v. 1, n. 1, p. 13-20, 2019.

GAMA-MELO, M.O. *et al*. Avaliação da leishmaniose canina e co-infecção com *Babesia canis* e *Rickettsias* em área não endêmica no Centro Oeste de Minas Gerais. Brazilian Journal of Veterinary Medicine, v. 41, n. 1, 2019.

GASHAW, B.A.; MERSHA, C.K. Pathology of tick bite lesions in naturally infested skin and hides of ruminants: A review. Acta Parasitologica Globalis, v.4, p.59–63, 2013.

GOMES, S.V.F.; NOGUEIRA, P.C.L.; MORAES, V.R.S. Aspectos químicos e biológicos do gênero *Lippia* enfatizando *Lippia gracilis* Schauer. Eclética Química, v. 36, n. 1, p. 64-77, 2011.

GRAY, J.; DANTAS-TORRES, F.; ESTRADA-PEÑA, A.; LEVIN, M. Systematics and ecology of the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus*. Ticks and Tick-Borne Diseases, v.4, n. 3 p.171–180, 2013.

GUILHON, C.C. *et al.* Characterization of the anti-inflammatory and antinociceptive activities and the mechanism of the action of *Lippia gracilis* essential oil. Journal of Ethnopharmacology, v.135, p.406-413, 2011.

GUIMARÃES, A.G. *et al.* Phytochemical characterization and antinociceptive effect of *Lippia gracilis* Schauer. Journal of Natural Medicines, v. 66, p. 428–434, 2012.

HADDAD-JUNIOR, V.H. *et al*. Manifestações cutâneas de picadas de carrapatos em seres humanos. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 93, n. 2, p. 254-8, 2018.

HORAK, I.G.; APANASKEVICH, D.A.; KARIUKI, E.K. A new species of *Rhipicephalus* (Acari: Ixodidae), a parasite of giraffes in Kenya. Journal of Medical Entomology. v. 50, n. 4, p. 685-690, 2013.

ISMAN, M.B. Botanical insecticides, deterrents, and repellents in modern agriculture and an increasingly regulated world. Annual Review of Entomology. v.51, p.45-66, 2006.

KRAWCZAK, F. S. *et al.* Ecology of a tick-borne spotted fever in southern Brazil. Experimental and Applied Acarology, v. 70, n. 2, p. 219-229, 2016.

LE GALL, V.L.; KLAFKE, G.M.; TORRES, T.T. Detoxification mechanisms involved in ivermectin resistance in the cattle tick, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. Scientific Reports, v.8(1), p.1-10, 2018.

MARCELINO-JR, C. DE A. C. *et al.* Utilizando uma cuscuzeira na extração do óleo essencial do alecrim-da-chapada (*Lippia gracilis*), uma planta da Caatinga. Química Nova na Escola, v. 22, p. 51–53, 2005.

MELO *et al*. Antidermatophytic and antileishmanial activities of essential oils from *Lippia gracilis* Schauer genotypes. Acta Tropica. v. 128 , n. 1 , 2013.

NAVA, S. *et al.* The taxonomic status of *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806). Veterinary Parasitology, v.208, n. 1-2, p.2–8, 2015.

OLIVEIRA-FILHO, J.G., *et al.* Persistence and efficacy of a new formulation based on dog allomonal repellents against *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato tick. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária. v.27, n.3, p. 313-318, 2018.

OTRANTO, D., *et al.* Apparent tick paralysis by *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae) in dogs. Veterinary Parasitology, 188, p. 325–329, 2012.

PÉREZ ZAMORA, C. *et al*. Antimicrobial activity and chemical composition of essential oils from Verbenaceae species growing in South America. Molecules, v.23, p.544–565, 2018.

PRADO, V.M.J. *et al.* Caracterização de chás de genótipos de *Lippia gracilis* Schauer através de perfil cromatográfico por CLAE-DAD combinado com análises quimiométricas. Química Nova, v. 35, n. 9, p.1814-1818, 2012.

QUADROS, D.G.; JOHNSON, T.L.; WHITNEY, T.R.; OLIVER, J.D.; OLIVA CHÁVEZ, A.S. Plant-Derived Natural Compounds for Tick Pest Control in Livestock and Wildlife: Pragmatism or Utopia? *Insects*, v. *11, n.* 490, 25p, 2020.

RIBEIRO, S.M.; BONILLA, O.H.; LUCENA, E.M.P. Influência da sazonalidade e do ciclo circadiano no rendimento e composição química dos óleos essenciais de *Croton* spp. da Caatinga. Iheringia, Série Botânica. v.1, n.73, p.31-38, 2018.

ROEDER, T. Octopamine in invertebrates. Progress in Neurobiology, v.59, p.533-561, 1999.

SAFAVI, S.A. Attenuation of the entomopathogenic fungus *Beauveria bassiana* following serial in vitro transfers. Biologica. v. 6, p. 1062-1068, 2012.

SCHRANK, A., VAINSTEIN, M.H. Metarhizium anisopliae enzymes and toxins. Toxicon, v. 56, p.1267-1274, 2011.

SILVA, W.J. *et al*. Effects of essential oil on *Aedes aegypti* larvae: Alternatives to environmentally safe insecticides. Bioresource Technology, v.99, p.3251-3255, 2008.

TAYLOR, M. A.; COOP, R. L.; WALL, R. L. Parasitologia Veterinária. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1052 p., 2017.

TSABOULA, A. *et al.* Environmental and human risk hierarchy of pesticides: A prioritization method, based on monitoring, hazard assessment and environmental fate. Environment International, v.91, p.78–93, 2016.

TURETA, E.F. *et al.* Métodos alternativos e sustentáveis de controle do carrapato bovino *Rhipicephalus microplus*. Revista Liberato: educação, ciência e tecnologia. v. 20, n. 34, p. 27-37, 2020.

VIANA, M.G. *et al.* Antimicrobial and Antibiofilm Activity of Essential Oil of *Lippia gracilis* Schauer on Clostridium Bifermentans and Fungal-Containing Biofilms. Austin Chemical Engineering, v.6, n.1, 2019.

WOLF, R. W. *et al.* Novel Babesia and Hepatozoon agents infecting non-volant small mammals in the Brazilian Pantanal, with the first record of the tick *Ornithodoros guaporensis* in Brazil. Ticks and Tick-borne Diseases, v. 7, p. 449-456, 2016.

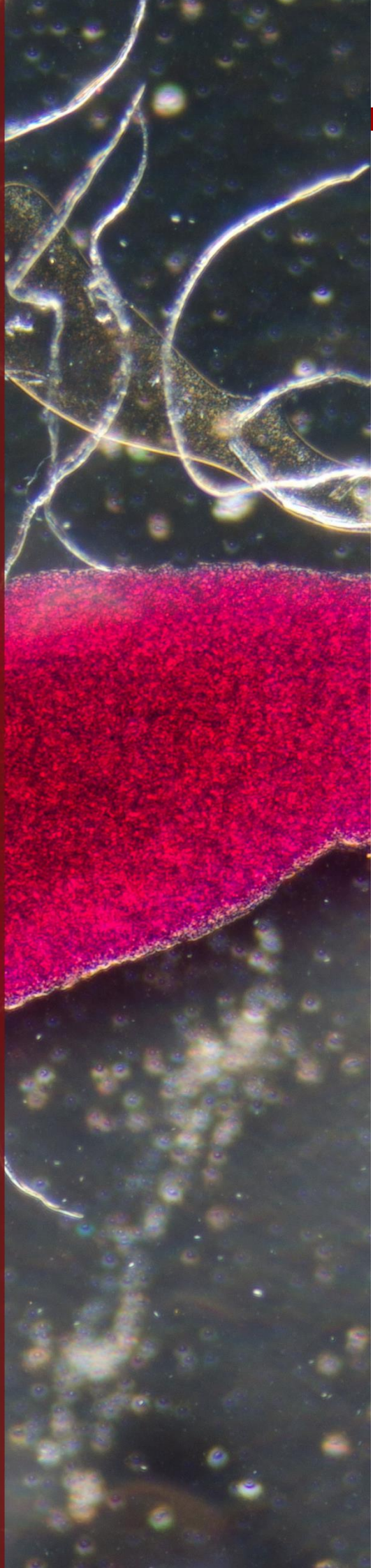
CAPÍTULO 26

Croton blanchetianus COMO ALTERNATIVA DE CONTROLE DE ENDOPARASITAS: UMA REVISÃO

Yandra Thais Rocha da Mota[1]
Ana Karolinne de Alencar França[1]
Renata Cristinne da Silva Felix[1]
Ismael Vinicius de Oliveira[3]
Marcus Vinicius Gomes Dantas[4]
Kevyn Danuway Oliveira Alves[4]
Sara Caroline Dantas Nunes[5]
Jady Alves Duarte[5]
Michele Dalvina Correia da Silva[2]
Ana Carla Diógenes Suassuna Bezerra[2]

1Discente – Mestranda em Ambiente, Tecnologia e Sociedade da Universidade Federal Rural do Semi-Árido
2Docente – Departamento de Biociências da Universidade Federal Rural do Semi-Árido
3Discente – Doutorando pelo programa de pós-graduação em desenvolvimento e meio ambiente da Universidade Federal Rural do Semi-Árido
4Discente – Acadêmico em Ciências Biológicas da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte.
5Discente – Acadêmico em Biotecnologia da Universidade Federal Rural do Semi-Árido

Palavras-chave: Ovinocultura; Fitoterapia; Anti-helmínticos.



INTRODUÇÃO

A produção ovina no Brasil vem se expandido de maneira significativa, apresentando aproximadamente 20 milhões de cabeças, com ênfase na região Nordeste com 66,7% da ovinocultura no país (IBGE, 2019). De acordo com Araújo *et al.* (2019) e o crescimento ovino nessa região que era voltado para produção de lã e pele, ampliou-se para oferta de carne, leite e derivados. Para criação dos ovinos é necessário precauções no manejo reprodutivo e sanitário para evitar patologias (OLIVEIRA *et al*., 2019; NATH *et al*., 2021). Dentre essas doenças destacam-se as endoparasitoses em razão de ocasionar a morte do animal, gerando perdas e prejuízos econômicos com crescimento na taxa de mortalidade (SANTANA *et al*., 2016).

As sintomatologias podem variar de acordo com o grau de infecção e o tipo de parasito. Dentre esses salienta-se *Haemonchus contortus* como o mais prevalente, se localizando no abomaso (TAYLOR *et al*., 2017; EHSAN *et al*., 2020; ARSENOP OULOS *et al*., 2021); *Trichostrongylus colubriformis*, no intestino delgado (KARONEN *et al*., 2020) e *Oesophagostomum columbianum* no intestino grosso com formação de nódulos visíveis (ENDO *et al*., 2014; NATH *et al*., 2021).

Para controlar estes endoparasitos são utilizados anti-helmínticos químicos, entretanto a utilização desordenada ocasionou a resistência parasitária acarretando grandes prejuízos tanto econômicos, como na diminuição de produtividade e desenvolvi-mento do rebanho (ANDREOTTI, GIACHETTO, CUNHA, 2018; HORTA *et al.*, 2021). Nesse contexto, novas alternativas estão sendo pesquisadas para o controle parasitário (DE FARIA *et al.*, 2021).

Dentre as alternativas, a utilização de drogas vegetais e substâncias naturais estão sendo utilizadas no intuito de controle de doenças parasitárias (SILVA *et al*.,2017). As plantas apresentam princípios ativos metabólicos primários (alcalóides e flavonóides) e secundários (diterpenos e triterpenos), permitindo utilização como fins terapêuticos (MACIEL *et al*., 2002; CHIOCCHIO *et al.*, 2021).

Dentro dessa utilização destacam-se os extratos e óleos essenciais. Esses podem ser extraídos do caule, folhas, raízes e flores de angiospermas (PANDEY *et al*., 2014). É sintetizado a partir do metabolismo das plantas e pode apresentar eficácia contra microrganismos patogênicos no caso dos óleos, e controle de microrganismos em relação aos extratos (BAKKALI *et al*., 2008; DE FARIAS *et al*., 2012). Na medicina veterinária esses compostos tem mostrado efeito farmacológico, com ação antibacteriana (ROSSI *et al*., 2015), antifúngica (CLEFF *et al*., 2012; MUGNAINI *et al*., 2012), ectoparasiticida (CHAGAS *et al*., 2016) e anti-helmínticos (SANTOS *et al*., 2018; SILVA *et al*., 2019).

Croton blanchetianus da família Euphorbiaceae, conhecida popularmente como marmeleiro-branco, é utilizado na medicina popular para tratamento de enfermidades (POLLITO *et al.*, 2004), por apresentar constituintes químicos com ação terapêutica. Folhas, cascas e raízes são usadas para tratamento de doenças gastrointestinais, cefaleia, febres e edema (CHAVES; REINHARD, 2003; FRANCO; BARROS, 2006). Porém com ausência de pesquisa com parasitos gastrointestinais em ovinos.

Diante do exposto, os vegetais como estratégias no controle de nematoides gastrintestinais podem tornam-se promissores, viável e eficaz, com possíveis retornos positivos para

o ambiente e sociedade. Com isso, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a utilização *C. blanchetianus* como alternativa no controle de endoparasitas gastrintestinais de ovinos.

MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de seis meses, com inicio em dezembro de 2020 e término em maio de 2021. A pesquisa foi baseada por artigos científicos e livros publicados em bases de dados disponíveis e com relevância para o tema, nos idiomas inglês, português, como Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Scielo (*Scientific Eletronic Library Online*), *Veterinary Parasitology***,** *Brazilian Journal of Development* entre outros. Após as buscas dos artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos gratuitos que estivessem disponíveis nas bases de dados citadas acima e os mais recentes e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, dissertações, teses e os que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Importância da Ovinocultura

A ovinocultura no Brasil está presente em todas as regiões, desempenhando um papel socioeconômico no setor agropecuário (COSTA *et al*., 2009), configurando uma atividade de grande importância nas regiões áridas e semiáridas do Brasil (MAGALHÃES *et al*., 2017; FERREIRA *et al*., 2019). Nos últimos anos a ovinocultura vem somando forças, devido a fatores como facilitação de manejo deste rebanho, melhoramento genético e carne ovina (ANUALPEC, 2018).

O crescimento da ovinocultura teve início a partir do descobrimento dos pecuaristas de custo-benefício na produção de carne ovina em relação à bovina, tornando-se uma atividade mais lucrativa, devido ao custo de manutenção ser menor (AQUINO *et al*.,2016; FONSECA *et al*., 2019). Além disso, a carne ovina apresenta um alto valor proteico e de colesterol, e baixos de gorduras (MUSHI *et al*., 2010; PESSOA *et al*., 2018).

Entretanto, o Brasil não consegue atender a demanda interna, fato que aumenta a importação do produto (VIANA *et al.*, 2015). O leite, lã, carne e pele são exemplos de produtos disponibilizados, contribuindo na geração de renda e bem estar da população, onde se tornaram fontes de proteínas (BANDEIRA, *et al*., 2004; NAEEM, IQBAL, ROOHI, 2021).

Entretanto, o desenvolvimento e criação podem ser afetados por fatores como perdas significativas no rebanho consequentes de enfermidades causadas por endoparasitos gastrintestinais, que pode levar a queda da produtividade, morte; causando um grande impacto econômico e social (IDRIS *et a*l., 2012; CHAGAS *et al.*, 2013; TOSCANO *et al*., 2018).

Endoparasitos gastrointestinais em pequenos ruminantes

A ovinocaprinocultura está relacionada tanto as questões socioculturais como socioeconômicas (DOSSA *et al.*, 2015; GUI-

LHERME *et al*., 2017). Entretanto, esses pequenos ruminantes são acometidos por vários tipos de doenças, gerando impactos negativos que comprometem a saúde, bem estar e a produção animal (LIRA *et al*., 2013; ZAINALABIDIN *et a*l., 2015; ARSENOP OULOS *et al.*, 2021).

Os endoparasitos são as principais enfermidades diagnosticadas nos rebanhos, tornando-se endêmicas entre esses pequenos ruminantes (GUILHERME *et al*., 2017; MUSHONGA *et al*., 2018). Essas infecções são responsáveis por percas econômicos na produção de ovinos e caprinos, podendo manifestar-se de diversas formas, dependendo das espécies presente e intensidade da infecção (OSÓRIO *et al*., 2020; NAEEM, IQBAL, ROOHI, 2021).

Em quase todos os rebanhos testados, pelo menos um animal testar positivo para nematódeos gastrointestinais, abrigando uma ou mais espécies de parasitos (WILMSEN *et al*., 2014; ZAINALABIDIN *et al*., 2015). Esses pertencem a dois filos: Nemathelminthes e Platyhelminthes, sendo respectivamente grupo com corpo cilíndrico e achatado dorsalmente.

Dentro desses filos destacam-se às classes: Nematoda, Cestoda e Trematoda (AMARANTE, 2014). Tendo como principais parasitos que acometem os ovinos e caprinos são dos gêneros *Haemonchus, Trichostrongylus, Strongyloides, Cooperia, Bunostomun, Oesophagostomun, Trichuris* e *Skrjabinema.* Porém, *Haemonchus contortus, Trichostrongylus colubriformis, Strongyloides papillosus* e *Oesophagostomum colubianumos* apresentam maior prevalência e maior intensidade na infecção e com principais de importância econômicas (PUGH, 2004; COSTA; VIEIRA, 1984).

Utilização de antiparasitários e resistência parasitária

Os anti-helmínticos foram desenvolvidos a partir da década de 1960 (KAMINSKY *et al*., 2008). A eficácia destes fármacos depende da disponibilidade e do tempo de permanência da droga no organismo do animal. Para que apresente efeito positivo, o anti-helmíntico, administrado por via oral ou parenteral, deve ser absorvido e compartilhado nos tecidos, até o local parasitado (LANUSSE *et al*., 2009).

Essas drogas podem ter ação sobre diversas espécies ou especificidades (SOTOMAIOR *et al*., 2009). Assim, quando o animal encontra-se parasitado, o controle é feito com essas drogas favorecendo o desenvolvimento de parasitos resistentes (VERÍSSIMO *et al*., 2012).

A resistência ocorre em diversos grupos como os benzimidazóis, imidazotiazóis (levamisole) e das lactonas macrocíclicas (avermectinas e milbemicinas) (FORTES; MOLENTO, 2013; MICKIEWICZ *et al*., 2021). De acordo com Maciel *et al*., (2006), cada medicamento possui um mecanismo de ação, o que deve ser levado em consideração para caso de substituição de uso, para evitar troca de drogas com a mesma base química, ocasionando risco de seleção de parasitos resistentes.

A resistência anti-helmíntica pode ocorrer quando a concentração indicada de um fármaco não é suficiente para conseguir o grau de eficácia, com redução parasitária menor a 95% (COLES *et al*., 2006). Quando o uso é de maneira inadequada (FERNANDES *et al*., 2015). Além disso, a utilização de anti-helmínticos pode gerar impacto ao meio ambiente, pelo fato dos resíduos saírem nas excretas e contaminarem o meio (BEYNON, 2012).

O primeiro relato de resistência antiparasitária contra nematoides gastrintestinais de ovinos envolveu o tiabendazol da classe de benzimidazóis (DRUDGE *et al*., 1964). Disseminando-se por todo o mundo, apresentando vários relatos de resistência aos principais grupos ativos (MICKIEWICZ *et al.*, 2021).

Na Índia foi confirmado o relato de resistência a ivermectina de um isolado de *Trichostrongylus colubriformis* (ALKA *et al*., 2004). De acordo com Le Jambre *et al*. (2005), relataram a primeira ocorrência de resistência na Austrália de um isolado de *T. colubriformis* a moxidectina (grupo lactonas macrocíclicas). Em Sobral, município do Estado do Ceará, Melo *et al*., (2003) relataram a presença de nematoides resistentes ao oxfendazol, levamisol e ivermectina, com eficácia de 88%, 41% e 59%, nos gêneros de *Haemonchus*, *Trichostrongylus* e *Oesophagostomum.* Lima *et al.*, (2010), afirmaram também que foram encontradas larvas de *Haemonchus, Trichostrongylus, Oesophagostomum* e *Strongyloides* em animais tratados com ivermectina.

Para o controle dessas infecções é necessário um manejo sanitário, nutricional e reprodutivo adequado principalmente no ambiente onde esses animais estão inseridos (LUO *et al*., 2017). Existem inúmeras alternativas para controle parasitário em ovinos, que apresentem um ótimo custo-benefício, a partir dos fármacos até as plantas com princípios ativos (NOGUEIRA *et al*., 2012; MOLENTO *et al*., 2018).

Controle alternativo pelas plantas medicinais

A utilização de plantas medicinais no tratamento e no controle das enfermidades é realizada desde antiguidade, onde o homem buscava nos vegetais, soluções para melhoramento da sua saúde (HOFFMANN; DOS ANJOS, 2018). As plantas medicinais constituem de uma importante fonte para desenvolvimento de novos compostos biologicamente ativos (OLIVEIRA *et al*., 2006), bem como a fabricação de inúmeros fármacos (SILVA FILHO *et al*., 2009).

Plantas bioativas produzem substâncias químicas como alcalóides, taninos, flavonoides, saponinas, entre outras originadas das plantas com atividade terapêutica (KLEIN *et al*., 2009). Essas substâncias permitem aumentar a variação de produtos a serem usados; ofertas de opções fitoterápicas e mais adequada (PINTO *et al*., 2002). Dentro das s plantas existentes, destacam-se aquelas com atividades antiparasitárias, com a capacidade de controlar esses parasitos (DEMELER *et al*., 2009; MOTTIN *et al*., 2019).

Diversas plantas foram descritas como controle anti-helmíntico, porém poucas foram comprovadas cientificamente (NERY *et al*., 2009). Dentre dessas avaliadas estão *Allium sativum, Annona squamosa, Chenopodium ambrosioides, Cucurbita maxima, Mentha spicata* (NETO JUNIOR; RIBEIRO; RODRIGUES, 2006), *Croton zehntneri* e *Lippia sidoides* (CAMURÇA-VASCONCELOS *et al*., 2007), *Lippia sidoides* (CAMURÇA-VASCONCELOS *et al*., 2007), *Coriandrum sativum* (EGUALE *et al*., 2007), *Melia azedarach* (MACIEL *et al*., 2006), *Chenopodium album* e *Caesalpinia crista* (JABBAR *et al*., 2007). Dentre as espécies *C. zehntneri e L. sidoides* apresentaram redução de ovos e larvas de *H. contortus* (CAMURÇA-VASCONCELOS *et al*., 2007), *C. sativum* obteve atividade anti-helmíntica *in vivo* em ovelhas infectadas por *H. contortus* (EGUALE *et al*., 2007).

Croton blanchetianus

Croton blanchetianus (**Figura 26.1**) é uma espécie de planta pertencente à família Euphobiaceae. Essa teve um reajuste na sua nomenclatura de *Croton sonderianus* Muell. Arg. para *Croton blanchetianus* (GOVAERT; FRODIN & RADCLIFFE-SMITH, 2000). O gênero *Croton* é o segundo maior desta família, possuindo aproximadamente 1.200 espécies amplamente distribuídas no continente ameri-cano (SILVA *et al*., 2010). Com ênfase para o Brasil (VELLOSO, SAMPAIO E PAREYN, 2002).

Figura 26.1 *Croton blanchetianus* (marmeleiro-branco)



Legenda: Imagens obtidas no mês de junho 2021.

Dentro das diversas espécies do gênero *Croton* destaca-se *C. blanchetianus*, popularmente conhecida como marmeleiro. Encontra-se em abundância no Nordeste brasileiro, destacando-se na vegetação do Cerrado e Caatinga, desenvolve-se de forma silvestre, ocupando lugares desmatados, o que revela sua alta resistência a condições climáticas e sua capacidade de regeneração (MAIA, 2004). Além de possuir folhas e cascas que são utilizadas na medicina popular para doenças como distúrbios gastrointestinais, reumatismo, cefaleia (CHAVES; REINHARD, 2003) e edema (FRANCO; BARROS, 2006).

As espécies do gênero *Croton* são quimicamente consideradas promissoras, por apresentam propriedades farmacológicas ativas (RANDAU *et al*., 2004). São ricas em substâncias, tais como, terpenoides, alcaloides e compostos fenólicos que são metabólicos secundários com importante potencial econômico na indústria farmacêutica (SILVA, SALES e CARNEIRO-TORRES, 2009; SILVA *et al*., 2011). Pesquisas comprovam que espécies deste gênero apresenta ação antifúngica, inseticida e antimicrobiana (BRITO *et al*., 2018), e o óleo essencial de *C. blanchetianus* por apresentar predominância de constituintes químicos tem estudos comprovando sua eficácia como antinociceptivo (SANTOS *et al*., 2005).

CONCLUSÃO

De acordo com as fontes cientificas é possível afirmar que são necessários mais estudos que abordem estratégias relacionada a alternativas de controle de endoparasitas em pequenos ruminantes. Os autores citados que fizeram o uso de fitoterápicos obtiveram resultados satisfatórios, afirmando que o uso de plantas para tratamentos de endoparasitas podem apresentar efeitos esperados, todavia, estudos *in vitro* são de extrema importância antes da utilização dessas alternativas em animais, mas posteriormente para validação é necessário realizar o procedimento *in vivo*. *Croton blanchetianus* apresentar efeitos contra bactérias e fungos, surge como uma ótima aposta para testagem em endoparasitas gastrintestinais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDREOTTI, RENATO; GIACHETTO, POLIANA FERNANDA; CUNHA, RODRIGO CASQUERO. Advances in tick vaccinology in Brazil: from gene expression to immunoprotection. Frontiers in Bioscience (Schol Ed), v. 10, p. 127-42, 2018.

ARAÚJO, C. A. *et al*. Avaliação do consumo de carne ovina na região do Médio Sertão Alagoano. Diversitas Journal, v. 5, n. 3, p. 2140-2152, 2020.

ARSENOPOULOS, K. V. *et al*. *Haemonchosis*: A Challenging Parasitic Infection of Sheep and Goats. Animals, v. 11, n. 2, p. 363, 2021.

ARSENOPOULOS, K. V. *et al*. *Haemonchosis*: A Challenging Parasitic Infection of Sheep and Goats. Animals, v. 11, n. 2, p. 363, 2021.

CAMURÇA-VASCONCELOS, A.L.F.C.; BEVILAQUA, C.M.L.; MORAIS, S.M.; MACIEL, M. V.; COSTA, C.T.C.; MACEDO, I.T.F.; OLIVEIRA, L.M.B.; BRAGA, R.R.; SILVA, R.A.; VIEIRA, L.S. Anthelmintic activity of *Croton zehntneri and Lippia sidoides* essential oils. Veterinary Parasitology, v.148, p. 288-294, 2007.

CHIOCCHIO, I. *et al*. Plant Secondary Metabolites: An Opportunity for Circular Economy. Molecules, v. 26, n. 2, p. 495, 2021.

EHSAN, M. *et al*. Advances in the development of anti-*haemonchus contortus*vaccines: Challenges, opportunities, and perspectives. Vaccines, v. 8, n. 3, p. 1-18, 2020.

FARIA, P. H. A. *et al*. Fitoterápicos com pontencial de ação antiparasitária presentes na baixada maranhense. Brazilian Journal of Development, v. 7, n. 3, p. 27361-27376, 2021.

FONSECA, R. S. *et al*. Efeitos da torta de neem no controle alternativo de nematoides gastrintestinais em ovinos: Revisão. Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia, v. 13, p. 152, 2019.

GOVAERTS, Rafaël *et al*. World checklist and bibliography of Euphorbiaceae (with Pandaceae). Royal Botanic Gardens, Kew, 2000.

HORTA, M. C. *et al*. Resistência parasitária de nematódeos gastrintestinais de caprinos criados em região semiárida de pernambuco, nordeste do brasil. Veterinária e Zootecnia, v. 28, p. 1-12, 2021.

KARONEN, M. *et al*. Ellagitannins inhibit the exsheathment of *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis* larvae: The efficiency increases together with the molecular size. Journal of agricultural and food chemistry, v. 68, n. 14, p. 4176-4186, 2020.

MACIEL, M. A. M. *et al*. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. Química Nova, v. 25, p.429-438. 2002.

MICKIEWICZ, M. *et al*. Prevalence of anthelmintic resistance of gastrointestinal nematodes in Polish goat herds assessed by the larval development test. BMC Veterinary Research, v. 17, n. 1, p. 1-12, 2021.

NAEEM, M.; IQBAL, Z.; ROOHI, N. Ovine haemonchosis: a review. Tropical Animal Health and Production, v. 53, n. 19, p. 1-11, 2021.

NATH, T. C. *et al*. Morphometrical and Molecular Characterization of *Oesophagostomum columbianum* (Chabertiidae: Oesophagostominae) and *Haemonchus contortus* (Trichostrongylidae: Haemonchinae) Isolated from Goat (Capra hircus) in Sylhet, Bangladesh. Journal of Parasitology Research, v. 2021, p. 1-9, 2021.

OLIVEIRA, R. S. DE; MIGUEL, A.; ALVES, F. L. Status de parasitas gastrintestinais em ovinos no estado de Rondônia Status. Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal, v. 13, n. 3, p. 401–410, 2019.

PANDEY, Abhay Kumar; SINGH, Pooja; TRIPATHI, Nijendra Nath. Chemistry and bioactivities of essential oils of some Ocimum species: an overview. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, v. 4, n. 9, p. 682-694, 2014.

PESSOA, R. M. S. *et al*. A percepção do consumidor de carne ovina e caprina no município de Olho d'Água–PB. Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia, v. 12, p. 172, 2018.

PINTO, A. C. *et al*. Produtos naturais: atualidade, desafios e perspectivas. Química nova, v. 25, p. 45-61, 2002.

SANTANA, T.M.; IAS, F.J.; SANTELLO, G.A.; LOPES, M.M.; MELO, T.T.; PANTOJA, M.C.; ALMEIDA, L.M.A. Utilização de métodos auxiliares na identificação endoparasitária em ovelhas no Amazonas. Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal, v.10, n.3, p.436-446, 2016.

SILVA V.A.; OLIVEIRA, C.R.M.; PESSÔA, H.L.F.; PEREIRA M.S.V. Antimicrobial efficacy of the extract of *Croton sonderianus* Mull. On bactéria that cause dental caries. Revista de Odontologia da UNESP. V.40, n.2, p.69- 72, 2011

SILVA, J. S. *et al*. Sinopse das espécies de *Croton L.*(Euphorbiaceae) no estado de Pernambuco, Brasil. Acta BotanicaBrasilica, v. 24, n. 2, p. 441-453, 2010.

SILVA, M. E.; ARAÚJO, J. V.; SILVA, J. A.; CARVALHO, L. M.; CHAGAS, E.; RIBEIRO, R. R. Anthelmintic efficacy of *Cratylia argentea* (Desv.) Kuntze against the gastrointestinal nematodes of sheep. Semina: Ciências Agrárias, Londrina, v. 38, n. 5, p. 3105-3112, 2017.

TAYLOR, M. A., COOP, R. L. & WALL, R. L. Parasitologia veterinária. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017..

TOSCANO, J. H. B. *et al*. Identification of appropriate reference genes for local immunerelated studies in Morada Nova sheep infected with *Haemonchus contortus*. Molecular biology reports, v. 45, n. 5, p. 1253-1262, 2018.

VELLOSO, A. L.; SAMPAIO, E. V. S. B.; PAREYN, F. GC. Ecorregioes propostas para o Bioma caatinga. Recife: Associaçao Plantas do Nordeste, Instituto de Conservaçao Ambiental. The Nature Conservancy do Brasil, v. 74, n. 07, 2002.

ÍNDICE REMISSIVO

Anaplasmose –209
Ancilostomíase – 25
Animais domésticos – 170
Anti-helmínticos – 237
Artrópodes - 201
Babesiose – 209
Bovinocultura -216
Carrapato – 163
Chelonoidis – 10
Cisteíno Proteases – 56
Controle alternativo – 111, 228
Coproparasitológia - 10
Doenças do carrapato – 149
Ectoparasitos – 170
Epidemiologia - 149
Febre Maculosa – 149
Felinos – 118
Fisiopatologia - 1
Fitoterapia – 228, 237
Flebotomíneos - 74
Gatos – 139, 182
Giardia lamblia – 56
Hemoparasitose – 201, 216
Hepatozoon canis – 201
HIV – 191
Homeopatia – 177
Hospedeiro Imunocomprometido – 16
Infecção - 118
Infecções por Protozoários – 45
Leishmania -74, 85, 111, 118
Leishmaniose Cutânea – 85, 101
Meningoencefalite Amebiana Primária – 1
Naegleria fowleri - 1
Neurotoxoplasmose – 191
Óleos essenciais - 111
Ovinocultura – 237
Parasitas nematoides – 25
Plantas medicinais – 101
Rhipicephalus microplus – 177
Sanidade animal - 177
Saúde pública – 170, 228
Strongyloides stercoralis – 16
Superinfecção – 16
Terapia alternativa - 101
Toxoplasmose – 139, 182, 191
Tratamento - 85
Tricuríase - 69
Tristeza parasitária bovina - 209
Trypanosoma vivax - 216
Urbanorum spp. - 45
Zoonoses – 163, 182