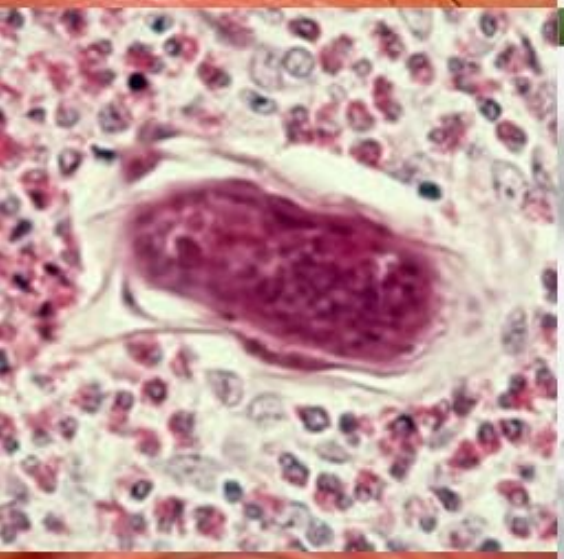
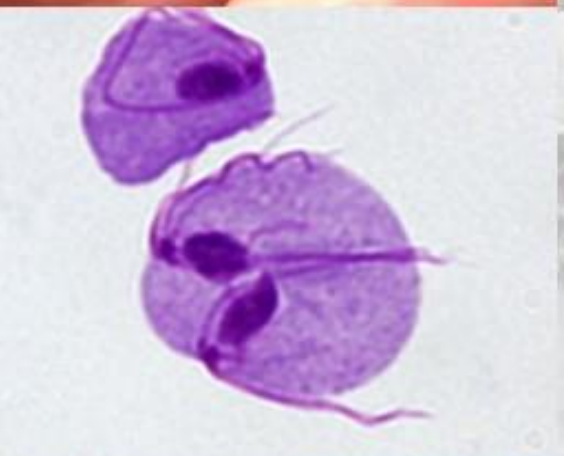
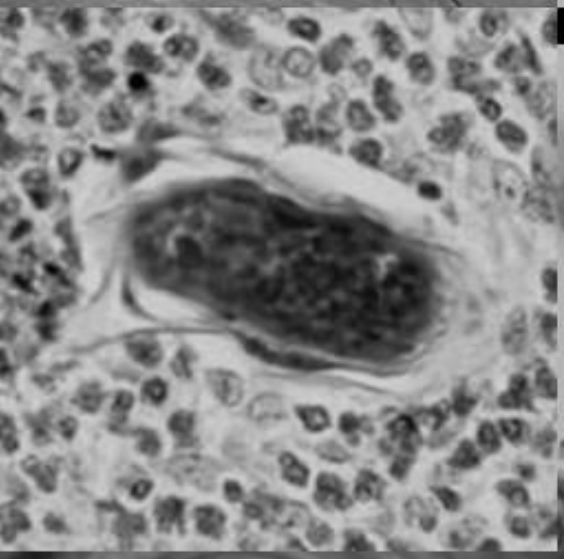


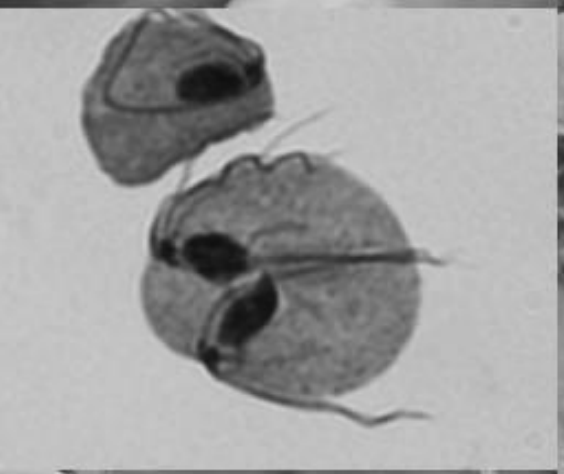


Parasitologia Humana e Veterinária

1ª Edição

EDITORA PASTEUR





Parasitologia Humana e Veterinária

1ª Edição

EDITORA PASTEUR

2020 by Editora Pasteur
Copyright da produção © Editora Pasteur
Os autores são responsáveis por todo conteúdo presente nos capítulos

Editor Chefe:

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues
Dr. Daniel Brustolin Ludwig
Dr. Durinézio José de Almeida
Dr. Everton Dias D'Andréa
Dr. Fábio Solon Tajra
Francisco Tiago dos Santos Silva Júnior
MSc. Guilherme Augusto G. Martins
Dr. Lucas Villas Boas Hoelz (FIOCRUZ/RJ)
Dra. Lyslian Joelma Alves Moreira
Dra. Márcia Astrês Fernandes
Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli
MSc. Raul Sousa Andreza

Organizadores:

Dr. Guilherme Barroso Langoni de Freitas
MSc. Guilherme Augusto Gomes Martins

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 1. ed. - Irati: Pasteur, 2020.
1 livro digital; 558 p.; il.

Modo de acesso: Internet
https://doi.org/10.29327/522779
ISBN: 978-65-86700-08-4,

1. Saúde Pública 2. Parasitologia 3. Tratamento I. Título.

CDD 610
CDU 601/618

APRESENTAÇÃO

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, este presente livro teve como objetivo organizar estudos científicos de qualidade dentro desta temática.

Prof. Dr. Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Docente da Universidade Federal do Piauí (UFPI)

Departamento de Bioquímica e Farmacologia

Diretor Científico do Grupo Pasteur

Editor Chefe da Editora Pasteur

SUMÁRIO

Capítulo 1

TIVIDADE ANTI-HELMÍNTICA DE *Morinda citrifolia* (NONI)..... 1

Capítulo 2

ASPECTOS GERAIS DA LEISHMANIOSE E OS IMPACTOS NA SAÚDE PÚBLICA: UM ESTUDO DOS CASOS REGISTRADOS NO RIO GRANDE DO NORTE..... 6

Capítulo 3

PRINCIPAIS AGENTES ZOONÓTICOS RELACIONADOS À ORDEM CINGULATA E SEU PONTECIAL TRANSMISSIVO À ESPÉCIA HUMANA: REVISÃO SISTEMATIZADA..... 17

Capítulo 4

GIARDIA DUODENALIS EM ANIMAIS DE PRODUÇÃO E DE COMPANHIA: PREVALÊNCIA E ASSOCIAÇÃO COM FATORES BIOLÓGICOS..... 21

Capítulo 5

DOENÇAS PARASITÁRIAS NO PÓS-TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS..... 32

Capítulo 6

CANDIDÍASE E SUA CORRELAÇÃO COM O DIABETES MELLITUS..... 49

Capítulo 7

EUROESQUISTOSSOMOSE: PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS PATOGNOMÔNICAS..... 61

Capítulo 8

PESQUISA DE PARASITOS EM SOLO ARENOSO DE PRAÇAS PÚBLICAS DA ZONA NORTE E SUL DO MUNICÍPIO DE BELÉM-PA..... 72

Capítulo 9

EFEITO DO *TRICHOMONA* E SEUS EFEITOS IRREVERSÍVEIS..... 86

Capítulo 10

CAPACITAÇÃO EM ENTOMOLOGIA APLICADA À SAÚDE PÚBLICA PARA AGENTES DE COMBATE ÀS ENDEMIAS E AGENTES COMUNITÁRIOS DE SAÚDE NO MARANHÃO E PIAUÍ: RELATO DE EXPERIÊNCIA..... 104

Capítulo 11

ANCILOSTOMÍASE: INFECÇÕES, CICLO DE VIDA, PREVENÇÕES E TRATAMENTOS..... 113

Capítulo 12

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA E GEOGRÁFICA DA COINFECÇÃO LEISHMANIOSE VISCERAL-HIV/AIDS NO PIAUÍ..... 118

Capítulo 13

TOXOPLASMOSE CONGÊNITA: MANIFESTAÇÕES E MANEJO CLÍNICO NA INFÂNCIA..... 131

Capítulo 14

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS CASOS DE LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL DE 2007 A 2019..... 139

Capítulo 15

ENTEROBIOSE: UMA REVISÃO DE LITERATURA..... 156

Capítulo 16

TRIPANOSSOMÍASE..... 175

Capítulo 17

DIROFILARIA IMMITIS: PARASITISMO COMUM EM CÃES E ZOONOSE NEGLIGENCIADA..... 180

Capítulo 18

SÍFILIS CONGÊNITA: UMA REVISÃO DE LITERATURA..... 187

Capítulo 19

ANÁLISE DA VARIABILIDADE GENÉTICA NO GENE QUE CODIFICA A PROTEÍNA ESTRUTURAL DO ENVELOPE (E) DE ZIKA VÍRUS ISOLADOS DE HUMANOS..... 204

Capítulo 20

EPIDEMIOLOGIA DA FEBRE MACULOSA NO BRASIL DE 2007 A 2018..... 215

Capítulo 21

METODOLOGIA ATIVA PARA O ENSINO DA PARASITOLOGIA: PEDICULOSE NO MODELO DO JÚRI SIMULADO..... 232

Capítulo 22

ECHINOCOCCUS GRANULOSUS HIDATIDOSE..... 246

Capítulo 23

ZOONOSES ASSOCIADAS AO CONSUMO DE CARNES DE ANIMAIS SELVAGENS..... 260

Capítulo 24

LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA: ATUALIZAÇÕES SOBRE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO..... 269

Capítulo 25

TOXOPLASMOSE HUMANA: UMA REVISÃO DE LITERATURA..... 291

Capítulo 26

LABORATÓRIO UNIVERSITÁRIO MULTIDISCIPLINAR E COMUNITÁRIO DE PARASITOLOGIA..... 311

Capítulo 27

GIARDIA LAMBLIA: ASPECTOS ETIOLÓGICOS E CLÍNICOS..... 332

Capítulo 28

LARVA MIGRANS CUTÂNEA RELACIONADA À INFECÇÃO POR BUNOSTOMUM PHLEBOTOMUM: UMA REVISÃO DE LITERATURA..... 341

Capítulo 29

***TRYPANOSOMA CRUZI*: MECANISMOS DE EVASÃO AO SISTEMA IMUNOLÓGICO DO HOSPEDEIRO MEDIADO POR PROTEÍNAS..... 348**

Capítulo 30

EPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL NOS ANOS DE 2015 A 2017..... 370

Capítulo 31

SITUAÇÃO DA RESISTÊNCIA AOS ACARICIDAS QUÍMICOS NO CARRAPATO *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus*..... 381

Capítulo 32

UTILIZAÇÃO DE FEZES ARTIFICIAIS DURANTE O ENSINO DOS EXAMES PARASITOLÓGICOS DE FEZES..... 400

Capítulo 33

ASCARIDÍASE: UMA REVISÃO DE LITERATURA..... 410

Capítulo 34

A ANÁLISE DA EXPERIMENTAÇÃO *in silico, in vitro* E *in vivo* DE FÁRMACOS PROMISSORES AO REPOSICIONAMENTO NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE: UMA REVISÃO DE LITERATURA..... 422

Capítulo 35

MIELOENCEFALITE PROTOZOÁRIA EQUINA..... 436

Capítulo 36

ASPECTOS DA CRIPTOSPORIDIOSE EM PACIENTES PORTADORES DA SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA..... 455

Capítulo 37

ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS PARA PARASITOSES NEGLIGENCIADAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA..... 465

Capítulo 38

NÍVEL DE CONHECIMENTO DE VENDEDORES E CONSUMIDORES SOBRE CONTAMINAÇÃO POR PARASITAS EM ALIMENTOS COMERCIALIZADOS EM FEIRA LIVRE DE SERRA TALHADA, PERNAMBUCO..... 474

Capítulo 39

ESTUDO META-ANALÍTICO DA OCORRÊNCIA E DISTRIBUIÇÃO ENDOPARASITÁRIA E ZOONÓTICA EM ANIMAIS SILVESTRES NAS CINCO REGIÕES BRASILEIRAS..... 481

Capítulo 40

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS EM ENTEROPARASITOSES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA..... 499

Capítulo 41

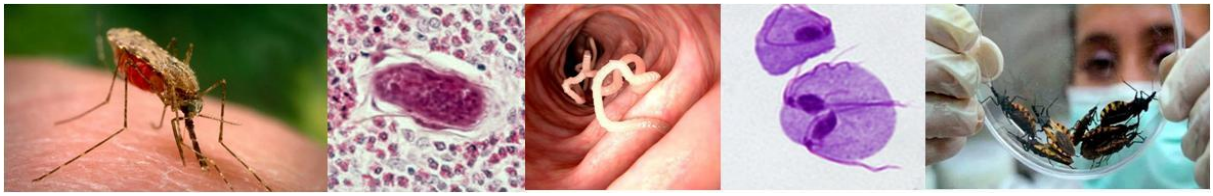
DIAGNÓSTICO DE PARASITOSES GASTROINTESTINAIS EM PRIMATAS NEOTROPICAIS..... 513

Capítulo 42

***LARVA MIGRANS* CUTÂNEA E SEU ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO..... 525**

Capítulo 43

***EHRLICHIA SPP.* E *ANAPLASMA SPP.* EM GATOS..... 531**



PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 1

ATIVIDADE ANTI-HELMÍNTICA DE *Morinda citrifolia* (NONI)

Elvis B Santos[1], Jessica A de Lima[1], Vanessa D S Rocha[1], Nabuêr F da Silva[2], Rosângela E A Falcão[3]

[1] Discentes de Ciências Biológicas, Universidade de Pernambuco, Garanhuns/PE.
[2] Doutoranda em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife/PE.
[3] Docente do curso de Ciências biológicas, Universidade de Pernambuco, Garanhuns/PE.

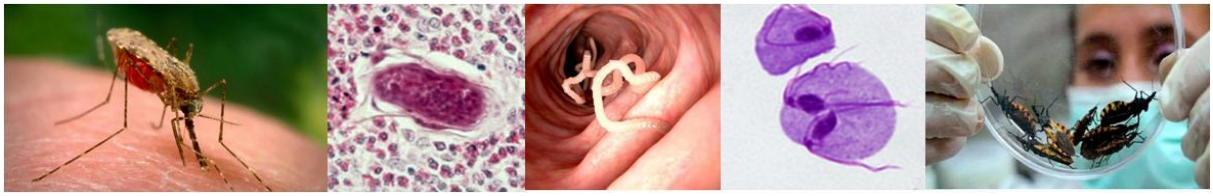
Palavras-chave: *Farmacologia; Helmintos; Morinda citrifolia.*

1. INTRODUÇÃO

Desde muito tempo as populações utilizam plantas medicinais como uma solução para o tratamento de inúmeras doenças, tendo sido relatado que o uso dessas espécies é datado de 3.000 a.c (TUROLLA & NASCIMENTO, 2006). Estes exemplares botânicos constituem um fator único para a síntese de fitoterápicos, servindo como agentes farmacológicos. Diante disso, se evidencia a necessidade de compreender, com mais detalhes, o fenômeno “dose e efeito”, pois diversas plantas medicinais apresentam toxicidade ao organismo. Mais além, também se necessita da investigação de suas propriedades biológicas (BRITO, 2008).

Morinda citrifolia Linn é um exemplar botânico medicinal, presente na região sudeste da Ásia. Posteriormente, a mesma foi distribuída para as diversas regiões do mundo, trazidas pelos colonizadores e por aves pequenas que devoravam seus frutos (CASTRO *et al.*, 2010). Sendo bem conhecida como noni, amplamente utilizada nas áreas alimentícias e medicinais, de acordo com os relatos na literatura, essa planta age no tratamento de múltiplas patologias, das quais, merecem destaque:

> Alergia, artrite, asma, câncer, diabetes, hipertensão, distúrbios menstruais, musculares, obesidade, úlceras gástricas, dores de cabeça, inibição sexual, insônia, depressão, estresse, problemas respiratórios, AIDS, esclerose múltipla e dependência de drogas (CASTRO *et al.*, 2010).



Por meio de diversas pesquisas realizadas, verificou-se que *M. citrifolia* é responsável pelas seguintes atividades farmacológicas: antioxidante, antiinflamatória, analgésica, imunomoduladora, antimicrobiana, antitumoral e antitubercular, entre outras (PAWLUS & KINGHORN, 2007).

O noni também tem sido estudado quanto à sua atividade anti-helmíntica, sendo que os estudos destacam que esse exemplar botânico tem sido eficaz no combate a helmintos parasitas de aves (BRITO & FERNANDES, 2013).

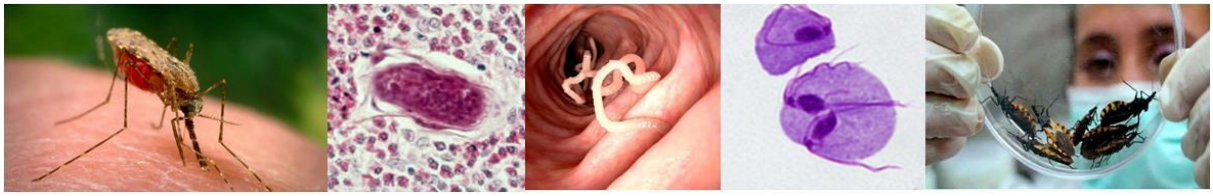
As doenças causadas pelos vermes são classificadas como zoonoses de grande ocorrência entre as espécies de vertebrados, inclusive, seres humanos (NETO *et al*., 2018). Além disso, em um estudo realizado por Belo *et al*. (2012), verificou-se que a incidência de parasitoses por helmintos é frequente em pessoas onde as condições socioeconômicas e sanitárias são precárias, ou em locais onde as desigualdades sociais são exacerbadas.

Para o controle das doenças causadas por helmintos, estão disponíveis comercialmente os fármacos: pirantel, oxantel, febendazole, levamisol, piperazina, lactonas macrocíclicas, benzimidazóis e nitroscanato. Na maior parte dos casos, nota-se que esses vermes vêm apresentando resistência a essas drogas (NELSON & COUTO, 2010), surgindo à necessidade de terapias alternativas farmacológicas, onde se destaca a fitoterapia.

O objetivo desse estudo foi caracterizar a atividade anti-helmíntica do noni, pautando-se na necessidade de entender melhor o mundo farmacológico das plantas de uso medicinal, e dessa forma, propiciar o compartilhamento de conhecimentos sobre essa temática.

2. MÉTODO

O trabalho foi realizado por meio de revisão bibliográfica, contando com 15 artigos analisados, dos anos de 2001-2020, nas bases de dados: Google Acadêmico e Pubmed. Na busca foram utilizados os seguintes descritores: plantas anti-helmínticas, *Morinda citrifolia*, *Morinda citrifolia* anti-helmíntica - tendo como método de inclusão de artigos: pertinência ao tema proposto e no período de tempo citado anteriormente. O método de exclusão de artigos se constituiu pelo não cumprimento dos requisitos anteriores.



3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

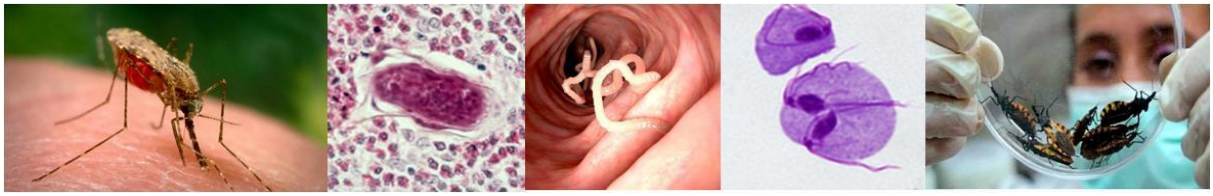
Diversos são os estudos realizados com o noni, procurando investigar suas propriedades biológicas, que refletem na sua utilização. Dentre os estudos, verificou-se que grande parte das atividades biológicas do noni, inclusive a anti-helmíntica, provém de metabólitos primários e secundários, dentre os quais, tem-se os alcaloides, antraquinonas, terpenos, flavonoides (escopoletina), polissacarídeos, compostos fenólicos e ácidos orgânicos. Essa triagem fitoquímica corresponde ao extrato aquoso proveniente da folha (WANG & SU, 2001). Em outro estudo, de Silva *et al.* (2016), dessa vez, no o extrato hidroalcóolico do fruto, verificou-se que os metabólitos secundários encontrados foram: alcaloides, taninos/fenóis, cumarinas e antraquinonas.

Brito *et al.* (2009) realizou a avaliação da atividade anti-helmíntica a partir dos extratos do fruto do noni no helminto *Ascaridia galli*, onde se observou nos ensaios *in vitro*, que os extratos aquoso e etanólico nas concentrações de 26,96 $mg.mL^{-1}$ e 66,72 $mg.mL^{-1}$, respectivamente, provocaram a mortalidade de 50% do verme adulto após 96 horas de tratamento.

Outro estudo de Brito *et al*. (2011) indicou que o efeito anti-helmíntico do extrato aquoso da folha do noni sobre *A. galli*, *in vitro* na concentração de 13,92 $mg.mL^{-1}$, gerou mortalidade de 96,67% no estágio adulto do verme, após 96 horas de tratamento.

Na pesquisa realizada por Brito e Fernandes (2013) foram utilizados extratos etanólicos e aquosos do fruto de *M. citrifolia in vitro* frente a helmintos adultos (machos e fêmeas) de *Heterakis gallinarum*, nas seguintes concentrações: 1,69; 3,37; 6,74; 13,48 e 26,96 $mg.mL^{-1}$ do extrato aquoso; e 4,17; 8,34; 16,68; 33,36 e 66,72 $mg.mL^{-1}$ do extrato etanólico. *In vivo*, utilizando aves com peso médio de 1,5 kg, nas doses de 50,1 $mg.mL^{-1}$ (etanólico) e 24,6 $mg.mL^{-1}$ (aquoso). Os extratos foram administrados durante o período de três dias. No teste *in vitro*, as maiores concentrações de ambos os extratos foram efetivamente eficazes contra o helminto estudado, com mortalidade maior que 90%. Todavia, os extratos não foram eficazes nos testes *in vivo*.

Além das triagens fitoquímicas e dos ensaios *in vitro* e *in vivo*, são realizados ensaios toxicológicos, para fins de saber em que concentrações a planta é tóxica. Um estudo toxicológico do extrato hidroalcóolico do fruto do noni, realizado por Silva *et al.* (2016) nas concentrações de 0,148 mg/mL; 0,0594 mg/mL; 0,0237 mg/mL; 0,0095 mg/mL; 0,0038

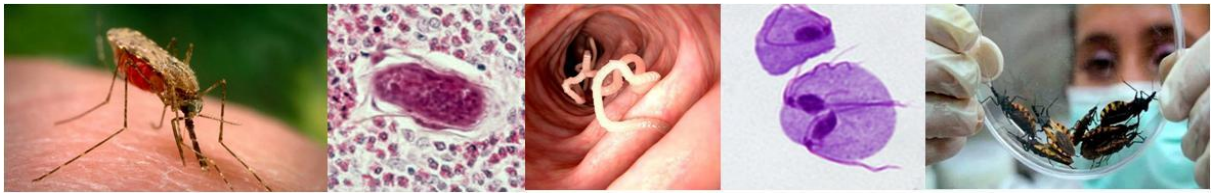


mg/mL; 0,00152 mg/mL; 0,000608 mg/mL e 0,0002432 mg/mL, utilizando como método toxicológico a inibição da germinação das sementes de alface. Foi observado, que quanto maior a dose, maior o efeito inibitório.

4. CONCLUSÃO

A partir do exposto, constata-se que existem poucos estudos que abrangem a atividade anti-helmíntica de *Morinda citrifolia*, enfatizando a importância de estudos posteriores, incluindo ensaios toxicológicos com outros métodos e demais ensaios, acerca dessa propriedade biológica. Ademais, verificou-se que os ensaios realizados *in vitro*, obtiveram resultados satisfatórios, enquanto que os ensaios *in vivo* realizados em aves não alcançaram resultados relevantes.

Dessa forma, a contribuição desse trabalho é incentivar a realização de mais estudos, principalmente, *in vivo* (com outros vertebrados) e toxicológicos (valendo-se de diferentes métodos), no intuito de explorar o potencial anti-helmíntico dessa planta, e verificar as concentrações tóxicas em diferentes ensaios, para fins de contribuir na saúde pública.



5. REFERÊNCIAS

BELO, V.S. *et al*. Fatores associados à ocorrência de parasitoses intestinais em uma população de crianças e adolescentes. Revista Paulista de Pediatria, v. 30, p. 195, 2012.

BRITO, D.R.B. Avaliação da atividade anti-helmíntica da *Morinda citrifolia* (noni), em aves poedeiras naturalmente infectadas. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal), Universidade Federal do Piauí. Teresina, 2008. Disponível em: http://livros01.livrosgratis.com.br/cp137640.pdf. Acesso em: 24 de jul. 2020.

BRITO, D.R.B. e*t al*. Atividade anti-helmíntica dos extratos aquoso e etanólico do fruto da *Morinda citrifolia* sobre *Ascaridia galli*. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 18, p. 32, 2009.

BRITO, D.R.B. *et al*. Efeito antihelmíntico da folha do noni (*Morinda citrifolia* L.) sobre *Ascaridia galli.* Ciência Animal, v. 21, p. 38, 2011.

BRITO, D.R.B. & FERNANDES, R.M. Ação anti-helmíntica da *Morinda citrifolia* (noni) sobre *Heterakis gallinarum*. Semina: Ciências Agrárias, v. 34, p. 1775, 2013

CASTRO, L.M.R. *et al*. Atividade citotóxica do extrato aquoso de *Morinda citrifolia* (rubiaceae). In V CONNEPI, 2010. Disponível em: http://connepi.ifal.edu.br/ocs/anais/. Acesso em: 24 jul. 2020.

NELSON, R.W & COUTO, C.G. Distúrbios do Trato Intestinal in: Medicina interna de pequenos animais. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010, 451p.

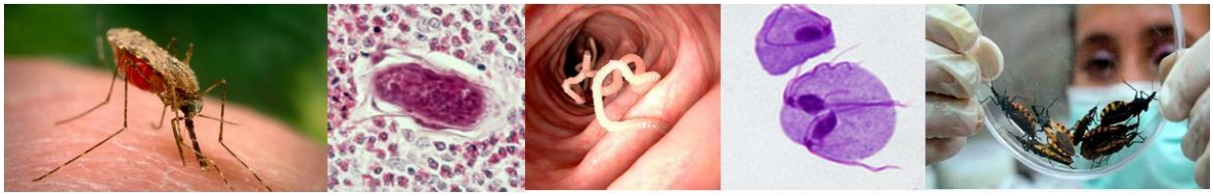
NETO, R.R.O. *et al*. Nível de conhecimento de tutores de cães e gatos sobre zoonoses. Revista de Saúde Pública, v. 20, p. 2, 2018.

PAWLUS, A.D. & KINGHORN, A.D. Review of ethnobotany, chemistry, biological activity and safety of the botanical dietary supplement *Morinda citrifolia* (noni). Journal of Pharmacy and Pharmacology, v. 59, p. 1587, 2007.

SILVA, C.T. *et al*. Análise fitoquímica e ensaio toxicológico do extrato hidroalcoólico de *Morinda citrifolia* (noni). Revista Brasileira Multidisciplinar, v. 19, p. 34, 2016.

TUROLLA, M.S.R. & NASCIMENTO, E.S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 42, p. 289, 2006.

WANG, M.Y & SU, C. Cancer preventive effect of *Morinda citrifolia* (Noni). Annals of the New York Academy of Sciences, v. 952, p. 161, 2001.



PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 2

ASPECTOS GERAIS DA LEISHMANIOSE E OS IMPACTOS NA SAÚDE PÚBLICA: UM ESTUDO DOS CASOS REGISTRADOS NO RIO GRANDE DO NORTE

Guilherme H V Da Silva[1], Giovana K S Barbosa[1]

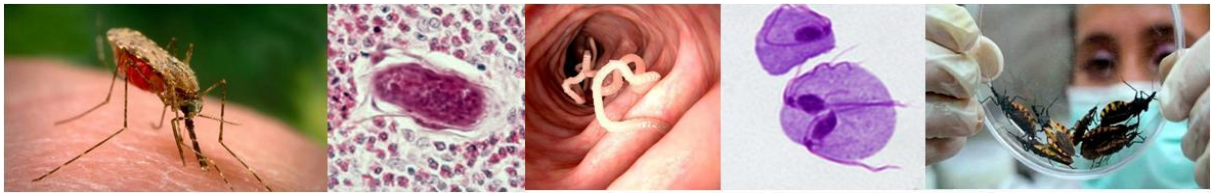
[1] Discente de Biomedicina, Universidade Potiguar, Natal/RN.

***Palavras-chave**: Leishmaniose; Epidemiologia; Saúde Pública.*

1. INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma doença infecciosa, não contagiosa e de caráter zoonótico, que acomete o homem e diversas espécies de animais domésticos ou silvestres. Sendo capaz de manifestar-se através de diferentes formas clínicas, é considerada uma enfermidade polimórfica causada por parasitas do gênero Leishmania, que se multiplicam no interior das células pertencentes ao sistema imune. Este protozoário é digenético e se apresenta sob duas formas: uma flagelada, denominada promastigota, que encontra-se no tubo digestivo do inseto vetor e em alguns meios de cultura artificiais, e a outra forma é não flagelada, denominada de amastigota, que é intracelular obrigatória, localizando-se nas células do sistema fagocitário dos hospedeiros vertebrados. A transmissão do protozoário ocorre de forma regular através da picada de insetos vetores, das diversas espécies de flebotomíneos (OMS, 1990; BARRAL *et al.*, 1991; MODABBER, 1993).

O primeiro relato da existência do parasita foi registado na Índia por William Leishman, em 1903, através da realização de uma autópsia no cadáver de um soldado que foi internado no Hospital de Netley, com disenteria e hepatoesplenomegalia (VERONESI & FOCCACIA, 2002).



Os flebotomíneos são comumente conhecidos por Cangalinha, birigui, mosquito-palha, asa branca, catuqui, escangalhado e muritinga. A base da alimentação do vetor consiste em açúcares e apenas a fêmea hematófaga, sendo fundamental a presença de hemácias provenientes de sangue de mamíferos para formação dos ovos (TANG & WARD, 1998).

O cão doméstico é tido como o reservatório epidemiológico mais relevante para a leishmaniose visceral americana. Outros mamíferos também atuam como reservatórios, entre eles a raposa (*Dusicyon vetulus*) e o gambá (*Dildelphis marsupialis*) (CABRERA *et al.*, 2003).

De modo geral, essas doenças dividem-se em leishmaniose tegumentar americana, que agride a pele e as mucosas, e leishmaniose visceral (ou calazar), que agride órgãos internos. (FIOCRUZ, 2013). As leishmanioses integram um grupo de doenças que se encontram como problema de saúde pública em pelo menos 88 países. Atualmente, aparece entre as seis endemias vistas como prioritárias no mundo (ALVARENGA *et al.*, 2010).

Tendo em vista que as leishmanioses se caracterizam como enfermidades emergentes, e encontram-se como algumas das patologias mais importantes da atualidade, o presente artigo teve como objetivo abranger os aspectos gerais da leishmaniose tegumentar e visceral. Em seguida descreveu os resultados obtidos com o estudo dos casos registrados no município brasileiro de Natal, Rio Grande do Norte, tendo em vista que as taxas de letalidade registradas no estado estão acima da média nacional.

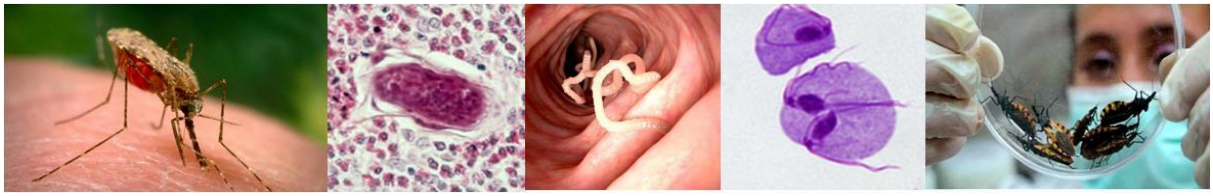
2. MÉTODO

Após realização de uma revisão da literatura de artigos, foi elaborado um levantamento epidemiológico entre os anos 2017 e 2018 referente aos casos de leishmaniose registrados na cidade de Natal. Os dados foram obtidos através dos relatórios anuais do Sistema de Informação de Agravos e Notificação (SINAN), oriundos das fichas de notificação dos atendimentos de leishmaniose visceral das Unidades Básicas de Saúde e de Hospitais do estado, a fim de averiguar os impactos da doença na saúde pública.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Leishmaniose Visceral

A Leishmaniose Visceral (LV) ou calazar, é uma patologia que em alguns casos pode levar o indivíduo ao óbito, e é caracterizada por se proliferar no interior dos macrófagos, células



pertencentes ao sistema imunológico dos humanos e animais. Acometendo principalmente os órgãos: linfonodos, medula óssea, pele, baço e fígado. Na falta de tratamento adequado possui um alto índice de mortalidade. É causada por espécies do gênero Leishmania, pertencentes ao complexo *Leishmania donovani*. O agente etiológico *L. Chagasi* é encontrado no Brasil, espécie que se assemelha à *L. Infantum* encontrada em alguns países do continente europeu, asiático e africano (CONTIJO & MELO, 2004).

Na forma clínica "a LV revela-se como uma enfermidade generalizada, crônica, que se caracteriza por febre irregular, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, anemia com leucopenia, hipergamaglobulinemia e hipoalbuminemia, emagrecimento, edema e estado de fragilidade constante, levando à caquexia e inclusivamente ao óbito" (BARBOSA, 2013, p. 91).

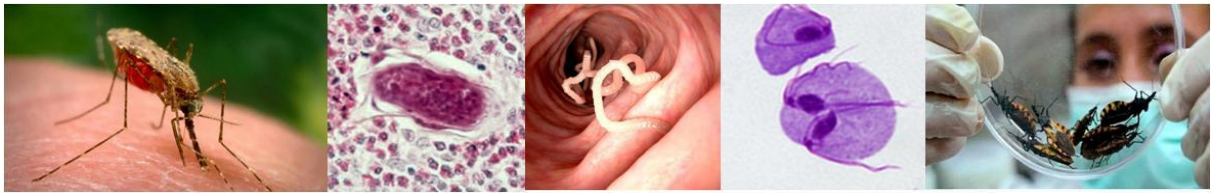
De acordo com o Ministério da Saúde, a transmissão ocorre pela picada de fêmeas do inseto vetor infectado, denominado flebotomíneo. As fêmeas infectadas picam cães ou outros animais infectados, e depois picam o homem, transmitindo o protozoário *Leishmania Chagasi*, causador da LV. No Brasil, a principal espécie responsável pela transmissão é a *Lutzomyia longipalpis* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

3.1.1. Sintomas e Tratamento

3.1.1.1. No humano

O *L. Chagasi* é um parasito das células do sistema fagocitário mononuclear (SFM) principalmente do fígado, linfonodo, medula óssea e baço (STEVERDING *et al.*, 2017; HENN *et al.*, 2018). Contudo, durante a infecção, outros órgãos podem ser afetados causando alterações. Estas podem ocorrer ou não na fase inicial, apesar de sempre aparecerem na fase crônica e estabelecida. Alterações do sistema digestivo também fazem parte da patogenia desta doença com a proliferação de células do SFM, especialmente no jejuno e íleo.

As manifestações clínicas são o reflexo do desequilíbrio entre a multiplicação dos parasitos nas células do SFM, o mecanismo de resposta imune do indivíduo e o processo inflamatório. Por ser levada em consideração a evolução clínica desta endemia, decidiu-se dividi-la em dois períodos, em que a fase inicial ou aguda é caracterizada com as primícias da sintomatologia de febre, palidez cutaneomucosa, hepatoesplenomegalia, tosse não-produtiva,



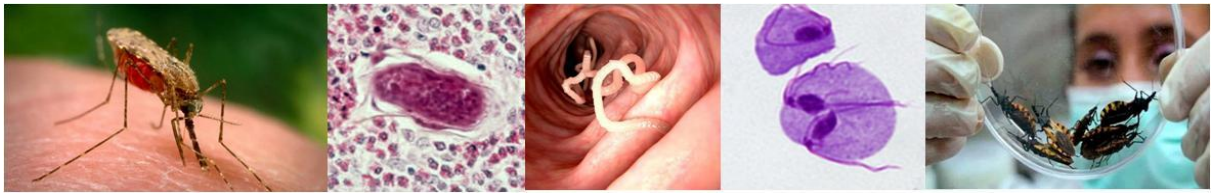
diarreia e dor abdominal, sendo possível a variação destes sintomas entre os pacientes. O quadro clínico arrastado, comumente com mais de dois meses de evolução, é uma característica do período de incubação. O dinamismo da sintomatologia irá variar em conformidade com o grau de resistência do hospedeiro (ACHA & SZYFRES, 1986).

Caso não haja diagnóstico e tratamento, a doença irá evoluir gradativamente até o período final com febre contínua, instalando-se a desnutrição e anorexia com grande influência na debilidade do paciente comprometendo. Desta forma, o estado geral e edema dos membros inferiores, que pode evoluir para anasarca (barriga d'água). Vale destacar a existência de manifestações importantes incluindo hemorragias, icterícia e ascite em pacientes que consequentemente virão a óbito por decorrência de infecções sangramentos ou infecções bacterianas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Em pacientes não tratados, a mortalidade costuma ser elevada (GIUNTINI *et al*., 2001). O Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil fornece antimoniais pentavalentes, drogas que contribuem para um excelente resultado, sendo aplicadas cotidianamente durante um período de vinte a quarenta dias (MARCONATO, 2007). Encontram-se remédios para uma via alternativa de tratamento como: Anfotericina B, Aminosidina, Pentamidina e Imunoterapias com Interferon, se, eventualmente, a resposta a primeira conduta terapêutica não for adequada ou eficiente (MARCONATO, 2007).

3.1.1.2. No cão

Como principal reservatório do agente, o cão doméstico acometido pela leishmaniose visceral canina (LVC) tem o progresso da doença de forma lenta e gradativa, até tornar-se fatal. Os cães doentes sintomáticos podem apresentar alterações neurológicas como convulsões, paralisia de mandíbula letargia e rigidez raquial e cervical, sendo que estes sintomas possuem relação com a inflamação meningial crônica (VIÑUELAS *et al*., 2001). A dificuldade locomotora, perda de peso, polidipsia, apatia, anorexia, vômito, diarreia e polifagia são denotados em avaliações físicas em cães doentes (SALZO, 2008). Dentre os sinais cutâneos é possível citar úlceras crostosas na orelha, focinho e região periorbital, descamação furfurácea e alopecia multifocal (CIARAMELLA *et al*., 1997; KRAUSPENHAR *et al*., 2007), pelagem seca, perda de pelos, unhas anormalmente longas ou quebradiças.



Em um estudo clínico produzido em Araçatuba, no estado de São Paulo, houve a constatação de que não há predisposição etária ou sexual em cães doentes, tendo sido avaliados 215 cães naturalmente acometidos por LVC (FEITOSA *et al*., 2000).

Acreditava-se até a década de 1990 que o tratamento da LVC não era viável, resultante da sua excessiva toxicidade (RIBEIRO, 2007). Os primeiros relatos de sucesso no tratamento da LVC no Brasil registram a utilização de antimoniato de n-metilglucamina pela via intravenosa (RIBEIRO *et al*., 1997). A partir deste momento, novos fármacos são produzidos visando a obtenção de melhores índices de cura. Contudo, não há existência de protocolo terapêutico com alta efetividade que possibilite a reintrodução segura dos animais no domicílio com risco zero de infecção para os proprietários e contactantes até o momento (RIBEIRO, 2007).

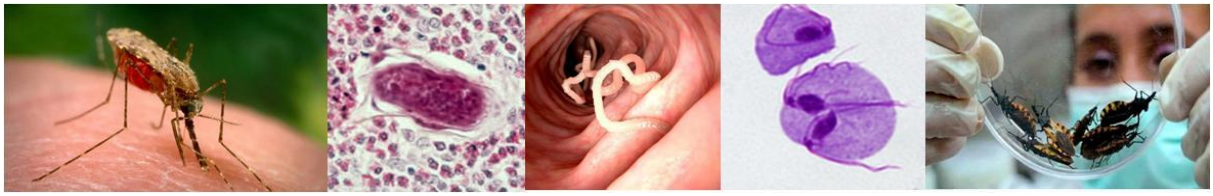
A ação mecânica do antiamoniato de n-metilglucamina ocorre com a interrupção metabólica do parasita por meio da inibição da enzima fosfofrutoquinase, induzindo o parasito à morte (RIBEIRO, 2007). Porém, um número considerável de cães tratados não responde convenientemente ao tratamento e, se tratando de uma doença com alta capacidade zoonótica, a melhor política vigente é o sacrifício de animais doentes para evitar que veiculem a doença.

3.2. Leishmaniose Tegumentar

Segundo a Sociedade Brasileira de Infectologia a Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma doença infecciosa, não contagiosa, que provoca úlceras na pele e mucosas. Identifica-se de duas formas: amastigota, que é necessariamente parasita intracelular em mamíferos, e promastigota, existente no tubo digestivo do inseto vetor.

No Brasil existem sete espécies de leishmanias envoltos na ocorrência de casos de LT. As mais relevantes são: *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, *L. (Viannia) guyanensis* e *L.(V.) braziliensis* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

A Leishmaniose Tegumentar (LT) propaga-se pela picada de fêmeas infectadas desses insetos. São inúmeros os casos registrados de infecção em animais domésticos. Contudo, não há registros científicos que evidenciem que esses animais são reservatórios das espécies de leishmanias, sendo hospedeiros secundários da doença. O período de incubação no homem pode chegar de 2 a 3 meses, sendo capaz de apresentar-se em períodos mais curtos, de 2 semanas, e mais extensos, de 2 anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).



Todas as regiões do Brasil apresentaram um grande crescimento nos últimos anos, tanto no número de casos como em disposição geográfica. Com isso, observou-se surtos epidêmicos, grande parte referentes ao processo prognosticador de apropriação das florestas (VASCONCELOS *et al*., 2018).

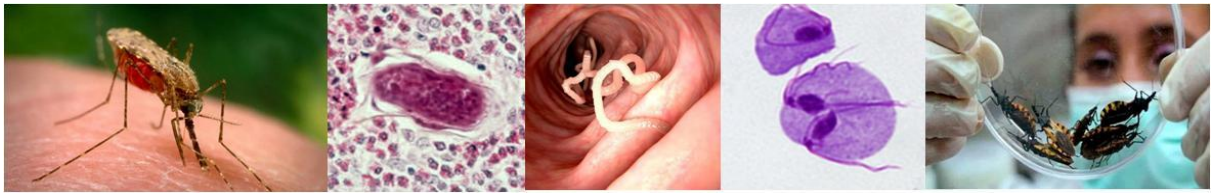
3.2.1. Sintomas e Tratamento

A forma cutânea apresenta-se classicamente por danificar o tecido provocando lesões indolores com formatos arredondados ou ovalados, que evoluem para úlceras em pele ou mucosas que podem ser única, múltiplas, disseminada ou difusa, apresentando bordas elevadas e bem delimitadas e fundo granuloso, causando cicatrizes que permanecem na pele durante toda a vida. Enquanto a forma mucosa apresenta lesões destrutivas instaladas nas mucosas das vias aéreas superiores (LINDOSO *et al.*, 2012) que aparecem no local da picada do vetor, mais frequentes no nariz, boca e garganta (PIRES *et al*., 2012). É considerado, em alguns pacientes, que a forma mucosa é secundária às lesões cutâneas, destacando-se meses ou anos posteriormente a resolução das lesões de pele (PINTO *et al.*, 2019).

A LTA, nos animais, apresenta-se como uma doença de caráter crônico e com manifestações bastante semelhantes às dos humanos, isto é, o parasitismo dá-se especialmente nas mucosas das vias aero digestivas superiores. Em cães, a LTA apresenta lesões ulceradas no pavilhão auricular, no focinho, na bolsa escrotal e na face. A infecção em aves e anfíbios nunca foi descrita (NEVES *et al*., 2004).

Para o tratamento da LTA, é indicado utilizar o antimonial pentavalente N-metil glucamina (Glucantime®). Porém, para casos de resistência ao tratamento de escolha, pode-se empregar o uso de anfotericina B (MURBACK *et al*., 2011). O antimoniato de meglumina intramuscular é eficaz em erradicar leishmaniose cutânea para obter remissão total das lesões, sendo a sua comprovação clínica dependente da adequação das doses (MAIA & MONTE, 2019). Entre as reações adversas ao antimoniato de meglumina, comumente observadas estão as dores musculares e articulares (MAIA & MONTE, 2019).

O tratamento das leishmanioses nos animais é fortemente discutido, pois ainda não se obteve cura parasitológica da enfermidade. Permitindo apenas maior qualidade de vida e longevidade aos animais afetados (GONTIJO *et al*., 2011).



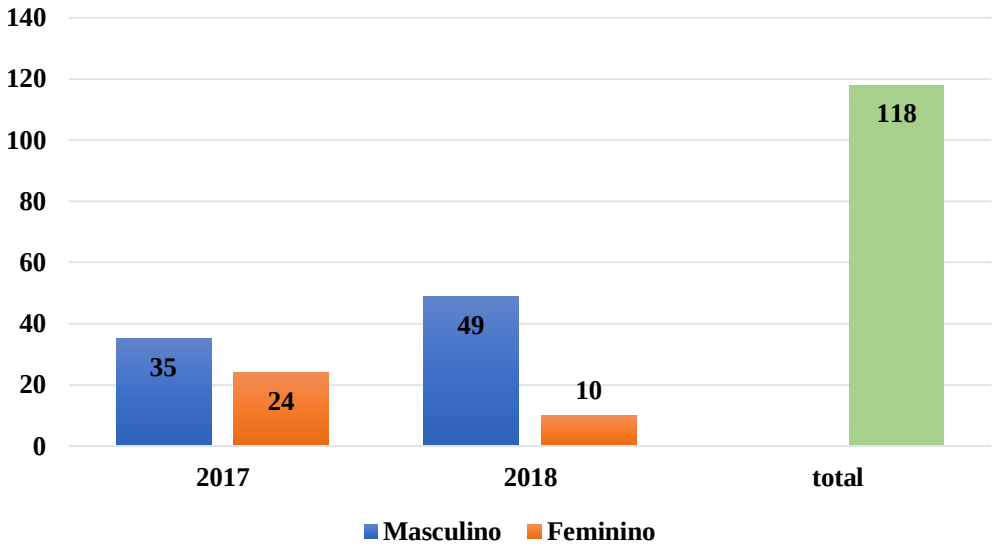
3.3. Relato de casos em Natal

A coleta e análise dos dados epidemiológicos ocorreram no município de Natal, capital do estado do Rio Grande do Norte, localizado no nordeste do Brasil. Através dos casos registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), realizou-se uma análise sobre os avanços registrados em Natal, de acordo com a variável de sexo.

Segundo os dados do IBGE, Natal tinha uma população estimada em 884.122 habitantes durante o ano de 2019.

No período de 2017 a 2018 foram registrados em todo o estado, 192 casos de LV e 16 casos de LT. Desse total, a cidade de Natal registrou 61% do total de LV, o que equivale a um total de 118 casos. Ademais, o município apresentou 43,7% dos casos de LT do estado. (Figuras 1 e 2).

Figura 1. Incidência anual de LV humana entre o sexo feminino e masculino, registrada no município de Natal no período de 2017 a 2018



Fonte: elaborado pelo autor, 2020.

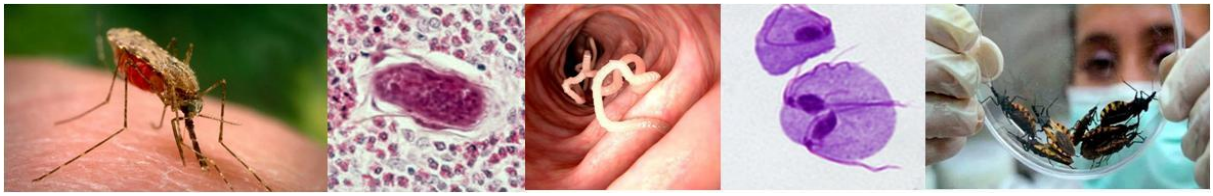
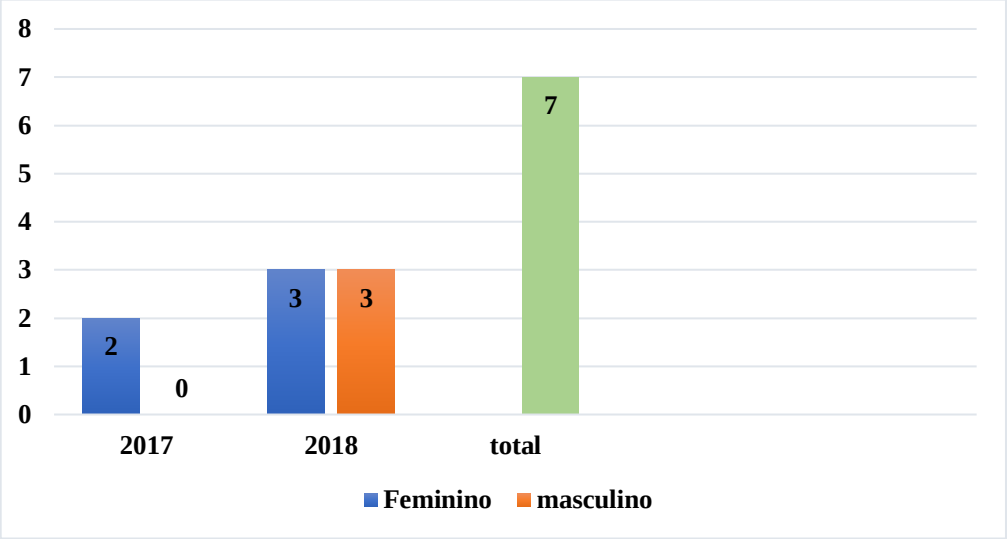


Figura 2. Incidência anual de LT entre o sexo feminino e masculino, registrada no município de Natal no período de 2017 a 2018



Fonte: elaborado pelo autor, 2020.

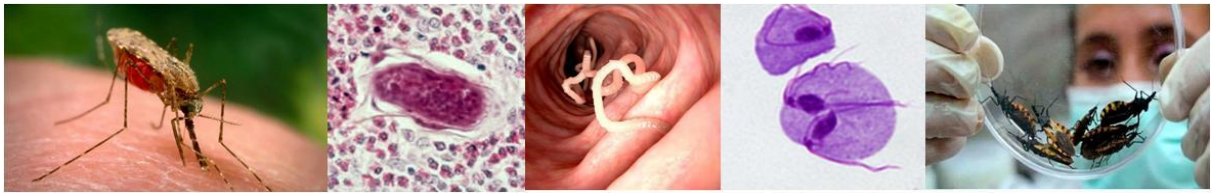
Diante dos dados supracitados, é possível observar que a incidência de LV acomete em maior número os indivíduos do sexo masculino, dentro da faixa etária de 20-39 anos, equivalente a 71,1% dos casos notificados em 2017 e 2018, apesar de ser uma enfermidade ainda caracterizada infantil.

Na LT, a maior incidência de casos ocorreu no sexo feminino, totalizando 71,43% das notificações.

Na última década, Natal registrou um elevado crescimento na migração, e nesse processo, a população de baixa renda sem muitas opções e na busca por oportunidades, ocupou as áreas desfavorecidas, áreas sem investimento em saneamento básico e sem coleta de lixo regular, gerando uma maior exposição aos fatores de risco e disseminação das Leishmanioses.

No estudo realizado por Araújo e Cândido (2015) sobre os índices de qualidade de vida de Natal, foi possível verificar os bairros que concentram os piores índices, como na zona norte e oeste do município, especificamente: Potengi, Lagoa Azul, Pajussara e Nossa Senhora da Apresentação.

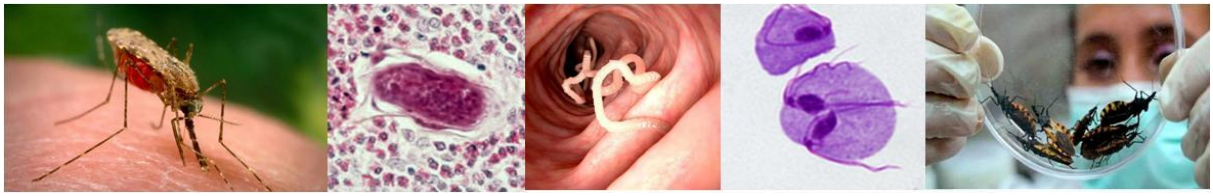
Os resultados do estudo servem para reafirmar que os fatores socioeconômicos e ambientais interferem intensificam os fatores de risco, pois a zona norte detém a maior quantidade de registros de casos da leishmaniose visceral.



4. CONCLUSÃO

Conclui-se através desse artigo que as Leishmanioses são doenças que apresentam diferentes características epidemiologias e, por conta disso, encontram-se como uma das principais doenças da atualidade.

Devido aos seus fatores de risco estarem associados aos fatores sociais, exigem uma maior atenção por parte dos governantes, como trabalhar para diminuir os problemas urbanos enfrentados, principalmente pela população de baixa renda, para que doenças como a leishmaniose não causem colapso severo na saúde pública.



5. REFERÊNCIAS

ACHA, P.N. & SZYFRES, B. Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. OPS/WHO Publicación Cientifica, n. 503. p. 615, 1986.

ALVARENGA, D. *et al*. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 2, p. 194, 2010.

BARBOSA, I.R. Epidemiologia da Leishmaniose Visceral no estado do Rio Grande do Norte, Brasil. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, v. 3, p. 17, 2013.

BARRAL, A. *et al*. Leishmaniasis in Bahia, Brazil: evidence that Leishmania amazonensis produce a wide spectrum of clinical disiase. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 44, p. 536, 1991.

CABRERA, M.A. *et al*. Canine visceral leishmaniasis in Barra de Guaratiba, Rio de Janeiro, Brazil: assessment of risk factors. Instituto de Medicina Tropical, v. 45, p. 79, 2003.

CIARAMELLA, P. *et al*. A retrospective clinical study of canine leishmaniasis in 150 dogs naturally infected by Leishmania infantum. Veterinary Record, v. 141, p. 539, 1997.

CONTIJO, C.M.F. & MELO, M.N. Leishmaniose Visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 7, p. 338, 2004.

TANG, Y. & WARD, R.D. Sugar feeding and fluid destination control in the phlebotomine sandfly lutzomyia longipapis (diptera: psychodidae). Medical and Veterinary Entomology, v. 12, p. 13, 1998.

FEITOSA, M.M. *et al.* Aspectos clínicos de cães com leishmaniose no Município de Araçatuba – São Paulo (Brasil). Clínica Veterinária, v. 28, p. 36, 2000.

FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz. Leishmaniose. 2013. Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/leishmaniose>. Acesso em: 9 jul. 2020.

GIUNTINI, D.F. & GIUNTINI, G.B. Artigo sobre leishmaniose visceral canina. Cotia, São Paulo, 2001. Disponível em: < http://www.policlinicaveterinaria.com.br/artigos_mostra.asp?id=33>. Acesso em: 9 de jul. 2020.

GONTIJO, B.B. *et al*. Esporotricose e Leishmaniose Tegumentar em cães e gatos: semelhanças e diferenças. PUBVET, v. 5, p. 1250, 2011.

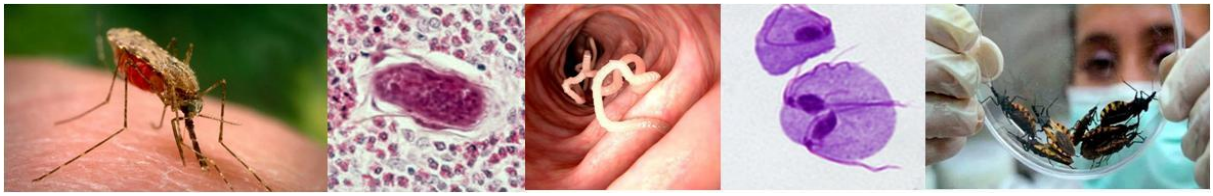
HENN, G.A. *et al*. Is visceral leishmaniasis the same in hiv-coinfected adults? Brazilian Journal Infectious Disease, v. 22, p. 92, 2018.

KRAUSPENHAR, C. *et al*. Leishmaniose visceral em um canino de Cruz Alta, Rio Grande do Sul, Brasil. Ciência Rural, v. 37, n. 3, 2007.

LINDOSO, J.A.L. *et al*. Review of the current treatments for leishmaniases. Research and Reports in Tropical Medicine, v. 3, p. 69, 2012.

MAIA, J.A. & MONTE, M.G. Reações adversas do n-metilglucamina apresentadas durante o tratamento da leishmaniose tegumentar americana. DêCiência em Foco, v. 3, p. 54, 2019.

MARCONATO, S. Leishmaniose: Tratamento e Prevenção. Núcleo Educacional Científico. São Paulo: Acessória Médica Fleury, 2007. Disponível 9 em: < http://www.fleury.com.br/Clientes/SaudeDia/Doencas/Pages/Leishmaniose.aspx>. Acesso em: 14 jul. 2020



MINISTÉRIO DA SAÚDE. Leishmaniose Tegumentar (LT): o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. 2013. Disponível em: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/leishmaniosetegumentar#:~:text=O%20que%20%C3%A9%20Leishmaniose%20Tegumentar,ocorr%C3%AAncia%20de%20casos%20de%20LT>. Acesso em: 15 jul. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral, 1. ed. p. 120, 2014. Disponível em: <https://file:///C:/Users/casa/Downloads/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral_1edicao.pdf>. Acesso em: 17 jul. 2020.

MODABBER, F. Tropical disease research: Progress 1991-1992 eleventh programme report of the UNDP/WHO special Programme for Research (TDR), Geneva, WHO, p. 77, 1993.

MURBACK, N.D.N. *et al*. Leishmaniose Tegumentar Americana: estudo clínico, epidemiológico e laboratorial realizado no Hospital Universitário de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. Anais Brasileiros de Dermatologia, Rio de Janeiro, v. 86, p. 55, 2011.

NEVES, D.P. *et al*. Parasitologia Humana. São Paulo. Atheneu, ed. 10, 2004.

OMS - ORGANISATION MONDIAL DE LA SANTÉ. Lutte contre lês leishmanioses. Serie de repports techniques. Geneve: OMS, p. 176, 1990,

PINTO, C.S. *et al*. Aspectos epidemiológicos da Leishmaniose Tegumentar Americana no estado do Maranhão, Brasil. Revista Brasileira de Educação e Saúde, v. 9, p. 24, 2019.

PIRES, A.M.S. *et al*. Aspectos imunológicos e clínicos da Leishmaniose Tegumentar Americana: Uma revisão. Revista de Ciências da Saúde, v. 14, p. 30, 2012.

RIBEIRO, V.M. Leishmanioses. Revista do Conselho Federal de Medicina Veterinária, ano III, n. 11, p. 13, 1997.

RIBEIRO, V.M. Leishmaniose visceral canina: aspectos de tratamento e controle. Clínica Veterinária, v. 12, , p. 66, 2007.

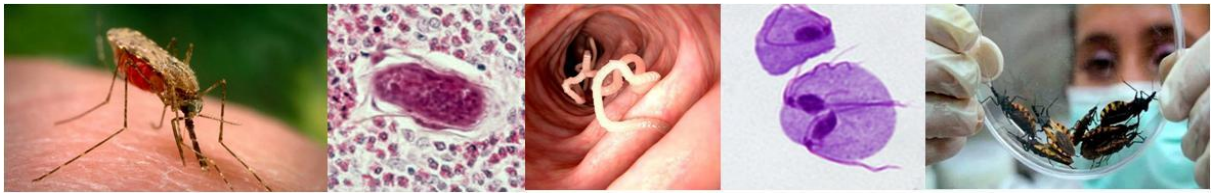
SALZO, P.S. Aspectos dermatológicos da leishmaniose canina. Nosso clínico, v. 11, p.30, 2008.

STEVERDING, D. The history of leishmaniasis. Parasites & Vectors, v. 10, n. 1, 2017.

VASCONCELOS, M.J. *et al*. Leishmaniose tegumentar americana: perfil epidemiológico, diagnóstico e tratamento. Revista brasileira de análises clínicas, v. 50, p. 221, 2018.

VERONESI, R. & FOCACCIA, R. Tratado de infectologia. Editora Atheneu, ed. 5, 2002.

VIÑUELA, J. *et al*. Leishmaniose meníngea induzida por Leishmania infantum em cães naturalmente infectados. Parasitologia Veterinária, v. 101, p. 23, 2001.



PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 3

PRINCIPAIS AGENTES ZOONÓTICOS RELACIONADOS À ORDEM CINGULATA E SEU PONTECIAL TRANSMISSIVO À ESPÉCIA HUMANA: REVISÃO SISTEMATIZADA

Mariana O V Lima[1], Tarsia G S Mendonça[2], João V S Araújo[3], Airton M C Júnior[4], Andrezza B S Da Silva[5], Maria M A De Sousa[5]

[1] Discente de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Piauí, Teresina/PI.
[2] Pós-Doutora em Morfologia, Universidade Federal do Piauí, Teresina/PI.
[3] Doutorando pelo Programa de Pós Graduação em Tecnologias Aplicadas a Animais de Interresse Regional, Universidade Federal do Piauí, Teresina/PI.
[4] Docente do Departamento de Morfologia, Universidade Federal do Piauí, Teresina/PI.
[5] Doutorando em Ciência Animal, Universidade Federal do Piauí, Teresina/PI.

Palavras-chave: *Veterinária; Zoonoses; Caça.*

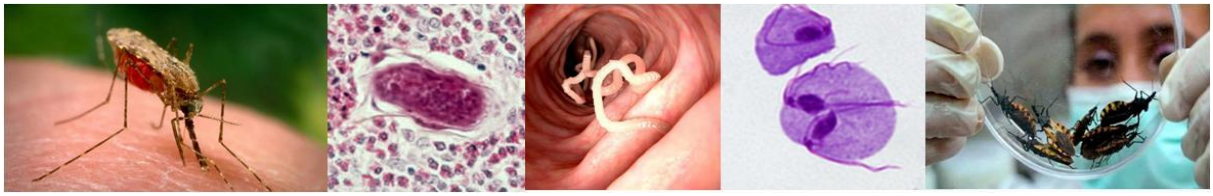
1. INTRODUÇÃO

Os tatus são animais nativos do continente americano, que têm todo o corpo revestido por placas ósseas. Onze espécies são localizadas no território brasileiro, sendo o tatu-bola-do-Nordeste, a única endêmica (CAPELLÃO *et al*., 2016*)*. São animais de grande valor econômico, de forma que as pessoas buscam desde sua pele até sua carne. Em virtude disso, muitas dessas espécies sofrem sério risco de extinção. Além de que, há risco para o homem que realiza seu manejo, podendo acarretar na transmissão de diversas zoonoses

O objetivo desse estudo é descrever os principais agentes zoonóticos relacionados à ordem Cingulata e seu potencial transmissivo à espécie humana.

2. MÉTODO

O presente estudo foi realizado através de pesquisas bibliográficas sobre o assunto nas principais bases de dados, como SciELO, MEDLINE e PubMed. Ao todo, foram selecionados nove artigos, publicados entre os anos de 2008 a 2018.



3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A hanseníase, doença infecciosa causada pela bactéria *Mycobacterium leprae*, chegou ao Brasil por intermédio dos europeus. Essa doença logo se espalhou pelo território brasileiro e chegou até os tatus através da caça, em que pessoas infectadas acabaram disseminando a bactéria pelo habitat desses mamíferos, contaminando-os (CAPELLÃO *et al*., 2016). Pesquisas mais recentes avaliaram o tatu como um perigoso reservatório da doença e um possível transmissor, visto que, dentro de um grupo de pessoas que foram submetidas ao consumo da carne de tatu, vítima de caça predatória, cerca de 90,44% apresentaram a doença hanseníase, enquanto aquelas que nunca consumiram a carne deste animal, somente 15,02% tiveram a doença (DEPS, 2003*;*SILVA *et al.*, 2018*)*. Outra pesquisa constatou a presença significativa de anticorpos para o antígeno especifico do *M. leprae*, o glicolipídio fenólico – I (PGL-I), em pessoas que consumiam carne de tatu mais de uma vez por mês (MOURA *et al.*, 2008).

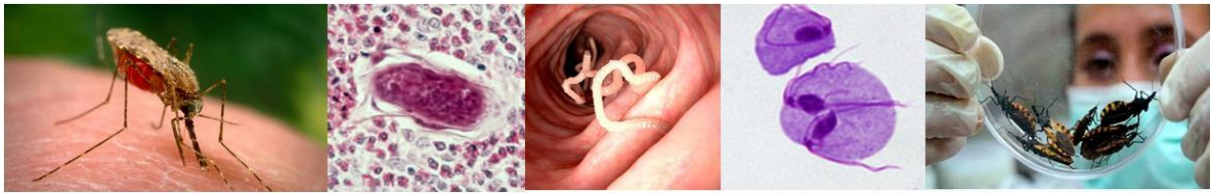
Já em se tratando da Doença de Chagas, constatou-se o tatu como o primeiro transmissor em potencial ao homem, relato este feito ao encontrar formas parasitárias de *T. cruzi* em tatus-galinhas (ROQUE *et al.*, 2014). O número de tatus infectados por *Trypanosoma cruzi* se estende desde a América do Norte à América do Sul, onde estes animais convivem com barbeiros silvestres e seu hábito de cavar buracos acarreta na sua contaminação. O manejo inadequado é um dos principais fatores de contaminação humana.(SANGENIS *et al*., 2014).

Outra zoonose de fundamental importância é a Toxoplasmose, causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, que pode ser transmitida pelo consumo da carne de hospedeiros intermediários, visto que estes possuem o hábito de cavar o solo, entrando em contato com fezes de felinos contaminadas.

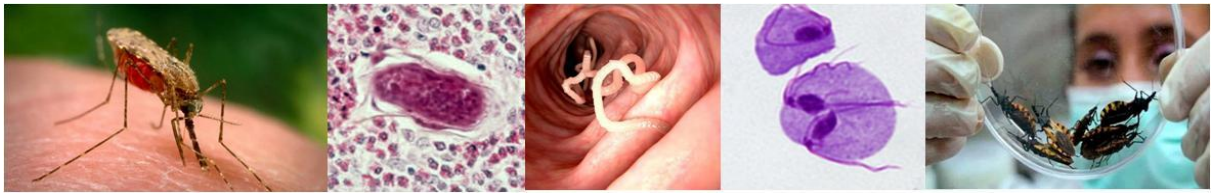
Por fim, também podem ser um reservatório de Leptospirose, visto que foram encontrados anticorpos para diferentes sorovares de Leptospira em espécies do Brasil e da Argentina (CAPELLÃO *et al*., 2016).

4. CONCLUSÃO

O Brasil dispõe de leis de proteção à fauna que criminalizam atividades que colocam em risco a vida dos tatus(RUAS *et al.*, 2017). Entretanto, estas atividades ainda acontecem em todo o país, principalmente em regiões rurais, onde a prática é comum e cultural, sendo usada



para a subsistência, o que torna difícil a abolição deste costume por parte da população (BARBOSA *et al.*, 2011). Assim, é necessário o estudo aprofundado nesta área para minimizar os danos ocasionados a saúde do homem, bem como se torna dever do médico veterinário ensinar a essas pessoas os riscos dessa prática.



5. REFERÊNCIAS

BARBOSA, A.D. *et al*. Zoonoses e saúde pública: riscos da proximidade humana com a fauna silvestre. Ciência Veterinária nos Trópicos, v. 14, p. 1, 2011.

CAPELLÃO, R.T. *et al*. Infecção natural por agentes zoonóticos em tatus (mammalia: cingulata) na América do Sul. Boletim informativo Sociedade Brasileira de Mastozoologia, v. 7, p. 23, 2016.

DEPS, P.D. *et al*. Pesquisa de anticorpos anti PGL-I através de ELISA em tatus selvagens do Brasil. Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 41, p. 73, 2008.

DEPS, P.D. *et al*. Aspectos epidemiológicos da transmissão da hanseníase em relação a exposição ao tatu. Hansenologia Internationalis, v. 28, p. 138, 2003.

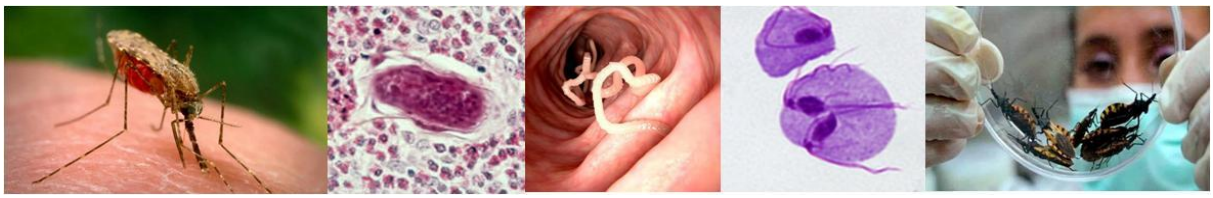
MOURA, R.S. *et al*. Sorologia da hanseníase utilizando PGL-I: revisão sistemática. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 41, 2008.

ROQUE, A.L.R. & ANA, M.J. Reservatórios do Trypanosoma cruzi e sua relação com os vetores. Sociedade Brasileira de Zoologia, Série Zoologia : Guias e Manuais de Identificação, p. 75, 2014.

RUAS, R.M.S. *et al.* Caça,captura e uso da fauna silvestres no Brasil como crimes ambientais e tabu científico: reflexão sobre categorias teóricas. HOLOS, v. 5, p. 37, 2017.

SANGENIS, L.H.C.S. *et al*. Transmissão da doença de chagas por consumo de carne de caça: revisão sistemática. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 19, p. 803, 2016.

SILVA, M.B. *et al*. Evidence of zoonotic leprosy in Pará, Brazilian Amazon, and risks associated with human contact or consumption of armadillos. Plos Neglected Tropical Diseases, v. 12, e0006532, 2018.



PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 4*

GIARDIA DUODENALIS EM ANIMAIS DE PRODUÇÃO E DE COMPANHIA: PREVALÊNCIA E ASSOCIAÇÃO COM FATORES BIOLÓGICOS

Natália M N Fava[1], Márcia C Cury[2]

[1] Discente do Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia – Uberlândia/MG.
[2] Docente do Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia – Uberlândia/MG.

Palavras-chave: *Giardíase; Positividade; Coprologia*

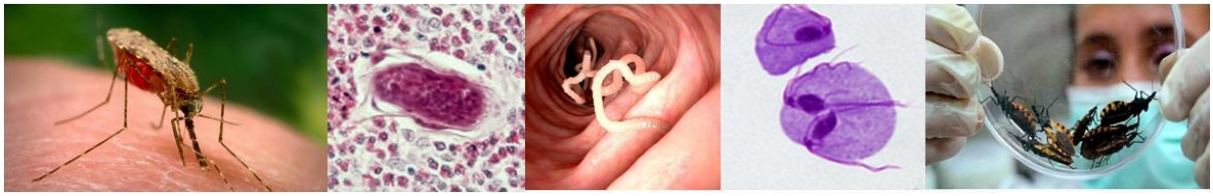
1. INTRODUÇÃO

Giardia duodenalis é protozoário do intestino delgado de várias espécies de animais, inclusive o homem. Entre os animais domésticos e silvestres é o parasito mais prevalente (SHIN *et al.*, 2015) com importância clínica e econômica, sendo capaz de infectar mais de 40 espécies (RYAN & ZAHEDI, 2019).

A espécie tem sido relatada em animais de produção e de companhia em todo o mundo, com prevalências em bovinos, ovinos e suínos variando entre 0,1 e 89,2% (GÓMEZ-MUNOZ *et al.*, 2012; PAZ & SILVA *et al.*, 2014; LI *et al.*, 2017; SQUIRE & RYAN, 2017; FENG *et al.*, 2019; JING *et al.*, 2019; LIU *et al.*, 2019; KIANI-SALMI *et al.*, 2019; MIAMBO *et al.*, 2019) e em cães entre 0,1 e 63% (ORTUÑO *et al.*, 2014; PIPIA *et al.*, 2014; COELHO *et al.*, 2017; MIAMBO *et al.*, 2019; REHBEIN *et al.*, 2019).

A transmissão do parasito ocorre pela ingestão de cistos viáveis pelo contato fecal oral direto, ou indireto pela água, alimentos e fômites contaminados (SQUIRE & RYAN, 2017).

A patogenese da *G. duodenalis* não é claramente compreendida, embora pareça envolver a atrofia das vilosidades e danos aos microvilos. Essas alterações são, em parte, correlacionadas com deficiências enzimáticas na superfície da mucosa o que decresce a absorção nutricional (PRADO, *et al.*, 2005). A diarreia persistente é sinal clínico comum, mas redução do ganho de



peso, redução do peso da carcaça, diminuição da produção de leite, e desidratação podem ser percebidos (RYAN & CACCIÒ, 2013).

Esse trabalho objetivou determinar a prevalência de *Giardia duodenalis* em animais de produção e de companhia provenientes de propriedades comerciais da mesorregião do Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba e verificar a relação entre a positividade e as variáveis sexo, idade, raça e aptidão.

2. MÉTODO

2.1. Aprovação ética

Esse trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética na Utilização de Animais da Universidade Federal de Uberlândia (CEUA-UFU) sob o protocolo 003/12.

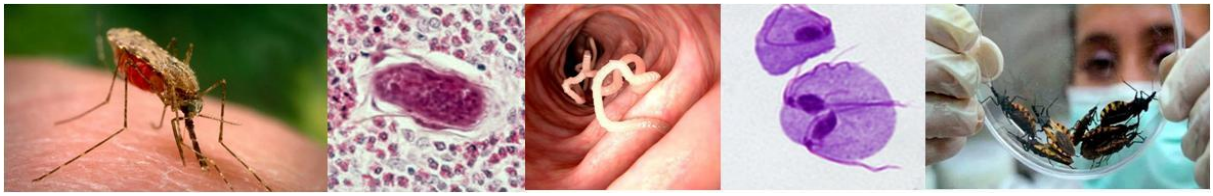
2.2. População de estudo

Foram incluídos nesse estudo 631 animais de produção e companhia, sendo 256 bovinos e 105 ovinos com até 10 meses de idade, 90 *pools* de suínos com até 70 dias de idade (pré-creche e creche) e 180 cães com até um ano de idade, independente de raça, sexo ou aptidão provenientes de propriedades rurais, granjas, canis comerciais e *pet shops.*

2.3. Coleta do material

As fezes foram coletadas diretamente da ampola retal de bovinos e ovinos. Em relação aos suínos, as fezes foram coletadas em pools do chão das baias as quais continham, em média, 40 animais agrupados por idade independente do sexo. As fezes dos cães foram coletadas do chão dos recintos ocupados por cada animal.

As amostras eram coletadas em saco plástico descartável e individual, identificadas com os dados do animal e da propriedade, acondicionadas em caixa térmica com gelo e encaminhadas ao laboratório para posteriores análises. Devido ao padrão intermitente de eliminação do parasito, foram coletadas três amostras de fezes de cada animal, em dias alternados visando aumentar a confiabilidade dos resultados.



2.4. Análise Parasitológica

Para determinação de positividade para cistos de *G. duodenalis* as amostras foram processadas pela técnica de centrífugo-flutuação em sulfato de zinco a 33% (FAUST *et al.*, 1938) e analisadas em microscópico óptico sob objetiva de 40X.

2.5. Análise estatística

Os dados foram analisados pelo programa BioStat 5.0. Nas comparações para duas proporções foram utilizados o Teste Exato de Fisher e o Teste Qui-quadrado (X2, α=5%), e para comparação de mais de duas proporções elegeu-se o Teste G. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Positividade para *Giardia duodenalis*

Ao todo 118 (18,8%) animais apresentaram-se positivos para cistos de *G. duodenalis* pela técnica parasitológica. Desses, 48 eram bovinos, 26 ovinos, 5 suínos e 39 cães, com taxas de prevalências de 18,8%, 24,8%, 5,5% e 21,7%, respectivamente. Observou-se relação positiva ($p \leq 0,05$) entre a faixa etária e a infecção para os quatro grupos animais. Para cães, a raça também foi um fator significante ($p \leq 0,05$).

As variáveis raça e aptidão não foram incluídas nas análises de ovinos e suínos visto que todos os representantes desses grupos pertenciam as mesmas raças, *Corriedale* e *Landrace*, respectivamente, e, consequentemente possuíam as mesmas aptidões (dupla aptidão para ovinos e carne para suínos). O perfil epidemiológico dos animais positivos e negativos e as relações entre as variáveis e a presença de *G. duodenalis* estão detalhados nas Tabelas 1, 2, 3 e 4.

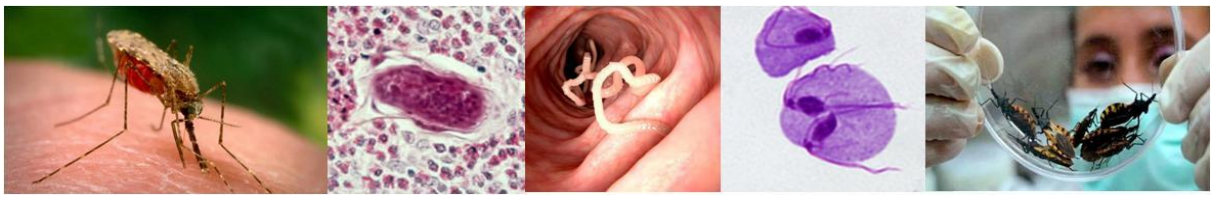


Tabela 1. Perfil dos 105 ovinos positivos e negativos para *Giardia duodenalis* e associação entre a positividade e as variáveis sexo e faixa etária

Variáveis	Amostras					
	N total	Positivas		Negativas		*p*-valor*
SEXO		n	%	n	%	
Macho	35	10	28,6	25	71,4	0,522
Fêmea	70	16	22,9	54	77,1	
FAIXA ETÁRIA						
1 a 3 meses	61	26	42,6	35	57,3	<0,001*
4 a 7 meses	31	0	0	31	100	
8 a 10 meses	13	0	0	13	100	

Fonte: elaborado pelo autor, 2020.*$p \leq 0{,}005$.

Tabela 2. Perfil epidemiológico dos 180 cães positivos e negativos para *Giardia duodenalis* e associação entre a positividade e as variáveis sexo, faixa etária e raça

Variáveis	Amostras					
	N total	Positivas		Negativas		*p*-valor*
SEXO		n	%	n	%	
Macho	72	13	18	59	82	0,362
Fêmea	108	26	24	82	76	
FAIXA ETÁRIA						
40-70 dias	70	21	30	49	70	
80-120 dias	52	10	19,2	42	80,8	0,045*
130-180 dias	24	4	16,7	20	83,3	
200-240 dias	14	0	0	14	100	
250-365 dias	20	4	20	16	80	
RAÇA						
Shitzu	28	8	28,5	20	71,5	
Maltês	20	0	0	20	100	
Poodle	25	4	13,4	21	86,6	
Pinscher	18	6	33,3	12	66,7	
Yorkshire	18	4	21	14	79	
Fox Paulistinha	12	0	0	12	100	0,014*
Cocker Spaniel	15	3	25	12	75	
Beagle	15	6	25	9	75	
Rottweiller	6	2	60	4	40	
Boxer	6	2	33,3	4	66,7	
Border Colie	5	0	0	5	100	
Dálmata	6	0	0	6	100	
Pointer	6	2	33,3	4	66,7	

Fonte: elaborado pelo autor, 2020.*$p \leq 0{,}05$.

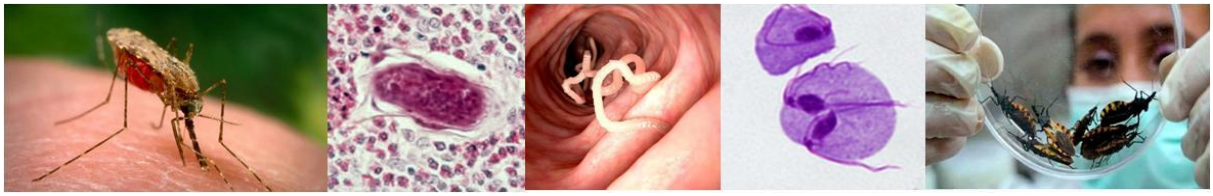


Tabela 3. Perfil dos 90 suínos (pools) positivos e negativos para *Giardia duodenalis* e associação entre a positividade e a faixa etária dos animais

Variáveis	Amostras					
	N total	Positivas		Negativas		*p*-valor*
FAIXA ETÁRIA						<0,001*
0 – 30 dias	46	2	4,3	44	95,7	
31 – 70 dias	44	3	6,8	41	93,2	

Fonte: elaborado pelo autor, 2020.*$p \leq 0,05$.

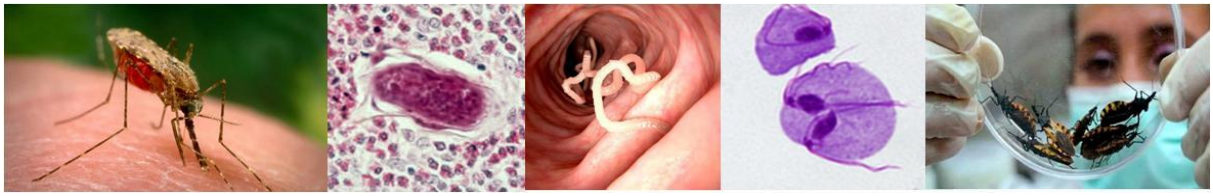
Tabela 4. Perfil dos 256 bovinos positivos e negativos para *Giardia duodenalis* e associação entre a positividade e as variáveis sexo, faixa etária, raça e aptidão

Variáveis	Amostras					
	N total	Positivas		Negativas		*p*-valor*
SEXO		n	%	n	%	0,279
Macho	103	16	15,5	87	85.5	
Fêmea	153	32	21,9	121	79,1	
FAIXA ETÁRIA						0,002*
1 a 3 meses	100	29	29	71	71	
4 a 7 meses	92	14	15,2	78	84,8	
8 a 10 meses	64	5	7,8	59	92,2	
RAÇA						0,819
Holandesa	66	13	19,7	53	80,3	
Girholando	190	35	18,4	155	81,6	
APTIDÃO						0,819
Leiteira	66	13	19,7	53	80,3	
Dupla	190	35	18,4	155	81,6	

Fonte: elaborado pelo autor, 2020.*$p \leq 0,05$.

Embora *Giardia duodenalis* seja o protozoário mais encontrado nas fezes de humanos e animais em diversas partes do mundo, incluindo o Brasil, a giardiase permanece negligenciada.

Os índices de positividade de *G. duodenalis*, encontrados nesse trabalho, corroboram os dados descritos pela literatura no mundo e no Brasil. Em bovinos, no Brasil, estudos reportaram



prevalências entre 9% e 25,6%, as quais englobam os 18,8% aqui obtidos (SILVA JÚNIOR *et al.*, 2011; PAZ E SILVA *et al.*, 2012; FAVA *et al.*, 2013; GODOY *et al.*, 2013).

Os 24% de ovinos parasitados por *G. duodenalis*, nesse estudo, refletem índice intermediário entre as prevalências nacionais, as quais variam entre 1,9% e 34% para esses animais (SILVA *et al.*, 2011; PAZ E SILVA *et al.*, 2014; RADAVELLI *et al.*, 2014; SUDRÉ *et al.*, 2014). No Brasil, os índices de prevalência desse parasito em cães foram estimados entre 0,8 e 45% (COELHO *et al.*, 2017; MORAES *et al.*, 2019; CHIEBAO *et al.*, 2020; DE LEÃO *et al.*, 2020), valores nos quais está inserida a taxa de 21,7% destacada nesse estudo (FAVA *et al.*, 2016). Para suínos, esse foi o primeiro trabalho a relatar a presença e a taxa de infecção (5,5%) por *G. duodenalis* no país (FAVA *et al.*, 2013).

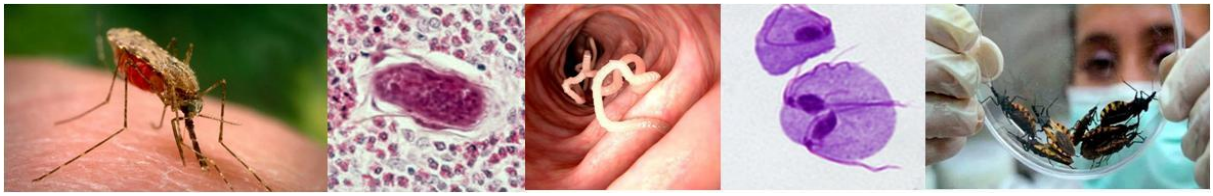
As diferenças entre as prevalências encontradas nesse estudo e nos realizados em outras regiões do Brasil e do mundo podem estar associadas à metodologia empregada, às condições de saneamento básico e sanitárias dos animais, ao tipo de manejo, e diferenças climáticas e ambientais (APPELBEE *et al.*, 2003). O desenvolvimento econômico do país também parece influenciar diretamente os índices (ELEGIO-GARCIA *et al.*, 2005).

Os fatores de risco atribuídos à giardíase ainda não são totalmente compreendidos. Entretanto, sabe-se que aqueles relacionados ao hospedeiro, como situação nutricional e resposta imune, além dos relacionados ao parasito como virulência e genótipo, interferem diretamente no curso da doença (TRAUB *et al.*, 2009).

Entre os animais, assim como nos humanos, a idade é fator facilitador para a instalação da doença, sendo os animais jovens mais susceptíveis à doença do que os adultos. Nesse estudo, a faixa etária dos quatro grupos animais apresentou significância estatística em relação à infecção, corroborando com Liu *et al.* (2012), que comentaram que a taxa de infecção em animais de produção é inversamente proporcional a idade.

Em bezerros, estudos indicaram pico de prevalência em animais com idade entre um e seis meses, e uma diminuição na prevalência à partir de um ano de idade (SANTÍN *et al.*, 2009; ZHANG *et al.*, 2012; FAN *et al*., 2017; ONDER *et al.*, 2020). Chen *et al.* (2019), Sahraoui *et al.* (2019) e Benhassine *et al*. (2020) também reportaram situação semelhantes para ovinos Resultados similares foram observados nesse trabalho com bovinos entre quatro e sete meses, e ovinos entre seis e oito meses, mais acometidos do que aqueles nas outras faixas etárias.

Petersen *et al.* (2015), em estudo com suínos na Dinamarca, descobriu que a maior prevalência de *G. duodenalis* encontrava-se nos animais pós-desmame (21 a 30 dias) e a menor



nos leitões com mais de 7 semanas de vida. Da mesma forma, um estudo na Austrália relatou a maior prevalência em animais com até 21 dias de vida, corroborando os dados encontrados nesse estudo que destacaram que suínos na pré-creche (0-30 dias de vida) foram mais prevalentes do que os animais na creche (31-70 dias).

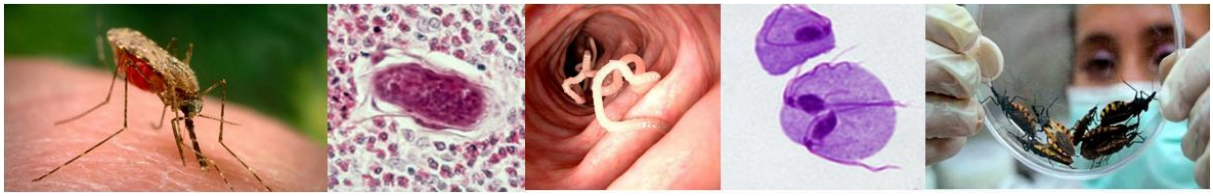
Para cães, a faixa etária mais susceptível não é definida. No entanto, vários trabalhos enfatizam a tendência de animais jovens à infecção (NGUYEN *et al.*, 2016; KIM *et al.*, 2019; UITERWIJK, *et al.*,2019) vindo de encontro aos achados dessa pesquisa, a qual reportou cães entre 40-70 dias como os mais prevalentes. Um estudo de meta-análise compilando dados de 127 artigos os quais analisaram mais de 4.000.000 de amostras fecais indicaram que a prevalência de infecção por *G. duodenalis* foi maior em cães com menos de 6 meses de idade (BOUZID *et al.*, 2015). Em adição Kim *et al*. (2019) identificaram maior número de cães parasitados dentre aqueles com idade inferior a três meses.

A maior predisposição de animais mais jovens à infecção pode ser atribuída ao lento desenvolvimento da imunidade adaptativa pelo hospedeiro, o que explicaria a excreção máxima de cistos nessa fase da vida, que pode variar entre 2.1×10^4 e 4.7×10^9 cistos por grama de fezes nos grupos animais abrangidos por esse estudo (MARK-CAREW *et al.*, 2010; YANG *et al.*, 2014; PETERSEN *et al.*, 2015; REHBEIN *et al.*, 2019), evidenciando-os como a principal fonte de infecção para hospedeiros susceptíveis.

Embora o avanço da idade e o completo desenvolvimento da imunidade adaptativa resulte em menor excreção de cistos e padrão intermitente de eliminação (NYDAM *et al.*, 2001), animais adultos não devem ser ignorados pois, ainda assim, são capazes de infectar outros hospedeiros.

As variáveis sexo e aptidão não foram estatisticamente significantes, indicando que animais de ambos os sexos e diferentes aptidões são igualmente susceptíveis a infecção por *G. duodenalis* (COELHO *et al.*, 2017; RYAN & ZAHEDI *et al.*, 2019; BENHASSINE *et al.*, 2020; CHIEBAO *et al.*, 2020; ONDER *et al.*, 2020). Para os cães, a raça apresentou relação positiva com a infecção. Não existem na literatura dados que suportem ou justifiquem essa relação.

Além desses fatores de risco, outras variáveis também podem favorecer a instalação e disseminação indireta da infecção, como por exemplo, a densidade de animais por área e as condições higiênicas e sanitárias dos alojamento desses animais. Animais criados confinados têm três vezes mais probabilidade de adquirir infecção do que aqueles criados soltos. No

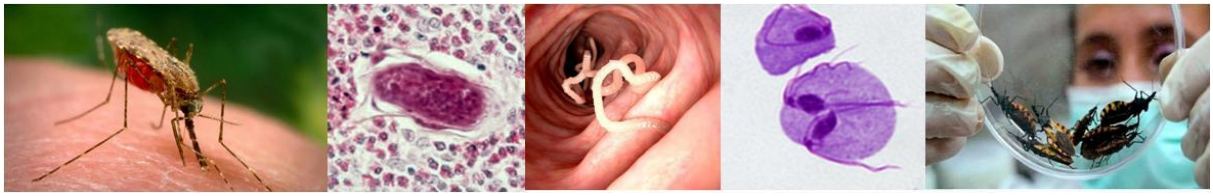


entanto, as infecções também se espalham em habitações individuais, devido ao uso subsequente dessas instalações sem a desinfecção adequada (RUEST *et al.*, 1998).

4. CONCLUSÃO

A prevalência de *Giardia duodenalis* observada para bovinos, ovinos, suínos e cães foi de 18,8%, 24,8%, 5,5% e 21,7%, respectivamente. Entre as variáveis relacionadas a faixa etária foi a única que apresentou associação com a positividade para os quatro animais, concomitantemente, embora para os cães a raça também tenha sido significante em relação a infecção.

Os dados apresentados nesse trabalho enfatizam a *G. duodenalis* como protozoário altamente prevalente em diferentes espécies de animais, e reforçam a necessidade de abordagens cada vez mais precisas na identificação e caracterização dos aspectos epidemiológicos inerentes à giardíase, favorecendo a correta interpretação dos dados gerados resultando em medidas eficazes de controle e tratamento da doença.



5. REFERÊNCIAS

APPELBEE, A.J. *et al.* Prevalence and genotyping of *Giardia duodenalis* from beef calves in Alberta, Canada. Veterinary Parasitology, v. 112, p. 289, 2003.

BENHASSINE, S. *et al.* Occurrence and molecular characterization of *Giardia duodenalis* in lambs in Djelfa, the central steppe of Algeria. Parasitology Research, 2020.

BOUZID, M. *et al.* The prevalence of *Giardia* infection in dogs and cats, a systematic review and meta-analysis of prevalence studies from stool samples. Veterinary Parasitology, v. 207, p. 181, 2015.

CHIEBAO, D.P. *et al.* Epidemiological study of *Giardia duodenalis* infection in companion dogs from the metropolitan area of São Paulo Brazil. Zoonoses and Public Health, p. 1, 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, e0006005, 2017.

DE LEÃO, M.S. *et al.* Prevalência de parasitos potencialmente zoonóticos em cães oriundos de canis na região de Pelotas, Rio Grande Do Sul, Brasil. Brazilian Journal of Development, v. 6, p. 26049, 2020.

ELEGIO-GARCIA, L. *et al.* Genotype of *Giardia intestinalis* isolates from children and dogs and its relationship to host origin. Parasitology Research, v. 97, p. 1, 2005.

FAN, Y. *et al.* Molecular investigation of *Cryptosporidium* and *Giardia* in pre-and post-weaned calves in Hubei Province, China. Parasites & Vectors, v. 10, p. 1, 2017.

FAUST, E.C. *et al.* Comparative efficiency of various technics for the diagnosis of protozoan and helminthes in feces. Journal of Parasitology, v. 25, p. 241, 1938.

FAVA, N.M.N. *et al.* Molecular typing of canine *Giardia duodenalis* isolates from Minas Gerais, Brazil. Experimental Parasitology, v. 161, p. 1, 2016.

FAVA, N.M.N. *et al.* Performance of glutamate dehydrogenase and triose phosphate isomerase genes in the analysis of genotypic variability of isolates of *Giardia duodenalis* from livestocks. BioMed Research International, v. 2013, p. 1, 2013.

FENG, Y. *et al.* Prevalence and genotypic identification of *Cryptosporidium* spp., *Giardia duodenalis* and *Enterocytozoon bieneusi* in pre-weaned dairy calves in Guangdong, China. Parasites & Vectors, v. 12, p. 41, 2019.

GODOY, E.A.M. *et al.* Molecular investigation of zoonotic genotypes of *Giardia intestinalis* isolates in humans, dogs and cats, sheep, goats and cattle in Araçatuba (São Paulo State, Brazil) by the analysis of ß-giardin gene fragments. Microbiology Research, v. 4, e6, 2013.

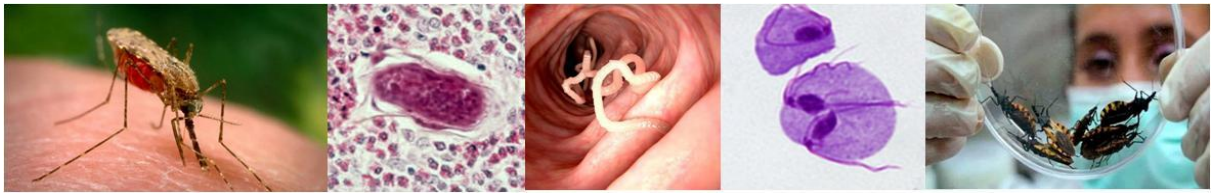
GÓMEZ-MUÑOZ, M.T. *et al.* Multilocus genotyping of *Giardia duodenalis* in lambs from Spain reveals a high heterogeneity. Research in Veterinary Science, v. 93, p. 836, 2012.

JING, B. *et al.* Detection and genetic characterization of *Giardia duodenalis* in pigs from large-scale farms in Xinjiang, China. Parasite, v. 26, p. 53, 2019.

KIANI-SALMI, N. *et al.* Molecular typing of *Giardia duodenalis* in cattle, sheep and goats in an arid area of central Iran. Infection, Genetics and Evolution, v. 75, p. 104021, 2019.

KIM, H. *et al.* Multilocus genotyping and risk factor analysis of *Giardia duodenalis* in dogs in Korea. Acta tropica, v. 199, p. 105113, 2019.

LI, J. *et al.* *Giardia duodenalis* infections in humans and other animals in China. Frontiers in Microbiology, v. 8, p. 2004, 2017.



LIU, A. *et al.* Occurrence of bovine giardiasis and endemic genetic characterization of *Giardia duodenalis* isolates in Heilongjiang Province, in the Northeast of China. Parasitology Research, v. 111, p. 655, 2012.

LIU, H. *et al.* Prevalence and multilocus genotyping of potentially zoonotic *Giardia duodenalis* in pigs in Shanghai, China. Parasitology, v. 146, p. 1199, 2019.

MARK-CAREW, M.P. *et al.* Incidence of and risks associated with *Giardia* infections in herds on dairy farms in the New York City Watershed. Acta Veterinaria Scandinavica, v. 52, p. 44, 2010.

MIAMBO, R.D. *et al.* Prevalence of *Giardia* and *Cryptosporidium* in young livestock and dogs in Magude District of Maputo Province, Mozambique. Onderstepoort Journal of Veterinary Research, v. 86, p. 1, 2019.

MORAES, L.F. *et al.* Estudo retrospectivo e comparativo da prevalência de *Giardia* sp. em cães, gatos e pequenos ruminantes em áreas endêmicas em diferentes estados brasileiros. Acta Scientiae Veterinariae, v. 47, p. 1657, 2019.

NGUYEN, S.T. *et al.* Prevalence and first genotyping of *Giardia duodenalis* in beef calves in Vietnam. Tropical Animal Health Production, v. 48 p. 837, 2016.

NYDAM, D.V. *et al.* Number of *Cryptosporidium parvum* oocysts or *Giardia* spp. cysts shed by dairy calves after natural infection. American Journal of Veterinary Research, v. 62, p. 1612, 2001.

ONDER, Z. *et al.* Molecular prevalence and genotyping of *Giardia duodenalis* in cattle in Central Anatolia Region of Turkey. Parasitology Research, v. 111, p. 2927, 2020.

ORTUÑO, A. *et al.* Prevalence of intestinal parasites in shelter and hunting dogs in Catalonia, Northeastern Spain. The Veterinary Journal, v. 199, p. 465, 2014.

PAZ E SILVA, F. *et al.* High occurrence of *Cryptosporidium* ubiquitum and *Giardia duodenalis* genotype E in sheep from Brazil. Acta parasitologica, v. 59, p. 193, 2014.

PAZ E SILVA, F.M. *et al.* Molecular characterization of *Giardia duodenalis* in dogs from Brazil. Parasitology Research, v. 110, p. 325, 2012.

PETERSEN, H.H. *et al.* *Cryptosporidium* and *Giardia* in Danish organic pig farms: seasonal and age-related variation in prevalence, infection intensity and species/genotypes. Veterinary Parasitology, v. 214, p. 29, 2015.

PIPIA, A. *et al.* Canine giardiosis in Sardinia Island, Italy: prevalence, molecular characterization, and risk factors. The Journal of Infection in Developing Countries, v. 8, p. 655, 2014.

PRADO, M.S. *et al.* Asymptomatic giardiasis and growth in young children; a longitudinal study in Salvador, Brazil. Parasitology, v. 131, p. 51, 2005.

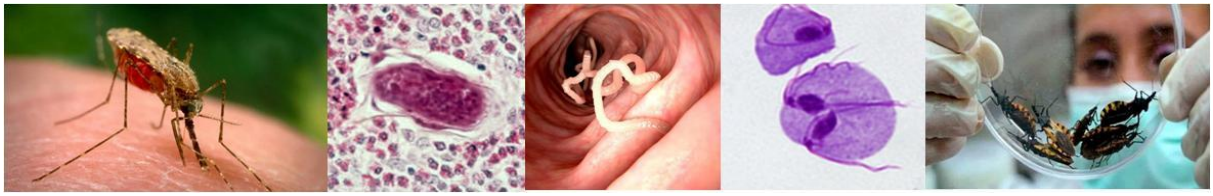
RADAVELLI, W. *et al.* Occurrence of gastrointestinal parasites in goats from the Western Santa Catarina, Brazil. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 23, p. 101, 2014.

REHBEIN, S. *et al.* *Giardia duodenalis* in small animals and their owners in Germany: A pilot study. Zoonoses and Public Health, v. 66, p. 117, 2019.

RUEST, N. *et al.* Prevalence and geographical distribution of *Giardia* spp. and *Cryptosporidium* spp. in dairy farms in Quebec. The Canadian Veterinary Journal, v. 39, p. 697, 1998.

RYAN, U. & CACCIÒ, S.M. Zoonotic potential of Giardia. International Journal for Parasitology, v. 43, p. 943, 2013.

RYAN, U. & ZAHEDI, A. Molecular epidemiology of giardiasis from a veterinary perspective. In Advances in Parasitology, Academic Press, v. 106, p. 209, 2019.



SAHRAOUI, L. *et al.* Molecular characterization of zoonotic *Cryptosporidium* spp. and *Giardia duodenalis* pathogens in Algerian sheep. Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports, v. 16, p. 100280, 2019.

SANTÍN, M. A longitudinal study of *Giardia duodenalis* genotypes in dairy cows from birth to 2 years of age. Veterinary Parasitology, v. 162, p. 40, 2009.

SHIN, J. *et al.* Molecular detection of *Giardia intestinalis* from stray dogs in animal shelters of Gyeongsangbuk-do (Province) and Daejeon, Korea. The Korean Journal of Parasitology, v. 53, p. 477, 2015.

SILVA JÚNIOR, F.A. *et al.* Fatores de risco associados à infecção por *Cryptosporidium* spp. e *Giardia duodenalis* em bovinos leiteiros na fase de cria e recria na mesorregião do Campo das Vertentes de Minas Gerais. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 31, p. 690, 2011.

SQUIRE, S.A., & RYAN, U. *Cryptosporidium* and *Giardia* in Africa: current and future challenges. Parasites & Vectors, v. 10, p. 195, 2017.

SUDRÉ, A.P. *et al.* Occurrence of *Giardia intestinalis* in dairy goats and evaluation of risk factors for infection: research note. Revista Brasileira de Ciência Veterinária, v. 19, p. 149, 2014.

TRAUB, R.J. *et al.* Transmission cycles of *Giardia duodenalis* in dogs and humans in temple communities in Bangkok—a critical evaluation of its prevalence using three diagnostic tests in the field in the absence of a gold standard. Acta Tropica, v. 111, p. 125, 2009.

UITERWIJK, M. *et al.* Host factors associated with *Giardia duodenalis* infection in dogs across multiple diagnostic tests. Parasites & Vectors, v. 12, p. 556, 2019.

YANG, R. *et al.* Development of a quantitative PCR (qPCR) for *Giardia* and analysis of the prevalence, cyst shedding and genotypes of *Giardia* present in sheep across four states in Australia. Experimental Parasitology, v. 137, p. 46, 2014.

ZHANG, W. *et al.* Genetic characterizations of *Giardia duodenalis* in sheep and goats in Heilongjiang Province, China and possibility of zoonotic transmission. PLoS Neglected Tropical Diseases, v. 6, e1826, 2012.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 5*

DOENÇAS PARASITÁRIAS NO PÓS-TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS

Tayanne S Sampaio[1], Afrânio A B Filho[1], Marcos V P Noronha[1], Paulo V M Bezerra[1], Alina M N Pinheiro[1], Rômulo N Alencar[1]
Tatiana P R Bachur[2]

[1] Discente de Medicina, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza/CE.
[2] Docente do curso de Medicina, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza/CE.

Palavras-chave: *Transplante de Órgãos Sólidos; Parasitoses; Imunossupressão.*

1. INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas, particularmente aquelas causadas por patógenos endêmicos, apresentam um risco considerável para os pacientes que recebem algum tipo de transplante de órgão sólido (TOS). Com o aumento do número de transplantes e o desenvolvimento de imunossupressores mais potentes utilizados para o controle da rejeição dos órgãos transplantados, a frequência de rejeição diminuiu; por outro lado, os receptores tornaram-se mais suscetíveis às infecções oportunistas (BATISTA *et al.*, 2011).

Embora a imunossupressão e suas consequências decorrentes de infecções oportunistas venham sendo historicamente estudadas principalmente a partir do advento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), as condições imunossupressoras não relacionadas ao HIV estão se tornando cada vez mais relevantes, em parte pela melhoria no atendimento médico de pacientes com doenças crônicas e do uso de medicamentos imunossupressores, a exemplo dos pacientes transplantados (VAN GRIENSVEN *et al.*, 2014).

Segundo Mrzljak *et al.* (2020), em comparação com hospedeiros imunocompetentes, o estado de imunocomprometimento dos receptores de TOS configura um risco adicional inevitável para a ocorrência de infecções e desfechos desfavoráveis devido a fatores como: apresentação atípica das infecções, possíveis alterações nos testes diagnósticos (em especial, os

sorológicos), presença mais frequente de doenças oportunistas na forma disseminada/avançada e necessidade de tratamento prolongado para a contenção das infecções. Para Van Griensven *et al*. (2014) este grupo de indivíduos compreende um conjunto heterogêneo de condições médicas que dificultam o controle imunológico e promovem a reativação de infecções latentes ou a falhas no controle de novas infecções.

No Brasil, uma proporção significativa de doadores e receptores vivem ou viveram em áreas endêmicas para diversas doenças e, portanto, podem ter sido ou são expostos a diferentes agentes infecciosos com potencial de causar infecções oportunistas (CLEMENTE *et al.*, 2014). A contaminação dos receptores de TOS por diferentes patógenos pode resultar de infecção primária adquirida por enxerto, quando o órgão ou tecido transplantado proveniente do doador estão infectados, ou por exposição pós-transplante, quando o receptor entra em contato com agentes infecciosos períodos após ter recebido o transplante, situação em que corriqueiramente estará utilizando fármacos imunossupressores, tornando-o susceptíveis a infecções. A manifestação de infecções latentes também é comum nestes pacientes (BATISTA *et al.*, 2011).

A crescente incidência de doenças parasitárias entre receptores de TOS e a necessidade de detecção precoce destas infecções para o adequado acompanhamento e tratamento destes pacientes, trouxeram como objetivo do presente estudo realizar um levantamento bibliográfico acerca do risco de transmissão de doenças parasitárias em pacientes submetidos a TOS no Brasil e os fatores envolvidos, tais como agente infeccioso, tipo de transplante e tratamento.

2. MÉTODO

Esta pesquisa bibliográfica foi conduzida a partir de uma revisão de literatura, resultando em uma abordagem narrativa de natureza qualitativa. Esse tipo de pesquisa tem como base a análise do material pela organização e pela interpretação no atendimento ao objetivo da investigação (TAQUETTE *et al.*, 2015).

As fontes de pesquisa utilizadas foram as bases de dados bibliográficas: MEDLINE via Pubmed; LILACS via Portal BVS; e Web of Science via Portal CAPES acesso CAFe. Foram usados os seguintes descritores MeSH (*Medical Subject Headings*) e seus correspondentes DeCS (*Descritores em Ciências da Saúde*): "*organ transplantation", "transplants", "parasitic disease*", *"parasites", "epidemiology", "Brazil"* combinados através do operador booleano

AND. Também foram realizadas pesquisas no site da Secretaria de Vigilância em Saúde, via Ministério da Saúde do Brasil (MS).

Foram incluídos artigos originais ou de revisão com abordagem referente ao assunto, publicados entre os anos de 2010 e 2020 nos idiomas português, inglês e espanhol. Produções que não atenderam os critérios de seleção foram excluídas. Outros dois artigos obtidos a partir de outras fontes de pesquisa e que atenderam aos critérios de inclusão foram também utilizados. Assim, 21 produções científicas foram selecionadas para compor a discussão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A presente pesquisa bibliográfica resultou na seleção de publicações que abordaram a ocorrência de infecções causadas pelos seguintes parasitos em pacientes pós-transplante de órgãos sólidos (TOS): *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania* spp., *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium falciparum*, *Cryptosporidium* spp., *Cystoisospora belli*, *Strongyloides stercoralis* e *Schistosoma mansoni*.

A seguir, serão apresentados os achados referentes a cada um desses parasitos e as respectivas infecções por eles causadas.

3.1. *Trypanosoma cruzi* e Doença de Chagas

Estima-se que existam cerca de 10 milhões de pessoas no mundo infectadas pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, causador da tripanossomíase americana humana ou Doença de Chagas (DC). A América Latina constitui uma área endêmica para DC e é, ao mesmo tempo, responsável por até 38% da população de doadores de órgãos e tecidos do mundo (BATISTA *et al.*, 2011; BENVENUTI *et al.*, 2017). Embora a taxa de persistência parasitária não seja conhecida, o transplante de órgãos de doadores infectados pelo *T. cruzi* é frequentemente evitado tendo em vista o risco de transmissão da doença, com relatos na literatura de manifestação aguda da DC em pacientes que receberam coração, rim e fígado de doadores infectados (BENVENUTI *et al.*, 2017).

Benvenuti *et al.* (2017) avaliaram o potencial de transmissão de DC por doação de órgãos por meio da comparação entre a persistência do *T. cruzi* em órgãos sólidos transplantáveis de pacientes chagásicos crônicos autopsiados e a persistência do parasita em reservatórios naturais. A persistência foi definida pela evidência da presença de *T. cruzi* em

qualquer amostra a partir da análise histopatológica, imunohistoquímica e molecular, sendo incluídos no estudo materiais provenientes de 21 necropsias de pacientes com DC. Foram analisadas amostras representativas de coração, pulmão, fígado, rim, pâncreas, glândula adrenal, esôfago e/ou trato gastrointestinal (estômago, intestino delgado e grosso) tendo sido observada a persistência do *T. cruzi* em 12/21 (57,1%) das amostras de coração e em 1/21 (4,8%) amostras de glândula adrenal. Nenhuma amostra do pulmão, fígado, rim, pâncreas, esôfago ou trato gastrointestinal apresentou evidência de persistência parasitária. Os autores sugerem que o coração e demais órgãos sólidos de doadores infectados com *T.cruzi* podem ser usados em transplante mediante uma avaliação prévia bastante rigorosa e ressaltam que todo potencial doador com história epidemiológica compatível para DC, particularmente imigrantes de áreas endêmicas, deve ser rastreado.

A DC apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas, desde infecção assintomática por vários anos até doença cardíaca sintomática com potencial letal. O transplante cardíaco é a última opção terapêutica para pacientes chagásicos com cardiomiopatia grave. No Brasil, a DC é o terceiro determinante etiológico mais comum do transplante cardíaco. No entanto, uma vez que os parasitas do *Trypanosoma cruzi* não são eliminados do corpo dos pacientes chagásicos crônicos, podendo persistir em vários órgãos, os portadores que são submetidos a transplante estão sujeitos à recidiva de sua própria doença infecciosa, ou seja, a Reativação da Doença de Chagas (RDC). Essa complicação está intimamente relacionada à gravidade da imunossupressão pós-transplante e ocorre geralmente no primeiro ano de acompanhamento (COSTER, 2013; BENVENUTI *et al.*, 2020; INGA & OLIVERA, 2019).

No transplante cardíaco com doador de sorologia negativa e receptor positivo para DC, a reativação desta é relatada em 70% dos casos (BENITEZ *et al.*, 2012). Os fatores de risco associados à reativação são: o uso de doses altas e prolongadas de agentes imunossupressores (quando ocorrem episódios de rejeição aguda do transplante); o desenvolvimento de neoplasias; e o uso de micofenolato mofetil em vez de azatioprina como tratamento imunossupressor de manutenção.

Foi demonstrado que a redução prematura da imunossupressão, principalmente com corticoides, melhora a sobrevida desses pacientes, pois diminui a incidência de reativação do parasita e o aparecimento de neoplasias (INGA & OLIVERA, 2019). A reativação é definida como um aumento da parasitemia que pode ser detectado por técnicas parasitológicas diretas ou por reação em cadeia da polimerase (PCR) de amostra sanguínea, mesmo na ausência de

sintomas clínicos. As manifestações de reativação são variáveis, desde parasitemia assintomática a febre, paniculite e, menos frequentemente, miocardite e encefalite. Entretanto, o diagnóstico da reativação da DC afetando o aloenxerto pode ser desafiador, pois esta condição compartilha muitos sinais e sintomas clínicos com rejeição celular aguda. A distinção se baseia na detecção de parasitas *T. cruzi* em biópsias endomiocárdicas (BEM) em casos de reativação, seja pela visualização direta dos parasitas, seja pela detecção de seus antígenos por imunohistoquímica.

A melhor forma de controlar a recidiva da infecção é o acompanhamento próximo do paciente transplantado e não o tratamento profilático, recomendado apenas nos casos em que a parasitemia por *T. cruzi* é observada antes do transplante ou quando o paciente tem uma coinfecção por HIV. Nesse contexto, um estudo retrospectivo que avaliou 13 pacientes chagásicos transplantados cardíacos que apresentaram reativação da doença demonstrou que a medição sequencial da carga parasitária do *T. cruzi* (através de PCR para DNA do parasita) em biópsias endomiocárdicas é útil para a detecção precoce e acompanhamento do tratamento de DC (BENVENUTI *et al.*, 2020; INGA & OLIVERA, 2019).

Tendo em vista os riscos de toxicidade do tratamento com tripanocida e a falta de evidências de um benefício óbvio, a terapia profilática não é recomendada para pacientes soropositivos para *T. cruzi* ou que receberam enxertos de doadores soropositivos (COSTER, 2013).

Há evidências de que pacientes com DC crônica assintomática podem receber transplantes não-cardíacos com segurança, mas com estreita vigilância para reativação. O risco de reativação difere de acordo com o órgão transplantado, com taxa previsivelmente maior de reativação no transplante cardíaco. O risco de reativação também aumenta com terapia imunossupressora intensiva (COSTER, 2013). Em pacientes chagásicos submetidos a transplante renal com doadores negativos para DC, é relatada a incidência de reativação de 22 a 50%, principalmente durante o primeiro ano após o transplante. Em relação aos demais órgãos sólidos, a reativação estimada é de 17 a 40% (BENITEZ *et al.*, 2012).

A literatura sobre a infecção primária da DC transmitida por vetor após o transplante é escassa. Houve suspeita no caso de dois pacientes transplantados renais na América do Sul (com doadores e receptores soronegativos no pré-transplante) que tiveram soroconversão assintomática para *T. cruzi* tardiamente após o transplante e retorno à área hiperendêmica (COSTER, 2013).

3.2. *Leishmania* spp. e Leishmanioses

No Brasil, diferentes formas de leishmanioses são endêmicas, sendo os principais agentes etiológicos no país: *Leishmania braziliensis*, *Leishmania guyanensis* e *Leishmania amazonensis*, causando formas tegumentares, e *Leishmania infantum chagasi*, causando a leishmaniose visceral (TUON *et al.*, 2014). O ser humano pode adquirir leishmanioses a partir da picada do inseto vetor (dípteros fêmea dos gêneros *Lutzomyia* – no Novo Mundo – e *Phlebotomus* – no Velho Mundo), do TOS e de hemoderivados, ou pode sofrer reativação de infecções latentes, mecanismo mais comum para a manifestação de leishmaniose visceral (LV) relacionada ao transplante em áreas endêmicas, em especial em casos ocorridos relativamente cedo após a intervenção, quando a imunossupressão é mais pronunciada (VAN GRIENSVEN *et al*., 2014; CLEMENTE *et al.*, 2015).

Embora a leishmaniose seja uma doença incomum entre receptores de transplantes de órgãos, na última década, o número de casos tem aumentado. Isso se deve ao aumento do número de transplantes de órgãos ou tecidos em escala global e ao maior fluxo de pessoas para regiões endêmicas (VAN GRIENSVEN *et al.*, 2014).

Em indivíduos transplantados, a apresentação clínica mais de comum é a LV, seguida da forma mucocutânea e, mais raramente, a forma cutânea (TUON *et al*. 2014; MRZLJAK *et al.*, 2020). Isso se justifica pelo fato de que receptores de transplante de órgão sólido (TOS) têm um risco aumentado de LV, tendo em vista a prevalência desta na população geral e o tipo de transplante de órgão (CLEMENTE *et al.*, 2015). No Brasil, uma proporção significativa de doadores e receptores vivem ou viveram em áreas endêmicas para leishmanioses, especialmente a LV e, portanto, podem ter sido expostos aos protozoários (CLEMENTE *et al.*, 2014). Ademais, o nível socioeconômico da população constitui fator de risco para infecção por *Leishmania* (VAN GRIENSVEN *et al.*, 2014; CLEMENTE *et al.*, 2015).

A triagem para leishmanioses nos potenciais doadores de órgãos e tecidos não é sugerida pela maioria dos *guidelines*, embora alguns autores proponham benefícios da triagem de LV por PCR no cenário de transplante a fim de permitir o diagnóstico precoce e o tratamento imediato (CLEMENTE *et al.*, 2014; VAN GRIENSVEN *et al.*, 2014).

A complexa interação entre o parasita e a resposta imune do hospedeiro pode produzir diferentes manifestações clínicas da leishmaniose visceral (TUON *et al.*, 2014). O quadro clínico característico da LV em receptores de transplantes de órgãos é marcado pela tríade febre,

visceromegalia e citopenia, embora menos da metade dos pacientes a apresentem (CLEMENTE *et al.*, 2015). A febre é o sintoma mais comum, enquanto a visceromegalia é menos frequente neste grupo comparado aos indivíduos imunocompetentes (MRZLJAK *et al.*, 2020). Nesse sentido, os transplantados com febre e esplenomegalia, em áreas endêmicas, devem ter a LV como hipótese diferencial, o que contribui para a redução da morbimortalidade dessa doença (SILVA *et al.*, 2015).

Em contrapartida, considerando a alta frequência de LV atípica no TOS, a doença não deve ser descartada mesmo na ausência de sinais típicos, principalmente quando o receptor ou doador saiu de uma zona endêmica (CLEMENTE *et al.*, 2015). Dessa forma, a combinação de métodos convencionais e moleculares de diagnóstico pode servir como a melhor abordagem na detecção de LV (MRZLJAK *et al.*, 2020).

A anfotericina B lipossomal é a droga de escolha para a maioria dos pacientes, por ser uma droga segura e apresentar menor nefrotoxicidade, sendo útil, portanto, para evitar insuficiência renal, especialmente em transplantados renais (TUON *et al.*, 2014; SILVA *et al.*, 2015; CLEMENTE *et al.*, 2015). Vale salientar a importância do monitoramento dos pacientes durante o primeiro ano após tratamento, com vista a reduzir o número de recidivas (CLEMENTE *et al.*, 2015).

3.3. *Toxoplasma gondii* e Toxoplasmose

A toxoplasmose é uma zoonose parasitária cosmopolita causada pelo protozoário *Toxoplasma gondi*, com estimativas de elevadas taxas de infecção ao redor do mundo, com maior incidência em países tropicais (RAMÍREZ & OROZCO, 2018). Sua aquisição é determinada por costumes locais de consumo de carne crua de animais, ingestão acidental de excrementos de gato por meio de alimentos contaminados ou exposição ambiental e transmissão transplacentária (COSTER, 2013).

A toxoplasmose como complicação infecciosa é uma entidade bem reconhecida em receptores de TOS, nos quais, o tempo necessário para adquirir ou manifestar a infecção por *T. gondii* varia de uma semana a nove meses após o início da imunossupressão. Quando ocorre nos três primeiros meses pós-transplante, a transmissão pelo enxerto é mais provável, mas se ocorre após esse período inicial, na maioria das vezes é o resultado de reativação de uma infecção latente ou de uma infecção primária (quando os receptores de órgãos eram

soronegativos antes do transplante e, após o transplante, exibiram pelo menos um teste diagnóstico positivo para *T. gondii*) (COSTER, 2013; RAMÍREZ & OROZCO, 2018; MRZLJAK *et al*., 2020; PAYA *et al.*, 2020).

A taxa de infecção primária ou de reativação de toxoplasmose em receptores de transplante de fígado é menor do que em receptores de outros órgãos, como coração e rins, seguindo essa ordem. A incidência é maior em receptores soronegativos de transplante cardíaco com um doador soropositivo (50 a 70% de toxoplasmose clínica em série sem profilaxia) e menor em receptores de órgãos sólidos não cardíacos. Uma explicação para isso é que, ao contrário do coração, os cistos normalmente não persistem no fígado, rim, pâncreas e intestinos (COSTER, 2013; RAMÍREZ & OROZCO, 2018; MRZLJAK *et al*., 2020; PAYA *et al.*, 2020).

A transmissão do *T. gondii* pode ocorrer por transplante de órgão quando o doador está infectado e o órgão contém cistos. A infecção é reativada no receptor devido à administração de imunossupressores antes e após o transplante. Esse estado imunossupressor leva a níveis mais baixos de células T $CD4^+$, favorecendo a reativação de cistos localizados no órgão transplantado. A apresentação clínica em pacientes transplantados é mais grave, visto que a toxoplasmose cerebral, disseminada e pulmonar ocorrem mais frequentemente do que as formas leves (febre e toxoplasmose ocular). Formas ainda mais graves com mortalidade elevada são observadas nas situações em que há transmissão pelo enxerto. Normalmente, as infecções de reativação são menos graves do que as infecções derivadas de doadores, dependendo do grau de imunossupressão (COSTER, 2013; RAMÍREZ & OROZCO, 2018; MRZLJAK *et al*., 2020; PAYA *et al.*, 2020).

Foi observada uma correlação entre a incidência e a gravidade das complicações infecciosas e a terapia antirrejeição. Em um curto período após o transplante, a infecção aguda por *T. gondii* é possível em receptores nos casos em que as manifestações clínicas da toxoplasmose não eram evidentes antes do transplante e os níveis de anticorpos anti-toxoplasma não foram detectados sorologicamente. Portanto, transplantes de fígado potencialmente bem-sucedidos podem ser letais devido a uma infecção primária por toxoplasmose ou sua reativação. A mortalidade relatada em receptores com toxoplasmose foi de 14% (três de 22 pacientes), este valor foi maior em pacientes não tratados com diagnóstico tardio. Evidências mostraram que, em receptores com ou sem coinfecção por citomegalovírus (CMV), a toxoplasmose foi a principal causa de morte. O CMV pode causar prejuízo imunológico, complicando a sobrevivência do paciente (COSTER, 2013; RAMÍREZ & OROZCO, 2018).

A profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprima reduz a incidência de toxoplasmose após o TOS. A falta de profilaxia para toxoplasmose é característica de aproximadamente 75% dos casos de toxoplasmose relatados no TOS. Com relação ao tratamento, uma profilaxia eficaz ou o tratamento específico é necessário em receptores que estão em risco de desenvolver nova infecção ou reativação (COSTER, 2013; RAMÍREZ & OROZCO, 2018). As medidas não farmacológicas também são importantes. Medidas de higiene devem ser tomadas no dia a dia, como lavar bem as mãos e preparar adequadamente os alimentos. Outros cuidados relevantes são: evitar contato com animais de estimação, ingerir exclusivamente água fervida, alimentos sempre bem cozidos, principalmente carnes e vegetais, não consumir alimentos em locais públicos e lavar bem as louças (PAYA *et al.*, 2020).

3.4. *Plasmodium falciparum* e Malária

A malária pós-transplante é mais comum em centros de transplante de países onde a doença é endêmica, como na Índia, sendo raramente relatada em países não endêmicos. Devido à alta mortalidade da infecção por *Plasmodium falciparum*, um índice elevado de suspeita deve estar presente caso o transplantado apresente febre inexplicada após o transplante, especialmente nos casos em que um órgão ou doador de sangue foi exposto a uma área endêmica (COSTER, 2013).

A infecção relacionada ao doador é a principal origem da malária pós-transplante, que ocorre também, com menos frequência, por meio de transfusões de sangue e infecção primária. A reativação após o transplante é rara, mas já foi descrita em infecção por *Plasmodium malariae*. Receptores de transplante de coração, fígado e rim são os mais afetados pela infecção relacionada ao doador e, em geral, os pacientes transplantados renais são os menos afetados e menos graves, provavelmente pela instituição de regimes imunossupressores menos intensos. No entanto, pelo fato dos rins serem os órgãos mais comumente transplantados, a maioria dos casos relatados de transmissão por doadores são em receptores de transplante renal (COSTER, 2013).

No transplante hepático, a malária transmitida pelo doador é especialmente fatal. O aloenxerto abriga hepatócitos parasitados, contribuindo para o aparecimento precoce e alto nível de parasitemia. A malária é ainda mais complicada no transplante de fígado, pois a terapia antimalárica pode ser hepatotóxica e pode contribuir para a falha do enxerto (COSTER, 2013).

Embora a região Amazônica seja uma área endêmica, concentrando cerca de 99% da transmissão de malária no Brasil, na presente pesquisa bibliográfica não foram localizados estudos citando casos brasileiros de malária no pós-TOS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

3.5. *Cryptosporidium* spp. e Criptosporidiose

Cryptosporidium é um parasito intestinal causador de uma síndrome de gastroenterite e comumente subdiagnosticado. A infecção ocasionada por esse parasito causa uma séria e não reconhecida diarreia em receptores de TOS, por isso o desafio diagnóstico mais importante consiste no baixo índice de suspeita. Há uma subnotificação de criptosporidíase no transplante de órgãos sólidos, pois a maioria dos dados limita-se a relatos de casos e séries de casos em áreas endêmicas, como o Brasil, a Índia e o Oriente Médio. Assim, o diagnóstico pode ser retardado se a infecção não for suspeitada ou investigada rotineiramente (FLORESCU *et al.*, 2016).

Em um estudo realizado no Brasil, as infecções por *Cryptosporidium* foram mais comuns em receptores de transplante renal (35%) e naqueles pacientes em hemodiálise (25%) em comparação com o grupo controle (17,4%). Na maioria dos casos e séries de casos incluídas no trabalho de Florescu *et al.* (2016) a transmissão do parasito foi mais comum em transplantes renais em comparação com aloenxerto de fígado, coração, pulmão e intestino.

Existe uma prevalência relativamente alta de excreção de oocistos em pacientes transplantados assintomáticos. Quando há manifestações clínicas, os receptores geralmente apresentam diarreia aquosa profusa e prolongada, às vezes associada a náuseas, vômitos, dor abdominal e febre. Outros sintomas inespecíficos foram descritos, como mal-estar, fraqueza generalizada, mialgia, anorexia e cefaleia. Muitos estudos descreveram insuficiência renal aguda como uma complicação. Também são relatados sintomas atípicos, como doença do trato respiratório, pancreatite, colangite e infecção do trato urinário. O tratamento pode ser desafiador porque os medicamentos antiparasitários têm atividade modesta e a doença pode causar uma desidratação grave, além do fato de que a infecção pode seguir um curso prolongado com muitas recidivas (FLORESCU *et al.*, 2016).

3.6. *Cystoisospora belli* e Cistoisosporíase

Cystoisospora belli é um protozoário coccídeo que reside no trato gastrointestinal humano (MARATHE *et al*., 2013). Apesar de cosmopolita, o *C. belli* é particularmente endêmico em regiões tropicais e subtropicais, com maior incidência em países em desenvolvimento pelo fato de sua via de transmissão principal ser a fecal-oral (MARQUES & MENEZES, 2020).

Esse parasita afeta principalmente pacientes imunocomprometidos, normalmente causando uma diarreia profusa, aquosa e não inflamatória de início súbito, que se torna crônica e persistente, podendo evoluir para uma síndrome debilitante (MARATHE *et al*., 2013; MARQUES & MENEZES, 2020). Os sintomas comumente associados são mal-estar, cólicas abdominais e vômitos, enquanto a febre é incomum. Ao contrário da maioria dos protozoários intestinais, o *C. belli* pode desencadear eosinofilia sanguínea, e isso deve levantar a possibilidade desse diagnóstico. Transplantes renais que apresentam disfunção de aloenxerto e episódios de rejeição, com intensificação da imunossupressão, aumentam a probabilidade da diarreia crônica possuir causa infecciosa (MARQUES & MENEZES, 2020).

Para além do quadro clínico típico, em receptores de transplantes de órgãos foram propostas manifestações extraintestinais, visto que foram encontrados cistos de *C. belli* em fígado, baço e linfonodos mesentéricos, periaórticos e mediastinais em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), fator sugestivo de que a imunossupressão propicie tais manifestações (MARATHE *et al*., 2013).

O diagnóstico de cistoisosporíase geralmente é feito pela detecção do parasita em exames minuciosos de amostras de fezes concentradas, coletadas em dias não consecutivos para melhorar a sensibilidade. Caso a análise das fezes seja negativa, aspirados duodenais ou amostras de biópsia do duodeno podem fornecer o diagnóstico. Outros métodos de diagnóstico foram desenvolvidos, incluindo ensaios de reação em cadeia da polimerase (PCR) para detecção de DNA de *C. belli* nas fezes ou detecção de antígenos ou anticorpos para *C. belli*, por métodos imunológicos ou por marcação (MARQUES & MENEZES, 2020).

A cistoisosporíase deve ser suspeitada em pacientes imunocomprometidos, transplantados e infectados pelo HIV, com diarreia intensa, cólicas abdominais e perda de peso, uma vez que o diagnóstico precoce e a terapia imediata podem salvar o paciente das consequências da infecção por *C. belli* (MARATHE *et al*., 2013).

Dada a gravidade da doença, todos os pacientes imunocomprometidos sintomáticos devem ser tratados com terapia antimicrobiana, sendo sulfametoxazol-trimetoprima o fármaco de escolha (MARATHE *et al.*, 2013; MARQUES & MENEZES, 2020).

3.7. Strongyloides stercoralis e Estrongiloidíase

O *Strongyloides stercoralis* é um nematódeo intestinal endêmico em muitos países de baixa e média renda. Dados mais recentes estimam que há mais de 300 milhões de pacientes infectados por esse parasita em todo o mundo. No Brasil, cerca de 5,5 – 29,2% dos pacientes que procuram atendimento nos serviços de saúde, são diagnosticados com estrongiloidíase (GALVÃO *et al.*, 2020). A ocorrência de estrongiloidíase tem sido relatada cada vez mais após o transplante de órgãos, incluindo coração, fígado, pâncreas, intestino e rim, mesmo em países não endêmicos (FERREIRA *et al*., 2012).

A estrongiloidíase disseminada (ED) é uma doença parasitária rara e grave, de difícil reconhecimento (FERREIRA *et al.*, 2012). Os pacientes imunocomprometidos, como os receptores de transplantes de órgãos, especialmente os transplantados renais, devido à intensa imunossupressão a que estão sujeitos, são os principais afetados pela forma grave da estrongiloidíase (síndrome de hiperinfecção), representando cerca de 80% das infecções. Quando precoce, esta forma grave da estrongiloidíase é resultado da infecção transmitida por doador ou reativação da infecção latente por conta de imunossupressão. Os casos que ocorrem mais tardiamente (após três meses do transplante) são provavelmente devidos à exposição persistente da comunidade a regiões endêmicas após a alta hospitalar, o que sugere uma nova infecção, uma reinfecção ou uma reativação tardia de infecção latente (GALVÃO *et al*., 2020).

Galvão *et al.* (2020) definiram fatores de risco para o desenvolvimento da forma grave da estrongiloidíase, sendo eles: receptores de transplantes de doadores falecidos, alta dose cumulativa de corticosteroide (mais de 5 g de prednisona por 70 Kg de peso corporal) e infecções bacterianas anteriores.

O quadro clínico da estrongiloidíase disseminada é marcado por sintomas gastrointestinais, como dor e distensão abdominal; queixas respiratórias, incluindo dispneia aguda, tosse, hemoptise e hipoxemia; e choque séptico. Isso resulta em uma significativa morbimortalidade. Vale ressaltar que a ausência de febre e de eosinofilia não devem excluir a suspeita de infecção por *S. stercoralis*. A infecção grave por *S. stercoralis* que ocorre nos

primeiros três meses após o transplante tem um curso clínico mais crítico, com uma taxa significativamente maior de insuficiência respiratória e uma taxa de mortalidade em 30 dias significativamente maior. A perda definitiva do enxerto não é comum, embora possa ocorrer disfunção significativa do enxerto (FERREIRA *et al.*, 2012; GALVÃO *et al.*, 2020).

O diagnóstico definitivo de ED é baseado no achado de larvas em amostras de fezes, secreções traqueais, lavado broncoalveolar, aspirados gástricos ou em amostras de biópsia (do estômago, jejuno, pele ou pulmões (FERREIRA *et al.*, 2012).

O uso de profilaxia contra infecção por *S. stercoralis* foi associado a um retardo na ocorrência da infecção e a uma menor taxa de mortalidade (GALVÃO *et al.*, 2020). A melhor estratégia para prevenir as formas graves de estrongiloidíase é identificar e tratar pacientes infectados e pacientes de alto risco antes da administração de imunossupressores (FERREIRA *et al.*, 2012).

3.8. *Schistosoma mansoni* e Esquistossomose

No Brasil, a esquistossomose é endêmica, principalmente na região Nordeste, com cerca de 30 milhões de pessoas sob risco de infecção, tendo como agente etiológico o helminto *Schistosoma mansoni* (VINCENZI *et al.*, 2011).

Em uma revisão retrospectiva que incluiu 678 pacientes submetidos ao transplante hepático, foram identificados seis casos de transmissão de *Schistosoma mansoni* por enxerto infectado. Todos os pacientes eram crianças (quatro homens e duas mulheres) com idades variando entre 10 e 28 meses. Todos os doadores vivos apresentaram função hepática normal, exames fecais negativos para doenças parasitárias e achados ultrassonográficos abdominais normais, apesar de todos serem de áreas endêmicas para esquistossomose. O diagnóstico foi realizado através de amostras de biópsia hepática. Nenhum dos fígados explantados apresentava características de esquistossomose.

O retransplante foi necessário em um paciente devido ao não funcionamento primário do enxerto, enquanto os outros cinco casos não receberam nenhum tratamento específico para esquistossomose e tiveram um curso pós-operatório sem intercorrências. Os receptores não foram tratados devido ao ciclo de vida do parasita e ao mecanismo de ação do medicamento usado (Praziquantel), que geralmente não tem efeito sobre ovos e vermes imaturos e age apenas contra vermes adultos. Vale ressaltar que eles foram orientados a evitar fatores de risco para

infecção por esquistossomose, tendo em vista que a progressão da doença para fibrose hepática e hipertensão portal está relacionada a uma infecção sustentada ou reinfecção, que leva à alta produção de ovos e inflamação periportal contínua (VINCENZI *et al.*, 2011).

De acordo com Vincenzi *et al.* (2011), antes do estudo retrospectivo previamente citado, apenas seis casos de esquistossomose no pós-transplante haviam sido descritos, dos quais quatro foram decorrentes de enxerto infectado. Em ambos os estudos aqui levantados, não havia suspeita de esquistossomose antes do transplante. Isso pode ser justificado pelo fato de que no estágio inicial da esquistossomose crônica, a maioria dos pacientes é assintomática e sua função de síntese hepatocelular pode estar preservada. A identificação direta de ovos de *S. mansoni* nas fezes consiste no padrão-ouro para o diagnóstico da esquistossomose ativa. No entanto, mesmo análises fecais repetidas podem ser negativas, especialmente em pacientes com infecções leves.

O papel da biópsia hepática na avaliação do doador a fim de identificar doenças hepáticas ocultas permanece controverso pois, embora recomendado, o procedimento não é isento de complicações. O achado histopatológico de infecção por *S. mansoni* pode configurar uma contraindicação para a doação de fígado. Entretanto, Vincenzi *et al.* (2011) sugerem que a presença de ovos de *Schistosoma* no tecido hepático pode não ser uma contraindicação para doação de fígado, principalmente quando o tratamento da esquistossomose é possível durante a avaliação pré-operatória de doadores vivos. Dessa forma, a biópsia hepática deve ser considerada em pacientes com história clínica de exposição ao parasita.

4. CONCLUSÃO

Com o número de transplantes crescendo globalmente e o intenso deslocamento populacional entre regiões endêmicas de diferentes doenças parasitárias, é essencial a suspenção de infecção parasitária no pós-TOS, uma vez que a falha e a demora no reconhecimento de fatores de risco e de sintomas pode atrasar o diagnóstico e aumentar a mortalidade nos pacientes transplantados. Diante desta situação, o paciente que, por vezes, tanto aguardou pelo transplante, pode vir a perder o enxerto ou mesmo a vida em decorrência de infecções parasitárias que venham a acometê-lo.

Dos profissionais que acompanham os pacientes que receberam transplante, requer-se o conhecimento aprofundado sobre várias parasitoses, visto que diferentes parasitos podem

representar risco ao paciente, bem como o risco de transmissão e as manifestações clínicas variam conforme o órgão transplantado e o tipo de terapia imunossupressora instituído. Ademais, faz-se necessária a elaboração de diretrizes para: o rastreamento pré-transplante direcionado à identificação de fatores de risco em receptores e doadores; a sistematização do diagnóstico de infecções parasitárias ativas e latentes; o manejo das infecções diagnosticadas durante a avaliação pré-transplante; a determinação das infecções que contraindicam a doação; profilaxia de complicações parasitárias pós-transplante; e vigilância para os pacientes transplantados em risco de doença transmitida pelo doador ou reativada.

Reforça-se a necessidade da detecção precoce da infecção como crucial para o adequado acompanhamento e tratamento dos receptores de TOS, bem como a realização de mais estudos para o conhecimento mais aprofundado acerca das doenças parasitárias que podem geram complicações na população de receptores de órgãos sólidos após o transplante.

5. REFERÊNCIAS

BATISTA, M.V. *et al.* Endemic and opportunistic infections in Brazilian solid organ transplant recipients. Tropical Medicine & International Health, v. 16, p. 1134, 2011.

BENITEZ, R. *et al.* Profilaxis de enfermedad de Chagas en niños y adultos sometidos a trasplante de órganos sólidos y de precursores hematopoyéticos. Revista Chilena de Infectología, v. 29, p. 41, 2012.

BENVENUTI, L.A. *et al*. An autopsy-based study of *Trypanosoma cruzi* persistence in organs of chronic chagasic patients and its relevance for transplantation. Transplant Infectious Disease, v. 19, p. NA, 2017.

BENVENUTI, L.A. *et al*. Sequential measurement of *Trypanosoma cruzi* parasitic load in endomyocardial biopsies for early detection and follow-up of Chagas disease reactivation after heart transplantation. Transplant Infectious Disease, v. 22, e13209, 2020.

CLEMENTE, W.T. *et al*. High prevalence of asymptomatic *Leishmania spp.* infection among liver transplant recipients and donors from an endemic area of Brazil. American Journal of Transplantation, v. 14, p. 96, 2014.

CLEMENTE, W.T. *et al.* Risk factors, clinical features and outcomes of visceral leishmaniasis in solid-organ transplant recipients: a retrospective multicenter case – control study. Clinical Microbiology and Infection, v. 21, p. 89, 2015.

COSTER, L.O. Parasitic infections in solid organ transplant recipients. Infectious Disease Clinics of North America, n. 27, p. 95, 2013.

FERREIRA, C.J. *et al.* Fatal disseminated strongyloidiasis after kidney transplantation. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 45, p. 652, 2012.

FLORESCU, D.F. *et al*. *Cryptosporidium* infection in solid organ transplantation. World Journal of Transplantation, v. 6, p. 460, 2016.

GALVÃO, L.M. *et al*. Severe *Strongyloides stercoralis* infection in kidney transplant recipients: A multicenter case-control study. PLOS Neglected Tropical Diseases, v. 14, p. 1, 2020.

INGA, L.A.C. & OLIVERA, M.J. Reactivation of Chagas disease in a heart transplant patient infected by sylvatic *Trypanosoma cruzi* discrete typing unit I. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 52, 2019.

MARATHE, A. & PARIKH, K. Severe diarrhoea due to *Cystoisospora belli* in renal transplant patient on immunosuppressive drugs. Indian Journal of Medical Microbiology, v. 31, p. 185, 2013.

MARQUES, J. & MENEZES, M. *et al.* A rare diarrheic parasite in a kidney transplant patient: *Cystoisospora belli*. Transplant Infectious Disease, v. 22, e13237, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. v. 50, n. 35, 2019.

MRZLJAK, A. *et al*. Emerging and neglected zoonoses in transplant population. World Journal of Transplantation, v. 10, p.47, 2020.

PAYA, E. *et al.* Profilaxis de toxoplasmosis en niños y adultos sometidos a trasplante de órganos sólidos y precursores hematopoyéticos. Revista Chilena de Infectología., v. 29, p. 37, 2012.

RAMÍREZ, M.L.G & OROZCO, L.V.S. *et al.* Does *Toxoplasma gondii* infection impact liver transplantation outcomes? A systematic review. Journal of Medical Microbiology, v. 67, p. 499, 2018.

SILVA, J.A. *et al.* Visceral leishmaniasis and pregnancy in renal transplanted patient: Case Report. Jornal Brasileiro de Nefrologia, v. 37, p. 268, 2015.

TAQUETTE, S.R. *et al*. Percepção de pesquisadores médicos sobre metodologias qualitativas. Cadernos de Saúde Pública, v. 31, p. 722, 2015.

TUON, F.F. *et al*. Case Report: Reactivation of mucosal and cutaneous leishmaniasis in a renal transplanted patient. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 91, p. 81, 2014.

VAN GRIENSVEN, J. *et al*. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. Clinical Microbiology and Infection, v. 20, p. 286, 2014.

VINCENZI, R. *et al. Schistosoma mansoni* infection in the liver graft: The impact on donor and recipient outcomes after transplantation. Liver Transplantation, v. 17, p. 1299, 2011.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 6

CANDIDÍASE E SUA CORRELAÇÃO COM O DIABETES MELLITUS

Emídio J de Souza[1], Patrícia B de Souza[1], Vilma R L R de Holanda[1], Milena N A de Sousa[2]

[1] Discente de Medicina, Centro Universitário de Patos, Patos, Paraíba, Brasil.
[2] Doutora em Promoção de Saúde e Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos, Patos, Paraíba, Brasil.

Palavras-chave: *Saúde; Diabetes mellitus; Candidíase.*

1. INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica e degenerativa que afeta o metabolismo, causando hiperglicemia persistente e problemas ao longo do tempo, como retinopatia e neuropatia, com comprometimento de funções micro e macrovasculares.

Dentre as tipologias, têm-se o DM tipo 1 (DM1), que é de ordem multifatorial, relacionado com a autoimunidade, exposição a toxinas ambientais, polimorfismo genético, entre outros. O DM1 compromete a produção de insulina em sua totalidade, o que torna o indivíduo insulinodepente. Já o DM tipo 2 (DM2) está relacionado com a resistência à insulina, associada com alterações no metabolismo mitocondrial, o que pode desencadear alterações significativas nos tecidos pancreáticos e nas células endoteliais, culminando em doenças vasculares, cardíacas, renais, oftalmológicas e neurológicas (RODRIGUES *et al.*, 2019).

Tem-se percebido que há uma suscetibilidade de o paciente com DM ser infectado por fungos, de modo majoritário, quando comparado com aqueles sem a patologia. O agente mais comum é o *Candida albicans*, embora outras espécies comecem a se destacar como, por exemplo, *C. tropicalis*, *C. guillermondii*, *C. glabrata*, *C. krusei*, entre outras. As razões para esse padrão de distribuição ainda não foram completamente elucidadas (DEMITTO *et al.*, 2012).

Vários artifícios, próprios dessas leveduras, garantem sua adesão e colonização no ambiente do hospedeiro, tais como sua forma em hifas, com alto poder de invasão, blastosporos com alta capacidade de disseminação, produção de proteínas como adesinas, invasinas, a formação de biofilme, detecção de fatores ambientais e adaptação metabólica fazem parte dos fatores de patogenicidade. Além disso, merece destaque sua reprodução assexuada por brotamento, ou seja, crescem tanto na forma de leveduras, quanto como pseudo-hifas (WANDERLEY *et al.*, 2015*)*, o que conduz ao aceleramento do processo de multiplicação e, consequentemente, facilitam a colonização do hospedeiro.

As infecções fúngicas cutâneas são recorrentes em pacientes com DM e as decorrentes da *Candida spp* são as mais prevalentes (PUPIM *et al.*, 2017). Muitos são os mecanismos atribuídos à suscetibilidade de infecção por cândida pelo paciente diabético, tais como adesão de leveduras às células epiteliais, aumento dos níveis glicêmicos, degeneração microvascular, além de comprometimento da atividade dos neutrófilos com depressão imunológica. Esses fatores tornam o ambiente favorável para a proliferação do fungo não como um comensal, mas como um microrganismo patogênico (RODRIGUES *et al.*, 2019).

Das formas infecciosas de candidíase, as lesões mucosas afetam principalmente a região orofaríngea e vulvovaginal, muito presentes em indivíduos com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) ou *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) e em mulheres na idade reprodutiva (SOARES *et al.*, 2019). Além disso, as espécies de *Candida* são algumas das principais classes de fungos que geram infecções do sistema urinário, com possibilidade de comprometimento do trato urinário inferior e superior, gerando uretrite, cistite ou pielonefrite (ESMAILZADEH *et al.*, 2017).

Vale destacar, ainda, que a terapia medicamentosa que o portador de DM2 faz uso pode ser mais um fator que predispõe o desenvolvimento da candidíase. Neste sentido, os fármacos inibidores do co-transportador sódio-glicose 2 (SGLT2) têm ganhado destaque pelo seu potencial em favorecer o surgimento da doença.

Ante as ponderações outrora apresentadas, o objetivo desse estudo foi analisar, a partir de um ensaio teórico, a correlação entre o DM e a candidíase, visto que o indivíduo diabético possui predisposição às infecções fúngicas. Diante disso, como a *Candida* está presente na microbiota do corpo humano, entender sua presença benéfica e/ou maléfica é essencial para prevenir e tratar doenças.

2. MÉTODO

Trata-se de um ensaio teórico, a partir de um estudo de revisão narrativa, realizado a partir de artigos científicos consultados nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde, *Scientific Electronic Library Online* e PubMed®. Dentre os resultados obtidos, optou-se por fazer um recorte temporal que contemplasse estudos publicados na última década, com o intuito de verificar se há alguma evolução acerca do tema na literatura. A partir desse recorte foram selecionados àqueles nos idiomas inglês e português.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo dados epidemiológicos, a correlação entre DM2 e o aumento do risco de mortalidade por infecções ainda se configura em uma situação complexa com limitadas evidências. No entanto, é inegável que infecções como a candidíase e as doenças no sistema urinário são mais frequentes e mais severas em pacientes com DM. Além da condição clínica citada e do tempo que o indivíduo é portador dessa doença, há fatores que favorecem o surgimento de infecções, como maior idade e pouco controle glicêmico (RIZZI & TREVISAN, 2016).

O ser humano tem seu primeiro contato com o fungo quando ocorre o parto normal, quando o *Candida* se torna comensal na cavidade oral e na parte final do trato gastrointestinal. Em indivíduos sem doenças, o fungo está presente naturalmente nas mucosas dessas áreas sem provocar sintomatologia significativa (SOARES *et al.*, 2019).

Em uma flora intestinal normal, o fungo não ultrapassa 10 colônias. Contudo, em pacientes diabéticos com glicemia não controlada observou-se presença de *candida spp* nas fezes, situação não identificada em sujeitos saudáveis. As razões que podem justificar esse achado devem-se às alterações funcionais do sistema imunológico que acontecem em indivíduos com DM que possuem descontrole glicêmico. O efeito direto da glicemia elevada no sangue proporciona um ambiente propício a proliferação intensiva dos fungos em determinados locais (RODRIGUES *et al.*, 2019).

Portanto, o microrganismo pode infectar o hospedeiro de forma superficial ou invasiva. Nas infecções superficiais, há o acometimento da pele e mucosa, contudo, casos de infecção invasiva podem levar ao óbito, o que o torna ainda mais preocupante (SOARES *et al.*, 2019).

Embora as leveduras do gênero *Candida* dependam de um desequilíbrio do hospedeiro para se tornarem patogênicas, essas participam ativamente do processo fisiopatológico da doença, utilizando-se de mecanismos de agressão chamados fatores de virulência. Os distúrbios do metabolismo de nutrientes estão intimamente relacionados à virulência fúngica, uma vez que todos os microrganismos dependem da obtenção de nutrientes suficientes para produzir energia para manter a homeostase celular, sendo a glicose um dos nutrientes essenciais (GIOLO & ESTIVSLET, 2010).

Rodrigues *et al.* (2019) esclareceu que o crescimento de *Candida* está relacionado à concentração de glicose, sendo esse açúcar um contribuinte para a proliferação do fungo em acometidos por DM. Man *et al.* (2017) ressaltaram, ainda, que a glicose aumenta a virulência fúngica ao estimular a transição de blastosporos para hifas, fato que elucida as altas taxas de candidíase oral em pacientes diabéticos, visto que a permeabilidade da membrana basal das glândulas salivares é afetada, levando a um "vazamento" de glicose na saliva.

É válido enfatizar que outros compostos de carbono, que não só a glicose, tais como sacarose, maltose e lactose aumentam a densidade populacional de fungos (RODRIGUES *et al.*, 2019).

Com relação aos mecanismos fisiológicos da candidíase, foi encontrado que, devido a maior concentração de glicose no sangue, o paciente diabético acometido de infecção por *Candida* apresenta atividade enzimática hemolítica e valores de esterase mais elevados. Ainda, mais recentemente, foi observado que as pseudo-hifas induzem danos epiteliais e à imunidade inata através da liberação de uma toxina peptídeo citolítica, chamada candidalisina. Essa, induz o influxo de íons cálcio e desidrogenase láctica que danificam a membrana de células da mucosa oral, por exemplo (RODRIGUES *et al.*, 2019).

Segundo Rodrigues *et al.* (2019), a candidemia é a micose invasiva com maior recorrência mundial, apresentando taxa de mortalidade aproximadamente de 40%. Portanto, um diagnóstico precoce é fundamental para que o tratamento farmacológico seja rapidamente instituído, aumentando a probabilidade de cura, além de ser ideal a realização de testes de suscetibilidade a antifúngicos para a escolha do fármaco e dose adequadas para cada paciente, evitando efeitos indesejáveis como administração de dose excessiva e seleção de microrganismos resistentes (GIOLO & ESTIVSLET, 2010).

Com relação à candidíase oral, sua prevalência está aumentando e seu diagnóstico pode ser feito pela avaliação de padrões diferenciais de placas eritematosas, pseudomembranosas e

semelhantes a coalhada, presentes na mucosa. Os fatores predisponentes para a infecção oral são inúmeros, porém sabe-se que o tabagismo, uso de próteses dentárias e supressão imunológica são importantes na candidíase oral. As expressões mais elevadas na atividade enzimática e a capacidade de se formar o biofilme, com aspecto de coalhada, são características importantes no desenvolvimento desta infecção. Além disso, o potencial hidrogeniônico (pH) oral e o controle glicêmico são altamente influentes sobre a capacidade de infecção da *Candida*, visto que as leveduras têm capacidade maior de adesão à epitélios e dentaduras em pH baixo, de aproximadamente 2 a 4. O estudo ainda indica que a concentração de glicose presente no fluido crevicular gengival está relacionada ao nível de glicose circulante no sangue (RODRIGUES *et al.*, 2019).

O fato de a glicose aumentar a adesão de *Candida* no epitélio vestibular também se relaciona com a capacidade desse carboidrato de promover a matança de neutrófilos, consideradas as células efetoras primárias para lise de *Candida albicans*, gerando a imunossupressão e facilitando a proliferação fúngica. O crescimento da levedura, junto do pH mais baixo, favorecido por ambiente com fosfolipase extracelular e proteases ácidas, aumentam a adesão da levedura às superfícies da mucosa oral (RODRIGUES *et al.*, 2019).

Assim como exposto por Suzuki *et al.* (2014), a falta de controle do ambiente oral, principalmente quando se trata do controle da cárie dentária, aumenta os níveis de candidíase oral, especialmente em idosos com DM.

A *Candida albicans* possui a capacidade de infectar células epiteliais, aderir e desenvolver biofilme sobre materiais de próteses dentárias, podendo invadir as camadas mais profundas do epitélio hospedeiro. Também foi evidenciado que o fungo com maior atividade de fosfolipases, tem maior aderência às células epiteliais da boca (ELLEPOLA *et al.*, 2016).

De acordo com os autores citados, para penetrar a barreira epitelial da célula eucariótica humana, as hifas filamentosas de *Candida* atuam juntamente com as fosfolipases extracelulares, no intuito de facilitar a invasão tecidual pelo fungo, por meio da lise celular. A atividade da *Candida albicans*, com relação à sua viremia, se sobressai aos outros tipos de *Candida*.

O estado imunocomprometido do qual sofre o indivíduo diabético o predispõe a doenças secundárias. As infecções fúngicas, provenientes desse contexto, tornam-se mais complicadas de serem tratadas que em pacientes normais, incluindo as candidíases oral, vulvaginal e até a sistêmica, pois envolve não apenas o controle glicêmico, estando associada a outros fatores predisponentes para o quadro infeccioso (RODRIGUES *et al.*, 2019).

O comprometimento esofágico é relativamente incomum e se desenvolve em dois passos consecutivos: uma primeira proliferação na cavidade oral, faringe e esôfago, seguida por uma infecção epitelial e consequente esofagite. O quadro clínico pode apresentar odinofagia, sendo descrita como dificuldade de deglutição ou sensação de obstrução na garganta.

A candidíase é uma das principais causas de esofagite fúngica, caracterizada por ser uma inflamação na mucosa do esôfago. Esse quadro clínico aparece, principalmente, em pacientes imunocomprometidos. Os fatores de risco para o desenvolvimento de *Candida* esofágica são DM, hipotireoidismo, hipoparatireoidismo, idade avançada, alcoolismo, desnutrição, uso de corticosteroides e uso prolongado de antibióticos. A endoscopia digestiva alta é uma ferramenta para o diagnóstico, uma vez que permite a visualização das placas brancas na mucosa. A biópsia é importante para confirmar, pois mostra as leveduras e pseudo-hifas invadindo as células da mucosa (WANDERLEY *et al.*, 2015).

As infecções ginecológicas estão entre as causas mais comuns que levam as mulheres a procurarem atendimento médico. Dentre as afecções que afetam a vulva vaginal, vale salientar a vaginose bacteriana, tricomoníase e a candidíase vaginal, que somam 90% dos corrimentos vaginais (SOARES *et al.*, 2019).

Dentre dos fatores de risco para desenvolvimento de candidíase vulvovaginal (CVV), estão gravidez, uso de contraceptivos orais de concentrações mais elevadas, terapia de reposição hormonal, infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), uso de antibióticos e roupas íntimas justas, sexo oral receptivo e hábitos de higiene inadequados, tais como a higiene realizada no sentido ânus-vagina e resíduos de fezes que poderiam estar presentes nas calcinhas e que contém leveduras de *Candida*. Ainda, um fator relevante para abordagem é a relação dessa infecção com o DM (SOARES *et al.*, 2019).

Relatos demonstram que as infecções estão associadas à diminuição da resposta imunológica geral que, quando correlacionada à DM, é a causa mais evidente da recorrência de CVV. Além disso, verificou-se que o descontrole dos níveis glicêmicos é fator de risco associado à prevalência de CVV, sendo esta prevenida através de um controle glicêmico, por exemplo. A *Candida albicans* é a espécie mais recorrente na infecção do indivíduo diabético ou não, seguida pela *Candida glabrata*. Provavelmente, o aumento glicêmico na mucosa vaginal leva à deficiência na adesão de monócitos, neutrófilos, além de deficiência na quimiotaxia, fagocitose e morte de microorganismos. A glicose presente nas secreções pode ser usada pelas leveduras como forma de alimento que, somado ao pH elevado, temperatura e

capacidade de aderência do tecido vulvovaginal, pode induzir a *Candida sp* à virulência. Soma-se a isso os níveis elevados de glicogênio, que contribuem para formar um ambiente propício à infecção, baixando o pH vaginal através da glicólise anaeróbica, produzindo ácido lático e acetona, facilitando o desenvolvimento de CVV (RODRIGUES *et al.*, 2019).

Um estudo realizado por Gunther *et al.* (2014), ratificou que a presença de DM2 estava associada com CVV e candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR), quando mulheres brasileiras foram objeto de estudo, o que torna o quadro preocupante, visto que essas doenças afetam mulheres em diversos aspectos de suas vidas e geram desconfortos. Tal susceptibilidade se dá pelo aumento de glicogênio disponível para o fungo que o DM proporciona e que contribui também para promover um ambiente ácido devido aos metabólitos formados a partir do glicogênio, tal como o agente agressor é adaptado.

Segundo Gunther *et al.* (2016), os níveis de cortisol e a resposta antioxidante geral em mulheres com CVVR eram menores no período da manhã. Isso indica que estresse crônico também configura um fator que predispõe o reaparecimento de *Candida*.

Foi observado que o *Candida glabrata* é menos prejudicial, embora mais resistente aos antifúgicos azólicos que o *Candida albicans* e mais associado com proliferação assintomática (GIOLO & ESTIVSLET, 2010). Um aspecto bastante relevante ao se analisar mulheres com CVV é a urina, que contém glicose depositada nos tecidos do órgão genital feminino quando entra em contato com esse, sendo esse quesito mais significativo para predispor a CVV que o descontrole glicêmico da mulher diabética (RODRIGUES *et al.*, 2019).

Um fato extremamente preocupante diz respeito ao DM estar sendo apontado como grande responsável pelas infecções urinárias intra-hospitalares, devido ao seu potencial de modificar o sistema geniturinário, com ênfase nos indivíduos do sexo feminino como os mais acometidos (RODRIGUES *et al.*, 2019).

Durante a infecção fúngica, o corpo busca mecanismos para combater o agente agressor mediante ação do sistema imunológico com espécies reativas de oxigênio, correntes catiônicas e demais radicais livres, os quais são menos formados no paciente com DM (BITENCOURT *et al.*, 2017).

Quando se fala sobre candidíase sistêmica, percebe-se aumento nas últimas décadas, especialmente a partir de 1980, devido ao grande número de pacientes imunocomprometidos. A gravidade dessa infecção, associada às condições debilitantes levam a um maior tempo de internação hospitalar e complicações clínicas graves decorrentes, reflete em altas taxas de

morbimortalidade. A mortalidade atribuída direta ou indiretamente à candidemia é de 40% a 60% (GIOLO & ESTIVSLET, 2010). Cabe salientar que a DM torna o sujeito mais favorável ao desenvolvimento dessa infecção. Isso se dá, pois, fatores tais como doença microvascular, baixa defesa imunológica do hospedeiro, vasculopatia diabética afetando células de defesa como neutrófilos e linfócitos (RODRIGUES *et al.*, 2019).

Em estudo, ao induzir um grupo de ratos a desenvolver diabetes e infectando-os com *Candida albicans*, pode-se observar que, ao longo da pesquisa, diferentemente do grupo controle não diabético, eles apresentavam predominância de pseudo-hifas e hifas, tecido ferido na derme com ruptura tissular e desorganização da matriz celular, sugerindo capacidade reduzida de restauração tecidual e dificuldade no combate a infecções, demonstrando resposta inflamatória claramente comprometida. Além disso, a eliminação do agente infectante foi mais rápida nos ratos não diabéticos, que tiveram pouco impacto sobre a organização tecidual. Nessa pesquisa também foi elucidada que ratos diabéticos possuíam uma menor quantidade de macrófagos, o nível de interleucina 4 (IL-4) foi reduzido, o fator de crescimento β1 (TGF-β1) teve seu aumento adiado para a fase final da infecção, além de que o colágeno tipo I foi afetado. Portanto, se tratando de diabetes descompensado, o risco de infecção por *Candida albicans*, bem como a restauração de tecidos lesionados por candidemia em indivíduos diabéticos, aumenta em pacientes diabéticos em relação àqueles que não eram portadores da doença, (PUPIM *et al.*, 2017).

O tratamento farmacológico tem suscitado pesquisas, haja vista têm impactado o processo infeccioso por *Candida*. No que cabe à terapêutica da DM2, esta inclui uma variedade de fármacos que possuem diversos mecanismos de ação e buscam reduzir a concentração de glicose no plasma, dado que a hiperglicemia causa uma série de complicações ao paciente.

Em decorrência de a glicose ser fundamental para os processos fisiológicos normais, o corpo desenvolveu um complexo mecanismo de equilíbrio para manter a homeostase da glicose. Os rins desempenham um papel fundamental nesse equilíbrio, atuando na reabsorção e excreção desse açúcar. Um dos meios de reabsorção da glicose é o transportador SGLT2, um transportador de alta capacidade de baixa afinidade, responsável por mais de 90% de reabsorção de glicose. Esses transportadores tendem a ser superexpressos em pacientes com DM2, em comparação com indivíduos saudáveis. Assim, medicamentos que inibem esse co-transportador permitem que mais glicose seja excretada, aumentando a excreção urinária de glicose e reduzindo a hiperglicemia (KUSHNER, 2016).

Portadores de DM2 possuem alto risco para desenvolver problemas macrovasculares e microvasculares, ocasionando doenças cardiovasculares, renais e oftalmológicas. Os inibidores do SGLT2 são uma classe de fármacos recentes no tratamento da DM tipo 2. Eles reduzem a taxa de reabsorção renal da glicose, elevando a excreção deste elemento. Há diminuição dos casos de hiperglicemia, a pressão sanguínea é reduzida e problemas renais e cardiovasculares são melhor controlados. No entanto, esses medicamentos aumentam o risco do desenvolvimento de candidíase vaginal (YOKOYOMA *et al.*, 2019).

Como supracitado, a hiperglicemia contribui para infecções micóticas genitais (IMGs), por proporcionar um ambiente que facilita o crescimento dos fungos, prejudica os neutrófilos e as proteínas do complemento e promove a virulência das leveduras. Dessa forma, a glicosúria, um sintoma de hiperglicemia, predispõe as mulheres à CVV. Em ensaios clínicos, as IMGs foram relatadas com mais frequência durante o tratamento com todos os inibidores de SGLT2 do que com placebo ou comparadores ativos (KUSHNER, 2016).

Ensaios clínicos de outro estudo também demonstraram que o uso dos inibidores SGLT2 favorecem o aumento na frequência de infecções genitais, tais como a CVV e a candidíase assintomática, embora essas consequências tenham se manifestado de forma leve. Baseando-se nessas experiências, infere-se que o aumento nos níveis de glicose, aumenta a incidência de infecções do trato geniturinário (SUZUKI *et al.*, 2014).

Segundo Yokoyoma *et al.* (2019), há fatores que favorecem o desenvolvimento de candidíase vaginal após 6 meses de uso de inibidores SGLT2. Entre os riscos tem-se a maior idade, a albuminúria, a neuropatia e o pós-menopausa. A idade é um elemento importante, sendo observado que mulheres mais jovens que não fazem utilização de inibidores de SGLT2 têm maior predisposição para desenvolver a candidíase, visto que possuem altos níveis de estrogênio e de glicogênio no epitélio vaginal, que podem ser uma fonte de energia para o fungo, quando comparadas com pacientes mais velhas. Já com a terapia medicamentosa, nas mulheres mais velhas a colonização por *Candida* costuma aparecer devido às elevadas concentrações de glicose na urina.

Kushner (2016) destaca ainda como fatores de risco o uso de contraceptivos orais com alto teor de estrogênio, dispositivos intrauterinos, diafragma com espermicida e antibióticos. Dessa forma, para a prescrição dos inibidores de SGLT2, objetivando mitigar as IMGs, a história clínica deve incluir perguntas direcionadas sobre o estado de saúde, utilização recente

de medicamentos, sintomas vaginais, episódios anteriores de CVV, higiene e uso de medicamentos autoadministrados sem receita.

Ademais, a candidíase vaginal não é o único tipo de patologia que pode surgir com o uso de inibidores de SGLT2. Como explanou Moldenhauer *et al.* (2019), a mucosa da cavidade oral também pode ser comprometida, bem como a genitália masculina.

Pacientes de ambos os sexos tratados com inibidores SGLT2 têm risco aumentado de desenvolver infecções genitais. Entretanto, a maioria dos casos se apresenta de forma leve com baixas taxas de recorrência e de fácil tratamento. Há uma elevação no número de pessoas que fazem utilização desses fármacos para o tratamento da DM2. Assim, espera-se que também haja um acréscimo, nessa população, na quantidade de indivíduos com infecções genitais, fato que cabe melhor análise do custo-benefício sobre o uso desses fármacos (RIZZI & TREVISAN, 2016).

4. CONCLUSÃO

A candidíase é uma infecção fúngica causada pelo gênero *Candida spp* e que acomete milhares de pessoas em todo o mundo. No que se trata quanto a pacientes diabéticos, o quadro infeccioso acarretado pelo fungo torna-se mais suscetível de acontecer. Isso ocorre, pois o paciente diabético é vítima de vários desajustes metabólicos e supressão imunológica, bem como a própria disponibilidade de glicose torna-se fonte alimentar para o fungo desenvolver-se. Dentre os tipos mais recorrentes estão as candidíases oral e vulvovaginal, sendo a última uma das causas mais recorrentes de infecções genitais que acometem as mulheres.

Outro problema envolvendo a candidíase e o DM está no uso de medicamentos inibidores SGLT2, visto que a literatura já evidencia que seu uso para diminuir os níveis de glicose do paciente diabético tem tornado os usuários mais propícios a infeções, tais como as provocadas pelo fungo.

Portanto, mediante todo esse quadro, novas pesquisas sobre o objeto de estudo necessitam ser realizadas e com metodologias de maior qualidade, essencialmente clínicos. No mais, considerando que tanto as infecções fúngicas, quanto o DM são considerados problemas de saúde pública, apresenta relevância para estudantes e profissionais da área de saúde, necessitando de um olhar diferenciado sobre o tema.

5. REFERÊNCIAS

BITENCOURT, P.E.R. *et al*. Nanoparticle formulation increases Syzygium cumini antioxidant activity in Candida albicans-infected diabetic rats. Pharmaceutical Biology, v. 55, p. 1082, 2017.

DEMITTO, F.O. *et al*. Suscetibilidade a antifúngicos in vitro de Candida spp. em pacientes do Hospital Universitário Regional de Maringá-PR. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 48, p. 315, 2012.

ELLEPOLA, A.N.B. *et al*. Extracellular phospholipase production of oral Candida albicans isolates from smokers, diabetics, asthmatics, denture wearers and healthy individuals following brief exposure to polyene, echinocandin and azole antimycotics. Brazilian Journal of Microbiology, v. 47, p. 911, 2016.

ESMAILZADEH, A. *et al*. High prevalence of candiduria due to non-albicans Candida species among diabetic patients: A matter of concern? Journal of Clinical Laboratory Analysis, v. 32, e22343, 2018.

GIOLO, M.P. & ESTIVSLET, T.I. Fisiopatogenia, epidemiologia e diagnóstico laboratorial da candidemia. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 46, p. 225, 2010.

GUNTHER, L.A. *et al.* Highlights regarding host predisposing factors to recurrent vulvovaginal candidiasis: Chronic stress and reduced antioxidant capacity. Journal PLOS ONE, v. 11, e0158870, 2016.

GUNTHER, L.S.A. *et al*. Prevalência de isolados de Candida albicans e não albicans de secreções vaginais: avaliação comparativa da colonização, candidíase vaginal e candidíase vaginal recorrente em mulheres diabéticas e não diabéticas. São Paulo Medical Journal, v. 132, p. 116, 2014.

KUSHNER, P. Benefits/Risks of Sodium–Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor Canagliflozin in Women for the Treatment of Type 2 Diabetes. Women'S Health, v. 12, p. 379, 2016.

MAN, A. *et al*. New perspectives on the nutritional factors influencing growth rate of Candida albicans in diabetics. An in vitro study. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 112, p. 587, 2017.

MOLDENHAUER, I. *et al*. Severe candidal balanoposthitis on concurrent treatment with secukinumab and the antidiabetic agent empagliflozin (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor – SGLT2-inhibitor). Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, v. 17, p. 456, 2019.

PUPIM, A.C.E. *et al*. Infection and tissue repair of experimental cutaneous candidiasis in diabetic mice. Journal of Medical Microbiology, v. 66, p. 808, 2017.

RIZZI, M. & TREVISAN, R. Genitourinary infections in diabetic patients in the new era of diabetes therapy with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, v. 26, p. 963, 2016.

RODRIGUES, C. *et al*. Candida sp. Infections in Patients with Diabetes Mellitus. Journal of Clinical Medicine, v. 8, p. 76, 2019.

SOARES, D.M. *et al*. Candidíase vulvovaginal: uma revisão de literatura com abordagem para *Candida albicans*. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research, v. 1, p. 28, 2019.

SUZUKI, M. Effect of SGLT2 inhibitors in a murine model of urinary tract infection with Candida albicans. Diabetes, Obesity and Metabolism, v. 16, p. 622, 2014.

WANDERLEY, B.R. *et al*. Cândida esofágica em paciente diabético tipo 2 – relato de caso. Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, v. 13, p. 202, 2015.

YOKOYOMA, H. *et al*. Incidence and risk of vaginal candidiase associated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in real-world practice for women with type 2 diabetes. Journal of Diabetes Investigation, v. 10, p. 439, 2019.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 7

NEUROESQUISTOSSOMOSE: PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS PATOGNOMÔNICAS

Laryssa G Lages[1], Luísa O S Da Mata[1], Maria Eduarda L Maia[1], Nadiny F S Rocha[1], Natália L Roque[1]

[1] Discentes de Medicina, Faculdade de Minas de Belo Horizonte, Belo Horizonte/MG.

Palavras-chave: *Parasitologia; Esquistossomose; Neuroesquistossomose.*

1. INTRODUÇÃO

A esquistossomose mansônica, parasitose popularmente conhecida como xistose ou barriga d'água, é uma doença infecciosa causada pelo agente etiológico *Schistosoma mansoni*. Sua ocorrência se dá pelo contato do indivíduo com água doce em que existam caramujos do gênero *Biomphalaria* infectatos pelo verme. Inicialmente a doença é assintomática, mas pode evoluir para um quadro grave quando os ovos ou o parasito se deslocam para o Sistema Nervoso Central (SNC), caracterizando a neuroesquistossomose. Este deslocamento atípico do parasito pode causar danos neurológicos irreversíveis e até mesmo o óbito do paciente, caso não haja diagnóstico e tratamento oportunos (SILVA *et al.*, 2019).

Diante desse cenário, é importante esclarecer a fisiopatologia da doença para nortear a conduta mais assertiva, tendo em vista a gravidade e a possibilidade de sequelas permanentes.

Esse capítulo tem como propósito fazer uma revisão de literatura da neuroesquistossomose, integrando várias áreas de estudo da medicina, a fim de produzir um material científico baseado na leitura de artigos e, com isso, fazer a interdisciplinaridade dos diversos aspectos dessa parasitose.

2. MÉTODO

Foram utilizados dados de artigos científicos das plataformas digitais PubMed (National Library of Medicine) e SciELO (Scientific Electronic Library Online).

Das bases de dados foram pesquisados artigos sobre "schistosomiasis", "neuroschistosomiasis", "neuroschistosomiasis' pathogenesis" e "neuroschistosomiasis' neurological manifestations", sendo encontrado um total de 57 artigos. Dentre eles, 10 foram selecionados, sendo 7 do PubMed e 3 do SciELO, entre os anos de 2005 a 2020. Esses artigos foram sobre neuroesquistossomose, com critério de exclusão para aqueles que não abordassem essa manifestação da doença.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Conceito e Epidemiologia

O helminto *Schistosoma mansoni* causa a esquistossomose intestinal, uma doença negligenciada que afeta grande parte da população de países tropicais em desenvolvimento, como a África Subsaariana. O *Schistosoma mansoni* habita a vasculatura gastrointestinal do hospedeiro humano e possui um ciclo de vida complexo, que consiste em uma infecção após o contato com água doce, de rios, cachoeiras e lagos, contendo cercárias infecciosas, seguida da migração de parasitos para a microvasculatura mesentérica e da subsequente passagem de ovos do parasita para o lúmen intestinal (LANGENBERG *et al*., 2020).

O acometimento do SNC, causado pelo deslocamento do ovo do platelminto *Schistossoma*, caracteriza a neuroesquistossomose, sendo esta a forma ectópica mais comum e grave da esquistossomose. Tanto o cérebro quanto a medula podem ser afetados independentemente e podem ter manifestações clínicas sintomáticas e até mesmo assintomáticas. A presença dos sintomas varia de acordo com a quantidade de ovos em determinada região do SNC, da intensidade da resposta inflamatória e do local da lesão, sendo o envolvimento da medula considerado o mais frequente e geralmente sintomático, podendo ser classificado de três formas: espinhal, considerada a forma mais grave e de pior prognóstico; mielorradiculopatia, a mais frequente; e síndrome da cauda equina, que apresenta o prognóstico

mais favorável. A neuroesquistossomose cerebral, por outro lado, geralmente é assintomática, mas pode também apresentar manifestações clínicas (CARVALHO, 2013).

Alguns estudos *post mortem* revelam que 20 a 30% dos pacientes com esquistossomose adquirem lesões no SNC. Nos dias atuais, a neuroesquistossomose é considerada a terceira causa mais comum de mielopatia. Os jovens são os que mais contraem a doença, pelo fato de terem maior contato com água de rios, lagos e cachoeiras, principalmente como atividade de lazer. Dados mostram que o processo de urbanização corroborou para a disseminação da doença, uma vez que essas áreas endêmicas foram lugares desmatados. Além disso, esses dados reforçam também que os aspectos socioeconômicos influenciam, já que regiões com carência de saneamento básico e água tratada têm alta ocorrência e prevalência da doença (VIDAL *et al.*, 2009).

3.2. Ciclo Biológico

O *Schistosoma mansoni* tem um ciclo de vida (Figura 1) que envolve um hospedeiro intermediário, o molusco aquático do gênero *Biomphalaria*, e um hospedeiro definitivo, o homem, podendo parasitar outros mamíferos. Essa espécie desenvolve sua fase adulta parasitando a luz dos vasos sanguíneos de seus hospedeiros definitivos, e habita preferencialmente as vênulas do plexo hemorroidário superior e nas ramificações mais finas das veias mesentéricas, principalmente a inferior, local de oviposição das fêmeas (GUSMÃO & MARCONATO, 2005).

A produção de ovos (cerca de 150 a 300 por dia) tem início de 4 a 6 semanas após a infecção e continua por toda a vida do verme, que pode sustentar-se por mais de 15 anos no hospedeiro definitivo. Após atravessarem a mucosa intestinal, cerca de metade dos ovos são eliminados com as fezes atingindo o meio externo e os outros 50% são carreados pela circulação portal e ficam retidos nos mais diversos tecidos do hospedeiro, podendo induzir a formação de granulomas hepáticos e intestinais, hepatoesplenomegalia e fibrose periportal. O trajeto dos ovos entre a oviposição e a eliminação nas fezes demora cerca de uma semana. Estes, ao entrarem em contato com a água sob luminosidade intensa, temperaturas mais altas e oxigenação, sofrem ruptura e liberam suas larvas. Os miracídios, após a eclosão, nadam em círculos por algumas horas até encontrarem moluscos aquáticos do gênero *Biomphalaria* (GUSMÃO & MARCONATO, 2005).

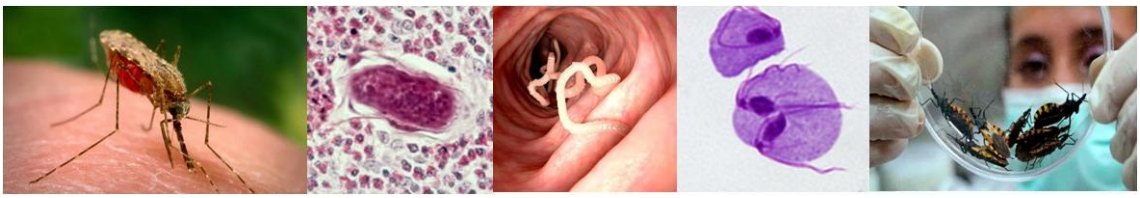
O verme *Schistosoma mansoni* infecta o molusco *Biomphalaria* por meio da penetração ativa da larva ciliada do parasito, o miracídio, em partes expostas do caramujo, frequentemente a base da antena e a massa cefalopodal. A penetração do miracídio no molusco é fortemente influenciada pela temperatura, uma vez que a redução de 1º C (de 26ºC para 25ºC) levaria a uma redução de 80% a 40% na taxa de infecção (GUSMÃO & MARCONATO, 2005).

Após a penetração, os miracídios, por reprodução assexuada, se transformam em esporocistos-mãe ou esporocistos primários (após 72 horas de infecção), que aumentam de tamanho com a duração da infecção, sendo encontrados nesse período na região da cabeça e dos pés entre 7 e 9 dias. Por volta de 14 dias após a infecção do caramujo, em condições ideais de temperatura, entre 25ºC e 28ºC, ocorrerá a formação dos esporocistos secundários, a qual poderá ser retardada abaixo de 20ºC (GUSMÃO & MARCONATO, 2005).

A formação de cercárias pode ocorrer dentro de um período de 27 a 30 dias, em condições ideais de temperatura (cerca de 28ºC). As cercárias mais diferenciadas no interior do molusco predominam na região cefalopodal, entretanto, as várias etapas de diferenciação dessas larvas ocorrem nos locais usualmente mais parasitados, como as glândulas digestivas. Porém, elas podem ser encontradas em locais pouco comuns, como no coração e nas glândulas do albúmen (GUSMÃO & MARCONATO, 2005).

Dentro de 55 dias, um grande número de cercárias completamente desenvolvidas migram para os vasos sanguíneos principais e estão a caminho de deixar o molusco. Além disso, o glicogênio, que estava alto durante as primeiras quatro semanas de infecção, tornou-se extremamente reduzido. Um único miracídio pode gerar cerca de 300 mil cercárias, sendo que cada miracídio já leva definido o sexo das cercárias que serão produzidas. Após quatro a seis semanas de infecção, as cercárias são liberadas pelo molusco estimuladas pela luminosidade e nadam livremente em busca do hospedeiro definitivo. Além disso, até esgotarem suas reservas de glicogênio, podem permanecer na água, máximo de 72 horas (GUSMÃO & MARCONATO, 2005).

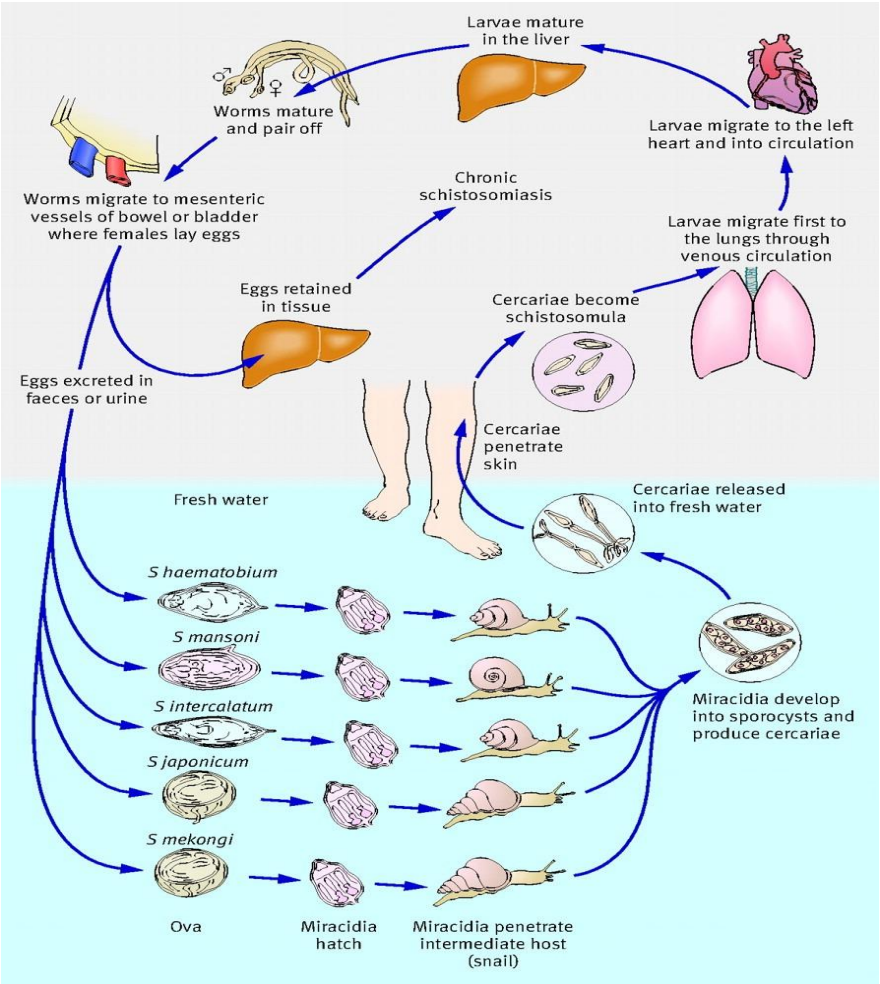
Em contato com a água contaminada, o humano, hospedeiro definitivo, se infecta através da penetração ativa das cercárias na pele. Em resposta a estímulos químicos, o processo de invasão é iniciado devido a intensa vibração da cauda da cercária e produção de substâncias que destroem as células epidérmicas. Poucos minutos após a invasão, as cercárias perdem a cauda e passam por outras transformações morfológicas e bioquímicas, dando origem aos



esquistossômulos que se deslocam pela epiderme e derme em direção aos vasos sanguíneos ou linfáticos (GUSMÃO & MARCONATO, 2005).

Cerca de 21 dias após a infecção, os esquistossômulos chegam ao fígado, onde completam seu desenvolvimento e posteriormente se transformam em vermes adultos. Os vermes adultos se desenvolvem na luz das veias do sistema porta-hepático no hospedeiro definitivo, se alimentam de hemácias, obtendo hemoglobina para seu crescimento, desenvolvimento e reprodução através da ruptura dessas células. Do sistema porta-hepático, os vermes adultos migram para os vasos mesentéricos, local em que ocorre a oviposição, reiniciando o ciclo (GUSMÃO & MARCONATO, 2005).

Figura 1. Ciclo biológico da parasitose intestinal esquistossomose



Legenda: Ciclo de vida do *Schistossoma mansoni*. **Fonte:** Laboratory Identification of Parasitis of Public Health Concern, 2019.

3.3. Evolução da Doença: de Esquistossomose à Neuroesquistossomose

A evolução da esquistossomose para sua forma mais grave, a neuroesquistossomose, se dá a partir do deslocamento atípico do ovo do parasito para regiões específicas do SNC que não são consideradas órgãos-alvo. O acometimento pode acontecer desde o momento da desova dos ovos, por uma migração dos vermes, no processo de cópula, promovendo a deposição elevada de ovos na região, pelo deslocamento do verme já adulto, ou até mesmo pela passagem dos ovos do sistema venoso portal mesentérico até regiões do sistema nervoso central (CARVALHO, 2013; SUTHIPHOSUWAN *et al.*, 2017).

Os ovos então, quando não são eliminados pelas fezes ou urina e atingem a região descrita, geram enzimas proteolíticas, responsáveis pela quebra de ligações peptídicas entre aminoácidos das proteínas, que causam uma resposta inflamatória eosinofílica e reações granulomatosas, que consistem na formação de pequenos nódulos com caráter inflamatório formados por macrófagos, levando a uma substituição por tecido fibroso (ZAQOUT *et al.*, 2017).

3.4. Manifestações Clínicas

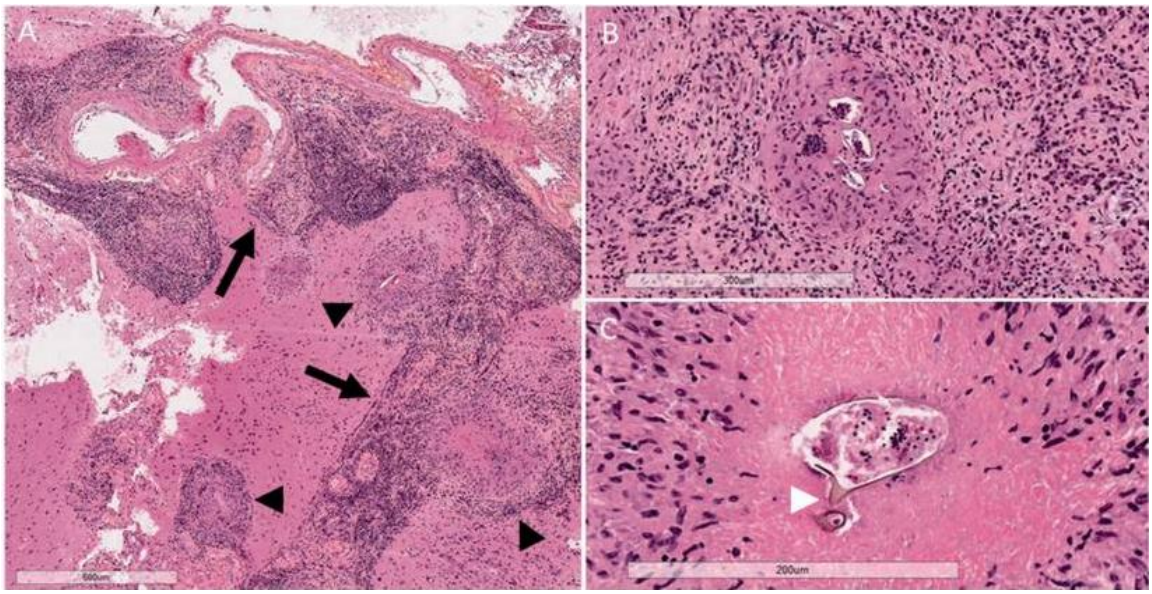
Apesar de alguns pacientes apresentarem infecção assintomática, manifestações neurológicas podem surgir quando ovos e/ou vermes adultos atingem o parênquima cerebral ou espinhal ou o espaço subaracnóide (SILVA *et al.*, 2019).

Na neuroesquistossomose medular, sintomas como dor lombar com intensidade variada, sensibilidade nos membros inferiores, hipoestesia da região sacral (S1 a S5), alterações da bexiga e do esfíncter retal e, às vezes, com paraplegia e disfunção urinária são comuns, a baixa localização das lesões é a característica clínica mais importante da patologia. Sintomas diferenciais para as formas do acometimento medular são descritos como o surgimento mais lento dos sinais e sintomas da síndrome da cauda equina, fraqueza muscular de menor intensidade e a distribuição das alterações sensório-motoras, ambas de forma assimétrica. Na mielorradiculopatia são encontrados edema medular, envolvimento das raízes medulares e/ou nervosas e atrofia (SILVA *et al.*, 2019).

No acometimento cerebral os sintomas incluem encefalopatia com cefaleia, deficiência visual, delírio, convulsões, déficit motor e ataxia (GRAY *et al.*, 2011).

A (Figura 2) mostra a histologia dos exames que revelam inflamação granulomatosa no parênquima cerebral e nas leptomeninges, mostrado em (A), composto por histiócitos epitelióides com necrose central rodeada por linfócitos, células do plasma e eosinófilos. O centro desses granulomas bem formados continha geralmente ovos do parasita, presente em (B), consistente com as espécies de *Schistosoma* (SUTHIPHOSUWAN *et al*., 2017).

Figura 2. Fotomicrografias de achados histopatológicos (coloração de hematoxilina-floxina e açafrão)



Legenda: (A) uma intensa reação inflamatória granulomatosa envolvendo o parênquima cerebral e leptomeninges (5×). O infiltrado inflamatório segue as veias leptomeníngeas no espaço subaracnóideo de maneira linear (seta) com inflamação granulomatosa adjacente a essas áreas (pontas de seta); (B) óvulos do Schistosoma, às vezes múltiplos, dentro do centro dos granulomas (10×); (C) alguns óvulos demonstram uma coluna lateral distinta (ponta de seta branca) (20×). **Fonte:** modificado de MUNOZ, 2017.

3.5. Diagnóstico, Tratamento e Profilaxia

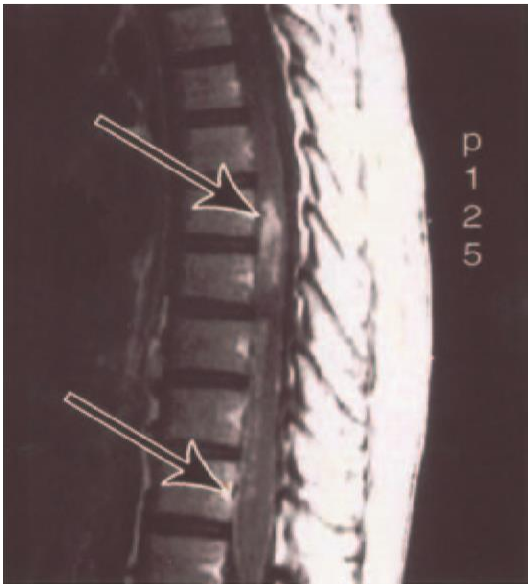
O diagnóstico padrão-ouro para a esquistossomose é o exame parasitológico de fezes. Em casos de neuroesquistossomose, apesar de exames de imagem serem mais utilizados para um diagnóstico mais preciso, o ovo do parasito pode deslocar-se para as fezes, fazendo com que, nessas situações, o exame de fezes também seja um meio de obter o diagnóstico da doença (SILVA *et al.*, 2019).

Portanto, além de saber se o paciente frequentou áreas endêmicas, o diagnóstico da neuroesquistossomose é feito com base na presença de sintomas neurológicos, por meio de técnicas parasitológicas e sorológicas, e só é confirmado definitivamente com base na reação

imunológica, com presença de anticorpos contra o principal agente etiológico encontrado no Brasil, o *Schistosoma mansoni*, além da presença de eosinófilos, o que sugere infecção por parasitas. O diferencial para a confirmação na neuroesquistossomose é que geralmente é realizada uma ressonância magnética com o objetivo de visualizar a medula espinhal, o cone medular e a cauda equina, sendo possível observar um edema medular, um envolvimento radicular do cone medular e a cauda equina com captação de contraste, além de granulomatose difusa, necrose, atrofia e deposição assintomática dos ovos do parasito, como é notável na (Figura 3), na qual há uma mielopatia causada pela esquistossomose, sendo também possível notar um alargamento do cone medular. Embora não seja patognomônico, um achado de padrão nodular de realce na ressonância magnética deve levantar suspeita para neuroesquistossomose (ZAQOUT *et al.*, 2019).

O diagnóstico precoce e o rápido início do tratamento são fundamentais para determinar o prognóstico da doença e para prevenir sequelas neurológicas irreversíveis e promover a recuperação completa. Se não tratada, a neuroesquistossomose pode levar a danos neurológicos permanentes e até mesmo à morte do indivíduo, uma vez que pode ocorrer lise larval e piorar de forma considerável a inflamação central, o que determina um prognóstico ruim (HOUDON *et al.*, 2010; ZAQOUT *et al.*, 2019).

Figura 3. Ressonância magnética de paciente com neuroesquistossomose



Legenda: Alargamento do cone medular (seta inferior) e captação homogênea e circunscrita de contraste em medula torácica baixa (seta superior) em paciente com mielopatia esquistossomótica. **Fonte:** modificado de PRATA, 2006.

O tratamento da neuroesquistossomose pode ser feito por meio de drogas esquistossomicidas, esteroides e até mesmo por meio de cirurgia, dependendo do caso. Além disso, são necessários processos para reabilitação do paciente e um acompanhamento multidisciplinar, em especial para pacientes com sérios agravamentos da doença e com sequelas que levam a grandes incapacidades (ARTAL, 2008).

O praziquantel é uma das principais drogas utilizadas tanto para o tratamento da neuroesquistossomose quanto para todos os tipos de esquistossomose. É usado uma dosagem de 40 a 60 mg/kg por via oral, mas, em alguns estudos clínicos randomizados, foi demonstrado que quando adotado um regime de dosagem eficaz para a doença, o medicamento pode ser utilizado das seguintes formas: 60 mg/kg por via oral em doses divididas ao longo do dia, doses de 3 x 20 mg/kg 4 horas ou 2 x 30 mg/kg, 4 horas ou ainda 6 horas para as espécies *S. japonicum* e *S. mekongi*, e 40 mg/kg em doses divididas ao longo de um dia (2 x 20 mg/kg doses 4 horas) para as espécies *S. mansoni*, *S. haematobium* e *S. intercalatum* (GRAY *et al*., 2011).

Esse medicamento (praziquantel) é seguro e sofre uma boa absorção pelo intestino. No entanto, como é metabolizado pelo fígado, pode causar depurações no mesmo. Além disso, seus metabólitos são eliminados pela urina, podendo também ser secretado através do leite materno. Ademais, tratamento feito com fármacos esquistossomicidas, por exemplo, o praziquantel, é geralmente associado ao uso de corticosteroides, conduta que leva a uma melhora significativa e/ou até recuperação total dos quadros neurológicos. Apesar de ser o fármaco mais indicado, em casos de neuroesquistossomose aguda, alguns autores acreditam que o uso do praziquantel deve ser prorrogado até o paciente apresentar uma melhora do quadro neurológico por meio do tratamento com os corticosteroides, uma vez que essa conduta pode diminuir a toxicidade neurológica e cardíaca da eosinofilia e a reação de hipersensibilidade às toxinas do parasita. Em alguns casos é recomendado o uso de uma droga derivada de benzimidazólicos como o Albendazol que é um anti-helmíntico de amplo espectro com ação mermicida, ovicida e larvicida. A dose recomendada é de 10 a 15 mg/kg, dividida em 3 doses e associada ao uso de corticosteroides, sendo um medicamento novo, com poucos efeitos colaterais e ainda contestado por alguns autores (GRAY *et al*., 2011; ZAQOUT *et al.*, 2017; SILVA *et al*., 2019).

A profilaxia tanto da esquistossomose quanto da neuroesquistossomose é feita de modo a evitar frequentar rios, lagos e cachoeiras que tenham os caramujos, que são hospedeiros intermediários no ciclo da doença. Além disso, valem não só as medidas sanitárias, como acesso a saneamento básico e à água potável, como também a educação em saúde (GRAY *et al*., 2011).

3.6. Caso Clínico

Paciente A. M. L. G. do sexo feminino, 11 anos, relata, em 2010, quadro de ataxia e paresia em membros inferiores com lentificação dos movimentos, sem nenhum outro sintoma anterior. Descreve melhora dos sintomas em repouso e piora dos mesmos quando realiza exercícios de médio esforço, como subir as escadas. Relata que foi a primeira vez que sentiu os sintomas e nenhuma pessoa do seu convívio teve sinais parecidos. Além disso, contou que nadou em um rio em sua cidade, Conceição do Mato Dentro – MG, que é um atrativo e lazer comum na região. Não fez uso de medicamentos para a melhora do quadro.

Com o passar de 7 dias, os sintomas apresentaram piora e a paciente procurou o médico pediatra, que fez os exames físicos, que não manifestaram alterações, então a mesma foi encaminhada ao médico ortopedista. Especialista em aparelho locomotor, o médico associou os sintomas a uma possível osteoporose e receitou banho de sol diariamente durante dois meses. Passados os dois meses, os sintomas apresentaram-se piores, então, a paciente retornou ao médico, que a encaminhou a outro especialista, o neurologista. Logo, o neurologista, tendo conhecimento que os exames físicos estavam normais, pediu uma ressonância magnética da medula e, com o resultado em mãos, observou a possibilidade do diagnóstico de neuroesquistossomose, que foi confirmado depois de feita a biópsia retal da paciente, associada ao seu contato com rio, informado na anamnese.

Diante do cenário, a paciente, com quadro já avançado, foi internada imediatamente e medicada com corticoide que não se recorda o nome. Passados 20 dias de tratamento, a paciente teve alta. Atualmente, leva uma vida normal, sem nenhuma sequela e não faz uso de medicamentos associados à enfermidade.

4. CONCLUSÃO

A neuroesquistossomose é um problema de saúde pública, que está intimamente ligado à pobreza, principalmente nos países em desenvolvimento. Para diminuir o número de casos é necessário, então, que políticas públicas sejam feitas para educação em saúde das comunidades mais vulneráveis. Ademais, o diagnóstico precoce, juntamente com o tratamento, pode evitar a cronicidade da infecção, os óbitos e as sequelas irreversíveis, propiciando a cura da doença.

5. REFERÊNCIAS

ARTAL, F. Neurological complications of Schistosoma infection. Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, v. 102, p. 107, 2008.

CARVALHO, O. Mansonic neuroschistosomiasis. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 71, p. 714, 2013.

GRAY, D. *et al.* Diagnosis and management of schistosomiasis. Clinical Review, v. 342, p. 1138, 2011.

GUSMÃO, M.A.N. & MARCONATO, D.G. *Schistosoma mansoni*: O parasito e seu ciclo biológico. Laboratório de Estudos de Estruturas e Função de Proteínas – Universidade Federal de Juiz de Fora. Juiz de Fora – Minas Gerais. https://www.ufjf.br/labproteinas/material-de-apoio/esquistossomose/ciclo-biologico/. Acesso em: 15 mar. 2020.

HOUDON, L. *et al.* Two Patients With Imported Acute Neuroschistosomiasis Due to Schistosoma mansoni. Journal of Travel Medicine. v. 17, p. 274, 2010.

LANGENBERG, M. *et al.* A controlled human Schistosoma mansoni infection model to advance novel drugs, vaccines and diagnostics. National Library of Medicine. v. 26, p. 326, 2020.

SILVA, M.A. *et al.* Schistosomal Myeloradiculopathy - A case report. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 52, e20180335, 2019.

SUTHIPHOSUWAN, S. *et al.* Delayed presentation of cerebral schistosomiasis presenting as a tumor-like brain lesion. National Library of Medicine, v. 1, p. 395, 2017.

VIDAL, C. *et al.* Epidemiological aspects in neuroschistosomiasis. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 68, p. 72, 2010.

ZAQOUT, A. *et al.* Cerebral schistosomiasis: Case series from Qatar. International Journal of Infectious Diseases. v. 86, p. 167, 2017

Capítulo 8

PESQUISA DE PARASITOS EM SOLO ARENOSO DE PRAÇAS PÚBLICAS DA ZONA NORTE E SUL DO MUNICÍPIO DE BELÉM-PA

Jéssica R D Araújo[1], Tinara L D S Aarão[2]

[1] Discente de Biomedicina, Faculdade Integrada Brasil Amazônia, Belém/PA.
[2] Docente de Biomedicina, Faculdade Integrada Brasil Amazônia, Belém/PA.

Palavras-chave: *Helmintos; Parasitos; Solos arenosos.*

1. INTRODUÇÃO

As praças públicas são locais bastante frequentados por adultos e crianças que utilizam esse espaço tanto para transitar como em momentos de lazer, muitas vezes acompanhados de seus animais de companhia. Além disso, estes locais permitem o livre trânsito de animais de rua, principalmente cães e gatos. Assim, o acesso desses animais às praças favorece a contaminação do ambiente, tornando-o uma importante fonte para a transmissão de parasitoses. Devido as condições favoráveis do local, tais como a natureza do solo, a temperatura e a umidade, acabam favorecendo o desenvolvimento dos estágios infectantes, maturação de ovos e larvas de geohelmintos (HOHLENWERGER *et al.*, 2011).

A concentração de cães e gatos de rua em áreas urbanas associadas a um número cada vez maior desses animais tem um papel epidemiológico importante na contaminação de solo de praças e parques públicos e na disseminação de infecções por variados parasitos por meio de suas fezes contaminadas (CASSENOTE *et al.*, 2011).

Os geohelmintos são ótimos exemplos de parasitoses transmitidos para seres humanos tanto pelo contato de larvas dos parasitos por meio da ingestão de água ou alimentos contaminados com ovos férteis e que utilizam o solo para o desenvolvimento do seu ciclo biológico (OJHA *et al.*, 2014).

O *Ascaris lumbricoides*, causador da ascaridíase, infecta facilmente as pessoas que estão em contato com o solo contaminado, uma vez que os ovos adquirem capacidade de infecção

após três a quatro semanas, permanecendo infectantes nesses locais por até um ano (CAMPOS *et al.*, 2002).

A larva migrans cutânea (LMC) é uma doença provocada principalmente por larvas de nematoides, que geralmente parasitam o intestino de cães e gatos. Possui ampla distribuição global, onde altas temperaturas, umidade e déficit sanitário favorecem seu desenvolvimento. O homem é um hospedeiro acidental quando entra em contato com o solo contaminado (TELLERÍAA *et al.,* 2015).

Além das helmintíases, podem ser encontrados protozoários como *Entamoeba histolytica/Entamoeba dispar* e *Giardia lamblia*, que são transmitidos através da ingestão de água e alimentos contaminados pelos cistos eliminados juntos com as fezes (NAYLOR *et al.*, 2014).

O presente trabalho teve como objetivo identificar a existência de formas parasitárias em solo arenoso das principais praças de diferentes bairros do município de Belém-PA.

2. MÉTODO

2.1. Locais de amostras

Foram utilizadas quatro praças de bairros distintos de Belém para a coleta das amostras, sendo estas: Praça Amazonas, Praça Barão do Rio Branco, Praça Brasil e Praça das Castanheiras, localizadas nos bairros do Jurunas, Campina, Umarizal e Curió-Utinga, respectivamente.

As coletas foram feitas em dois momentos: no período de menor índice pluviométrico (junho a setembro de 2014) e no período de maior índice pluviométrico (março a maio de 2015). Para cada praça foram feitas duas coletas (uma no período seco e outra no período chuvoso), sendo que em cada período utilizamos intervalos de aproximadamente um mês da coleta de uma praça para outra.

As amostras foram analisadas quanto ao caráter parasitológico objetivando-se a detecção de quaisquer formas evolutivas de parasitos, principalmente cisto, ovos e larvas.

2.2. Coleta das amostras em praças

As coletas foram feitas em cinco pontos (entre raspagem e profundidade), obtendo cinco amostras superficiais e cinco amostras profundas, distribuídos uniformemente em cada praça, sendo coletadas porções de 100 g de areia de cada ponto, totalizando 1000 g.

De cada ponto da área foi coletada a camada superficial por meio de raspagem e uma porção de aproximadamente 5 cm de profundidade, evitando coleta de fezes (OLIVEIRA, *et al.*, 2007).

A areia coletada foi imediatamente acondicionada em sacos plásticos, limpos e secos, identificados e, em seguida, levados para o laboratório de Multianálises II, da Faculdade Integrada Brasil Amazônia (FIBRA) para posterior análise.

Foi preenchida uma Ficha Observacional-Visual no momento da coleta de areia em cada praça que será preenchida pelo próprio pesquisador onde constaram as condições higiênico-sanitárias de infraestrutura (área externa e área interna da praça) e acesso de animais e pessoas nesses locais.

2.3. Análise parasitológica

Os métodos escolhidos para análise dos parasitos foram os mais comumente empregados na rotina de análises clínicas: Método de Hoffmann, Pons e Janer, Faust, Rugai e Baermann-Moraes-Coutinho.

2.3.1. Método de Hoffmann, Pons e Janer adaptado (DE CARLI, 2001)

Após pesagem, a areia foi colocada em um cálice de decantação adicionando 1000 mL de água destilada e então deixado em sedimentação por 24h. Após 24h, uma gota do sedimento foi visualizado entre lâmina e lamínula de vidro adicionadas de uma gota de lugol.

2.3.2. Método de Faust adaptado (DE CARLI, 2001)

Os sedimentos obtidos pelo método de Hoffmann *et al*. foram centrifugados a 5.000 rpm por um minuto. O sobrenadante foi retirado e o sedimento ressuspendido adicionando-se água destilada. Este procedimento foi repetido três vezes.

Após a última etapa de suspensão do sedimento, uma solução de Sulfato de Zinco (ZnSO4) a 33% foi adicionado ao sistema, que, então, foi centrifugado a 5.000 rpm por um minuto, originando uma película superficial a qual foi retirada com uma alça bacteriológica em anel e colocada entre lâmina e lamínula de vidro com uma gota de lugol e analisada ao microscópio óptico.

2.3.3. Método de Rugai adaptado (CARVALHO *et al.*, 2005)

Foram utilizadas 100 g de areia que, após pesagem, foram colocados sobre gazes (30x30 cm) dobradas, mergulhadas em cálice de decantação contendo água destilada a 45°C. Após uma hora. a gaze foi retirada e a areia foi submetida a sedimentação espontânea para a análise.

Os produtos destes procedimentos foram colocados entre lâmina e lamínula de vidro e analisada ao microscópio óptico com aumento de 400x.

2.3.4. Método de Baermann-Moraes-Coutinho adaptado (DE CARLI, 2001)

Parte da amostra do sedimento obtido pelo método de Hoffmann, Pons e Janer foi embrulhada em gaze com um palito para colocá-lo em um tubo falcon. O tubo foi preenchido com água destilada e levado ao banho maria à 55°C por 10 minutos. Posteriormente, o palito é descartado e o tubo centrifugado à 5.000 rpm por um minuto.

Os produtos destes procedimentos foram colocados entre lâmina e lamínula de vidro e analisada ao microscópio óptico em aumento de 400x.

As amostras positivas analisadas pelos métodos citados foram fotografadas em microscópio óptico com adaptador de câmera fotográfica.

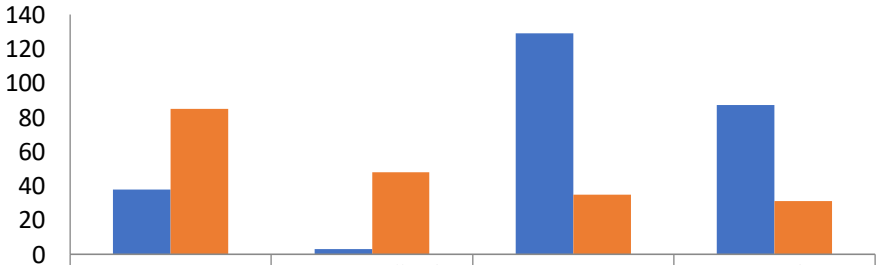
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O total de amostras coletadas em cada praça foram 10 amostras (cinco amostras superficiais e cinco amostras profundas) por período, totalizando 40 amostras no período seco e 40 no período chuvoso. Para cada praça foram confeccionadas 240 lâminas, sendo 60 lâminas de cada método (devido a preparação de 6 lâminas de cada amostra) correspondente ao período seco, assim como, o mesmo número de lâminas foi analisado no período chuvoso.

No período seco, 75% (3/4) das praças foram positivas para cistos de protozoário, ovos e larvas de helmintos, exceto a Praça Barão do Rio Branco, onde não foi detectado protozoário, apenas ovos e larvas de helmintos. Já no período chuvoso, somente a Praça das Castanheiras e Praça Barão do Rio Branco (2/4) foram positivas apenas para presença de geohelmintos, enquanto que as outras duas obtiveram presença de geohelmintos e apenas um gênero de protozoário.

A Praça Brasil foi o local que obteve maior número de parasitos identificados no período seco, com 129 lâminas positivas e, em segundo, a Praça das Castanheiras com 87 lâminas positivas, enquanto que as outras praças obtiveram números bem inferiores. Já no período chuvoso a Praça Amazonas destacou-se, sendo identificadas 85 lâminas positivas para parasitos e em segundo a Praça Barão do Rio Branco com 48 lâminas positivas (Figura 1).

Figura 1. Total de lâminas positivas para parasitos identificados no período seco e chuvoso



	Praça Amazonas	Praça Barão do Rio Branco	Praça Brasil	Praça das Castanheiras
Período Seco	38	3	129	87
Período Chuvoso	85	48	35	31

Fonte: elaborado pelo autor, 2015.

Os ovos de helmintos da ordem Ascaridida foram os mais frequentes, sendo encontrado em 100% das praças nos dois períodos, identificado principalmente nas amostras superficiais. No período seco, as amostras superficiais das Praças Amazonas e Barão do Rio Branco apresentaram maior positividade do que as amostras profundas, com 80% (4/5) e 20% (1/5) das amostras positivas, respectivamente para este parasito. A Praça das Castanheiras obteve o mesmo número de amostras positivas para as duas coletas com 100% (5/5) e somente a Praça Brasil apresentou amostras profundas com maior prevalência do que a superficial.

No período chuvoso, 100% (5/5) das amostras superficiais da praça Amazonas foram positivas, 80% (4/5) das amostras superficiais da Praça Barão do Rio Branco e Praça Brasil também foram positivas, e 40% (2/5) das amostras superficiais da Praça das Castanheiras foram positivas. Nematoides de vida livre foram identificados em 75% (3/4) das praças, tanto no período seco, quanto no período chuvoso, com maior positividade para as amostras superficiais.

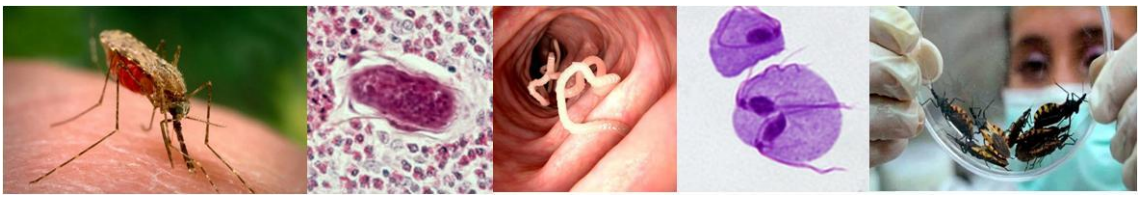
No período seco, nas análises de amostras superficiais e profundas, a Praça das Castanheiras obteve 100% de prevalência para ovos de *Ascaris* spp., a Praça Brasil 90% (9/10), a Praça Amazonas obteve 60% (6/10) e a Praça Barão do Rio Branco com apenas 10% (1/10). Já no período chuvoso, nas análises de amostras superficiais e profundas, a Praça Amazonas obteve 90% (9/10) de positividade, a Praça Brasil 70% (7/10), a Praça Barão do Rio Branco 50% (5/10) e a Praça das Castanheiras 30% (3/10).

Quanto aos nematoides de vida livre, no período seco, a Praça das Castanheiras obteve 60% (6/10) das amostras positivas, a Praça Amazonas obteve 50% (5/10), a Praça Barão do Rio Branco com 20% (2/10) e a Praça Brasil com nenhuma amostra positiva nos dois períodos. Enquanto que no período chuvoso, a Praça Amazonas, Barão do Rio Branco e Praça das Castanheiras obtiveram 90% (9/10) das amostras positivas (Tabela 1).

Tabela 1. Número de amostras superficiais e profundas positivas referentes ao período seco e chuvoso

		Praça Amazonas		Praça Barão do Rio Branco		Praça Brasil		Praça das Castanheiras	
PERÍODOS		Superficial	Profunda	Superficial	Profunda	Superficial	Profunda	Superficial	Profunda
SECO	Helmintos								
	Ovos de Ancilostomídeos	1	1	0	0	3	2	3	2
	Ovos de Ascaridida	4	2	1	0	4	5	5	5
	Enterobios spp.	1	1	0	0	0	0	0	0
	Strongyloides spp.	0	0	0	0	3	4	0	0
	Ovo de Tenídeo	0	0	0	0	3	2	0	1
	Nematoides de vida livre	3	2	2	0	0	0	3	3
	Protozoário								
	Entamoeba spp.	3	5	0	0	4	5	4	5
CHUVOSO	Helmintos								
	Ovos de Ancilostomídeos	1	2	0	0	0	0	0	0
	Ovos de Ascaridida	5	4	4	1	4	3	2	1
	Enterobios spp.	0	0	0	0	1	0	0	0
	Strongyloides spp.	0	0	0	0	5	2	0	0
	Ovo de Tenídeo	0	0	0	0	0	0	0	0
	Nematoides de vida livre	5	4	5	4	0	0	5	4
	Protozoário								
	Entamoeba spp.	2	0	0	0	3	0	0	0

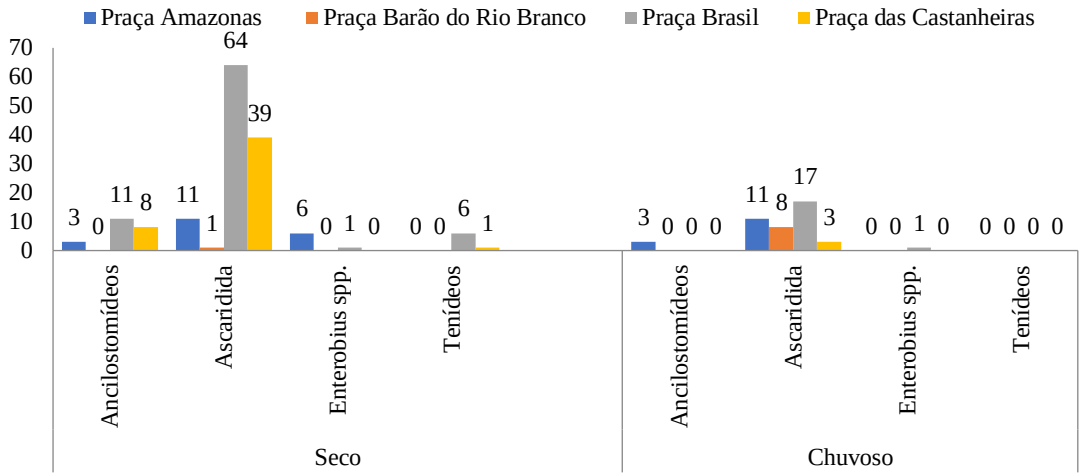
Fonte: elaborado pelo autor, 2015.



No período seco, somente a Praça Brasil e Praça das Castanheiras obtiveram maior número de lâminas positivas para ovos do gênero Ascaris, enquanto que as outras duas praças (Praça Amazonas e a Praça Barão do Rio Branco) obtiveram maior número de lâminas positivas destas estruturas parasitárias no período chuvoso.

Os ovos de ancilostomídeos foram encontrados na Praça Amazonas, Praça Brasil e Praça das Castanheiras (3/4) com 3, 11 e 8 lâminas positivas respectivamente no período seco, enquanto que no período chuvoso o ovo desse geohelminto foi identificado somente na Praça Amazonas com 3 lâminas positivas conforme demonstra na Figura 2.

Figura 2. Lâminas parasitológicas com presença de ovos de helmintos referentes ao período seco e chuvoso

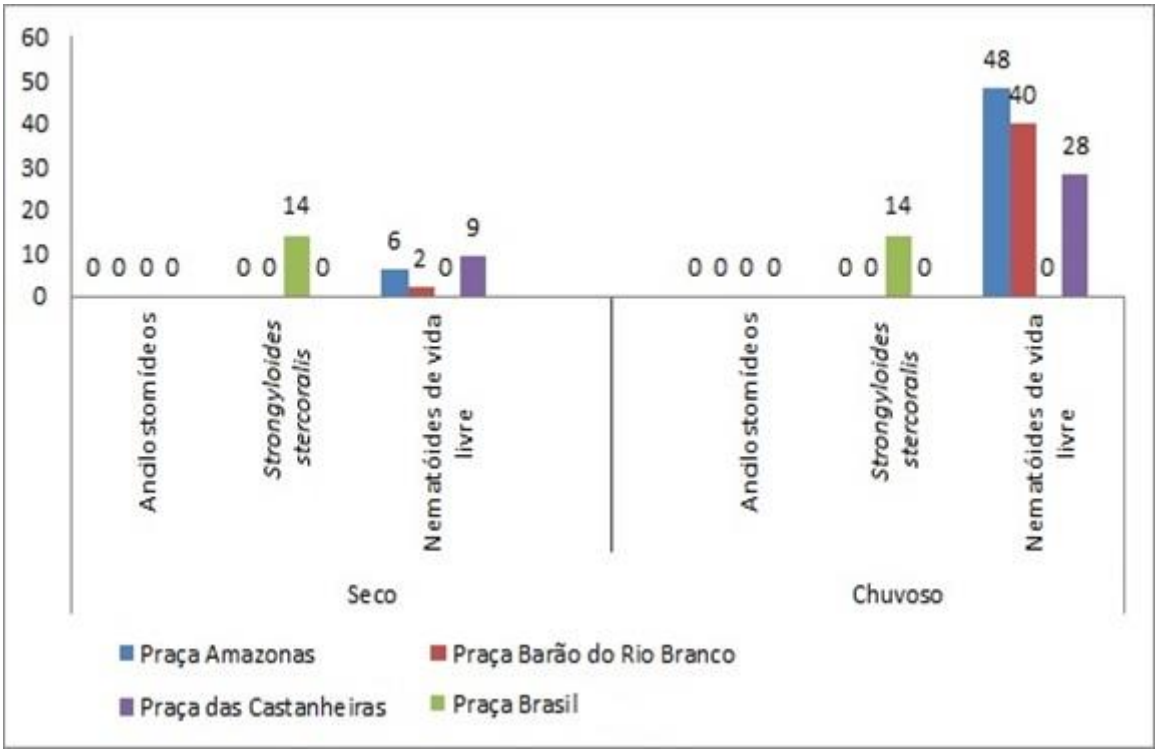


Fonte: elaborado pelo autor, 2015.

O maior número de lâminas positivas para nematoides de vida livre foi no período chuvoso para as três praças. A Praça Amazonas apresentou 48 lâminas positivas, 40 lâminas positivas para a Praça Barão do Rio Branco e 28 lâminas positivas para a Praça das Castanheiras.

As larvas de *Strongyloides* sp. foram detectadas somente nas amostras da praça Brasil, com 14 lâminas positivas no período seco e 24 lâminas positivas no período chuvoso, conforme mostra a Figura 3.

Figura 3. Lâminas parasitológicas com presença de larvas de helmintos referentes ao período seco e chuvoso



Fonte: elaborado pelo autor, 2015.

Belém, por ser uma região com clima quente e úmido, situa-se em um ambiente em que seus aspectos climáticos convergem para a constante ocorrência de inundações. Pelo fato de as áreas de várzea possuírem um índice pluviométrico (com cerca de 3000 mm/ano) e as modificações decorrentes da urbanização, como impermeabilização e problemas de saneamento básico, favorecem a ocorrência de alagamentos principalmente durante a estação mais chuvosa (PONTES *et al.*, 2017). A precipitação exerce grandes influências sobre as condições ambientais, influenciando no balanço de água no solo ou sobre a temperatura do ar, do solo, umidade do ar e radiação solar (CORTEZ *et al.*, 2015).

Os bairros Umarizal (Praça Brasil) e Campina (Praça Barão do Rio Branco) caracterizam-se como áreas habitadas principalmente pelas classes média e alta, possibilitando aos bairros um padrão habitacional uniforme no qual predominam os modernos edifícios residenciais e possuem um baixo percentual de área alagável. Os bairros populares como o Jurunas (Praça Amazonas), localizado em locais periféricos da área central, geralmente às

proximidades da Baia do Guajará, justificam o elevado percentual de áreas alagáveis (PEREIRA, 2009).

No período seco, as amostras superficiais das praças Amazonas e Praça das Castanheiras obtiveram maior positividade para ovos do gênero Ascaris. Essas praças se assemelham quanto à baixa incidência de luz solar diretamente sobre o solo, por causa da existência de árvores de grande porte e quanto ao tipo de solo, que é arenoso e geralmente úmido, além disso, são praças localizadas em bairros periféricos, onde é comum a presença de moradores de rua que não demonstram cuidados com a higiene pessoal e com o ambiente.

A Praça Barão do Rio Branco foi o local que obteve menor número de amostras positivas para ovos do gênero Ascaris, pois é uma área que possui grande incidência de luz solar em boa parte do dia, o que leva ao aumento da temperatura do solo e inviabiliza o desenvolvimento dos ovos, principalmente pela dessecação das estruturas e diminuição da resistência (VARGAS *et al.*, 2013), enquanto que no período chuvoso essa praça, juntamente com a Praça Amazonas, obteve maior número de amostras e lâminas positivas para esse grupo de helmintos enquanto que as outras duas praças obtiveram o número de amostras positivas reduzidas nesse período, principalmente a Praça das Castanheiras, esse fato pode ser explicado pela dispersão de ovos por ventos e chuva, assim como também observado por Chen e Mucci (2012).

Os nematoides de vida livre foram o segundo grupo mais prevalentes nas praças. Estes organismos são encontrados amplamente distribuídos no solo, com uma grande diversidade de espécies, o que chama a atenção para as condições de evolução e sobrevivência desses helmintos (TOMAZINI, 2008).

Os nematoides foram encontrados em três praças com maior número de amostras e lâminas positivas no período chuvoso. No período seco, a Praça das Castanheiras obteve o mesmo número de amostras superficiais positivas ao da Praça Amazonas, enquanto que em relação às amostras profundas positivas a Praça das Castanheiras se destacou. Em relação ao período chuvoso, esses números aumentaram, em todas as praças tantos em amostras superficiais quanto profundas, sendo identificada nas três praças, cinco amostras superficiais positivas e quatro amostras profundas. Este achado pode ser resultante de melhores condições oferecidas pelo aumento de umidade do solo nessas praças, que permite maior atividade biológica e aporte de matéria orgânica (DOIHARA, 2015), facilitando a obtenção de nutrientes e reprodução desses helmintos.

O aumento da temperatura permite a perda de umidade do solo, promovendo a desidratação mais rápida desses helmintos (RITZINGER *et al.*, 2010). Brener *et al.* (2008), em uma pesquisa realizada em praças da Zona urbana de três municípios do Rio de Janeiro, identificaram em 34 (56,7%) das 60 praças, nematoides de vida livre o que corrobora com nossos resultados, chamando a atenção para as condições de evolução e sobrevivência desses parasitas no meio ambiente.

Os presentes resultados confirmam observações contidas em outros estudos, como o de Tomazine (2008) e Doihara (2015), em que, ao compararem a abundância da nematofauna em ambientes nativos e cultivados, foi verificada maior abundância de nematoides na camada mais superficial do solo. Esse achado foi de grande relevância para o nosso trabalho, uma vez que ratifica a influência da sazonalidade para o aumento na abundância dos nematoides, relativo ao período chuvoso.

Apenas na Praça Brasil esses helmintos não foram encontrados. Assim sugere-se que esta ausência pode ter ocorrido devido aos frequentes estresses hídricos, decorrente à evaporação de água dos solos submetidos a altas temperaturas (RITZINGER *et al.*, 2010) ou até mesmo por conta da amostragem que não foi suficiente para detectar essas espécies. A distribuição de nematoides é afetada pela presença de raízes, umidade, classe de solo e outros fatores físicos e biológicos, incluindo o movimento de animais e enxurradas (DOIHARA, 2015). Entretanto, segundo Figueira *et al.* (2011), a população de nematoides tende a ser maior nos períodos mais quentes e úmidos, pois é quando ocorre maior incremento na produção e desenvolvimento de raízes, além da maior taxa de mineralização da matéria orgânica.

No período de seca, os nematoides de vida livre tendem a se movimentar das camadas mais superficiais para as mais inferiores, desencadeado pelo fluxo da infiltração de água no solo (DOIHARA, 2015) onde irão encontrar umidade e temperatura adequada para seu desenvolvimento.

No presente trabalho não foram identificadas as espécies de vida livre, uma vez que possuem uma grande diversidade. Além disso, as técnicas utilizadas não permitiram a visualização ideal de estruturas taxonômicas para classificá-las.

Nas praças que foram identificados ovos de Ancilostomídeos, apenas a Praça Amazonas obteve amostras positivas nos dois períodos, com maior número de amostras no período chuvoso, enquanto que as outras praças obtiveram somente amostras positivas no período seco,

pois supõe-se que no período chuvoso as chuvas lavaram a superfície do solo, contribuindo para a diminuição da frequência desses ovos nestas praças (VARGAS *et al.*, 2013).

As larvas de *Strongyloides* sp. foram encontradas somente na Praça Brasil, sendo identificadas nos dois períodos, porém com maior positividade no período chuvoso. Em relação às larvas de helmintos, nota-se que os meses que apresentaram as maiores frequências foram aqueles com temperaturas médias mais baixas, pois as temperaturas mais elevadas dessecam os ovos oriundos do ciclo livre do helminto, o que impede a sua eclosão e a liberação das larvas no solo (VARGAS *et al.*, 2013). Os achados do presente estudo sugerem que existe a contaminação e que esta pode ser agravada nos períodos com maiores índices pluviométricos e temperatura mais alta (MELLO *et al.*, 2011).

O encontro de ovos e ou larvas de helmintos da Ordem Ascaridida e famílias *Ancylostomatidae*, *Taeniidae* e do gênero *Strongyloides*, mostra a importância do problema para a saúde pública, pois podem ser espécies de parasitos humanos e/ou de animais que apresentam caráter zoonótico**.** Classicamente, a presença de ovos de *Ancylostoma* spp. no solo de locais públicos de recreação pode favorecer o aparecimento de doenças dermatológicas como a larva migrans cutânea, afetando seres humanos, jovens e adultos (ROCHA *et al.*, 2019).

A ausência de larvas e ovos de *Ancylostoma* sp. em algumas praças não elimina qualquer chance de contaminação, pois na maioria das praças foram verificadas a presença de cães, identificando alguns pontos com fezes frescas, visto que nenhuma praça apresentou barreira física para impedir a transição desses animais.

Cassenote *et al*. (2011) ressaltam a influência da textura do solo, mostrando que solos ricos em areia possuem maior influência climática (provenientes de vento e chuva) do que aqueles compostos por terra, logo, essas localidades registraram pouco movimento de cães, geralmente, em regiões mais periféricas da cidade, fato que talvez possa exercer alguma influência na sua contaminação.

Já outros autores, procurando avaliar o grau de contaminação de solos de ambientes públicos, obtiveram achados mais relevantes de ovos de *Toxocara* e larvas de *Ancylostoma*, ficando este segundo geralmente restrito a ocorrência em escolas (CASSENOTE *et al*., 2011). Em trabalho por Oliveira *et al.* (2007), das 100 amostras coletadas de solo coletadas de uma entidade, foi revelado que 30% possuíam contaminação por ovos de *Ancylostoma* sp e *Toxocara* sp.

Porém estes resultados, não eliminam qualquer chance de contaminação, pois em algumas praças foram observadas a presença de gatos, o que prova a frequentação desses animais. Por outro lado, a dureza do solo encontrado em algumas praças dificulta a defecação dos gatos, pois eles costumam enterrar suas fezes. Logo, a visitação desses animais em alguns locais provavelmente é baixa.

Em relação aos protozoários, nas amostras analisadas, observou-se frequência da *Entamoeba* sp. A presença desse parasito pode servir como bons indicadores das condições sócio-sanitárias e da contaminação fecal a que os indivíduos estão expostos.

4. CONCLUSÃO

Ao avaliar a contaminação dos locais de estudo, observou-se que todas as praças foram identificadas diferentes formas de parasitos, como por exemplo, os de caráter zoonótico, também causadores de infecções humanas. Esta condição chama a atenção para as precárias condições das praças analisadas que vêm sendo contaminadas por excretas de outros animais e provavelmente por outras fontes, como fezes humanas, além da disposição incorreta do lixo, presença de objetos em desuso ou estranhos ao ambiente, tornando-se fatores para a atração de animais sinantrópicos, que podem ser reservatórios e/ou propagadores de agentes parasitários por meio dos seus dejetos. Isto expõe as pessoas que frequentam estes ambientes ao risco de contraírem infecções veiculadas por intermédio do solo, pois nos centros das grandes cidades, com muitos apartamentos e casas, o espaço para cães e gatos é limitado e assim há alta concentração de fezes desses animais em áreas públicas de lazer.

Assim, é necessária a implantação de medidas preventivas e de controle que diminuam as fontes de contaminação destes ambientes de recreação, como por exemplo, a remoção dos moradores de rua para abrigos públicos, construção de cercas ao redor da área de recreação para evitar a entrada de cães e gatos, educação dos donos de animais para que recolham o material fecal e realizem a desverminação periódica de seus animais etc. Além disso, é imprescindível informar a população sobre o risco a que está exposta e conscientizá-la da importância de manter as praças limpas e livres de contaminação parasitária.

5. REFERÊNCIAS

BRENER, B. *et al*. Estudo da contaminação de praças públicas de três municípios do estado do Rio de Janeiro, Brasil, por ovos e larvas de helmintos. Revista de Patologia Tropical, v. 37, p. 247**,** 2008.

CAMPOS, M.R. *et al.* Distribuição espacial da infecção por *Ascaris lumbricoides.* Revista Saúde Pública, v. 36, p. 69, 2002.

CARVALHO, S.M.S. *et al*. Adaptação do método de Rugai e colaboradores para análise de parasitas do solo. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 38, p. 270, 2005.

CASSENOTE, A.J.F. e*t al.* Contaminação do solo por ovos de geo-helmintos com potencial zoonótico na municipalidade de Fernandópolis, Estado de São Paulo, entre 2007 e 2008. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 44, p. 371, 2011.

CHEN, A.A. & MUCCI, J.L.N. Frequência de contaminação por helmintos em área de recreação infantil de creches no município de várzea paulista, São Paulo, Brasil. Revista de Patologia Tropical, v. 41, p. 195, 2012.

CORTEZ, J.W. *et al.* Umidade e temperatura de argissolo amarelo em sistemas de preparo e estádios de desenvolvimento do milho. Journal of the Brazilian Association of Agricultural Engineering, v. 35, p. 699, 2015.

DE CARLI, G.A. Parasitologia Clínica: seleção de métodos e técnicas de laboratório para o diagnóstico das parasitoses humanas. Atheneu. São Paulo. 2001.

DOIHARA, I.P. Nematofauna edáfica em sistemas de uso do solo na microrregião de Chapadinha–MA [tese]. Jaboticabal: Universidade Estadual Paulista; 2015. Disponível em: < https://repositorio.unesp.br/handle/11449/126572>. Acesso em: 13 jul. 2015.

FIGUEIRA, A.F. *et al.* Estrutura da população de nematoides do solo em uma unidade de produção agroecológica no Estado do Rio de Janeiro, Brasil. Acta Scientiarum. Agronomy, v. 33, p. 223, 2011.

HOHLENWERGER, M.C. *et al*. Larvas de ancilostomatídeos em sedimentos de solo de praias de Salvador, Bahia. Revista Brasileira de Medicina Veterinária, v. 33, p. 111, 2011.

MELLO, C.S. *et al.* Contaminação parasitária de solo em praças públicas da Zona Leste de São Paulo, SP - Brasil e a associação com variáveis meteorológicas. Revista de Patologia Tropical, v. 40, p. 253, 2011.

NAYLOR, C. *et al.* Leptin receptor mutation results in defective neutrophil recruitment to the colon during *Entamoeba histolytica* Infection. MBIO, v. 5, e02046-14, 2014.

OJHA, S.C. *et al.* Geohelminths: public health significance. The Journal of Infection in Developing Countries, v. 8, p. 5, 2014.

OLIVEIRA, C.B. *et al*. Ocorrência de parasitas em solos de praças infantis nas creches municipais de Santa Maria – RS, Brasil. Revista da FZVA, v. 14, p. 174, 2007.

PEREIRA, I.S.O. As políticas públicas de revitalização urbana e a localização das classes sociais: o caso de Belém-PA [Tese]. Brasília: Faculdade de Arquitetura e Urbanismo, 2009. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/4103>. Acesso em: 22 abr. 2015.

PONTES, M.L.C. *et al.* Dinâmica das áreas de várzea do município de Belém/PA e a influência da precipitação pluviométrica na formação de pontos alagamentos. Caderno de Geografia, v. 27, p. 285, 2017.

RITZINGER, C.H.S.P. *et al.* Nematoides: bioindicadores de sustentabilidade e mudanças edafoclimáticas. Revista Brasileira de Fruticultura, v. 32, p. 1289, 2010.

ROCHA, M.J. *et al*. Prevalência de larvas migrans em solos de parques públicos dacidade de Redenção, estado do Pará, Brasil. Revista Pan-Amazônica de saúde, v. 10, e201901607, 2019.

TELLERIA, R.M. *et al.* Resolución del caso presentado en el número anterior Larva migrans cutânea. Archivos Argentinos de Pediatria, v. 113, p. 375, 2015.

TOMAZINI, M.D.O. Caracterização das comunidades de nematoides em mata nativa e áreas contíguas submetidas a diferentes tipos de uso agrícola em Piracicaba (SP) [Tese]. Piracicaba: Universidade de São Paulo; 2008. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/11/11146/tde-22072008-153125/pt-br.php> Acesso em: 3 mar. 2015.

VARGAS, M.M., *et al*. Frequência de estruturas parasitárias em praças e parques púbicos da cidade de Porto Alegre-RS. Revista de Patologia Tropical, v. 42, p. 434, 2013.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 9

O EFEITO DO *TRICHOMONA* E SEUS EFEITOS IRREVERSÍVEIS

Ana Carolina S Casseb[1], Ana Júlia S Casseb[2], Ana Letícia S. Casseb[3]

[1] Graduada em Medicina pela Universidade Brasil – UNIBRASIL – (2017). Residência Médica em Clínica Médica na Santa Casa de São Carlos 2018 - 2020. Residência em Nefrologia na Santa Casa de Ribeirão Preto 2020.
[2] Discente de Medicina no Centro Universitário Estácio de Sá de Ribeirão Preto – ESTÁCIO.
[3] Discente de Medicina na União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO.

Palavras-chave: *Trichomonas vaginalis; Infecção sexualmente transmissível; Complicações.*

1. INTRODUÇÃO

Tricomoníase é uma doença infecciosa causada pelo parasita *Trichomonas vaginalis*. Aproximadamente 70% das mulheres e homens não manifestam sintomas quando são infectados e, nos casos aonde existem sinais, geralmente, estes só têm início de cinco a 28 dias após a exposição ao parasita (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). Entre os sintomas mais comuns estão prurido nos órgãos genitais, corrimento vaginal com mau odor, disúria e dispareunia. Essa doença eleva o risco de contrair HIV/SIDA e possivelmente causar complicações durante a gravidez (SECOR *et al*., 2014). A tricomoníase é uma infecção sexualmente transmissível (IST), sendo transmitida pela relação sexual com um indivíduo infectado através do sexo vaginal, oral ou anal, como também pelo contato entre órgãos genitais (SECOR *et al.*, 2014). Mesmo sem a presença de sinais, as pessoas infectadas possuem a capacidade de transmitir a doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

O diagnóstico é assegurado pela detecção do parasita no corrimento vaginal através da observação ao microscópio, cultura microbiológica da vagina ou da urina, ou pela detecção do DNA do parasita. A realização de outros exames complementares pode ainda ser feita para detecção de outras ISTs (SECOR *et al.*, 2014).

Nas medidas de prevenção destacam-se abstinência sexual, a utilização de preservativo, evitar duchas vaginais e procurar tratamento para ISTs antes de aceitar um novo parceiro sexual. A tricomoníase pode ser tratada através da antibioticoterapia realizada com o metronidazol (MTZ) ou o tinidazol (NTZ). Uma recidiva da infecção pode ocorrer em 20% das pessoas, mesmo após três meses do tratamento dos parceiros sexuais.

Há um estudo publicado online pelo Boletim da Organização Mundial da Saúde, que inclui dados de 2016 relatando uma pesquisa entre homens e mulheres, com idades entre 15-49 anos. Das mais de 376 milhões de infecções apontadas, a tricomoníase foi a mais comum, com 156 milhões de casos. A frequência da doença é maior no sexo feminino do que no masculino (SECOR *et al.*, 2014). Em 1836, o parasita *Trichomonas vaginalis* foi identificado pelo bacteriologista francês Alfred Donné (WORKOWSKI & BOLAN, 2015), no entanto, somente no ano de 1916 foi reconhecido como o agente causador da doença (CARLTON *et al*., 2007).

A *Trichomonas vaginalis* contamina principalmente o epitélio escamoso do sistema genital. A sintomatologia na mulher surge entre cinco a 28 dias após a infecção e pode abranger (FIGUEROA-ANGULO & RENDON-GANDARILLA *et al*., 2012; LEHKER & ALDERETE, 2000): vulva irritada, dolorida e com prurido, dispareunia, vaginite, disúria, secreção vaginal espumosa de cor branca, amarelada ou marrom de odor desagradável (apenas em 40% dos casos) e poliúria, que se assemelha aos de uma infecção do trato urinário baixo.

Ao exame, o cérvice uterino apresenta um aspecto de *colpis macularis* (descrito como aspecto de morango ou framboesa). A dor abdominal, nesses casos, pode ser um indicativo de infecção do ureter ou rim. (FIGUEROA-ÂNGULO *et al*., 2012). Citologicamente, displasia e metaplasia do tecido cervical podem ser provocadas pelo parasita. Nas infecções crônicas, os sintomas são discretos e o corrimento vaginal, pouco intenso. Estas formas são de grande importância na propagação de outras ISTs. Vale destacar também que a tricomoníase é uma das principais causas de vaginite em mulheres (MEITES, 2013).

A maior parte dos homens com tricomoníase são assintomáticos ou apenas apresentam sintomas leves, que possibilitam a transmissão da infecção para suas parceiras sexuais. Alguns apresentam (FIGUEROA-ÂNGULO *et al*., 2012) secreção uretral espumosa e semelhante ao pus, disúria uretrite e poliúria, principalmente pela manhã.

Em ambos os sexos, a ocorrência de contaminação por bactérias oportunistas são comuns e podem complicar os sintomas de infecção urinária.

Segundo estudos, o *T. vaginalis* favorece a transmissão do HIV, tanto pelas lesões e sangramento de mucosa que produz, como pela estimulação de reação inflamatória, atraindo para o local de um infiltrado de leucócitos, inclusive linfócitos T $CD4^+$ e macrófagos, que são células-alvo do HIV. Também, este parasito está associado a bebês de baixo peso e nascimentos prematuros em mulheres infectadas, que predispõe à Doença Inflamatória Pélvica (DIPA), câncer de cérvix uterino e infertilidade. Já foi descrita a sua associação com ruptura prematura de membrana amniótica, endometrite pós-parto, adesão e oclusão tubária (levando à infertilidade), até feto natimorto e morte neonatal. É possível a infecção do epidídimo, que causa dor testicular nos homens, podendo resultar em infertilidade. Há ocorrência de infecção da próstata, porém o papel do *T. vaginalis* na patogenia das prostatites não é muito claro (FIGUEROA-ÂNGULO *et al*., 2012).

Nas mulheres, o diagnóstico é realizado geralmente em poucos minutos, através do exame de uma amostra da secreção vaginal ao microscópio. Nos homens, há necessidade a coleta de secreção uretral por meio de zaragatoa ou alça de platina, preferencialmente pela manhã, quando a secreção é mais abundante. A massagem prostática pode auxiliar na sua detecção. A análise do material deve ser imediata e, junto com isso, devem ser efetuados outros testes para diversas doenças de transmissão sexual, devido ao risco de contágio quando comparadas ao risco de tricomoníase (como sífilis, HIV, gonorreia e Hepatite B) (FIGUEROA-ÂNGULO *et al*., 2012).

Tanto no sexo feminino, como no masculino, o diagnóstico pode ser realizado através da coleta de urina de primeiro jato, a qual é imediatamente concentrada por meio de centrifugação e analisada em preparações a fresco, por microscopia óptica (o parasita tem aspecto e motilidade característicos) ou em preparações coradas.

A submissão dos mesmos materiais ao cultivo microbiológico simultâneo do material em meios específicos para *Neisseria gonorrhoeae* e a investigação da presença de *Chlamydia Trachomatis* e *Ureaplasma urealyticum* (causadores de outras doenças sexualmente transmissíveis que podem gerar de uretrite, podendo existir de forma concomitante ou não com a tricomoníase), é concebível e recomendável (KUSDIAN & GOULD, 2014). A cultura mais demorada usualmente demora de três a cinco dias, mas é considerada mais sensível que o exame microscópico, sendo que cerca de 80% a 90% dos casos diagnosticados pela cultura positivos à microscopia. A associação do *T. vaginalis* com a *Neisseria gonorrhoeae* e com micoplasmas é possível em razão de sua capacidade de fagocitar estes organismos. O sinergismo com

bactérias anaeróbicas é frequente (FIGUEROA-ÂNGULO *et al*., 2012; MALLA & GOYAL *et al., 2014)*. No caso das mulheres pode haver colpite, notada na colposcopia pelo "colo em framboesa" e pelo aspecto tigróide à análise pelo Teste de Schiller (FIGUEROA-ÂNGULO *et al*., 2012).

Apesar do custo elevado, as Técnicas de Reação de Polimerase em Cadeia (PCR) estão disponíveis e são altamente sensíveis e específicas. Já as técnicas imunológicas (como aglutinação e ELISA) de detecção são acessíveis, possuem sensibilidade e especificidades variáveis em virtude de aspectos clínicos da doença (FIGUEROA-ÂNGULO *et al*., 2012).

O sexo seguro evita a transmissão do parasita causador da doença, em outras palavras, pela adequada higiene genital, diminuindo-se o número de parceiros sexuais e usando-se preservativos. As chances de reduzir a contaminação por meio de preservativos masculinos e femininos são comprovadas e eficazes.

A realização do tratamento, que se apresenta específico e eficiente, é realizada com medicamentos, como nitroimidazólicos (KUSDIAN & GOULD, 2014; KISSINGER, 2015; LEHKER & ALDERETE, 2000; MALLA & GOYAL, 2014), a exemplo do MTZ ou do tinidazol, administrados em doses orais únicas. No entanto, durante a gestação, o uso de nitroimidazólicos até o primeiro trimestre não é recomendado em virtude do seu potencial mutagênico e carcinogênico observado em animais (não comprovado em humanos) (KUSDIAN & GOULD, 2014; KISSINGER, 2015). Nesses casos, orienta-se o uso de clotrimazol tópico, com eficácia moderada (cura em 40-60% dos casos), por ser inócuo ao feto.

Ainda durante o tratamento recomenda-se a suspensão da amamentação. Dos efeitos colaterais incomuns podem ser incluídos a cefaleia, náusea, boca seca, e gosto metálico. Muito raramente, podem ser sentidos efeitos no sistema nervoso incluindo encefalopatia, convulsões, perda de coordenação motora e ataxia. São possíveis também efeitos alérgicos. A associação do álcool aos quimioterápicos podem desencadear importantes efeitos colaterais, sendo assim deve-se evitar o consumo de álcool, bem como o uso de anticoagulantes orais (KISSINGER, 2015).

Com intuito de evitar uma reinfecção deve acontecer simultaneamente o tratamento dos parceiros sexuais. O uso de preservativos durante as relações sexuais deve ser utilizado até que se tenha, pelo menos, a certeza de cura (BOWDEN, 2009).

Vale ressaltar a necessidade de diferenciar a falha terapêutica da reinfecção, pois a doença não confere imunidade permanente. A resistência aos imidazólicos é possível, porém é

usualmente dose-dependente, bastando-se o reinício do tratamento com uma dose maior e/ou mais prolongada. Sem tratamento a doença pode durar meses ou anos. Logo o objetivo desse estudo será avaliar a prevalência e os efeitos associados à tricomoníase em homens e mulheres.

2. MÉTODO

Trata-se de uma revisão da literatura de caráter descritivo. O material levantado foi aquele que versou sobre o assunto em estudo e foi selecionado nas bases de dados encontrados em revistas nacionais e internacionais e outras publicações que abordam o assunto.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. História sobre tricomoníase

Remontando a história do protozoário flagelado parasita *Trichomonas vaginalis*, em 1836, foi retratado por Alfred François Donné a partir de um corrimento vaginal. A preocupação com essa doença está ligada a alta incidência, o aumento da resistência do tratamento e sua associação com complicações de saúde, embora classificada como uma IST leve e curável (SECOR *et al.*, 2014). O exame de montagem úmida é o mais usado no mundo e exibe baixa sensibilidade, por isso o diagnóstico ainda apresenta falhas.

Não há sistema de vigilância para detecção do aumento da resistência antimicrobiana e o relato de casos positivos para tricomoníase não é obrigatório (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012; SCHWEBKE & BARRIENTES, 2006). Os mecanismos dependentes e independentes estão interligados a patogênese das tricomonas contra as células hospedeiras para possuir sucesso no parasitismo, apesar de ser um processo complexo. Ademais, a *T. vaginalis* é amitocondrática e exibi um grande genoma com 176 Mbp, disperso em 6 cromossomos, com características diferentes que o transformam em um valioso modelo celular e molecular (CARLTON *et al.*, 2017).

A tricomoníase é uma infecção que acomete o trato urogenital feminino e masculino, sendo o ser humano o único hospedeiro natural do parasita (MARITZ *et al.*, 2014). A morfologia do parasita consiste de um formato piriforme ou redondo, com quatro flagelos anteriores e uma membrana onduladora bem desenvolvida, responsável pela motilidade que é característica essencial para o diagnóstico direto (PETRIN *et al.*, 1998). *T. vaginalis* apresenta

apenas a fase trofozoíta, contudo, sob condições estressantes, tem relatos de pseudocistos ou formas endoflagelares (PEREIRA-NEVES *et al*, 2003), ainda que desconhecida a função dessas formas resistentes no ciclo de vida das tricomonas. Mesmo com suas características exclusivas, o *T. vaginalis* apresenta hidrogenossomas ao invés de mitocôndrias, que são organelas envolvidas na adaptação do metabolismo ao ambiente hostil de infecção, incluindo vias específicas de morte celular (BENCHIMOL, 2009; CHOSE *et al.*, 2003; MULLER, 1990).

A transmissão do patógeno *T. vaginalis* se dá por meio de relações sexuais e suas evidências corroboram a classificação da tricomoníase como IST, ressaltando: (1) alta frequência de infecção na uretra e/ou próstata de parceiros masculinos de mulheres infectadas; (2) a prevalência de infecção é maior entre mulheres que frequentam clínicas de IST e prostitutas do que naquelas em pós-menopausa e virgens; e (3) os flagelados morrem fora do corpo humano, a menos que estejam protegidos da dessecação (PETRIN *et al.*, 1998).

Segundo estudos, as elevadas suspeitas de abuso sexual podem ser evidenciadas através da descoberta de *T. vaginalis* em crianças pequenas (HAMMERSCHLAG & GUILLEN, 2010; READING *et al.*, 2014), mesmo que a transmissão não sexual via fômites seja rara e a água tem sido descrita como forma de transmissão (CRUCITTI *et al.*, 2011). No trato respiratório de lactentes (CARTER & WHITHAUS, 2008) e adultos (DUBOUCHER *et al.*, 2003; LETERRIER *et al.*, 2012) houve isolamento do patógeno.

A consideração da *T. vaginalis* como um patógeno clínico e não um organismo comensal, enquanto produz uma infecção incômoda, é de alta relevância. Para não ocorrer confusão com outras ISTs, devido à semelhança nos sintomas, o diagnóstico deve ser laboratorial. Para o controle da propagação da infecção é necessário procedimentos diagnósticos precisos para confirmação e para direcionar o tratamento adequado (SECOR *et al., 2014)*. A detecção de organismo ativamente móveis através do exame microscópio de montagens úmidas é o método mais utilizado para o diagnóstico. No entanto, esse método é relativamente insensível, mesmo que mais prático e rápido para diagnóstico e contribuindo para um tratamento imediato. Vale ressaltar, ainda que tecnicamente complexo, o imunodiagnóstico como a coloração direta com anticorpos imunofluorescentes é mais sensível que as montagens úmidas (WORKOWSKI & BOLAN, 2015). Em população assintomática, foi detectada a tricomoníase pelo exame de ELISA sorológico por apresentar grande sensibilidade, diferentemente da microscopia (TON NU *et al.*, 2015).

Em sumo, a infecção por *T. vaginalis* expressa manifestações clínicas mesmo que em grande parte dos casos os pacientes apresentam-se assintomáticos. A principal questão levantada é sua relação com sérias consequências para a saúde, como câncer (SUTCLIFFE n*et al.*, 2012; VIIKI & PUKKALA *et al.*,2000; ZHANG & BEGG, 1994), resultados adversos na gravidez (COTCH *et al.*, 1997 COTCH *et al.*, 1991; KEBLANOFF & CAREY *et al.*,2001; SILVER *et al.* ,2014), infertilidade (GIMENES *et al.*, 2014; GRODSTEIN *et al.*, 1993) e transmissão e aquisição do HIV (MCCLELLAND *et al.*, 2007; QUINLIVAN *et al.*, 2012).

Antigamente, a tricomoníase era conhecida como sintomática em mulheres e assintomática em homens. Contudo, estudos revelaram uma divergência sobre essa sintomatologia, uma vez que os valores para mulheres sintomáticas variaram entre 50-75% (LEHKER & ALDERETE, 2000; PETRIN *et al.*, 1998; SPARKS, 1991), enquanto nos homens o percentual foi de 15-50% (LEHKER & ALDERETE, 1991; SWYGARD *et al.*, 2004). Atualmente, a mudança no cenário e nos dados recentes mencionou que cerca de 80% das infecções por *T. vaginalis* são assintomáticas tanto no sexo feminino, como no masculino (ALDERETE,1998; POOLE & MCCLELLAND, 2013; SUTTON *et al.*, 2007).

As principais células infectadas pelo parasita são as do epitélio escamoso. Em mulheres, a infecção é na vagina, porém a uretra e o endocérvice também são atingidos pelos trofozoítos (LEHKER & ALDERETE, 2000; MUZNY & SCHWEBKE, 2013; SPARKS, 1991). O pH vaginal, que normalmente é de 4,5, é aumentado para 5,0 ou mais.Com o aumento do pH ocorre a redução da presença de *Lactobacillus acidophilus*, que são parte da microbiota saudável que protege o epitélio vaginal e, consequentemente, contribui para a multiplicação de bactérias anaeróbias responsáveis pela vaginose bacteriana (HIRT & SHERRARD, 2015; PETRIN *et al.*, 1998). A sintomatologia não está ligada ao distúrbio no local do trato genital, embora a grande parte da literatura estabeleça o período de incubação entre cinco e 28 dias, este dado ainda é inconclusivo (SCHWEBKE & BURGESS, 2004, e um terço das mulheres se tornam sintomáticas dentro de seis meses.

3.2. Sintomatologia da Tricomoníase e seu Diagnóstico

A sintomatologia da infecção causa um corrimento odorífero verde espumoso característico, de pH alto (CARLTON *et al.*, 2007; SECOR *et al.*, 2014). Nos homens, há presença de uma secreção purulenta branca ou amarela fina com disúria (uretrite não-

onocócica) ou a infecção é assintomática (CARLTON *et al.*,2007). Ademais, nas mulheres há a presença de dor e vulvovaginite, disúria, dispareunia, sangramento durante a relação sexual, incapacidade de tolerar a inserção do espéculo por causa da dor ou erupção superficial nas coxas com aparência escaldada. A aparência do colo uterino petecial de morango em até 25% dos casos é considerada característica da doença.

O diagnóstico é com base em microscopia simples, avaliação de pH e testes de amina (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). Entretanto, a forte evidência de infecção por *T. vaginalis*, em até 50% dos casos, é negativo pela microscopia. Por isso o uso do PCR é mais indicado para um diagnóstico definitivo, mesmo sendo de maior custo.

Os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento incluem o tabagismo, uso de DIU e múltiplos parceiros sexuais aumentam o risco de contrair a doença (SECOR *et al.*, 2014). A maior probabilidade de contrair esta IST, estatisticamente, está em mulheres negras solteiras que fumam, usam drogas ilícitas, em adolescentes com menos escolaridade e aquelas de grupos socioeconômicos menos favorecidos, assim como as que tiveram mais de cinco parceiros sexuais nos últimos 5 anos, tem histórico de gonorreia ou outras ISTs, além de possuírem uma idade precoce na primeira relação sexual.

A tricomoníase possui associação com outras doenças sexualmente transmissíveis (como o HIV) e pode ser um veículo de transmissão (LEHKER & ALDERTE, 1991; SECOR *et al.*,2014). Relaciona-se também ao elevado risco de ruptura prematura da membrana, nascimento prematuro e baixo peso ao nascer (CARLTON *et al.*, 2007; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

O tratamento dos parceiros sexuais deve ser imediato para um bom prognóstico. A abstinência sexual até que o paciente e quaisquer parceiros sexuais sejam curados é necessária. Quando os casos são assintomáticos, em pacientes no início e no término, não há necessidade de acompanhamento. No tratamento de sintomas em gestantes o MTZ oral é recomendado (CARLTON *et al.*,2007), além de que não foi comprovado que o tratamento durante a gravidez diminui o risco de parto prematuro (LEHKER & ALDERTE, 1991).

Na infecção o MTZ oral tem uma taxa de cura de 90% a 95%. Em oposição às outras infecções vaginais, mesmo às mulheres com sintomas é recomendada a intervenção. As gestantes podem se opor ao uso desse medicamento durante a gravidez devido a riscos potenciais de teratogenicidade .

Possíveis obstáculos à terapia incluem hipersensibilidade e resistência a drogas, segundo uma recente análise Cochrane, encontrando nenhum benefício de os para a terapia. A elevada dose pode ultrapassar a resistência, e um protocolo de dessensibilização é usado em casos de hipersensibilidade ao medicamento. Vale destacar que a *T. vaginalis*, durante a gravidez implica possíveis danos ao tratamento, pois o uso de MTZ provoca um aumento do risco de trabalho de parto (BOWDEN & GARNETT, 1999). Esse é o único medicamento utilizado como recurso terapêutico do *T. vaginalis* (LEHKER & ALDERTE, 1991).

3.3. As consequências do espectro clínico e da saúde da tricomoníase

Em mulheres sintomáticas, destacam-se corrimento vaginal, prurido, odor e irritação (MUZNY & SCHWEBKE, 2013), sendo o primeiro um sinal comum de tricomoníase pela intensa infiltração leucocítica no trato genital, que provoca a morte de células epiteliais desencadeando a inflamação e ocorre um elevado número de leucócitos polimorfonucleares no líquido vaginal (LAZENBY *et al.*, 2013). Nos pacientes, pode-se perceber uma descarga típica que é identificada como espumosa e amarela/verde, contudo, o aspecto e a consistência do mesmo podem ser bastante variáveis (SCHWEBKE & BURGESS, 2004; SWYGARD *et al.*, 2004).

A colpite macular, ou colo do morango, é uma condição classificada pela presença de eritema, edema e quando manchas hemorrágicas pontuais são encontradas na mucosa vaginal e no colo do útero. Apesar do seu diagnóstico clinicamente ser de 2-5% das mulheres é um sinal clínico mais indicado para a tricomoníase. Há relatos ainda de disúria e dor abdominal inferior em alguns pacientes. Vale ressaltar que os sintomas da infecção são cíclicos e no período menstrual intensificados por causa do efeito do ferro na patogênese do parasita (PETRIN *et al.*, 1998). Há possibilidade de associação desses aspectos clínicos com a vaginite, cervicite e outras complicações.

Já a endometrite, anexexite, pyosalpinx e doença inflamatória pélvica atípica são todos distúrbios do trato genital feminino relacionados à infecção por *T. vaginalis* (CHERPES *et al.*, 2007; FICHOROVA, 2009). Relembrando que a tricomoníase também pode ter impacto no curso da gravidez, causando baixo peso ao nascer, ruptura prematura de membranas e parto prematuro (SLIVER & GUY *et al.*,2014).

A transmissão pode ser de modo vertical, levando a casos de infecções vaginais e respiratórias em neonatos. Com isso, o tratamento com MTZ ou com cuidados de suporte já demonstrou confirmação de melhora clínica (DUBOUCHER *et al.*, 2003).

As complicações em mulheres são uma questão relevante, uma vez que eleva o risco de câncer do colo de útero. Também pode desatacar a *T. vaginalis* como preditor de neoplasia cervical, devido há elevado risco de lesão pré-invasiva e câncer invasivo (VIIKKI *et al.*, 2000). Uma pesquisa sobre o parasita revelou um risco de 1,9 vezes do câncer cervical (ZHANG & BEGG, 1994).

O agente etiológico da tricomoníase está associado à doença inflamatória pélvica, uma vez que infecta o trato urinário superior, provocando uma resposta inflamatória que destrói a estrutura tubária, e prejudica as células ciliadas da sua mucosa, impossibilitando o transporte de espermatozoides ou óvulos através da tuba uterina. Quadros de infecções recorrentes em mulheres desenvolvem um maior risco de infertilidade. Vale destacar que mulheres de idade inferior a 21 anos possuem duas vezes mais risco de infertilidade quando comparadas àquelas de idade superior (READING *et al.*, 2014).

A infecção no sexo masculino se expressa de modo autolimitada e transitória. Essa expressão está relacionada com a natureza oxidativa do líquido genital masculino que é supostamente inibitória a certos fatores patogênicos, bem como à concentração de zinco no líquido prostático, que atua como fator citotóxico (GIMENES *et al.*, 2014). Mesmo assim a *T. vaginalis* é uma causa reconhecida de uretrite acompanhada por secreção escassa, clara a mucopurulenta, disúria e prurido leve ou sensação de queimação imediatamente após a relação sexual (PETRIN *et al.*, 1998). Outras complicações incluem prostatite, balanopostite, epididimo-orquite e, possivelmente, infertilidade. Apesar da discordância sobre a relação de tricomoníase e fertilidade, existem estudos recentes que consideram o parasito fator contribuinte para a subfertilidade ou infertilidade. Os prováveis mecanismos desencadeadores dessa complicação são a infecção crônica, a lise celular com toxicidade para o esperma e o processo inflamatório (GIMENES *et al.*, 2014).

A *T. vaginalis* também pode estar interligada ao câncer em homens. A associação da infecção por protozoários e o risco de câncer de próstata ainda possui poucos estudos (STARK *et al.*, 2009; STUCLIFFE *et al.*, 2006). Apesar de discrepantes resultados sobre *T. vaginalis serostatus* e câncer de próstata, existem fortes evidências sobre essa associação (STUCLIFFE

et al., 2006). O câncer da próstata é resultado da ascensão do parasita para a próstata e a inflamação subsequente (PETRIN *et al.*, 1998).

3.4. Mecanismos da patogênese

O início do mecanismo patogênico da *T. vaginalis* se dá com aumento do pH para valores superiores a 5,0, considerando que o pH normal da vagina varia 3,8 a 4,5, tendo, portanto, características ácidas. A redução simultânea de *Lactobacillus acidophilus* e aumento na proporção de bactérias anaeróbias evidencia o aumento do pH vaginal (PETRIN *et al.*, 1998).

Pacientes com a doença podem apresentar respostas celular e humoral. Contudo, esses mecanismos não são encontrados em todos, mas a sua detecção pode ser observada através do aumento do número de leucócitos polimorfonucleares nas secreções. Vale destacar que o contato inicial entre a *T. vaginalis* e os leucócitos provoca uma formação de pseudópodes, e leva a internalização e degradação das células imunes nos vacúolos fagocitários do parasito (LEHKER & ALDERETE, 1991).

O processo de interação da *T. vaginalis* e do seu hospedeiro é complexo, visto que componentes relacionados à superfície celular do parasita, às células epiteliais do hospedeiro e os componentes solúveis presentes nas secreções vaginal e uretral estão interligados. Os fatores de virulência, como adesinas, cisteína-proteinases, integrinas, *cell-detaching factor* (CDF) e glicosidases ditam a aderência e a citotoxicidade exercidas pelos parasitos sobre as células do hospedeiro. Os efeitos patogênicos, para serem desencadeados, necessitam da aderência das células hospedeiras. Entretanto, esses efeitos podem ser desencadeados em cultura de células epiteliais na falta de citoaderência, uma vez que a secreção de produtos do parasita, como glicosidases e CDF em meios de cultura, mostram alta toxicidade às células epiteliais (LÓPEZ *et al.*, 2000).

As proteínas mediadoras da citoaderência são reconhecidas como sendo quatro adesinas: AP23, AP33, AP51 e AP65 (ALDERETE & GARZA, 1988). A produção destas quatro proteínas se faz pela ligação de células epiteliais e pelo ferro (ALDERETE *et al.*, 1998; GARCIA *et al.*, 2003). A expressão de adesinas na superfície do parasita é intercalada com a expressão de P270, uma proteína altamente imunogênica. Vale ressaltar que esse revezamento na expressão parece ser um mecanismo utilizado pelo parasito para evadir do sistema imune (LÓPEZ *et al.*, 2000).

Na vagina, através de outra classe de moléculas, relacionadas na adesão de *T. vaginalis* e caracterizadas por cisteína-proteinases (citotóxicas e hemolíticas), apresentam capacidade de degradar IgG, IgM e IgA (CAINI *et al.*, 2014; LÓPEZ *et al.*, 2000). O ferro é capaz de modular a função das proteinases de superfície, porém seu papel nas infecções tem sido revisado (CAINI *et al.*,2014; LEHKER & ALDERETE, 2000; LÓPEZ *et al.*, 2000). Ademais, o ferro também tem papel importante na sobrevivência de micro-organismos que são encontrados em ambientes de baixo potencial redox. Além do mais, os mecanismos de defesa exercidos pelos tricomonas contra o estresse oxidativo, produzido pelos radicais superóxidos, estão centrados na atividade superóxido dismutase (SOD), que necessitam de ferro como cofator (LÓPEZ *et al.*, 2000).

Para obtenção de ferro e também de ácidos graxos, a *T. vaginalis* fagocita hemoglobina já que o parasita não é capaz de sintetizar lipídeos (LEHKER & ALDERETE, 1991). A aderência entre as células e eritrofagocitose pelo protozoário são resultados da hemólise que pode ser mediada pela inserção de poros na membrana da hemácia, gerados pela liberação de proteínas do tipo perforinas (possivelmente cisteína-proteinases) ou por meio da interação entre receptores eritrocitários e adesinas do parasita (LÓPEZ *et al.*, 2000; RENDÓN-MALDONADO *et al.*, 1998; ROSSET *et al.*,2002). Relembrando que tanto os mecanismos contato dependentes e contato independentes possuem papel significante na patogênese da tricomoníase.

Os efeitos observados na ausência de contato de células são hemólise e citotoxicidade, uma vez que não envolvem somente mecanismos contato dependentes. Segundo estudos, o CDF causa efeitos citopatogênicos em células cultivadas *in vitro*. Além dos níveis de CDF estarem, possivelmente, correlacionados com a gravidade dos sintomas clínicos da vaginite, a produção de CDF, *in vitro*, pelos tricomonas, é reduzida na presença de b-estradiol e influenciada pela concentração de estrógenos na vagina. Por isso, para melhoria dos sintomas têm se a aplicação de *pellets* de estradiol intravaginais sem que ocorra a erradicação da infecção.

A via alternativa do complemento é ativada pela *T. vaginalis*. Durante o período menstrual, a quantidade de micro-organismos na vagina é reduzida, mesmo o sangue da sendo a única fonte de complemento do órgão reprodutor feminino, favorecendo a sintomatologia nesse período. O ferro proporciona uma resistência ao complemento por regular a expressão de cisteína-proteinases, que degradam a porção C3 do complemento depositada sobre a superfície do organismo. Ademais, a *T. vaginalis* tem capacidade de se auto revestir de proteínas

plasmáticas do hospedeiro, impedindo o reconhecimento do sistema imunológico ao parasita como antígeno (PETRIN *et al.*,1998).

3.5. A importância do tratamento e da prevenção

Para prevenção da tricomoníase as estratégias como comportamento sexual, uso de preservativo e terapia, não auxiliam para a redução da prevalência da doença, precisando de novas abordagens inovadoras. Mesmo que a infecção por *T. vaginalis* seja curável, está longe de ser controlada. O tratamento com MTZ ou TNZ é recomendado pelo CDC (Código de Defesa do Consumidor). Todavia, as falhas na cura permanecem um problema em consequência do descumprimento, reinfecção e/ou ausência de tratamento de parceiros sexuais ou diagnóstico impreciso, já que os sintomas são parecidos com outras ISTs. Vale ressaltar, que isolados de *T. vaginalis* com resistência ao MTZ são de números progressivos, defendendo uma melhora nas ferramentas de prevenção e novas alternativas de intervenção (ALLSWORTH *et al.*, 2001). Logo, as tecnologias de prevenção multiuso estão em desenvolvimento para prevenir contra o HIV, outras ISTs e gravidez indesejada que, uma vez validadas, certamente contribuirão para o controle dessas infecções no futuro (FERNANDEZ-ROMERO *et al.*, 2015).

O desenvolvimento das vacinas, para ter ferramentas eficazes de prevenção, é um grande desafio, uma vez que a falta de imunidade humoral duradoura, associada à ausência de bons modelos animais, têm dificultado esse progresso (MALLA *et al.*, 2014). Em sumo, a obtenção de êxito em uma vacina, visto as dificuldades intrínsecas associadas à patogênese do parasita multifatorial, e as novas alternativas para a intervenção são de extrema necessidade.

4. CONCLUSÃO

A tricomoníase, mesmo assintomática na maioria dos homens, nas mulheres podem variar de uma discreta infecção a uma severa vaginite. Essa infecção é a IST não viral mais frequente no mundo, com possíveis complicações na gravidez, infertilidade, aumento na transmissão do HIV e indução de neoplasia intra-epitelial cervical.

É fundamental o diagnóstico laboratorial já que pode haver confusão com outras ISTs. Deve ser dado destaque às técnicas diagnósticas, como o exame direto a fresco, preparações coradas, imunodiagnóstico, método da cultura e PCR. O padrão-ouro é o método da cultura, um

exame simples de interpretar e apresenta alta sensibilidade. O diagnóstico assertivo é indispensável para o tratamento adequado e diminuição da propagação da infecção.

A terapia de escolha é o MTZ, mesmo na presença de casos em que houve resistência aos seus efeitos e promovendo uma ameaça crescente no campo de tratamento da infecção. A eficácia se faz somente quando os parceiros são conjuntamente tratados. O desenvolvimento de novos medicamentos que não pertençam à classe dos nitroimidazóis é essencial, assim como educação pública e programas de prevenção.

5. REFERÊNCIAS

ALDERETE, J.F. & GARZA, G.E. Identification and properties of *Trichomonas vaginalis* proteins involved in cytoadherence. Infection and Immunity, v. 56, p. 28, 1988.

ALDERETE, J.F. *et al.* Only two of the *Trichomonas vaginalis* triplets AP51 adhesins are regulated by iron. Microbial Pathogen, v. 24, p. 1, 1998.

ALLSWORTH, J.E. *et al.* Trichomoniasis and other sexually transmitted infections: results from the 2001-2004 National Health and Nutrition Examination Surveys. Sexually Transmitted Diseases, v. 36, p. 738, 2009.

BENCHIMOL M. Hydrogenosomes under microscopy. Tissue and Cell, v. 41, p. 151, 2009.

BOWDEN, F.J. & GARNETT, G.P. Why is *Trichomonas vaginalis* ignored? Sexually transmitted infections, v. 75, p. 372, 1999.

CAINI, S. *et al*. Sexually transmitted infections and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiology, v. 38, p. 329, 2014

CARLTON, J.M. *et al*. Draft genome sequence of the sexually transmitted pathogen *Trichomonas vaginalis*. Science, v. 315, p. 207, 2007

CARTER, J.E. & WHITHAUS, K.C. Neonatal respiratory tract involvement by *Trichomonas vaginalis*: a case report and review of the literature. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 78, p. 17, 2008.

CHERPES, T.L. *et al*. The Associations Between Pelvic Inflammatory Disease, *Trichomonas vaginalis* Infection, and Positive Herpes Simplex Virus Type 2 Serology. Sexually transmitted diseases, p. 33, p. 747, 2006.

COTCH, M.F. *et al*. *Trichomonas vaginalis* associado ao baixo peso ao nascer e parto prematuro. O grupo de estudo sobre infecções vaginais e prematuridade. Sexually transmitted diseases, v. 24, p. 353, 1997.

COTCH, M.F. *et al*. Demographic and behavioral predictors of *Trichomonas vaginalis* infection among pregnant women. Obstetrics and Gynecology, v. 78, p. 1087, 1991.

CRUCITTI, T. *et al*. Non-sexual transmission of *Trichomonas vaginalis* in adolescent girls attending school in Ndola, Zambia. PloS ONE, v. 6, e16310, 2011.

DUBOUCHER, C. *et al*. Pulmonary coinfection by *Trichomonas vaginalis* and pneumocystis sp. as a novel manifestation of aids. Human Pathology, v. 34, p. 508, 2003.

CHOSE, O. *et al*. Cell death in protists without mitochondria. Annals of the New York Academy of Sciences, v. 1010, p. 121, 2003

FERNANDEZ-ROMERO, J.A. *et al*. Multipurpose prevention technologies: the future of HIV and STI protection. Trends in microbiology, v. 23, p. 429, 2015.

FICHOROVA, R.N. Impact of *T. vaginalis* infection on innate immune responses and reproductive outcome. Journal of reproductive immunology, v. 83, p. 185, 2009.

FIGUEROA-ÂNGULO, E.E. *et al*. The effects of environmental factors on the virulence of *Trichomonas vaginalis.* Microbes and infection, v. 14, p. 1411, 2012.

GARCIA, A. *et al.* Iron e contact with host cells induce expression of adhesins on surface of *Trichomonas vaginalis.* Molecular microbiology, v. 47, p. 1207, 2003.

GIMENES, F. *et al.* Male infertility: a public health issue caused by sexually transmitted pathogens. Nature reviews. Urology, v. 11, p. 672, 2014.

GRODSTEIN, F. *et al.* Relation of tubal infertility to history of sexually transmitted diseases. American Journal of Epidemiology, v. 137, p. 577, 1993.

HAMMERSCHLAG, M.R. & GUILLEN, C.D. Medical and legal implications of testing for sexually transmitted infections in children. Clinical Microbiology Reviews, v. 23, p. 493, 2010.

HIRT, R.P. & SHERRARD, J. *Trichomonas vaginalis* origins, molecular pathobiology and clinical considerations. Current opinion in infectious diseases, v. 28, p. 72, 2015.

KISSINGER, P. Epidemiology and treatment of trichomoniasis. Current infectious disease reports, v. 17, p. 484, 2015.

KUSDIAN, G. & GOULD, S.B. The biology of Trichomonas vaginalis in the light of urogenital tract infection. Molecular and biochemical parasitology, v. 198, p. 92, 2014.

KIRKCALDY, R.D. *et al. Trichomonas vaginalis* antimicrobial drug resistance in 6 US cities, STD surveillance network, 2009–2010. Emerging Infectious Diseases, v. 18, p. 939, 2012.

KLEBANOFF, M.A. *et al.* Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. The New England journal of medicine, v. 345, p. 487, 2001.

LAZENBY, G.B. *et al.* Correlation of leukorrhea and *Trichomonas vaginalis* infection. Journal of Clinical Microbiology, v. 51, p. 2323, 2013.

LEHKER, M.W. & ALDERETE, J.F. Iron regulates growth of *Trichomonas vaginalis* and the expression of immunogenic trichomonad proteins. Molecular microbiology, v. 6, p. 123, 1991.

LEHKER, M.W. & ALDERETE, J.F. Biology of trichomonosis. Current opinion in infectious diseases, v. 13, p. 37, 2000.

LETERRIER, M. *et al.* Trichomonads in pleural effusion: case report, literature review and utility of PCR for species identification. New Microbiologica, v. 35, p. 83, 2012.

LÓPEZ, L.B. *et al.* Strategies by which some pathogenic-trichomonads integrate diverse signals in the decision-making process. Anais da Academia Brasileira de Ciências, v. 72, p. 173, 2000.

MALLA, N. *et al.* Immunity in urogenital protozoa. Parasite Immunology, v. 36, p. 400, 2014.

MARITZ, J.M. *et al.* What is the importance of zoonotic trichomonads for human health? Trends in parasitology, v. 30, p. 333, 2014.

MCCLELLAND, R.S. *et al.* Infection with *Trichomonas vaginalis* increases the risk of HIV-1 acquisition. The Journal of infectious diseases, v. 195, p. 698, 2007.

MEITES, E. Trichomoniasis: the "neglected" sexually transmitted disease. Infectious disease clinics of North America, v. 27, p. 755, 2013.

MUZNY, C.A. & SCHWEBKE, J.R. The clinical spectrum of *Trichomonas vaginalis* infection and challenges to management. Sexually transmitted infections, v. 89, p. 423, 2013.

MULLER. M. APUD HONIGBERG, B.M. (Editor). Trichomonads Parasitic in Humans. Nova York: Springer Verlag; 1990.

PETRIN, D. *et al*. Clinical and microbiological aspects of trichomonas vaginalis. Clinical Microbiology Reviews, v. 11, p. 300, 1998.

PEREIRA-NEVES, A. *et al*. Pseudocysts in trichomonads--new insights. Protist, v. 154, p. 313, 2003.

POOLE, D.N. & MCCLELLAND, R.S. Global epidemiology of *Trichomonas vaginalis*. Sexually transmitted infections, v. 89, p. 418, 2013.

QUINLIVAN, E.B. *et al*. Modeling the impact of *Trichomonas vaginalis* infection on HIV transmission in HIV-infected individuals in medical care. Sexually Transmitted Diseases, v. 39, p. 671. 2012.

RENDÓN-MALDONADO, J.G. *et al*. *Trichomonas vaginalis: in vitro* phagocytosis of lactobacilli, vaginal epithelial cells, leuckocytes, and erythrocytes. Experimental Parasitology, v. 89, p. 241, 1998.

READING, R. *et al*. Gonorrhoea, chlamydia, syphilis and trichomonas in children under 13 years of age: national surveillance in the UK and Republic of Ireland. Archives of disease in childhood, v. 99, p. 712, 2014.

ROSSET, I. *et al*. Scanning electron microscopy in the investigation on the *in vitro* hemolytic activity of *Tricomonas vaginalis.* Parasitology Research, v. 88, p. 356, 2002.

SECOR, W.E. *et al*. Neglected parasitic infections in the United States: trichomoniasis. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 90, p. 800, 2014.

SCHWEBKE, J.R. & BARRIENTES, F.J. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* Isolates with Resistance to Metronidazole and Tinidazole. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 50, p. 4209, 2006.

SCHWEBKE, J.R. & BURGESS, D. Trichomoniasis. Clinical Microbiology Reviews, v. 17, p. 794, 2004.

SILVER, B.J. *et al*. *Trichomonas vaginalis* as a cause of perinatal morbidity: a systematic review and meta-analysis. Sexually transmitted diseases, v. 41, p. 369, 2014.

STARK, J.R. *et al.* Prospective study of *Trichomonas vaginalis* infection and prostate cancer incidence and mortality: physicians' health study. Journal of the National Cancer Institute, v. 101, p. 1406, 2009.

SUTCLIFFE, S. *et al*. Trichomonosis, a common curable STI, and prostate carcinogenesis—a proposed molecular mechanism. PLoS Pathog, v. 8, e1002801, 2012.

SUTCLIFFE, S. *et al*. Plasma antibodies against *Trichomonas vaginalis* and subsequent risk of prostate câncer. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, v. 15, p. 939, 2006.

SUTTON, M. *et al*. The prevalence of *Trichomonas vaginalis* infection among reproductive-age women in the United States, 2001-2004. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, v. 45, p. 131, 2007.

SWYGARD, H. *et al*. Trichomoniasis: clinical manifestations, diagnosis and management. Sexually Transmitted Infections, v. 80, p. 91, 2004.

TON NU, P.A. *et al.* Prevalence of Trichomonas vaginalis infection in symptomatic and asymptomatic women in Central Vietnam. Journal of infection in developing countries, v. 9, p. 655, 2015.

VIIKKI, M. *et al*. Gynaecological infections as risk determinants of subsequent cervical neoplasia. Acta oncológica, v. 39, p. 71, 2000.

WORKOWSKI, K.A. & BOLAN, G.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Recommendations and Reports, v. 64, p. 1, 2015. Disponível em: < https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm>. Acesso em:

WORLD HEALTH ORGANIZATION – Dept. of Reproductive Health and Research. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections – 2008. 20 p. 2012

ZHANG, Z.F. & BEGG, C.B. Is *Trichomonas vaginalis* a cause of cervical neoplasia? Results from a combined analysis of 24 studies. International journal of epidemiology, v. 23, p. 682, 1997.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 10

CAPACITAÇÃO EM ENTOMOLOGIA APLICADA À SAÚDE PÚBLICA PARA AGENTES DE COMBATE ÀS ENDEMIAS E AGENTES COMUNITÁRIOS DE SAÚDE NO MARANHÃO E PIAUÍ: RELATO DE EXPERIÊNCIA

Liliane B Amorim[1], Rubenilson A Martins[1], Tais da Silva C Silva[2], Yane B Freire[2], Lidiane L B Amorim[3]

[1] Docente do Instituto Federal do Maranhão, Campus Itapecuru-Mirim.
[2] Discente do Instituto Federal do Maranhão, Campus Itapecuru-Mirim.
[3] Docente do Instituto Federal do Piauí, Campus Pedro II.

Palavras-chave: *Vetores; Manejo integrado; Educação em saúde.*

1. INTRODUÇÃO

As principais arboviroses que representam um dos grandes desafios de saúde pública do Brasil são a Dengue, Chikungunya e Zika. Devido a inexistência de imunoterápicos específicos para prevenção e controle destas arboviroses, as estratégias adotadas pelos programas de controle estão direcionadas, principalmente, ao manejo integrado do vetor.

O vetor implicado na transmissão das três arboviroses é o mosquito *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae), que está disperso em regiões tropicais e subtropicais, áreas onde a atividade antrópica e o clima favorecem sua proliferação. No Brasil, está presente em todas as Unidades da Federação, distribuído em 4.523 municípios, aproximadamente, além de ser um inseto doméstico, de hábito diurno e altamente antropofílico (CONSOLI & LOURENÇO DE OLIVEIRA, 1994; ZARA *et al.*, 2016).

Estudos recentes demonstraram que o mosquito *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae), que também é altamente antropofílico e domiciliado, pode ser vetor do vírus Zika, podendo ter contribuído com o elevado número de casos da doença em 2016 (GUEDES *et al.*,

2017). Ambos possuem um ciclo biológico curto, com duração de 15 a 30 dias, que compreende as fases de ovo, quatro estádios larvais (L1, L2, L3 e L4), pupa e mosquito adulto, sendo apenas a fêmea adulta hematófaga (CONSOLI & LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994).

Porém, *A. aegypti* põe seus ovos geralmente nas paredes internas de recipientes, como caixas d'água, tonéis, pneus, vasos de plantas, tampa de garrafa, entre outros criadouros importantes do ponto de vista epidemiológico (BRAGA & VALLE, 2007). Com a intermitência de água e a falta de coleta seletiva de lixo, estes potenciais criadouros, encontrados no peridomicílio e no intradomicílio, garantem a manutenção de densidades elevadas de *A. aegypti* no meio urbano, potencializando os riscos de transmissão da doença (CONSOLI & LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994).

Já as fêmeas de *C. quinquefascitatus* depositam seus ovos diretamente na lâmina d'água, agrupados em forma de jangada e preferem criadouros com elevada densidade de matéria orgânica (CONSOLI & LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994).

Os agentes responsáveis pelos programas de controle de vetores, na maioria dos municípios brasileiros, são os Agentes de Combate às Endemias (ACE). Suas ações estão focadas, principalmente, nas atividades de controle de vetores e de endemias, com a realização de atividades de vigilância, prevenção, promoção à saúde e controle de doenças. Após decretar Estado de Emergência Nacional, devido aos surtos de microcefalia associados à infecção pelo Zika Vírus, o Ministério da Saúde publicou uma portaria (Portaria GM/MS nº 2121/2015), que orienta os Agentes Comunitários de Saúde (ACS) a atuarem, em parceria com os ACE, no controle do mosquito vetor.

Os ACS têm contribuído para a estruturação da Atenção Primária à Saúde (APS) no País, tendo papel de mediador entre os serviços, os profissionais de saúde e os moradores dos territórios (MOROSINI & FONSECA, 2018). Por ser morador da comunidade e estar em contato permanente com as famílias, este profissional pode facilitar o trabalho de vigilância e promoção da saúde realizado por toda a equipe (SILVA *et al.*, 2005).

O trabalho teve como objetivo capacitar os ACE e ACS de municípios do Maranhão e Piauí em relação à biologia e ao manejo integrado de mosquitos vetores, assim como às arboviroses que são transmitidas pelos insetos, visto que entender a biologia e os aspectos comportamentais é importante para controlar a população dos vetores. Além disso, deve-se sempre pensar no manejo integrado, pois apenas um meio de ação não é suficiente para diminuir a população dos vetores que estão adaptados ao ambiente urbano, domiciliar e de clima tropical.

2. MÉTODO

Ao consolidar parcerias com as Secretarias Municipais de Saúde ou de Ciência e Tecnologia, foram realizadas capacitações de Entomologia Aplicada à Saúde Pública nos municípios de Itapecuru Mirim e Miranda do Norte, no Maranhão e no município de Pedro II, no Piauí.

A primeira parceria foi realizada no município de Itapecuru Mirim, com cerca de 68.000 habitantes, que possui 16 ACE e 185 ACS (IBGE, 2020a). O município de Miranda do Norte - MA conta com 18 ACE e 46 ACS, com cerca de 28.000 habitantes (IBGE, 2020b). Já o município de Pedro II-PI possui 30 ACE e 100 ACS, com cerca de 38.000 habitantes (IBGE, 2020c).

Por haver baixa cobertura de ACE nas áreas rurais, as ações dos ACS em conjunto com os ACE são de suma importância para o controle dos insetos vetores. Por isso, na capacitação foram formados grupos de 25 a 50 ACE e ACS, com carga horária de quatro horas, para cada turma, em apenas um expediente (manhã ou tarde), não prejudicando o dia de trabalho dos agentes. As aulas foram ministradas no IFMA Campus Itapecuru-Mirim, entre 17 e 24 de abril de 2017; Secretaria de Saúde de Miranda do Norte, de 05 a 06 de fevereiro de 2020; e no IFPI Campus Pedro II, de 14 a 15 de fevereiro de 2019.

Os assuntos abordados em sala de aula, com auxílio de projetores e computador do Campus, foram: biologia do inseto vetor, sinais e sintomas das arboviroses, importância da notificação e novas tecnologias para o manejo integrado do mosquito. O ciclo de vida dos mosquitos *Aedes aegypti*, *A. albopictus* e *Culex quinquefasciatus* (*in vitro*) foi doado pelo Serviço de Referência em Controle de Culicídeos Vetores - FIOCRUZ/PE (Figura 1), e os agentes puderam diferenciar todos os estágios larvais, além dos insetos adultos. Também houve discussão sobre as dificuldades encontradas em campo e a troca de experiência profissional.

Figura 1. Ciclos de vida de *Aedes aegypti* e *Culex quinquefasciatus* disponibilizados pelo Serviço de Referência em Controle de Culicídeos Vetores – FIOCRUZ/PE e ovitrampa para captura de ovos de *Aedes*, utilizados para a observação prática durante as atividades de Capacitação em Entomologia Aplicada à Saúde Pública

Fonte: Secretaria Municipal de Saúde de Miranda do Norte-MA.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em 2017, como no IFMA Campus Itapecuru Mirim ainda não havia turma de ensino médio/técnico, já que era um Campus novo, foram feitas parcerias com as Secretarias Municipais e, uma delas, foi com a Secretaria Municipal de Saúde, após conversa com uma ACS da Comunidade Quilombola Santa Rosa dos Pretos, que informou a necessidade de cursos de capacitação.

Por isso, o curso de Capacitação em Entomologia Aplicada à Saúde Pública foi realizado, no IFMA Campus Itapecuru-Mirim, para os ACS e ACE do município, ocorrendo em abril de 2017. Foram capacitados cerca de 200 agentes, com turmas no período matutino e vespertino, com turmas diferentes (Figura 2).

Figura 2. Capacitação em Entomologia Aplicada à Saúde Pública com Agentes Comunitários de Saúde (ACS) e Agentes de Combate às Endemias (ACE) de Itapecuru-Mirim-MA, em 2017

Legenda: A. ACE e ACS na capacitação. B. ACE e ACS na prática, analisando a morfologia dos insetos vetores.
Fonte: elaborado pelo autor, 2020.

Com a parceria entre pesquisadoras do IFMA Campus Itapecuru-Mirim e IFPI Campus Pedro II, o curso de capacitação também foi levado para o município, com consentimento da Secretaria Municipal de Saúde de Pedro II, PI. Neste caso, foram capacitados 130 agentes, ocorrendo, no auditório do IFPI (Figura 3).

Figura 3. Capacitação em Entomologia Aplicada à Saúde Pública com Agentes Comunitários de Saúde (ACS) e Agentes de Combate às Endemias (ACE) de Pedro II-PI, em 2019

Fonte: Jornal Meio Norte. Disponível em: https://www.meionorte.com/pi/cidades/pedro-ii/agentes-comunitarios-de-saude-e-agentes-comunitarios-de-endemias-recebem-capacitacao-sobre-aedes-aegypti-323407.

Já em Miranda do Norte, foram capacitados 64 agentes e alunas bolsistas e voluntária de Iniciação Científica colaboraram. O curso aconteceu entre 05 e 06 de fevereiro de 2020, na Secretaria Municipal de Saúde (Figura 4).

Figura 4. Observação de ovos de *Aedes aegypti* durante a capacitação em Entomologia Aplicada à Saúde Pública com ACS e ACE de Miranda do Norte-MA, em 2020

Fonte: Secretaria de Ciência e Tecnologia de Miranda do Norte –MA.

Durante as discussões, pôde ser observado que os agentes não conheciam as diferenças morfológicas entre as espécies de mosquitos abordadas e também não sabiam diferenciar machos de fêmeas, porém afirmaram que apenas as fêmeas eram hematófagas. Conhecer as diferenças morfológicas e comportamentais dos insetos vetores é importante, principalmente no tocante à utilização dos diferentes métodos de controle. Muitos agentes não reconheceram ou diferenciaram os ovos de *Culex* e *Aedes*, ou ainda nunca ouviram falar sobre mosquitos do gênero *Anopheles*, indicando a necessidade da educação continuada e dos cursos atualização.

A ideia de manejo integrado dos vetores é otimizar a utilização de recursos, seja de pessoal, monetário ou estrutural, com participação da população local, que tem o conhecimento da área e é importante para evitar a proliferação dos vetores, além de existir legislação que

priorize o controle vetorial, e a utilização de diversas tecnologias para que o objetivo seja alcançado, que é a diminuição da população vetorial. Isto deve ocorrer a ponto de não existir mais um elevado número de casos das arboviroses (LIMA NETO, 2016).

Ao abordarmos as diversas estratégicas e novas tecnologias que estão sendo utilizadas para o controle de populações de *A. aegypti*, percebeu-se que os agentes só conheciam o controle químico clássico, que já foram ou ainda são utilizados nos municípios. Em Miranda do Norte, nenhum agente tinha ouvido falar em *Wolbachia* e nos trabalhos que já vêm sendo realizados em alguns municípios do país. Já tinham visto reportagens sobre os mosquitos transgênicos, mas não sabiam que era um método de controle que estava sendo utilizado em algumas localidades.

Souza *et al.* (2018), analisando os saberes e práticas da população, dos ACE e ACS, em Salvador, Bahia, com relação ao controle de *A. aegypti,* identificaram que os ACE de campo sentiam-se desvalorizados pela falta de capacitação, não dominando todos os assuntos que poderiam repassar para a população. Além disso, a partir dos questionários aplicados, observaram que, para os ACS da localidade estudada, o controle vetorial não fazia parte do seu escopo de trabalho. Apesar disso, a população e os agentes entrevistados culpam o poder público pela continuidade da epidemia da dengue nas localidades e que ações de educação em saúde são mais necessárias (SOUZA *et al*., 2018).

Muitos agentes informaram que a notificação não é realizada, mas que houve diversos casos suspeitos durante o período da epidemia e atualmente. De acordo com Silva & Oliveira (2014), a notificação das doenças deve ser feita por profissionais de saúde ou por qualquer cidadão. Porém, muitos não possuem conhecimento do procedimento de notificação ou quais agravos devem ser notificados, afetando a atuação dos profissionais e adoção de medidas de intervenção pertinentes.

Outro ponto importante, nas discussões, foi o papel primordial da parceria entre ACE e ACS no manejo integrado, pois apenas um meio de ação não é suficiente para diminuir a população de um inseto que está adaptado ao ambiente urbano, domiciliar e de clima tropical, principalmente em relação à Educação em Saúde.

Chiaravalloti Neto *et al.* (2007) descreveram dificuldades na atuação dos ACS no programa da dengue, seja pela recusa da visita ao domicílio, seja por questões sociais mais amplas, como falta de saneamento, alto índice de violência e impossibilidade de acesso a alguns imóveis. Além disso, um estudo realizado no Paraná relatou que o atual treinamento dos agentes

para combate à dengue não é suficiente, pois eles se sentem inseguros para a transmissão de informações à população. Os autores concluem que a realização de treinamentos para contínua atualização pode aumentar o entendimento da doença e elevar a autoestima e confiança dos trabalhadores (NISIHARA *et al*., 2018).

Espera-se que os ACS e ACE, após o curso, avaliem mais a importância do trabalho em campo para a saúde da população, identifiquem diversos possíveis criadouros do mosquito *A. aegypti*, além de notificar, pelas observações dos sintomas dos pacientes, os casos de arboviroses transmitidas pelo mosquito. Além disso, deve-se pensar em estratégias de controle do mosquito *C. quinquefasciatus*, visto que também é um potencial vetor do vírus Zika.

A informação em saúde é de suma importância, constituindo a base para a gestão dos serviços, auxiliando nas ações de prevenção e controle de doenças, avaliação dos modelos de atenção à saúde e orientação, implementação e mudanças dos programas de controle das mesmas e dos vetores de patógenos (LAGUARDIA *et al*., 2004). Com o trabalho em parceria de ACE e ACS, espera-se aprimorar a notificação das arboviroses nos municípios, outra deficiência que foi relatada ao longo da capacitação. A partir desse momento, criaram-se parcerias com a Secretaria Municipal de Saúde para desenvolver novos projetos no tocante ao manejo integrado do vetor, além de prováveis Cursos de Formação Inicial e Continuada para os agentes.

4. CONCLUSÃO

Os ACE e ACS são importantes profissionais que atuam dentro das comunidades com ações de prevenção e promoção da saúde e, sobretudo, com as ações educativas. Os Agentes expuseram a necessidade da formação continuada para um melhor aproveitamento das atividades dentro das comunidades e, além disso, para o seu desenvolvimento profissional e pessoal.

5. REFERÊNCIAS

BRAGA, I.A. & VALLE, D. *Aedes aegypti*: vigilância, monitoramento da resistência e alternativas de controle no Brasil. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 16, p. 295, 2007.

CHIARAVALLOTI NETO, F. *et al*. O Programa de Controle do Dengue em São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil: dificuldades para a atuação dos agentes e adesão da população. Caderno de Saúde Pública, v. 23, p. 1656, 2007.

CONSOLI, R.A.G.B. & LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R. Principais Mosquitos de Importância Sanitária no Brasil. Rio de Janeiro: Fiocruz, 1994.

IBGE. Cidades. Itapecuru Mirim. (a) Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ma/itapecuru-mirim/panorama>. Acesso em: 25 jul. 2020.

IBGE. Cidades. Miranda do Norte. Maranhão (b) Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ma/miranda-do-norte/panorama>. Acesso em: 25 jul. 2020.

IBGE. Cidades. Pedro II. Piauí. (c) Disponível em: < https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pi/pedro-ii/panorama>. Acesso em: 25 jul. 2020.

GUEDES, D.R.D. *et al.* Zika virus replication in the mosquito *Culex quinquefasciatus* in Brazil. Emerging Microbes & Infections, v. 6, e69, 2017.

LAGUARDIA, J. *et al*. Sistema de informação de agravos de notificação em saúde (Sinan): desafios no desenvolvimento de um sistema de informação em saúde. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 13, p. 135, 2004.

LIMA NETO, A.S. *et al*. Dengue, Zika e Chikungunya - Desafios do Controle Vetorial frente à ocorrência das três Arboviroses - parte II. Revista Brasileira em Promoção da Saúde, v. 29, p. 463, 2016.

MOROSINI, M.V. & FONSECA, A.F. Os agentes comunitários na Atenção Primária à Saúde no Brasil: inventário de conquistas e desafios. Saúde debate, v. 42, p. 261, 2018.

NISIHARA, R. *et al*. Avaliação do perfil sociodemográfico, laboral e a qualidade de vida dos agentes de saúde responsáveis pelo combate à dengue em duas cidades do estado do Paraná. Revista Brasileira de Medicina do Trabalho, v. 16, p. 393, 2018.

SILVA, G.A. & OLIVEIRA, C.M.G. O registro das doenças de notificação compulsória: a participação dos profissionais da saúde e da comunidade. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, v. 4, p. 215, 2014.

SILVA, R.V.B. *et al.* Do elo ao laço: o agente comunitário na construção da integralidade em saúde. In: PINHEIRO, R. & MATTOS, R.A., organizadores. Cuidado: as fronteiras da integralidade. Rio de Janeiro: CEPESC-UERJ/ABRASCO, p. 75, 2005.

SOUZA, K.R. *et al*. Saberes e práticas sobre controle do *Aedes aegypti* por diferentes sujeitos sociais na cidade de Salvador, Bahia, Brasil. Cadernos de Saúde Pública, v. 34, e00078017, 2018.

ZARA, A.L.S.A. *et al*. Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 2, p. 391, 2016.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 11

ANCILOSTOMÍASE: INFECÇÕES, CICLO DE VIDA, PREVENÇÕES E TRATAMENTOS

Nágila I Pacheco[1], Luiza A P P F Mendes[1], Wanderson G G Melo[2], Mariana P Sousa[2], Victor T Cruz[3], José C P Neto[4]

[1] Discente de Biomedicina Pelo Centro Universitário Unifacid | Wyden.
[2] Discente de Medicina Veterinaria Pela Universidade Federal Do Piauí.
[3] Discente de Medicina Pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba.
[4] Graduado em Farmácia Pelo Centro Universitário Unifacid | Wyden.

Palavras-chave: *Ciclo; Prevenção; Tratamento.*

1. INTRODUÇÃO

A infecção por Ancilostomíase é altamente endêmica nos diversos países do mundo, entretanto o seu impacto na economia e na saúde global não é tão conhecido quando relacionado a outras infecções de helmintos, que são propagadas pelo solo, como a Ascaridíase e Tricuríase, que afeta crianças e adultos (BARTSCH, 2016).

A Ancilostomíase é uma das várias doenças tropicais negligenciadas pelo mundo, causadas por duas espécies principais denominadas *Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale*, muito presente na zona rural, devido à falta de saneamento básico (FELEKE, 2018).

O ancilóstomo causa uma infecção dos intestinos, sua transmissão ocorre pela penetração do parasita na pele, por via cutânea, sendo rara, ou pela ingestão de alimentos contaminados, por via oral, infecção passiva, a mais comum (ARAUJO, 1988; FORTES, 2004). Nas manifestações mais graves, o paciente apresenta palidez, dispneia, tonturas e desmaios. Nas infecções crônicas intensas, pode existir acometimento do sistema circulatório, com sintomas de taquicardia, dispneia, sopros cardíacos, palpitação e dores anginosas. Outras manifestações são hipoproteinemia, edema generalizado e cardiomegalia (FILHO, 2011).

O Brasil apresenta alto índices de ancilostomíase em suas regiões, também chamado de amarelão ou doença do Jeca-Tatu. De acordo com as estatísticas mundiais, um quarto da população é afetada por essa parasitose, que têm alta incidência nos países subdesenvolvidos, é amplamente distribuída pelo mundo e endêmica nos países subtropicais e tropicais (FILHO, 2011).

Este trabalho tem como objetivo apresentar a ancilostomíase, suas infecções, ciclo de vida, prevenções e tratamentos por meio de uma revisão bibliográfica.

2. MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica sobre as infecções, ciclo de vida, prevenções e tratamentos da Ancilostomíase, utilizando bancos de dados online. Os artigos principais foram recuperados especialmente da *Biblioteca Virtual de Saúde* (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), *ScienceDirect*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS), utilizando os termos *Infection; Prevention; Treatment*, como palavras-chave para a pesquisa.

Foram incluídas publicações científicas de 25 de julho de 2008 a 31 de dezembro de 2019. Somente publicações com foco nas infecções, ciclo de vida, prevenções e tratamentos da Ancilostomíase foram elegíveis para inclusão.

Todas as pesquisas, bem como a triagem de títulos e resumos e a seleção de estudos foram executadas por três pesquisadores que trabalhavam de forma independente. Resolvem quaisquer divergências por consenso. Todos os artigos considerados potencialmente elegíveis foram recuperados para revisão em texto completo. Os resultados da pesquisa foram limitados a publicações em português, espanhol e inglês e excluídos resumos de conferências e comentários.

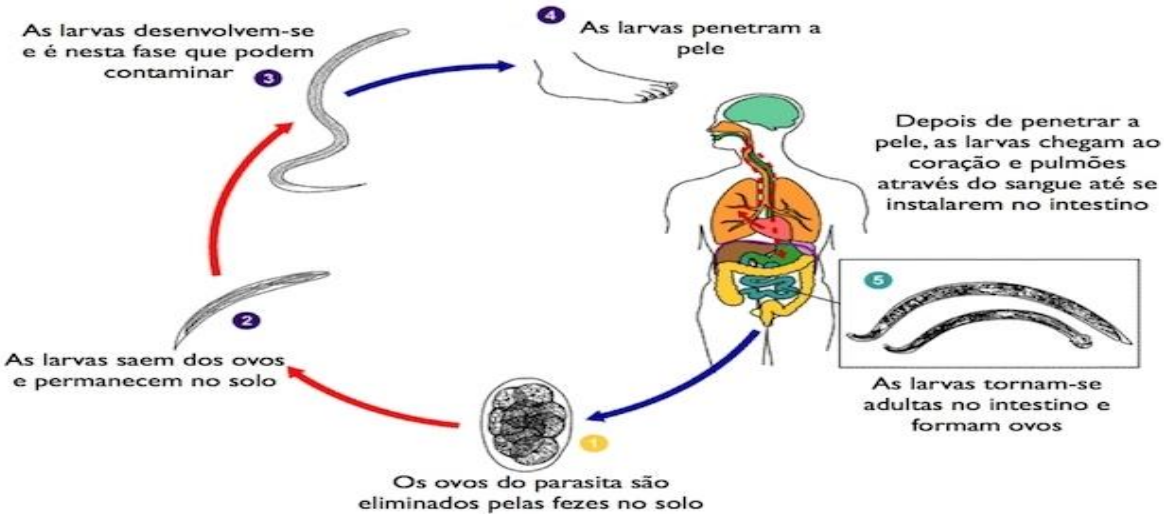
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A ancilostomíase é uma parasitose que reside no intestino delgado, provocada por vermes que infectam o ser humano, cães e gatos, que se ligam às vilosidades e se alimentam do sangue do hospedeiro (SMITH, 2010). Este parasita atrapalha a função imunológica dos indivíduos e aumenta o risco de contrair doenças como HIV/AIDS, diarreia, hipertensão portal

e convulsões. A infecção por ancilostomíase difere com idade, sexo, uso de calçados, nível de escolaridade, renda familiar, higiene pessoal e lavagem das mãos (FELEKE, 2018).

O ciclo de vida deste parasita (Figura 1) se inicia com a penetração das larvas infecciosas de terceiro estágio (L3) na pele. Depois, estas migram pelos pequenos vasos sanguíneos e linfáticos antes de viajar pela circulação para o lado direito do coração e depois para os pulmões. Em seguida, a L3 se desloca para a árvore brônquica e são levadas até o trato gastrointestinal. No intestino delgado, a L3, amadurece em adultos masculinos e femininos, que se alimentam do sangue e dos tecidos da mucosa. Ocorre o acasalamento e os vermes fêmeas produzem milhares de ovos, que são eliminados do corpo pelas fezes (SCHNEIDER, 2011; HOTEZ, 2008).

Figura 1. Ancilostomíase: Ciclo de Vida



Fonte: LEMOS, 2020.

Dos parasitas nematoides, o *Necator americanos* pode eliminar cerca de 10.000 ovos por dia, os vermes vivem no intestino delgado, podendo ser encontrado nas regiões do sul e sudoeste da China, sul da Índia, sudeste asiático, África subsaariana e Américas Central e do Sul. Por sua vez, o *Ancylostoma duodenale*, elimina cerca de 20.000 ovos por dia, conhecido como ancilóstomo do velho mundo, dominante nos países mediterrâneos e em outros, como o Paquistão, Irã e Japão e na América do Sul (FILHO, 2011; VALENTE, 2013).

O diagnóstico é realizado através de exame hematológico e pela observação de ovos nas fezes, com auxílio de microscópio (REY, 1991). O tratamento, por sua vez, pode ser realizado com a utilização de três medicamentos: o albendazol (400 mg em dose única, com o estômago esvaziado), o mebendazol (100 mg duas vezes ao dia, por três dias, sendo mais eficaz do que dose única de 500 mg), mais utilizado como terapia alternativa, e o Pamoato de pirantel (11 mg/ kg/dia, durante três dias, não excedendo 1 g/dia). Realiza-se tratamento antianêmico através da suplementação de ferro, o sulfato ferroso 200 mg, três vezes ao dia, durante 3 meses, além de uma nutrição adequada, ocorrendo à restauração dos níveis normais de hemoglobina nos pacientes (GUIMARÃES, 2019).

A prevenção pode ser realizada com a adoção de algumas medidas de precaução como: cuidados de higiene, limpeza e drenagem urbana, abastecimento de água, manejos de resíduos sólidos e de águas da chuva, andar com calçado fechado, lavar as mãos e tratar cães e gatos contra o ancilóstomo. Encontra-se em andamento o desenvolvimento de uma vacina humana eficaz (GUIMARÃES, 2019).

4. CONCLUSÃO

Conclui-se que a Ancilostomíase é uma helmintíase humana, principal doença causadora de anemia e desnutrição. Os tratamentos anti-helmínticos devem ser seguidos depois da prescrição do médico, sendo mais indicado o albendazol e a sua prevenção deve ser feita com medidas sanitárias e educativas. Os resultados obtidos nessa pesquisa podem fornecer base para novas pesquisas.

5. REFERÊNCIAS

ARAUJO, A. Origem dos ancilostomídeos parasitos do homem. In: Ferreira LF, Araujo A, Confolonieri U (eds) Paleoparasitologia no Brasil. PEC/ENSP, Rio de Janeiro, 1988.

BARTSCH, S. *et al*. The global economic and health burden of human hookworm infection". PLoS neglected tropical diseases, v. 10, e0004922, 2016.

FELEKE, B. Epidemiology of hookworm infection in the school-age children: a comparative cross-sectional study. Iranian Journal of Parasitology, v. 13, p. 560, 2018.

FILHO, J. Analogias em Medicina: Parte IV. Revista Médica de Minas Gerais, v. 21, p. 86, 2011.

FORTES, E. Parasitologia Veterinária - 4ed. – São Paulo: Editora Ícone. p. 274 – 278, 2004.

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

HOTEZ, P. Hookworm and poverty. Annals of the New York Academy of Sciences, v. 1136, p. 38, 2008.

LEMOS, M. O que é ancilostomíase, sintomas, ciclo de vida e tratamento. Tua Saúde, 2020. Disponível em: https://www.tuasaude.com/ancilostomiase/. Acesso em: 19 ago. 2020.

REY, L. Parasitologia. Ed. Guanabara, Rio de Janeiro, 1991

SCHNEIDER, B. *et al*. A history of hookworm vaccine development. Human Vaccines, v. 7, p. 1234, 2011

SMITH, J.L. & BROOKER, S. Impact of hookworm infection and deworming on anaemia in non-pregnant populations: a systematic review. Tropical Medicine and International Health, v. 15, p. 776, 2010.

VALENTE, V. Dinâmica da infecção e reinfecção por ancilostomídeos seguido ao tratamento anti-helmíntico em crianças residentes em seis comunidades dos municípios de Novo Oriente de Minas e Caraí na região nordeste de Minas Gerais, Brasil. 2013. 56 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) -Centro de Pesquisas René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, 2013. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/7292/1/Dissertacao%20Vanderson%20Firmiano%20Valente.pdf. Acesso em: 19 ago. 2020.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 12

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA E GEOGRÁFICA DA COINFECÇÃO LEISHMANIOSE VISCERAL-HIV/AIDS NO PIAUÍ

Letícia O Pereira[2], Francisco M A Fonseca[2], Ian Da C A Barros[2], Lucas G Da R Lima[2], Renata R Casusa[2], Breno C Mendes[2], Guilherme B L De Freitas[1]

[1] Docente de Farmácia, Universidade Federal do Piauí, Teresina/PI.
[2] Discente de Medicina, Universidade Federal do Piauí, Teresina/PI.

Palavras-chave: *Leishmaniose visceral; Infecções por HIV; Coinfecção.*

1. INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma zoonose de transmissão vetorial que constitui uma das mais negligenciadas doenças do mundo, afetando sobretudo a população mais pobre (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2010). É endêmica em 102 países ou territórios (OMS, 2019a), incluindo o Brasil, país responsável por 97% dos casos reportados nas Américas em 2018 (OMS, 2019b). A forma cutaneomucosa e a Leishmaniose Visceral (LV) são basicamente as duas manifestações clínicas diferentes da leishmaniose, com a última sendo a forma mais grave (OMS, 2019a).

No Brasil, onde a LV é causada pelo protozoário *Leishmania (Leishmania) chagasi* e transmitida pelo flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis* (BRASIL, 2019), o estado do Piauí é um dos principais focos da doença, com registros datados desde 1934 e com destaque para a epidemia de 1980 a 1986, que atingiu vasta extensão de seu território (COSTA *et al.*, 1990). Ao longo das décadas, a LV apresentou mudanças no padrão de transmissão, devido à superposição geográfica com outras infecções. Em especial, a coinfecção por HIV requer atenção, dada a sua alta gravidade e ao número elevado de casos das duas infecções no país (BRASIL, 2011).

O HIV, vírus causador da *AIDS*, tem chamado bastante atenção a partir da década de 1980, quando tal síndrome globalizou-se. Ao longo dos anos, a transmissão do HIV no Brasil

adquiriu mudanças epidemiológicas marcantes como a heterossexualização e consequente maior feminização do contágio. Outro achado epidemiológico notável foi a mudança de perfil socioeconômico que a doença adquiriu ao longo das décadas: tomando a escolaridade como variável *proxis* de situação econômica, houve expressiva mudança no perfil de escolaridade dos casos notificados entre adultos e adolescentes. Na década de 1980, concentrava-se no nível superior ou médio, porém atualmente concentra-se entre a população analfabeta ou com apenas o ensino fundamental completo (BRITO *et al.*, 2001).

No estado do Piauí, o contágio por HIV também apresentou tais mudanças epidemiológicas ao mesmo tempo em que registrou um aumento no número de casos nos últimos anos (MARTINS *et al.*, 2019). Dessa forma, estabeleceu-se uma aproximação epidemiológica entre o HIV e a leishmaniose visceral, o que propicia maior chance de coinfecção entre a população em questão.

Epidemiologicamente, a coinfecção LV-HIV demonstra ser um problema emergente de saúde no Brasil. No Piauí, especificamente em sua capital Teresina, o número de casos entre 1994 e 2010 foi bastante expressivo, correspondendo a 224 infectados (LIMA *et al.*, 2013). Tal fato é preocupante, tendo em vista que esse quadro propicia maiores taxas de reincidências e de mortalidade (FONTOURA *et al.*, 2018). Nesse sentido, fica clara a necessidade de estudos epidemiológicos específicos e mais recentes para a vigilância da coinfecção nesse estado.

Desse modo, dado que a LV constitui um grave problema de saúde pública, sendo um desafio para profissionais de saúde e autoridades competentes, é extremamente relevante a promoção de estudos que retratem o paradigma de ocorrência da LV e suas características epidemiológicas, contribuindo para o entendimento da dinâmica desse problema, bem como favorecer a realização de importantes ações de vigilância em saúde (SANTOS *et al.*, 2017).

Contudo, apesar da importância do tema e da necessidade de aprofundamento na análise dos casos, ainda são poucos os estudos que tratam da coinfecção LV-HIV sob um prisma epidemiológico e geográfico, sobretudo no estado do Piauí. Sendo assim, como forma de ampliar o leque limitado de conhecimento acerca do tema, este estudo tem como objetivos traçar o perfil epidemiológico da LV em coinfecção por HIV, no Piauí, e sua distribuição espacial no estado; como também analisar as variáveis sociodemográficas que influenciam na distribuição dos casos.

2. MÉTODO

O presente estudo parte de uma análise descritiva, epidemiológica e transversal dos casos LV em coinfecção por HIV, no Piauí. Os dados encontrados constam no Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2018. Além disso, foram utilizados dados do Instituo Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a fim de obter a taxa de incidência da doença em determinados grupos sociais, de acordo com as variáveis utilizadas.

O banco de dados do SINAN e do IBGE é de livre acesso e fornece dados sobre diversas variáveis sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas, além de dados sobre coinfecção, tratamento, evolução, raça, sexo, escolaridade, entre outros. As variáveis utilizadas neste trabalho foram: idade, sexo, escolaridade, raça/etnia e divisão territorial em macrorregiões de saúde e em zonas urbana e rural.

Incluíram-se casos notificados no período do estudo com confirmação do diagnóstico e residentes no Piauí. Os dados coletados foram organizados no Microsoft® Excel®, para análise e elaboração de gráficos e de tabelas, assim como elaboração do perfil epidemiológico da região.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

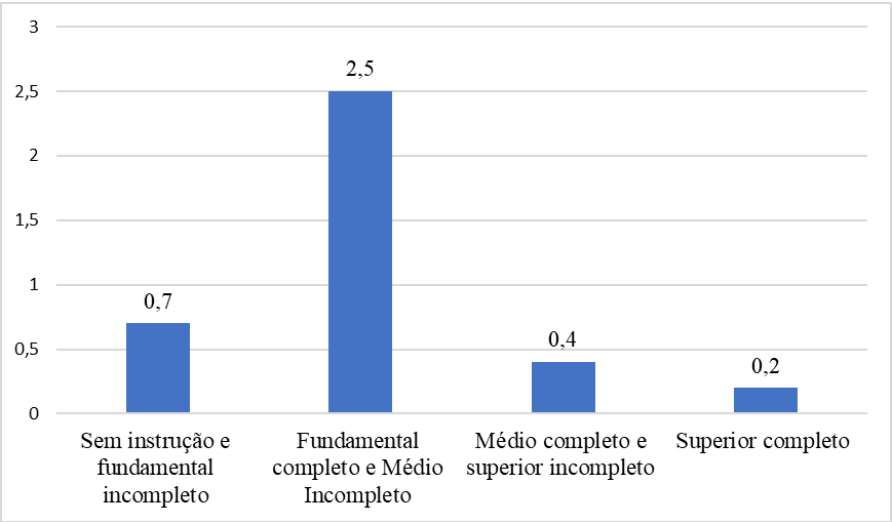
No período de 2007 a 2018 foram registrados 272 casos confirmados de LV em coinfecção com HIV, os quais foram associados à escolaridade dos pacientes. O número de casos notificados no SINAN foi comparado à população do IBGE de 2010, na proporção de 10 mil habitantes.

A população sem instrução e fundamental incompleto, de acordo com o IBGE, é de 1.626.674 habitantes, enquanto os casos notificados no SINAN foram 112. A taxa de incidência para a população sem instrução e com fundamental incompleto é de 0,7. A população com fundamental completo e médio incompleto é de 392.249 habitantes e teve 100 casos notificados, com taxa de incidência de 2,5. A população com ensino médio completo e superior incompleto é de 437.681 habitantes, em que foram notificados 16 casos e taxa de incidência de 0,4. A população com ensino superior completo é de 132.757 habitantes com três casos notificados. A taxa de incidência para essa última população é de 0,2.

No período analisado, notou-se a predominância do número de casos de coinfecção por 10 mil habitantes na população que possuía ensino fundamental completo e ensino médio incompleto (2,5), seguida pela população sem instrução e com ensino fundamental incompleto (0,7) (Figura 1). Além disso, foi possível observar-se que, embora a população com ensino médio completo e superior incompleto (437.681 habitantes) e a população com ensino fundamental completo e ensino médio incompleto (392.249 habitantes) possuíssem números relativamente semelhantes de habitantes, ocorreu uma disparidade significativa na taxa de incidência da coinfecção por LV-HIV.

Esses dados permitem sugerir que as populações com menores índices de instrução estão mais suscetíveis a desenvolver a referida coinfecção, assim como foi observado no estudo realizado por Barbosa *et al*. (2013), no qual se chegou ao resultado de que cerca de 45% dos indivíduos que possuíam a coinfecção no período e locais analisados eram analfabetos ou tinham como escolaridade o ensino fundamental, completo ou incompleto. Ademais, no estudo citado, chegou-se à conclusão que, no Brasil, as populações tradicionalmente marginalizadas, continuamente expostas a carga de doenças endêmicas, desemprego e desinformação estão mais propensas a desenvolver a coinfecção LV-HIV.

Figura 1. Gráfico sobre a taxa de incidência de Leishmaniose Visceral em coinfecção com HIV, expressa por 10 mil habitantes, de acordo com a escolaridade, no Piauí

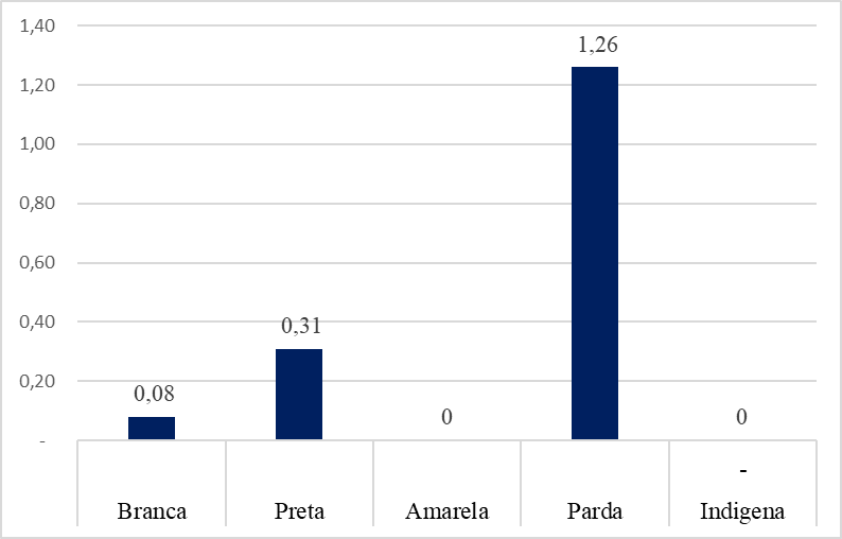


Fonte: Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN Net.

Na Figura 2 consta o gráfico das taxas de incidência da coinfecção LV-HIV, de acordo com a raça/etnia da população do Piauí. O número de casos notificados no SINAN foi comparado à população segundo dados do IBGE de 2010, em proporção para 10 mil habitantes. A população branca corresponde a 753.035 habitantes, enquanto os casos notificados foram 6. Assim, a taxa de incidência, calculada por 10 mil habitantes, para essa raça/etnia é de 0,08. A população autodeclarada preta corresponde a 287.926 habitantes, enquanto os casos registrados foram 9, com taxa de incidência de 0,31. A população autodeclarada parda corresponde a 1.996.380 habitantes, com 251 casos registrados, desse modo, possui taxa de incidência de 1,26, a maior entre as raças/etnias. Não constam informações sobre casos registrados entre as etnias amarela e indígena.

A prevalência constatada da coinfecção entre indivíduos de raça parda pode ser interpretada a partir dos dados do IBGE, em que a maioria da população piauiense (cerca de 64%) se autodeclarou como parda.

Figura 2. Gráfico sobre a taxa de incidência de Leishmaniose Visceral em coinfecção com HIV, expressa por 10 mil habitantes, de acordo com a raça/etnia, no Piauí

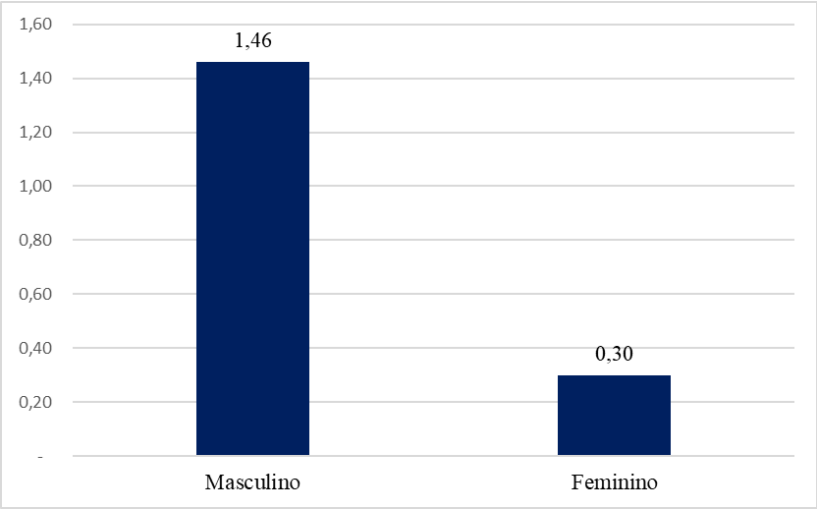


Fonte: Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN Net.

Na Figura 3 consta o gráfico das taxas de incidência da coinfecção LV-HIV de acordo com o sexo da população do Piauí. O número de casos notificados no SINAN foi comparado à

população do IBGE de 2010, na proporção de 10 mil habitantes. A população masculina residente no Piauí, de acordo com o IBGE, corresponde 1.528.423 habitantes, enquanto os casos notificados foram 224. Portanto, a taxa de incidência, para 10 mil habitantes, foi de 1,46. A população feminina residente no Piauí, de acordo com o IBGE, corresponde a 1.589.338 habitantes, enquanto os casos registrados foram 48. Desse modo, a taxa de incidência, para 10 mil habitantes, foi de 0,30.

Figura 3. Gráfico sobre a taxa de incidência de Leishmaniose Visceral em coinfecção com HIV, expressa por 10 mil habitantes, de acordo com o sexo, no Piauí



Fonte: Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN Net.

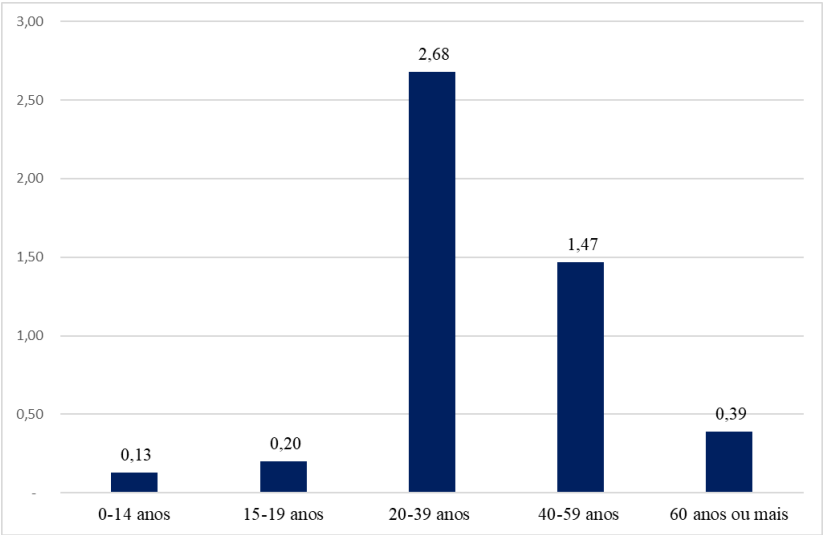
A maior incidência da coinfecção LV-HIV foi encontrada na população do sexo masculino (1,46), sendo ela quase cinco vezes maior do que a incidência encontrada para a população do sexo feminino (0,3). Isso pode ser explicado pela maior propensão que indivíduos do sexo masculino possuem para contrair tanto a LV como o HIV (SOUSA-GOMES *et al.*, 2011).

De acordo com Góes *et al.* (2012), a exposição maior ao vetor e a fatores hormonais explica a maior suscetibilidade de indivíduos desse sexo à parasitose citada. Entretanto, embora desde a década de 1980 os homens fossem os mais atingidos pela infecção do HIV (BRITO *et al.*, 2001), nos últimos anos vem ocorrendo um fenômeno denominado de feminização da transmissão do HIV, devido ao aumento da transmissão heterossexual desse vírus

(CARVALHO *et al.*, 2013). Isso pode sugerir que, nos próximos anos, poderá ocorrer uma diminuição da diferença entre as taxas de incidência da coinfecção dos sexos.

Na Figura 04, consta o gráfico das taxas de incidência da coinfecção LV-HIV de acordo com a faixa etária da população do Piauí, em proporção para 10 mil habitantes. A população de 0 a 14 anos corresponde a 829.838, com 11 casos notificados e taxa de incidência de 0,13 casos para 10 mil habitantes. A população de 15 a 19 anos corresponde a 302.008, com 6 casos notificados e taxa de incidência de 0,20. Entre os 559.482 habitantes de idade entre 20 a 39 anos foram registrados 150 casos, portanto, a maior a taxa de incidência, de 2,68. A população de 40 a 59 anos equivalente a 624.144 habitantes possui 92 casos notificados e taxa de incidência de 1,47. Por fim, entre população a partir dos 60 anos, de 331.773 habitantes, houve 13 casos notificados e taxa de incidência de 0,39.

Figura 4. Gráfico sobre a taxa de incidência de Leishmaniose Visceral em coinfecção com HIV, expressa por 10 mil habitantes, de acordo com a raça/etnia, no Piauí



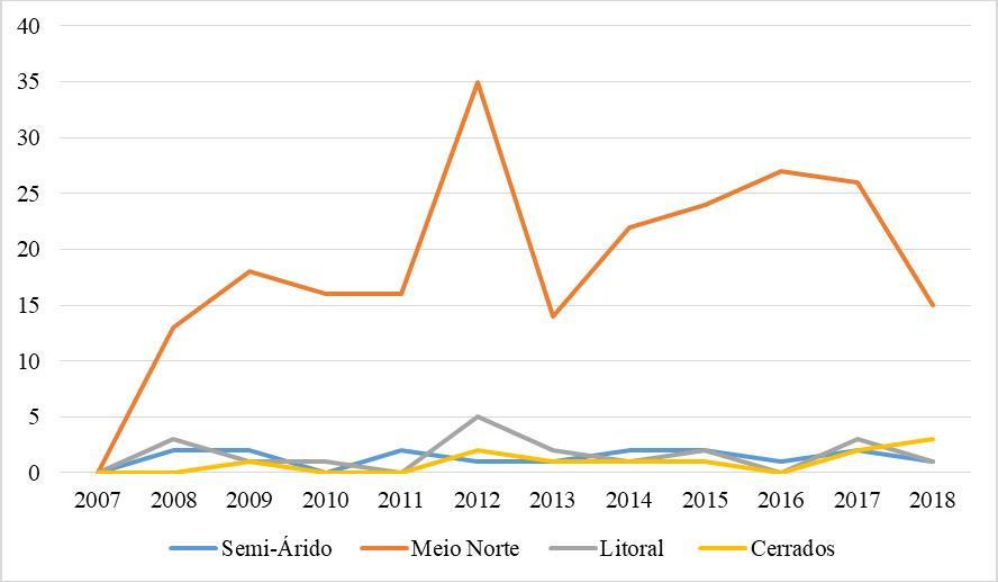
Fonte: Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN Net.

No estudo de Santos *et al.* (2017), em que foi analisada a epidemiologia da LV no Piauí, foi demonstrado que a faixa etária de 0 a 4 anos (35,1% dos casos) era a mais infectada. Bevilacqua *et al.* (2001) também citam que a LV atinge primariamente as crianças, por terem o sistema imunológico ainda imaturo. No entanto, foi constatado que, para a coinfecção LV-HIV, os adultos entre 20 a 59 anos foram os mais afetados, com destaque para a faixa de 20 a

39. Esse resultado também pôde ser observado em outros estudos, como o de Alvar *et al.* (2008), em que 86% dos brasileiros coinfectados estavam no grupo de 20 a 49 anos de idade, com uma média de 38 anos. Esse contraste pode ser explicado porque, em Teresina, a capital do Estado, por exemplo, a infecção por HIV é predominante entre jovens e adultos com idades entre 25 e 49 anos e relações sexuais desprotegidas são a principal via de contaminação (PIAUIENSE, 2018). No Piauí, portanto, o índice de coinfecção com a LV também é maior em grupos sexualmente ativos e menor no grupo de 0 a 14 anos.

Na Figura 5, consta o gráfico das taxas de incidência da coinfecção LV-HIV de acordo com a macrorregião de saúde de residência. A maior parte dos casos se concentrou na região Meio-Norte, onde está a capital Teresina. No local, totalizaram-se 226 casos, com um pico de 35 casos no ano de 2012. Na região Semi-Árido, houve variação entre zero e dois casos por ano, na Litoral, entre zero e cinco casos, e na Cerrados, entre zero e três casos. Em média aritmética por ano, as regiões apresentaram respectivamente: 1,33 casos na Semi-Árido, 1,58 casos na Litoral, 18,83 casos na Meio-Norte e 0,92 casos na Cerrados. As taxas de incidência foram respectivamente 0,28, 0,29, 1,65 e 0,19 (Tabela 1).

Figura 5. Gráfico sobre número de casos de LV com coinfecção por HIV, no estado do Piauí, de acordo com a macrorregião de saúde ao longo do tempo



Fonte: Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN Net.

Tabela 1. Tabela de casos confirmados de Leishmaniose Visceral em coinfecção com HIV na população do Piauí, de acordo com a macrorregião de saúde de residência. Comparação entre os dados

Macrorregião de saúde	Número de Casos da Macrorregião	População Total da Macrorregião	Taxa de Incidência p/ 10 Mil Habitantes
Litoral	19	654.986	0,29
Meio-Norte	226	1.367.412	1,65
Semiárido	16	579.681	0,28

Fonte: Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN Net; Plano Estadual de Saúde de 2016 a 2019, da Secretaria Estadual de Saúde do Piauí.

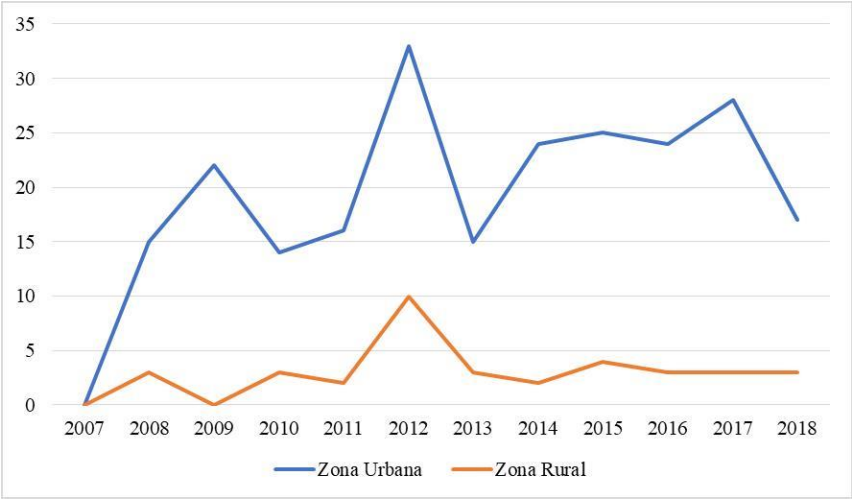
A prevalência constatada da coinfecção na macrorregião Meio-Norte pode ser interpretada a partir da maior densidade demográfica constatada a partir dos dados do Plano Estadual de Saúde de 2016 a 2019, em que cerca de 42% da população piauiense reside nessa macrorregião.

A capital Teresina concentrou 192 dos 226 casos da coinfecção do Meio-Norte. Essa predominância pode ter sido causada pela ocupação rápida e descontrolada da periferia da capital, que colocou a população em extensas áreas cobertas por florestas tropicais e densa vegetação, onde há a reprodução selvagem do parasito *L. chagasi*. À medida que comunidades humanas se expandiram para áreas recentemente desflorestadas, entraram em contato direto com os locais naturais de reprodução do vetor *Lutzomyia longipalpis*, e com os reservatórios selvagens, principalmente a raposa. No cenário atual, os cães abandonados são considerados a principal fonte de infecção imediata para o homem, pois, ao vagar pela periferia da cidade, entrariam em contato direto com reservatórios selvagens da doença e, rapidamente, sofreriam a infecção. Ao retornarem para o interior da cidade, esses animais serviriam de amplificadores da infecção para outros cães e humanos (WERNECK *et al.*, 2004).

No gráfico de casos de LV com coinfecção com HIV por zona de residência (Figura 6), registra-se um total de 233 casos para a zona urbana, enquanto houve 36 casos na zona rural. No ano de 2012, houve um pico em ambas as zonas, com 33 casos na urbana e 10 na rural. Por média aritmética, a zona urbana apresentou 19,42 casos por ano, enquanto na zona rural houve uma média de 3 casos por ano. Na Tabela 2, podem-se observar as taxas de incidência da

coinfecção de acordo com as zonas de residência, sendo elas 1,14 para a zona urbana e 0,34 para a zona rural.

Figura 6. Gráfico sobre número de casos de LV com coinfecção por HIV, no estado do Piauí, de acordo com a zona de residência ao longo do tempo



Fonte: Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN Net.

Tabela 2. Tabela de casos confirmados de Leishmaniose Visceral em coinfecção com HIV na população do Piauí, de acordo com a macrorregião de saúde de residência. Comparação entre os dados

Zona	Nº de Casos Notificados	População Total da Zona	Taxa de Incidência p/ 10 Mil Habitantes
Rural	36	1.067.401	0,34
Urbana	233	2.050.959	1,14

Fonte: Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN Net.

A maior prevalência de casos na zona urbana pode ser explicada pela ocorrência do processo de urbanização da LV. Em Teresina, local que concentra grande parte dos casos de coinfecção da zona urbana, ocorreu um processo de ocupação das periferias de forma rápida e sem controle. Por conta disso, essas regiões possuem baixa infraestrutura e são habitadas por populações de baixa renda. Essas áreas concentram a maioria dos casos de LV (CERBINO NETO *et al.*, 2009), contribuindo para a maior ocorrência de casos de coinfecção de LV-HIV na zona urbana.

Quanto aos casos de coinfecção na zona rural, pode-se destacar como uma possível causa as maiores concentrações de vetores e a presença de animais silvestres que servem como reservatórios para a LV. Esses fatores são agravados por intervenções antrópicas, decorrentes da ocupação do território, como o desmatamento (SILVA *et al*., 2017). Além disso, a migração de pessoas da zona rural para a zona urbana, com posterior retorno à zona de origem, é uma provável causa para a disseminação da infecção por HIV nas áreas rurais (GUIMARÃES *et al.*, 2007).

4. CONCLUSÃO

Através do presente estudo pode-se concluir que a coinfecção HIV e LV no Piauí é prevalente na população com menores índices de instrução, parda, do sexo masculino, sendo a faixa etária prevalente entre 20 a 59 anos, com destaque para a faixa de 20 a 39, residente na macrorregião de saúde Meio-Norte, principalmente na zona urbana.

Diante do observado, evidencia-se que estudos como esse, ainda muito escassos, são fundamentais para se obter mais informações sobre as populações mais acometidas pela coinfecção LV-HIV. As informações coletadas podem contribuir para que as políticas públicas sejam adaptadas à real necessidade desse público e para que os danos causados por tal coinfecção sejam eventualmente reduzidos.

5. REFERÊNCIAS

ALVAR J. *et al*. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. Clinical Microbiology Reviews, v. 21, p. 334, 2008.

BARBOSA, I.R. *et al*. Aspectos da coinfecção leishmaniose visceral e HIV no Nordeste do Brasil. Revista Baiana de Saúde Pública, v. 37, p. 672, 2014.

BEVILACQUA, P.D. *et al*. Urbanização da leishmaniose visceral em Belo Horizonte. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v. 53, p. 1, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. 3 ed. Brasília, DF, p. 503-522, 2019. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf. Acesso em: 23 jul. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento de Pacientes com a Coinfecção Leishmania-HIV. Brasília, DF, 2011. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_paci-entes_leishmania.pdf>. Acesso em: 11 ago. 2020.

BRITO, A.M. *et al*. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 34, p. 207, 2001.

CARVALHO, F.L. *et al*. Perfil epidemiológico dos indivíduos HIV positivo e coinfecção HIV-Leishmania em um serviço de referência em São Luís, MA, Brasil. Ciência & Saúde Coletiva, v. 18, p. 1305, 2013.

CERBINO NETO, J. *et al*. Factors associated with the incidence of urban visceral leishmaniasis: an ecological study in Teresina, Piauí State, Brazil. Cadernos de Saúde Pública, v. 25, p. 1543, 2009.

COSTA, C.H.N. *et al*. Epidemia de leishmaniose visceral no estado do Piauí, Brasil, 1980-1986. Revista de Saúde Pública, v. 24, p. 361, 1990.

FONTOURA, I.G. *et al*. Epidemiological, clinical and laboratory aspects of human visceral leishmaniasis (HVL) associated with human immunodeficiency virus (HIV) coinfection: a systematic review. Parasitology, v. 145, p. 1801, 2018.

GÓES, M.A.O. *et al*. Série temporal da leishmaniose visceral em Aracaju, estado de Sergipe, Brasil (1999 a 2008): aspectos humanos e caninos. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 15, p. 298, 2012.

GUIMARÃES, P.N. *et al*. Aids em área rural de Minas Gerais: abordagem cultural. Revista de Saúde Pública, v. 41, p. 412, 2007.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DR GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2010. Pesquisa Estadual por Amostra de Características da População e Educação - 2010. Disponível em: https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pi/pesquisa/23/22469. Acesso em: 31 jul. 2020.

LIMA, I.P. *et al*. Human immunodeficiency virus/*Leishmania infantum* in the first foci of urban american visceral leishmaniasis: clinical presentation from 1994 to 2010. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 46, p. 156, 2013.

MARTINS, A.V.B. *et al*. Perfil epidemiológico dos pacientes com AIDS do estado do Piauí entre os anos de 2015 a 2018. Anais do I Congresso Regional de Virologia, Teresina, ano 2019, p. 27-28, 3 maio 2019. Disponível em: https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/download/1495/733#page=27. Acesso em: 10 ago. 2020.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Informe Epidemiológico das Américas. Informe de Leishmanioses, dez. 2019a. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51738>. Acesso em: 23 jul. 2020.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Manual de Procedimentos para Vigilancia y Control de las Leishmaniasis en las Américas. Washington, D.C. 2019b. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/50524>. Acesso em: 23 jul. 2020.

PIAUIENSE, J.N.F. Epidemiologia da HIV/AIDS em Teresina-PI: análise retrospectiva. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research, v. 21, p. 07, 2018.

SANTOS, G.M. *et al*. Aspectos epidemiológicos e clínicos da leishmaniose visceral no estado do Piauí, Brasil. Ciência & Desenvolvimento-Revista Eletrônica da FAINOR, v. 10, 2017.

Secretaria Estadual de Saúde do Piauí. Documento: Plano Estadual de Saúde 2016 a 2019. Secretaria Estadual de Saúde do Piauí/Diretoria de Unidade de Planejamento: Abril/ 2016. 31. p.

SINAN: Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/leishvpi.def. Acesso em: 31 jul. 2020.

SILVA, J.D. *et al*. Leishmaniose visceral em cães de assentamentos rurais. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 37, p. 1292, 2017.

SOUSA-GOMES, M.L. *et al*. Coinfecção Leishmania-HIV no Brasil: aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 20, p. 519, 2011.

WERNECK, G.L. *et al*. Avaliação da efetividade das estratégias de controle da leishmaniose visceral na cidade de Teresina, Estado do Piauí, Brasil: resultados do inquérito inicial - 2004. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 17, p. 87, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Control of the Leishmaniases: Report of a Meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases, Geneva, 22–26 March 2010. 2010. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/han-dle/10665/44412>. Acesso em: 23 jul. 2020.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 13

TOXOPLASMOSE CONGÊNITA: MANIFESTAÇÕES E MANEJO CLÍNICO NA INFÂNCIA

Lara A Sousa[1], Natan R C Ramos[1], Laiessa P R Chaves[1], Jocelia M A Bringel[2], Tatiana P R Bachur[2]

[1] Discente de Medicina, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza/CE.
[2] Docente do curso de Medicina, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza/CE.

Palavras-chaves: *Toxoplasmose congênita; Manifestações clínicas; Tratamento.*

1. INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma doença causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, um parasito intracelular obrigatório com ocorrência em diversos países do mundo (ORÉFICE *et al.*, 2010). Na espécie humana, a transmissão deste protozoário pode acontecer através da via oral, por meio do consumo de água e alimentos contaminados, ou pela via transplacentária. O diagnóstico da infecção por *T. gondii* na gestante é de grande importância, ainda que assintomática, pois, se não tratada, pode culminar na transmissão ao concepto, ocasionando danos fetais e neonatais, configurando a toxoplasmose congênita (TC) (RESENDE *et al*., 2010; MALDONADO & READ, 2017; BRASIL, 2018).

A transmissão durante o primeiro trimestre da gravidez ocasiona os casos mais graves de TC. Após esse período, a gravidade da infecção diminui, porém o risco de transmissão da mãe para o feto se torna maior (BAQUERO-ARTIGAO *et al.*, 2013). A maioria dos recém-nascidos com TC é assintomático, entretanto até 80% dos pacientes desenvolvem sequelas durante a infância e a adolescência, sendo estas mais frequentes e mais graves nos recém-nascidos sintomáticos (BAQUERO-ARTIGAO *et al.*, 2013; BRASIL, 2018).

No contexto mundial, a toxoplasmose apresenta prevalência extremamente variável entre os países, que pode ser associada aos diferentes costumes entre os povos (SERRANTI *et al*., 2011). No Brasil, a toxoplasmose crônica apresenta uma prevalência de cerca de 75% em

gestantes e a transmissão fetal ocorre em aproximadamente em 7% dos casos em que as mães foram tratadas durante a fase aguda da infecção, e em 20% a 70% das mães que não passaram por tratamento (NEVES *et al.*, 2010). Além disso, a TC afeta um a cada 770 nascidos vivos no estado de Minas Gerais, dado alarmante diante da dificuldade de diagnóstico e tratamento na fase inicial da doença (RESENDE *et al.*, 2010).

Diante do exposto, observa-se que os profissionais de saúde devem ser aptos a detectar casos suspeitos de TC, a fim de minimizar a morbimortalidade associada à doença e compreender o manejo da infecção na infância. Assim, esta revisão de literatura tem como objetivo elencar as manifestações clínicas e discorrer sobre o manejo clínico da TC em crianças na faixa etária de zero a 10 anos.

2. MÉTODO

O presente trabalho consiste em uma revisão de literatura realizada por meio de pesquisa bibliográfica que incluiu artigos científicos, livros e *guidelines* relacionadas às manifestações clínicas e ao manejo de pacientes de zero a 10 anos diagnosticados com TC.

Foram utilizadas as bases de dados LILACS, MEDLINE e o Portal de Periódicos CAPES. As buscas foram realizadas a partir do uso dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) “Toxoplasmose Congênita”, “Pediatria” e “Sinais e Sintomas” e seus respectivos termos *Medical Subject Headings* (MesH). Considerou-se para a seleção, a literatura publicada entre os anos de 2010 e 2020, nos idiomas português, inglês e espanhol, disponíveis na íntegra e que versassem sobre informações sobre a temática do estudo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Manifestações clínicas

A TC pode ocorrer quando a gestante é infectada pelo *Toxoplasma gondii* pela primeira vez durante a gravidez, dentro de três meses antes da concepção ou, ainda, através da reativação de infecção latente (ARCE-ESTRADA *et al.*, 2017; MALDONADO & READ, 2017). Quando a infecção ao concepto acontece no estágio inicial da gravidez, os prejuízos que podem ser causados no feto tendem a ser mais graves, quando comparados à infecção em um período mais tardio da gestação (ARCE-ESTRADA *et al.*, 2017; BAQUERO-ARTIGAO *et al.*, 2013).

Segundo Baquero-Artigao *et al.* (2013), uma infecção congênita no primeiro trimestre pode causar abortos espontâneos e graves lesões neurológicas e oftalmológicas no feto. Dessa forma, a frequência e a intensidade das manifestações diferem de acordo com a idade gestacional em que se deu a infecção fetal (ANDRADE *et al.*, 2017).

De acordo com Milewska-Bobula *et al.* (2015), aproximadamente 85% dos recém-nascidos com TC são assintomáticos ao nascer. Entretanto, em um grupo de crianças assintomáticas no período pós-parto, as complicações de longo prazo podem aparecer em meses ou anos após o nascimento, com uma prevalência estimada de 7 a 15%. Nesse contexto, a ausência de manifestações clínicas nos primeiros dias de vida dificulta o diagnóstico e o tratamento, prejudicando o prognóstico dos pacientes. Contudo, uma análise mais detalhada pode mostrar alterações importantes para diagnosticar a doença precocemente, como restrição do crescimento intrauterino, prematuridade e anormalidades liquóricas (BRASIL, 2018). Em um estudo que descreveu as manifestações clínicas de 31 crianças com TC, o peso ao nascer foi menor que 2.500 gramas em 37,9% das crianças e o exame físico era normal em 34,5% dos pacientes (CAPOBIANGO, 2014).

A TC causa sinais e sintomas clínicos bastante variados, mas não específicos. Cerca de 5 a 10% das crianças sintomáticas apresentam manifestações da Tétrade de Sabin, caracterizada por coriorretinite, calcificações cerebrais, alterações neurológicas e macro ou microcefalia (MILEWSKA-BOBULA, 2015; BAQUERO-ARTIGAO, 2013). Segundo Andrade *et al.* (2017), aproximadamente um terço dos casos sintomáticos apresentam manifestações sistêmicas, enquanto outros apresentam manifestações neurológicas e/ou oftalmológicas (Tabela 1).

Tabela 1. Manifestações clínicas na TC

Manifestações sistêmicas	Manifestações neurológicas	Manifestações oftalmológicas
Hepatoesplenomegalia, icterícia, ascite, pericardite, pneumonite, hipotermia, exantema, púrpura, diarreia.	Hidrocefalia, calcificações cerebrais, convulsões, macro ou microcefalia, hipotonia ou espasticidade.	Retinocoroidite extensa, estrabismo, nistagmo, catarata, microftalmia.

Fonte: Andrade *et al.*, 2017.

Pesquisas nacionais apontam que as lesões oftalmológicas são mais frequentes, podendo ocorrer em até 80% dos pacientes. Mesmo entre os recém-nascidos assintomáticos ao nascimento, estima-se que 85% apresentarão cicatrizes de retinocoroidite nas primeiras décadas de vida. Dentre os pacientes que apresentam sintomas ao nascer, a estimativa é de que mais de 70% desenvolverão novas lesões oftalmológicas ao longo da vida (BRASIL, 2018).

Em um estudo que teve como objetivo avaliar o perfil clínico de 58 pares mãe-filho atendidos em um ambulatório de referência para TC em Minas Gerais, as principais manifestações de TC foram as oftalmológicas, assim distribuídas: 20 (34,5%) crianças com coriorretinite, 17 (29,3%) com estrabismo e sete (12,1%) com nistagmo. Das crianças com coriorretinite, nove apresentaram visão subnormal (SOARES *et al*., 2012).

Diante disso, a toxoplasmose deve ser o primeiro diagnóstico diferencial para qualquer lesão de coriorretinite detectada na infância e adolescência, que pode se apresentar como manifestações o estrabismo ou alterações na acuidade ou no campo visual. No entanto, o achado dessas manifestações pode ser casual durante um exame oftalmológico indicado para outra condição. Nesse contexto, deve-se dar maior atenção à detecção de alterações oftalmológicas durante o acompanhamento a longo prazo do paciente com TC (BAQUERO-ARTIGAO *et al*., 2013).

Em um estudo realizado em 2017 por Arce-Estrada *et al*., foi relatado o caso de um bebê de dois meses de idade, do sexo masculino, com diagnóstico confirmatório de TC e manifestações clínicas extremamente incomuns à esta doença: a fenda craniofacial tipo III na classificação de Tessier e anoftalmia ipsilateral. Tal achado ressalta a grande variedade de sinais e sintomas que podem afetar um paciente que apresenta TC, reforçando a necessidade de o profissional de saúde possuir uma máxima atenção às diferentes possibilidades de diagnóstico, visando a uma melhor qualidade de atendimento ao paciente e acompanhamento clínico.

3.2. Manejo Clínico

A terapia farmacológica da TC consiste no uso de sulfadiazina e pirimetamina, associadas ao ácido folínico, por 12 meses, em esquemas terapêuticos adequados a cada fase de tratamento. A sulfadiazina é administrada diariamente, durante todo o período de tratamento, por via oral na dose de 100 mg/Kg/dia, de 12 em 12 horas. A pirimetamina, também administrada por via oral, é iniciada na dose de 2 mg/Kg/dia, duas vezes ao dia, durante os dois

primeiros dias de tratamento. A partir do terceiro dia e até dois meses de tratamento (ou até seis meses, dependendo das manifestações da TC), a dose administrada é de 1 mg/Kg/dia, diariamente. Após esse período, esta dose de 1 mg/Kg/dia é administrada três vezes por semana até o fim dos 12 meses de tratamento. O ácido folínico é utilizado para combater a ação anti-fólica da pirimetamina que pode acarretar supressão medular, sendo recomendada a dose de cinco a 10 mg, três vezes por semana durante o tratamento e até uma semana após o final deste (DIESEL *et al.*, 2019).

Nos primeiros seis meses de tratamento, deve ser realizada monitoração hematológica semanal e depois mensal. Em caso de neutropenia, é recomendado o aumento da dose do ácido folínico para 10 mg diariamente e, em situações graves com contagem de leucócitos menor que 500 células/mm^3, o uso da pirimetamina deve ser interrompido (DIESEL *et al.*, 2019).

Havendo comprometimento do sistema nervoso central (proteína > 1 g/dL) e/ou ocular, como a presença de coriorretinite, são associados corticoides ao tratamento, sendo mais comumente utilizada a prednisona por via oral na dose de 0,5 mg/Kg a cada 12 horas por quatro semanas.

Crianças com HIV e TC devem fazer uso profilático de pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico por tempo indeterminado indo, portanto, além dos 12 meses de tratamento preconizados (L'HUILLIER & CRISINEL, 2020).

O acompanhamento oftalmológico dos pacientes com TC se faz necessário mesmo tendo sido realizado tratamento da TC nos períodos pré e pós-natal, pois a coriorretinite pode se manifestar em qualquer idade, chegando a 20% de prevalência aos 10 anos (KIEFFER & WALLON, 2013).

O monitoramento auditivo faz parte de um dos campos de avaliações para o diagnóstico da TC, devendo seguir mesmo após os 12 meses de tratamento farmacológico, sendo realizado por meio de audiometria comportamental, emissões otoacústicas, imitanciometria e audiometria de tronco encefálico (CORRÊA *et al.*, 2014; ANDRADE *et al.*, 2008).

Déficits neurológicos causados pela TC podem ser observados através de manifestações estruturais e morfológicas, nas quais os exames complementares auxiliam no rastreio e na visualização da progressão da doença. Dentre as alterações, podem estar presentes hidrocefalia originada de obstrução periaquedutal, ou atrofia cortical, além das calcificações intracerebrais. Para monitorização da calcificação intracerebral, utiliza-se ressonância magnética, além de acompanhamento de desenvolvimento ao longo do tempo.

Mesmo após os 12 meses de tratamento da TC, o paciente deve ser acompanhado para monitorização de distúrbios convulsivos, retardos nos marcos do desenvolvimento, déficits motores, encefalite e surdez (HAMPTOM, 2015 *apud* TAVARES & TRICHE, 2018).

4. CONCLUSÃO

A TC apresenta-se com um espectro clínico que varia de casos assintomáticos a manifestações gravíssimas, as quais comprometem de maneira significativa a vida dos pacientes. É importante que os profissionais de saúde estejam atentos para o diagnóstico precoce da doença, pois até mesmo as crianças assintomáticas ao nascimento poderão apresentar manifestações tardias.

Embora não haja um protocolo específico para o manejo clínico da TC, estudos mostram que o tratamento precoce contribui para prevenção da progressão e agravamento do quadro clínico dos pacientes sintomáticos, assim como diminui as chances do surgimento de manifestações tardias nas crianças assintomáticas. Ao mesmo tempo, o acompanhamento a longo prazo das crianças com TC é de grande importância para a detecção de alterações relacionadas à doença que venham a ocorrer a médio e longo prazo.

Diante do exposto, conclui-se que é importante que os profissionais de saúde saibam reconhecer casos suspeitos de TC, pois isso pode levar a menores taxas de morbidade e mortalidade associadas à doença. Assim, ressalta-se a necessidade conhecimento das manifestações clínicas dos pacientes acometidos pela TC na infância, assim como o manejo clínico adequado ao tratamento desses pacientes.

5. REFERÊNCIAS

ANDRADE, G.M.Q. *et al*. Deficiência auditiva na toxoplasmose congênita detectada pela triagem neonatal. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia, v. 74, p. 21, 2008.

ANDRADE, G.M.Q. *et al*. Toxoplasmose. In: Sociedade Brasileira de Pediatria. Tratado de Pediatria. Manole, cap. 23, p. 1058, 2017.

ARCE-ESTRADA, G.E. *et al*. Report of an unsual case of anophthalmia and craniofacial cleft in a newborn with Toxoplasma gondii congenital infection. BMC Infectious Diseases, v. 17, p. 459, 2017.

BAQUERO-ARTIGAO, F. *et al*. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita. Anales de Pediatría, v. 79, p. 116.e1, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de notificação e investigação: toxoplasmose gestacional e congênita [recurso eletrônico]. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_notificacao_toxoplasmose_gestacional.pdf. Acesso em: 8 set. 2020.

CAPOBIANGO, J.D. *et al*. Congenital toxoplasmosis in a reference center of Paraná, Southern Brazil. Brazilian Journal of Infection Diseases, v. 18, p. 364, 2014.

CORRÊA, C.C. *et al*. Intervenção fonoaudiológica em um caso de toxoplasmose congênita. Distúrbios da Comunicação, v. 26, p. 287, 2014.

DIESEL, A.A. *et al*. Follow-up of Toxoplasmosis during Pregnancy: Ten-Year Experience in a University Hospital in Southern Brazil. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 41, p. 539, 2019.

KIEFFER, F. & WALLON, M. Toxoplasmose congênita. Handbook of Clinical Neurology, v. 112, p. 1099, 2013.

RESENDE, L.M. *et al*. Congenital toxoplasmosis: auditory and language outcomes in early diagnosed and treated children. Scientia Medica, v. 20, p. 13, 2010.

L'HUILLIER, A.G. & CRISINEL, P.A. Congenital toxoplasmosis and CMV in Switzerland in 2019. Révue Medicale Suisse. v. 16, p. 361, 2020.

MALDONADO, Y.A. & READ, J.S. Committee on infectious diseases. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. Pediatrics, v. 139, p. e1, 2017.

MILEWSKA-BOBULA, B. *et al*. Recommended management of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women and their children. Przegląd Epidemiologiczny, v. 69, p. 291, 2015.

NEVES, L.A.T. *et al*. Relato de caso de colestase neonatal ocasionada por *Toxoplasma gondii*. HU Revista, v. 35, p. 324, 2010.

ORÉFICE, F. *et al*. Toxoplasmose ocular adquirida: toxoplasmose ocular pós-natal. Revista Brasileira de Oftalmologia, v. 69, p. 180-183, 2010.

SERRANTI, D. *et al*. Congenital toxoplasmosis treatment. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, v. 15, p. 193, 2011.

SOARES, J.A.S. *et al*. Profile of pregnant women and children treated at a reference center for congenital toxoplasmosis in the northern state of Minas Gerais, Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 45, p. 55, 2012.

TAVARES, G.E. & TRICHES, D.L. Toxoplasmose: uma breve revisão. Revista Panorâmica On-Line, v. 1, p. 129, 2018.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 14

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS CASOS DE LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL DE 2007 A 2019

Caroline C H Alves[1], Caio A de Lima[2], Marcos V T Martins[3], João V A Moreira[3], Thales J Oliveira[3], Nathalia C T Zana[1], Tatiany Calegari[4], Stefan V de Oliveira[5]

[1] Discente de Biomedicina, ICBIM, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia/MG.
[2] Mestrando em Ciências da Saúde, PPCSA/FAMED, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia/MG.
[3] Discente de Medicina, FAMED, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia/MG.
[4] Professora Adjunta do Curso de Graduação em Enfermagem, FAMED, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia/MG.
[5] Professor Adjunto do Departamento de Saúde Coletiva, FAMED, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia/MG.

Palavras-chave: *Epidemiologia; Leishmaniose Visceral; Vigilância em Saúde.*

1. INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV), ou calazar, é uma doença não contagiosa, de evolução crônica e suas manifestações clínicas ocorrem devido a basicamente dois fatores: a multiplicação dos parasitas e a resposta imune do indivíduo (BRASIL, 2020a). É causada pelo protozoário *Leishmania (Leishmania) infantum*. Os protozoários do gênero *Leishmania* pertencem à ordem Kinetoplastida, família Trypanosomatidae, e possuem dois subgêneros *Viannia* e *Leishmania*, sendo que o *L. infantum* é pertencente do subgênero *Leishmania* (FERREIRA, 2017). A transmissão do parasita para o homem e outros mamíferos hospedeiros ocorre principalmente por meio da picada de fêmeas de dípteros da subfamília *Phlebotominae*, genericamente chamados de flebotomíneos e popularmente conhecidos como mosquito palha, tatuquiras, birigui e asa-dura, principalmente, sendo que a *Lutzomyia (Lutzomyia) longipalpis* é a principal espécie transmissora no Brasil (GONTIJO & MELO, 2004; BRASIL, 2020a).

A ocorrência da LV em uma região depende basicamente do hospedeiro/reservatório e vetor susceptíveis. Possui registros em cinco continentes, sendo que 90% dos casos ocorrem principalmente em seis países: Bangladesh, Brasil, Etiópia, Índia, Sudão e Sudão do Sul (GONTIJO & MELO, 2004; WERNECK, 2016; FERREIRA, 2017).

Historicamente, o primeiro relato de LV no Brasil ocorreu em 1934, ao serem encontradas amastigotas de *Leishmania* no fígado de pessoas que faleceram com a suspeita de febre amarela (GONTIJO & MELO, 2004). Entretanto, apenas após 20 anos é que foi registrado o primeiro surto em Sobral, Ceará (DEANE, 1956). Observando esta ocorrência é possível notar que a LV possuía um perfil rural, porém a partir da década de 1980 constatou-se um aumento da urbanização e foram descritas diversas epidemias urbanas, sendo em Teresina a primeira de grande repercussão e, posteriormente, foram em capitais como Natal, Rio Grande do Norte e São Luís no Maranhão (WERNECK, 2010). Registrou-se infecções em outras regiões do país e, em 2008, houve o primeiro registro no Rio Grande do Sul, inicialmente em cães e depois em humanos (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO RIO GRANDE DO SUL, SES/RS, 2017; PASQUALI *et al.*, 2019).

A LV é uma doença de notificação compulsória e, por esse motivo, os casos suspeitos demandam investigação minuciosa, a fim de evitar e controlar possíveis surtos dessa doença. A notificação é registrada por meio da Ficha de Investigação de Leishmaniose Visceral, a qual é arquivada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) (BRASIL, 2016).

O parasito se apresenta sob duas formas na natureza: amastigota, forma aflagelada que é encontrada no interior dos de macrófagos humanos e de outros mamíferos, e a promastigota, forma flagelada encontrada no intestino médio do vetor (FERREIRA, 2017).

Durante a picada, as fêmeas do flebotomíneo inoculam as formas infectantes (promastigotas metacíclicas), que são fagocitadas pelos macrófagos, sendo que os neutrófilos possuem importante papel na transmissão, pois eles funcionam como células hospedeiras temporárias e permitem a entrada da *Leishmania* no macrófago sem causar alarde. Isto ficou conhecido como “Cavalo de Tróia” (VAN ZANDBERGEN *et al.*, 2004; FREITAS, 2010).

As promastigotas que foram internalizadas pelos macrófagos se diferenciam em amastigotas no interior do fagossomo. Estas se proliferam por divisão binária e podem invadir outros macrófagos, células fagocíticas ou não fagocíticas (NADERER & McCONVILLE, 2008). Os macrófagos infectados se encontram inicialmente no local, a posteriori são infectados os macrófagos viscerais principalmente no baço, medula óssea, fígado e linfonodos

(FERREIRA, 2017; AGUIAR & RODRIGUES, 2017). O vetor, ao picar um hospedeiro com a doença, ingere os macrófagos infectados e, no seu tubo digestivo, as amastigotas se transformam em promastigotas que se diferenciam em promastigotas metacíclicas após aderirem ao epitélio intestinal, completando, assim, o ciclo (FERREIRA, 2017).

Imunologicamente, no caso da Leishmaniose, há preferência pela expansão clonal do linfócito CD4+, mais especificamente T-helper (Th1 e Th2), sendo que uma resposta protetiva está associada com o predomínio da resposta Th1 e subsequente produção de Interferon-gama (IFN-γ) (NYLÉN *et al.*, 2010). O IFN-γ é responsável por induzir os macrófagos a produzir óxido nítrico e radicais livres de oxigênio, responsáveis pela destruição do parasita. No caso dos pacientes, há um predomínio de resposta Th2 com predomínio de interleucinas (IL) como IL-4, IL-5 e IL-10. Porém, apenas essa polarização para Th2 não é suficiente para explicar os quadros de LV, principalmente os mais graves (NYLÉN *et al.*, 2010). Abordou-se o impacto do IL-17 e IL-22 na LV e encontrou-se uma possível relação de natureza salutar, pois a ausência pode aumentar o risco de LV (PITTA *et al.*, 2009).

Clinicamente é possível caracterizar a LV por febre (podendo ser elevada) persistente e irregular, desnutrição, palidez cutaneomucosa devido a anemia, perda ponderal, alterações na coagulação e aumento abdominal, sendo que podem ocorrer casos mais agudos. Entretanto, o mais comum são quadros mais arrastados com hepatomegalia volumosa e esplenomegalia desproporcional ao hepático, podendo ser palpado na fossa ilíaca direita ou esquerda (FERREIRA, 2017).

A gravidade da LV pode ser potencializada por alguns fatores, como: desnutrição, retardo do diagnóstico, icterícia ou edema generalizado, infecção bacteriana concomitante, extremos de idade e presença de comorbidades como o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (FERREIRA, 2017).

Calazar (ou Kala-azar) significa febre negra e indica uma das manifestações clínicas da LV que é o escurecimento da pele, sendo essa manifestação mais comum na população da Índia (STANFORD, 2020).

É necessário que se faça o diagnóstico diferencial da LV com outras doenças presentes em nosso país, que no caso de doenças infecciosas seriam a febre tifoide, tuberculose miliar, malária, esquistossomose e histoplasmose disseminada. Em relação às doenças não infecciosas há linfomas, hepatopatias crônicas com hipertensão portal, leucemias agudas e crônicas e doenças de depósito (FERREIRA, 2017).

O modo mais comum de se diagnosticar a LV é por meio da presença de amastigotas em esfregaços de medula óssea, aspirado esplênico ou de linfonodos, sendo que dentre esses três métodos o aspirado esplênico possui maior sensibilidade (98%) (GONTIJO & MELO, 2004).

A LV quando não tratada possui a mortalidade acima de 90%. O tratamento está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) de forma gratuita, sendo é composto por alguns medicamentos que podem variar de acordo com indicação médica (BRASIL, 2020b).

Os antimoniais pentavalentes são os mais utilizados no Brasil, sendo que o disponibilizado pelo SUS é o N-metilglucamina. O mecanismo de ação está associado com atividade leishmanicida devido a inibição da síntese de nucleotídeos da purina e de macromoléculas, do ciclo do ácido cítrico e de glicose (BRASIL, 2006; FERREIRA, 2017; BRASIL, 2020b).

Outro medicamento é a anfotericina B desoxicolato e lipossomal, visto que a forma lipossomal é menos tóxica isto contribui para que seja o fármaco de escolha em regiões como Europa e Índia (FERREIRA, 2017; BRASIL, 2020b).

Os critérios de cura são clínicos e consistem na melhora do estado geral e desaparecimento da febre entre o segundo e quinto dia de tratamento, ocorrendo a redução do volume abdominal. O ganho ponderal pode demorar meses (AGUIAR & RODRIGUES, 2017).

Em relação à prevenção, há algumas recomendações, como: proteção individual (uso de repelentes, mosquiteiro e não se expor nos momentos de atividade do vetor que acontece no crepúsculo e noite), detecção e controle de reservatórios infectados, detecção passiva e ativa dos casos suspeito com realização do tratamento preconizado e controle dos vetores com inseticidas (BRASIL, 2006).

A LV é uma doença com importante presença em nosso país, pois o Brasil é um dos seis países com mais casos no mundo (WERNECK, 2016). Dessa forma, o entendimento acerca desta parasitose é de extrema importância para que seja feito o tratamento e diminuição da incidência (FERREIRA, 2017).

O objetivo deste trabalho é traçar o perfil epidemiológico da LV visando o melhor entendimento desta doença para que seja possível a elaboração de novas estratégias por profissionais de saúde e gestores, na formulação de políticas públicas de saúde.

2. MÉTODO

Esse é um estudo descritivo, quantitativo, baseado em dados secundários da LV registrados no Brasil, no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2019. Estes dados são provenientes do SINAN e registrados a partir do preenchimento da Ficha de Notificação e Investigação Epidemiológica da LV, do Ministério da Saúde (MS) brasileiro.

Foram avaliados exclusivamente os casos confirmados de LV, utilizando-se os dados gerais da notificação, como o ano da notificação segundo o estado de residência. Em relação ao perfil demográfico, foram adotados os parâmetros e analisadas as seguintes variáveis, conforme indicados nas fichas de notificação: idade em anos, sexo (masculino ou feminino), gestante (1º trimestre, 2º trimestre e 3º trimestre).

Sobre o local de ocorrência, captou-se informações como a zona de residência (urbana ou rural). Já no tocante aos dados complementares do caso, utilizou-se, nos antecedentes epidemiológicos, a ocupação do indivíduo.

Nos dados clínicos para LV, buscou-se avaliar os tipos de manifestações clínicas (febre, fraqueza, edema, emagrecimento, tosse e/ou diarreia, palidez, aumento do baço, quadro infeccioso, fenômenos hemorrágicos, aumento, icterícia, outros) e a possibilidade de coinfecção por HIV.

Em relação aos dados laboratoriais, foram captadas informações sobre o diagnóstico parasitológico (positivo, negativo e não realizado) e diagnóstico imunológico (positivo, negativo, não realizado, Imunofluorescência Indireta, outro) para LV.

No tocante ao tratamento, foram analisadas as drogas iniciais administradas (antimonial pentavalente, anfotericina B, pentamidina, anfotericina B lipossomal).

Avaliou-se também, se a doença foi relacionada ao trabalho (sim, não ou ignorado) e a evolução do caso (cura, abandono, óbito por leishmaniose visceral, óbito por outras causas ou transferência). Para todas as variáveis foram avaliados os campos ignorados ou em branco.

Os dados foram analisados por intermédio do software Tabwin 3.2 e organizados em planilhas pelo Microsoft Office Excel. Em um segundo momento, foram realizadas análises de estatística descritiva, utilizando medidas de dispersão, tendência central e frequência. Para análise da incidência de casos, foram calculadas razões de prevalência por 100 mil habitantes, utilizando as estimativas populacionais obtidas pelos censos demográficos dos anos 2007 a

2019. A letalidade foi calculada utilizando o número total de óbitos pelo agravo notificado, multiplicado por 100 e dividido pelo total de casos com diagnóstico confirmatório.

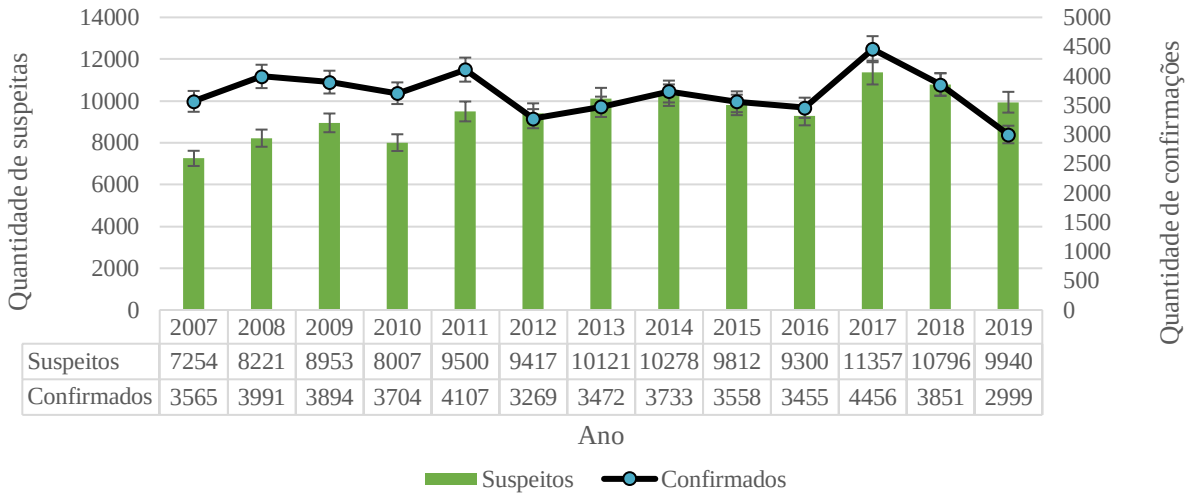
Este estudo dispensa a apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, visto que utiliza de dados secundários não possibilitando a identificação nominal dos sujeitos da pesquisa e está de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde que regulamenta as diretrizes de pesquisas envolvendo seres humanos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Selecionou-se um total de 122.956 casos para a análise. Entre eles, constatou-se em 39,08% (±0,01) a confirmação do diagnóstico. Além disso, não existiam gestantes entre as ocorrências. As médias anuais de suspeitas e confirmações registradas nesse período foram de 9458,16 (± 0,02) e 3696,46 (±0,02), respectivamente.

Na Figura 1 está representada a distribuição dos casos suspeitos e confirmados de acordo com o ano da notificação.

Figura 1. Distribuição dos casos de Leishmaniose visceral no Brasil (2007 a 2019), segundo o ano de ocorrência, notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)



	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Suspeitos	7254	8221	8953	8007	9500	9417	10121	10278	9812	9300	11357	10796	9940
Confirmados	3565	3991	3894	3704	4107	3269	3472	3733	3558	3455	4456	3851	2999

Fonte: Sinan-Net, 2007-2019.

A análise dos casos de acordo com a região da ocorrência indica um predomínio das regiões nordeste e norte no número de notificações, com destaque para o nordeste nos percentuais de casos confirmados.

Demais informações referentes a distribuição dos casos por macrorregião podem ser observadas na Tabela 1.

Tabela 1. Distribuição dos casos de Leishmaniose Visceral no Brasil (2007 a 2019), segundo a macrorregião, notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)

Região	Suspeitas (%)		Confirmações (%)	
	Taxas relativas nacionais	IC (95%)	Taxas relativas regionais	IC (95%)
Norte	34,3985	0,0002	21,4801	0,0004
Nordeste	35,6371	0,0001	58,1382	0,0006
Sudeste	21,1507	0,0001	35,8302	0,0009
Sul	0,6035	0,0001	16,1725	0,0183
Centro-oeste	8,2103	0,0001	40,1783	0,0024

Fonte: Sinan-Net, 2007-2019.

As mesmas análises foram conduzidas para cada uma das unidades da federação. Nesse contexto, foi notável a prevalência das notificações nos estados do Tocantins, Minas Gerais e Pará, observados em 49,18% (±0,10) das fichas de notificação. Em relação a confirmação dos casos registrados, destaca-se o estado do Piauí com uma taxa de 80,56% (±4,10). As informações para os estados não mencionados podem ser observadas na Tabela 2.

Tabela 2. Distribuição dos casos de Leishmaniose Visceral no Brasil (2007 a 2019), segundo a unidade da federação, notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)

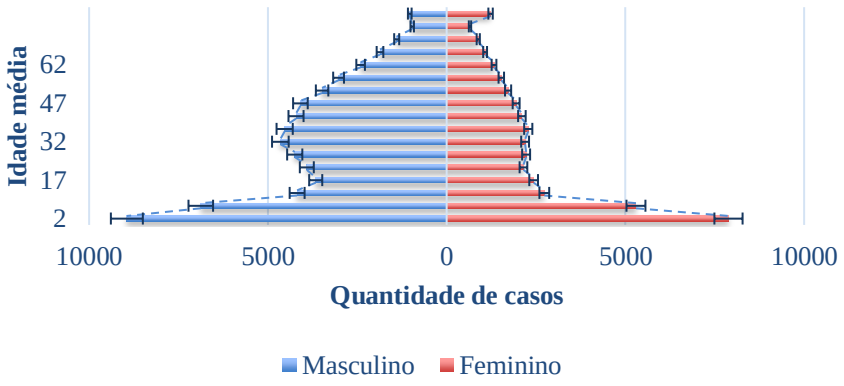
Estado	Casos Suspeitos		Casos Confirmados	
	Valor absoluto	Valor relativo (%)	Valor relativo (%)	IC (95%)
Rondônia	24	0,020	37,500	0,977
Amazonas	54	0,044	33,333	0,412
Roraima	1096	0,891	20,985	0,015
Pará	18501	15,047	24,485	0,001
Amapá	68	0,055	5,882	0,081

Tocantins	22551	18,341	19,041	0,001
Maranhão	10184	8,283	59,662	0,002
Piauí	5041	4,100	80,559	0,003
Ceará	11539	9,385	55,793	0,002
Rio Grande do Norte	1832	1,490	65,993	0,012
Paraíba	1170	0,952	44,274	0,021
Pernambuco	4322	3,515	36,650	0,005
Alagoas	776	0,631	72,423	0,026
Sergipe	1612	1,311	52,854	0,015
Bahia	7342	5,971	56,865	0,003
Minas Gerais	19422	15,796	32,875	0,001
Espírito Santo	329	0,268	31,003	0,065
Rio de Janeiro	284	0,231	32,394	0,077
São Paulo	5971	4,856	45,872	0,004
Paraná	292	0,237	20,890	0,057
Santa Catarina	131	0,107	11,450	0,077
Rio Grande do Sul	319	0,259	13,793	0,037
Mato Grosso do Sul	6492	5,280	39,295	0,004
Mato Grosso	1132	0,921	40,901	0,021
Goiás	1075	0,874	42,140	0,023
Distrito Federal	1396	1,135	42,192	0,017

Fonte: Sinan-Net, 2007-2019.

Estimou-se uma idade média de 29,73 (±0,14) anos para os indivíduos acometidos, observando-se grandes incidências nas faixas etárias mais baixas e uma tendência de redução no número de casos registrados com o aumento da idade. No que se refere ao sexo, constatou-se em 61,55% (±0,15) das fichas de notificação o público masculino, dentre as quais, 48,52% (±0,10) eram referentes a casos confirmados. Na Figura 2 está representada a distribuição das ocorrências de acordo com a idade média e sexo, conforme ficha de notificação.

Figura 2. Distribuição dos casos de Leishmaniose visceral no Brasil (2007 a 2019), segundo a idade e o sexo, notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)



Fonte: Sinan-Net, 2007-2019.

Entre os casos analisados, 75,95% (±0,12) foram referentes a incidências urbanas e em 3,16% (±0,15) mencionou-se a possível associação com atividades profissionais. Além disso, entre os óbitos diretamente relacionados à doença, 77,14% (±0,01) foram registrados em ambientes urbanos e, nos casos associados a outras causas, esse valor eleva para 85,37% (±0,10). Ressalta-se que não foram encontradas evidências de associação entre esses fatores.

O estudo da sintomatologia da doença, demonstra elevada incidência de febre (85,06% ± 0,11), sinais de fraqueza (74,79% ± 0,13), emagrecimento (62,31% ± 0,15) e palidez (61,60% ± 0,15). As razões de incidência relativas aos demais sintomas relatados podem ser observados na Tabela 3.

Tabela 3. Principais sinais e sintomas associados aos casos de Leishmaniose Visceral no Brasil (2007 a 2019), notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

Sinais e sintomas	Razão de Prevalência (%)	IC (95%)
Febre	85,06	0,11
Fraqueza	74,79	0,13
Edema	22,92	0,13
Emagrecimento	62,31	0,15
Tosse e/ou diarreia	42,65	0,15
Palidez	61,60	0,15
Aumento do Baço	54,92	0,15
Quadro Infeccioso	22,82	0,13
Fenômenos hemorrágicos	8,58	0,09
Aumento do Fígado	48,95	0,15
Icterícia	20,01	0,12

Fonte: Sinan-Net, 2007-2019.

Além desses sintomas, menciona-se a elevada incidência de coinfecção por HIV entre os casos estudados, observada em 9,52% (±0,11) das ocorrências.

O principal critério para o diagnóstico foi de natureza laboratorial, constatado em 83,01% (±0,16) dos casos. Especificamente, confirmações via diagnóstico parasitológico ocorreram em 51,86% (±0,28) do total dos casos e via teste de imunofluorescência indireta em 30,65% (±0,19). Demais diagnósticos ocorreram por meio de critérios clínico-epidemiológicos.

Das entradas registradas, 14,94% (±0,11) foram referentes a casos novos, 25,73% (±0,13) a reincidências e 59,33% (±0,14) a transferências. No que tange ao medicamento prescrito para o tratamento inicial da doença, em 96,19% (±0,06) dos casos foi registrado o uso

do antimonial pentavalente, em outros 2,69% (±0,05) a anfotericina B e em 1,12% (±0,03) de pentamidina.

A LV historicamente concentrou-se na Região Nordeste do País, porém a partir de 1990, houve uma expansão para demais regiões, principalmente Nordeste e Centro Oeste (AGUIAR & RODRIGUES, 2017). Observa-se que, de 2007 a 2019, a região Norte já tem quase o mesmo número de notificações que a região Nordeste, ficando atrás em apenas 1,23% de casos notificados (Tabela 1).

Ademais, a região Sudeste registrou 21,15% das notificações no país no período, ressaltando alguns aspectos da mudança epidemiológica da doença, principalmente o fluxo migratório e as alterações humanas no ecossistema (AGUIAR & RODRIGUES, 2017). O primeiro caso registrado na região Sul ocorreu somente em 2008 e atualmente apresenta 0,6% dos casos notificados no país (SES/RS, 2017). Dessa forma, além de haverem mais indivíduos infectados em locais onde já haviam vetores, houve outro fator que corroborou com o aumento dos casos nessa região atípica ao longo do tempo, que foi a suscetibilidade dos hospedeiros, refletindo diretamente na imunossupressão pela coinfecção LV e HIV, que só em 2014 registrou 234 casos no Brasil (AGUIAR & RODRIGUES, 2017), e em todo período analisado constituiu 9,52% dos casos notificados.

A primeira ocorrência de coinfecção foi descrita em 1985, no sul da Europa. Desde então, se espalhou pelo globo alterando a história natural da Leishmaniose (SOUSA-GOMES *et al*., 2011). No momento presente, este perfil se encontra em centros urbanos menores e na população de baixa renda (BARBOSA *et al*., 2013). O uso de drogas injetáveis é um dos principais fatores de risco para a ocorrência de LV/HIV, principalmente na Europa (BARBOSA *et al.*, 2013). No Brasil, no entanto, apenas 3,6% dos casos observados apresentam esse perfil. Em estudos mais recentes, o banco de dados de Leishmaniose foi correlacionado com o de AIDS, sendo identificado 176 casos de coinfecção (BRASIL, 2015).

O principal grupo susceptível para a coinfecção LV/HIV no Brasil é a população marginalizada, pois são pessoas que continuamente estão expostas a doenças endêmicas no país, refletindo questões de origem socioeconômica devido à falta de saneamento básico e educação, além de uma má distribuição de recursos financeiros (RABELLO *et al*., 2003).

São descritos distúrbios gastrointestinais, manifestações hemorrágicas, como petéquias e sangramento gengival, além de sintomas respiratórios que muitas vezes remetem a um resfriado comum (AGUIAR & RODRIGUES, 2017).

No país, observou-se, no período analisado, predomínio do quadro febril em 85,06% dos casos, perda ponderal em 62,31%, porém com presença de esplenomegalia em apenas 54,92% dos casos, fenômenos hemorrágicos em 8,58% e tosse e/ou diarreia em 42,65%. Estes dados corroboram com a observação de que em áreas endêmicas, como no Brasil, principalmente nas suas regiões Norte e Nordeste, pode-se ter vários quadros oligossintomáticos, com predomínio de febre, tosse, diarreia e baixa presença de fenômenos hemorrágicos (AGUIAR & RODRIGUES, 2017).

Em pacientes imunossuprimidos, como no caso da coinfecção LV/HIV, é notório o comprometimento pulmonar, pleural e agravamento do quadro gastrointestinal (AGUIAR & RODRIGUES, 2017).

Tipicamente, a apresentação é descrita em um quadro clínico inespecífico, o que pode dificultar o diagnóstico, que levanta hipóteses diferenciais com chagas, malária, esquistossomose e tuberculose (GONTIJO & MELO, 2004). Isto retarda a delimitação da etiologia, que, no período analisado, foi feita por vias laboratoriais em 83,01%, sendo a demora no diagnóstico um dos fatores de prognóstico desfavorável (FERREIRA, 2017).

Além do diagnóstico clínico epidemiológico é possível utilizar o diagnóstico parasitológico, realizado por meio da visualização de amastigotas em esfregaços de medula óssea, aspirado esplênico ou de linfonodos, sendo o segundo o de maior sensibilidade (98%) (GONTIJO & MELO, 2004). No país, no período analisado, essa metodologia foi utilizada em 51,86% das suspeitas e via teste de imunofluorescência indireta em 30,65%.

A imunofluorescência indireta se enquadra dentre os ensaios sorológicos, que é uma metodologia menos invasiva e muito utilizada, por ocorrer grande quantidade de linfócito B devido à infecção que resulta em hipergamaglobulinemia, com alta produção de anticorpos. Dentre as técnicas sorológicas são utilizados os seguintes testes: Ensaio imunoenzimático (ELISA), reação de imunofluorescência indireta (RIFI) e testes de aglutinação direta (DAT) (GONTIJO & MELO, 2004; BRASIL, 2006).

O tratamento pode ser iniciado antes da confirmação laboratorial, caso ocorra demora. Concomitantemente à terapêutica, são necessários acompanhamentos com exames laboratoriais e eletrocardiográficos para verificar a evolução do quadro clínico e a toxicidade medicamentosa (BRASIL, 2016).

O composto de antimônio era utilizado como tratamento desde a Antiguidade. Apenas em 1912 Gaspar de Oliveira Vianna verificou a eficácia terapêutica do *Antimonium tartaricum*

(ou tártaro emético) na Leishmaniose tegumentar americana. Devido seus efeitos colaterais, eles foram sendo substituídos pelo antimonial pentavalente (RATH *et a*l., 2003). A vantagem deste medicamento é sua administração no nível primário de atenção à saúde, diminuindo os riscos na hospitalização (BRASIL, 2016).

Os tratamentos incompletos ou subdoses do antimonial pentavalente podem gerar parasitos com baixa sensibilidade ao medicamento e desenvolver mecanismos de resistência, evocando número de reincidências observadas. Nesses casos, observa-se o uso da pentamidina ou da anfotericina B, que apresentam uma difícil administração (KATO, 2008). A pentamidina é um fármaco eficaz na terapia de leishmaniose, tripanossomíase gambiense ou rodesiana. Por outro lado, ela apresenta uma alta taxa de toxicidade sendo este um fator limitante para seu uso (RATH *et al.*, 2003).

Em gestantes, a única forma de tratamento disponível é a anfotericina B devido sua baixa toxicidade medicamentosa (BRASIL, 2016). Pacientes que apresentam imunossupressão, nos casos de coinfecção HIV/LV recomenda-se a dose total de até 40 mg/Kg desta droga (BRASIL, 2015).

No presente estudo, dentre os casos de notificação e óbitos desencadeados pela LV, sendo eles 75,95% e 77,14% respectivamente, ocorreram em zonas urbanas. A LV corresponde a uma zoonose em franca expansão, uma vez que os casos da doença estavam concentrados até 1980. Este fenômeno é notado através da região Nordeste, sendo que atualmente o Brasil apresenta a doença em todas suas regiões (BRASIL, 2019).

Com o processo de urbanização, ocorre com maior intensidade das alterações ambientais e desmatamentos de áreas naturais, além do desencadeamento de invasão dos animais infectados em áreas urbanas. O êxodo rural, a falta de infraestrutura urbana para atender a grande quantidade de pessoas, como saneamento básico, aliado a presença do reservatório e adaptação do vetor, contribui para consolidação da doença (TEIXEIRA NETO, 2014). Devido a disseminação da LV para os grandes centros urbanos, ocorre a ampliação das áreas endêmicas assim como o surgimento de novos focos. Esse processo pode facilitar o surgimento de epidemias em razão da redução do espaço ecológico da doença (BRASIL, 2014).

As unidades federativas com maiores registros de notificação para LV no período analisado foram: Tocantins (18,34%), Minas Gerais (15,80%) e Pará (15,05%). Tocantins apresentou maior quantidade de casos dentre os estados, o que ocorre em consequência dos impactos ambientais desencadeados pela exploração de espaços naturais, assim como pelo

intenso fluxo migratório de nordestinos para o estado. Há um despreparo para atender as necessidades dos migrantes, que vivem em áreas sem infraestrutura que lhes forneça serviços essenciais, como vigilância epidemiológica, acesso a saúde, educação e saneamento, além de morar em habitações precárias (REIS *et al.*, 2017).

Desde 1940, a LV é notificada em Minas Gerais e se caracterizava principalmente por ser uma doença de zona rural. Na região metropolitana Belo Horizonte, em Sabará, as notificações para a zoonose iniciaram-se em 1989. O estado possui fatores favoráveis para a incidência de LV, como reservatório, vetor, além de condições ambientais, climáticas e socioeconômica ideais (CARNEIRO, 2017).

Em relação ao Pará, observa-se que atividades econômicas como mineração, agricultura, hidroelétrica e madeireiras são atraídas para este local, devido às características do estado. Essas práticas, desencadeiam em fluxo migratório e desmatamento, uma vez que exigem extensas áreas e numerosos trabalhadores para realização. A exploração de áreas naturais, assim como a numerosa população, ocupação desorganizada e a proximidade das moradias, propicia a transmissão e difusão da doença à periferia de cidades (DA TRINDADE *et al.*, 2019). Nos municípios do Pará, as áreas que sofrem grandes transformações ambientais, são as que possuem maiores transmissões da zoonose, principalmente a oeste e norte do estado (TELES, 2011).

O sexo mais acometido pela doença foi o masculino, representando 61,55% das notificações. Esse predomínio pode indicar um maior contato entre o vetor e os homens, possivelmente por estarem mais expostos a atividades próximas às matrizes de contágio (ORTIZ & ANVERSA, 2015). Ademais, homens frequentam mais áreas de risco sendo elas de ofício, lazer ou habitação (RODRIGUES, 2017).

A partir da análise das notificações, observa-se que as faixas etárias mais baixas possuem maior incidência, isso se deve à imaturidade imunológica celular presente nas crianças. Ainda, devido a desnutrição comum nas áreas endêmicas da zoonose, ocorre o agravo do quadro induzindo imunodepressão, desencadeando a partir dessas características a maior susceptibilidade a doença (RODRIGUES, 2017). O maior contato entre crianças e cães em ambiente peridomicílio colabora para a infecção. A alta incidência nesta faixa etária sugere que a transmissão da infecção ocorre mais facilmente em ambientes nas áreas intradomiciliar e peridomiciliar (ORTIZ & ANVERSA, 2015).

4. CONCLUSÃO

As transformações urbanas e o crescimento desenfreado das cidades, que cada vez mais se aproximam das matas, permitem uma maior interação da doença com a população. Conhecer as causas e o perfil dos pacientes acometidos se torna necessário visto o aumento das ocorrências em diferentes áreas.

A caracterização epidemiológica da doença no Brasil, quando avaliada suas particularidades sociodemográficas, permite aos gestores estabelecer estratégias de vigilância baseadas no risco e pensar políticas públicas para prevenção e promoção da saúde de forma estratégica, levando em consideração o perfil regional e seus determinantes.

5. REFERÊNCIAS

AGUIAR, P.F. & RODRIGUES, R.K. Leishmaniose visceral no Brasil: artigo de revisão. Revista Unimontes Científica, Montes Claros, v. 1, p. 191, 2017.

BARBOSA, I.R. *et al*. Aspectos da coinfecção leishmaniose visceral e HIV no nordeste do Brasil. Revista Baiana de Saúde Pública, v. 37, p. 672, 2013.

BRASIL. Leishmaniose Visceral: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. Disponível em: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/leishmaniose-visceral.>. Acesso em: 7 ago. 2020a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Leishmaniose Visceral. 2016. Disponível em: <https://portalsinan.saude.gov.br/leishmaniose-visceral.>. Acesso em: 7 ago. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfecção leishmania-HIV. 2015. Disponível em: <https://www.who.int/leishmaniasis/burden/manual-recomendacoes-diagnostico-leishmania-hiv-BRA.pdf?ua=1.>. Acesso em: 7 ago. 2020

BRASIL. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. 1. ed., 5. reimpr. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância em saúde no Brasil 2003-2019: da criação da Secretaria de Vigilância em Saúde aos dias atuais. Bol Epidemiol [Internet], v. 50, p. 1-154, 2019. Disponível em: http://www.saude.gov.br/ boletins-epidemiologicos. Acesso em: 7 ago. 2020

BRASIL. Manual de vigilância e controle da Leishmaniose visceral. 1 ed. atual. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. Tratamento. Disponível em: https://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/leishmaniose-visceral/11335-tratamento. Acesso em: 07 ago. 2020b.

SILVA, T.A.M. Leishmaniose visceral: análise espaço-temporal, avaliação do perfil clínico-epidemiológico e fatores associados ao óbito em Belo Horizonte e Minas Gerais. 176 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto de Ciências Biológicas, Pós-Graduação em Parasitologia, Universidade Federal de Minas Gerais, 2017.

DEANE, L.M. Leishmaniose Visceral no Brasil; estudos sobre reservatórios e transmissores realizados no Estado do Ceará. 1956. Tese. Universidade de São Paulo.

DA TRINDADE, E.L. *et al*. Desafios para o controle da leishmaniose visceral humana no Pará. Brazilian Journal of Health Review, v. 2, p. 5488, 2019.

FERREIRA, M,S. Leishmanioses. In: SALOMÃO, R. Infectologia: Bases clínicas e tratamento**.** Rio de Janeiro: Grupo Editorial Nacional, 2017. Cap. 22. p. 594.

FREITAS, V.C. O processo de interação de Leishmania (Leishmania) chagasi com Lutzomyia (Lutzomyia) longipalpis e a importância do lipofosfoglicano (LPG). 210 f. Tese (Doutorado), Curso de Ciências da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, 2010. Disponível em: <http://www.cpqrr.fiocruz.br/texto-completo/T_19.pdf>. Acesso em: Acesso em: 7 ago. 2020.

GONTIJO, C.M.F. & MELO, M.N. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 7, p. 338, 2004.

KATO, K.C. Avaliação da toxicidade do antimoniato de meglumina. Dissertação (Mestrado), Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2008. Disponível em: <https://www.repositorio.ufop.br/bitstream/123456789/3166/1/DISSERTAÇÃO_AvaliaçãoToxicidadeAntimoniato.PDF > . Acesso em: 21 set. 2020.

NADERER, T. & McCONVILLE, M.J. The Leishmania-macrophage interaction: a metabolic perspective. Cellular Microbiology, v. 10, p. 301, 2008.

NYLÉN, S. *et al*. Immunological perspectives of leishmaniasis. Journal of Global Infectious Diseases, v. 2, p. 135, 2010.

ORTIZ, R.C. & ANVERSA, L. Epidemiologia da leishmaniose visceral em Bauru, São Paulo, no período de 2004 a 2012: um estudo descritivo. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 24, p. 97, 2015.

PITTA, M.G.R. *et al*. IL-17 and IL-22 are associated with protection against human kala azar caused by Leishmania donovani. Journal of Clinical Investigation, v. 8, p. 2379, 2009.

PASQUALI, A.K.S. *et al*. Dispersion of Leishmania (Leishmania) infantum in central-southern Brazil: evidence from an integrative approach. Plos Neglected Tropical Diseases, v. 13, p. 1, 2019.

RABELLO, A. *et al*. Leishmania/HIV co-infection in Brazil: an appraisal. Annals of Tropical Medicine & Parasitology, v. 97, S17, 2003.

RATH, S. *et al*. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. Química Nova, v. 26, p. 550, 2003.

REIS, L.L. dos *et al*. Fatores associados à distribuição epidemiológica e espacial das notificações de leishmaniose visceral, Brasil, 2001 a 2014. 80 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Instituto Leônidas e Maria Deane, Fundação Oswaldo Cruz, Manaus, 2017.

RODRIGUES, A.C.M. *et al*. Epidemiologia da leishmaniose visceral no município de Fortaleza, Ceará. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 37, p. 1119, 2017.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO RIO GRANDE DO SUL. Nota informativa situação epidemiológica da Leishmaniose Visceral no Rio Grande do Sul. Porto Alegre: Centro Estadual de Vigilância em Saúde, 2017. 4 p. Disponível em: <https://cevs.rs.gov.br/upload/arquivos/201712/08165117-nota-informativa-lvh-30-12-2017.pdf>. Acesso em: Acesso em: 7 ago. 2020.

SOUSA-GOMES, M.L. *et al*. Coinfecção Leishmania-HIV no Brasil: aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 20, p. 519, 2011.

STANFORD. Leishmaniasis History. Disponível em: <https://web.stanford.edu/group/parasites/ParaSites2006/Leishmaniasis/history.htm.>. Acesso em: 7 ago. 2020.

TELES, E.J.C. Perfil epidemiológico da leishmaniose visceral em Barcarena, um município minerário no estado do Pará, Brasil. 45 f. Dissertação. Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz. Belém, Pará, 2011. Disponível em: < http://scielo.iec.gov.br/pdf/rpas/v5n2/v5n2a03.pdf>. Acesso em: 7 ago. 2020.

TEIXEIRA NETO, R.G. Análise espacial das leishmanioses no município de Divinópolis, Minas Gerais, Brasil. 111 f. Tese (Doutorado Ciências) - Centro de Pesquisas René Rachou. Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde. Belo Horizonte, 2014. Disponível em: < https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/9998>. Acesso em: 7 ago. 2020.

VAN ZANDBERGEN, G. *et al*. Cutting Edge: neutrophil granulocyte serves as a vector for leishmania entry into macrophages. The Journal of Immunology, v. 173, p. 6521, 2004.

WERNECK, G.L. Controle da leishmaniose visceral no Brasil: o fim de um ciclo? Cadernos de Saúde Pública, v. 32, p. 1, 2016.

WERNECK, G.L. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Brasil. Cadernos de Saúde Pública, v. 26, p. 644, 2010.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 15

ENTEROBIOSE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Gustavo R. Jacobs[1], João M L Gonçalves[1], Natan L De Macedo[2], Roberta M Abrão[1], Samuel G Barbosa[1]

[1] Discente de Medicina, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Teófilo Otoni /MG.
[2] Discente de Medicina, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina /MG.

Palavras-chave: *Enterobiose; Oxiúros; Enterobius vermicularis.*

1. INTRODUÇÃO

A enterobiose ou oxiurose é uma infecção causada pelo *Enterobius vermicularis*, transmitida a partir da ingesta de ovos do parasito (NEVES, 2016). O helminto é monoxênico, ou seja, todo seu ciclo de vida depende apenas do organismo humano para desenvolver-se e se propagar (FERREIRA, 2012).

Presente principalmente em locais de clima temperado e frio, atinge, na maior parte dos casos, crianças e adolescentes. É uma doença que existe em diversos lugares no mundo, sendo apontada por alguns autores como a parasitose mais prevalente e mais antiga já relatada, com início na pré-história (NEVES, 2016; REY, 2008).

O tratamento se dá, sobretudo, de maneira medicamentos. Entretanto, é necessário realizar ações coletivas e modos de administrações corretos, já que geralmente a doença afeta toda a coletividade do indivíduo infectado (COOK, 1994; NEVES, 2016; REY, 2008; SERPYTIS & SEININ, 2012).

O objetivo desse estudo é apresentar de forma completa os quesitos essenciais sobre esse verme, visto que os materiais sobre o assunto são antigos, escassos e incompletos. Dessa forma, foi realizada a reunião de informações relevantes acerca da enterobiose, como o histórico da doença, as características morfológicas e comportamentais do helminto, além dos sinais e sintomas, prevalência e tratamento.

2. MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura, na qual foram utilizados artigos nacionais e internacionais, com data a partir de 1938 até 2020, que foram selecionados usando os bancos de dados e portais: Google Acadêmico, Scielo, Biblioteca Virtual da Saúde, Pubmed e Elsevier, a partir das palavras chaves: Enterobiose, oxiúros, *Enterobius vermicularis*, história, tratamento, ectópica, relato de caso e enteroparasitose. Além disso, foram empregados livros da área de Parasitologia Humana. Em seguida, os mesmos foram reunidos e selecionados por informações presentes para serem aplicados na construção da revisão de literatura. Ao final do levantamento, foram utilizados efetivamente 23 artigos, 14 livros, além de informações presentes em canais eletrônicos, selecionados conforme a qualidade e relevância com o tema proposto.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. História

A enterobiose é causada pelo helminto *Enterobius vermicularis*, o qual manteve suas características morfológicas ao longo do tempo, segundo análises patológicas. Desse modo, foi possível observar sua presença pela história da humanidade (FRY & MOORE, 1969). No Egito Antigo, os papiros médicos relatavam sobre o uso de medicamentos para “esfriar o ânus”, porém os historiadores os associavam como tratamento para as hemorroidas. No entanto, a análise de fezes presentes no intestino de múmias revelou a existência de ovos de *E. vermicularis* e, assim, houve uma nova interpretação dos registros egípcios, já que esse parasito propicia prurido anal (HORNE, 2002).

Além dessa menção, a Literatura Médica Clássica Chinesa elucida conhecimentos básicos acerca do *Enterobius vermicularis*,, como habitat e sintomatologia, há mais de 2000 anos, o qual era denominado de Jao ch’ung (CHAN & CROLL, 1979; HOEPPLI & CH’IANG, 1938). Subsequentemente na historiografia, no livro “Aforismos” de Hipócrates, o pai da Medicina expõe a semelhança entre vermes encontrados na vagina de uma mulher e em cavalos (MAGGENT, 1981). Já na Grécia Antiga, Aristóteles, no livro “A História dos Animais”, classificou os vermes em três grupos, de acordo com as diferenças morfológicas, tendo a inclusão dos oxiúros (LA PUENTE, 2017).

Além disso, a paleoparasitologia contribui de forma significativa para a determinação de possíveis locais ocupados pelo homem no espaço e tempo. Por meio da análise de coprólitos, houve a detecção de ovos de *E. vermicularis* com a datação de 10.000 a.c., em Darger Cave e Hogup Cave, no Oeste de Utah, Estados Unidos Da América (FRY & MOORE, 1969). Em adição, também ocorreu a confirmação no Chile e Peru, com datação variável de 4000 e 6000 anos (NEVES, 2016), e no Centro-Oeste, no Brasil, 1985 anos a.c. Com essas informações, foi sugestivo maior embasamento para a Teoria do Povoamento da América, por meio do Estreito de Bering e a migração transoceânica para a América do Sul (LINO *et al.*, 2018).

Outro aspecto histórico interessante acerca desse helminto, refere-se a sua denominação nominal. Em um primeiro momento, Linnaeus, em 1758, nomeou a espécie como *Ascaris vermicularis* e, posteriormente, em 1803, houve uma alteração por Lamarck, que a classificou como *Oxyurus vermicularis.* Apesar de o nome "oxiúros" ser muito difundido, a nomenclatura oficial do parasito é *Enterobius vermicularis*, que foi intitulada por Leach, em 1853 (NEVES, 2016). Dessa maneira, a taxonomia do parasito é Reino Animalia, Sub-reino Matazoa, Filo Nematoda, Classe Secernentea, Ordem Oxyurida, Superfamília Oxyuroidea, Família Oxyuridae e Gênero *Enterobius* (SHEOREY *et at*., 2015; CARRENO, 2014; KOZUBSKY & COSTAS, 2017).

3.2. Morfologia

O E. vermicularis apresenta dimorfismo sexual (PEARSON, 2017), ou seja, o macho e a fêmea possuem nítidas diferenças em seus caracteres, principalmente no tamanho e na porção reprodutora. Com relação às semelhanças, é importante destacar a coloração branca, configuração filiforme e expansões na porção lateral à boca, as quais são denominadas de "asas cefálicas". A boca desses vermes é pequena e possui três pequenos lábios retráteis. Em sequência, há o esôfago, que é moderadamente musculoso e claviforme e, posteriormente, há o bulbo cardíaco (MORAES *et al.*, 2008; NEVES, 2016).

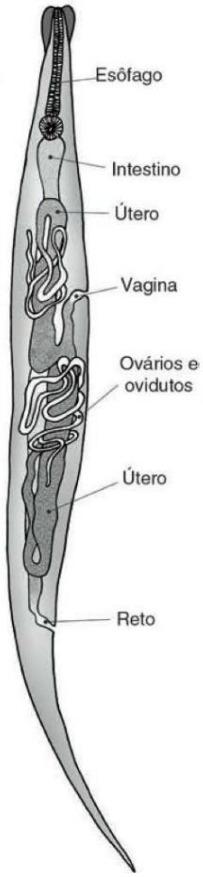
Para melhor entendimento, serão descritos os caracteres específicos das fêmeas, dos machos e dos ovos, respectivamente.

3.2.1. Fêmea

A fêmea em seu estágio completamente maduro pode medir entre 0,8 a 1,3 cm e contém de um de até 0,5 mm de diâmetro. Elas possuem uma cauda alongada, com formato pontiagudo e com sua extremidade posterior delgada.

Com relação à porção reprodutora, a vulva se abre na parte anterior do terço médio de seu corpo. Em sequência, a vagina apresenta comunicação com dois úteros, os quais se conectam com o oviduto e ao ovário. Quando a fêmea está grávida, a porção média de seu corpo é distendido e é quase inteiramente preenchido pelos seus ovos e, por esse motivo, elas recebem a denominação de "saco de ovos". Após os expelirem (oviposição), as fêmeas morrem (FERREIRA, 2012; MORAES *et al.*, 2008; NEVES, 2016) (Figura 1).

Figura 1. Imagem representativa da fêmea do parasito *E. vermicularis*

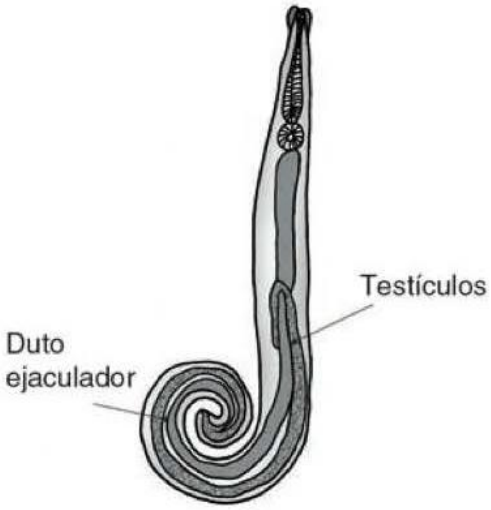


Fonte: FERREIRA, 2012.

3.2.2. Macho

O macho é consideravelmente menor do que a fêmea, medindo entre 0,2 e 0,5 cm de comprimento e espessura aproximada de 0,3 mm. A respeito de seus caracteres peculiares, é importante destacar a presença de cauda arqueada na porção ventral, um único testículo, seguido pelo canal deferente e canal ejaculador, o qual termina na cloaca. Durante o ato sexual, o macho projeta um espículo, proporcionalmente alongado, pela abertura da cloaca. (FERREIRA, 2012; MORAES *et al.*, 2008; NEVES, 2016) (Figura 2).

Figura 2. Imagem representativa do macho do parasito *E. vermicularis*



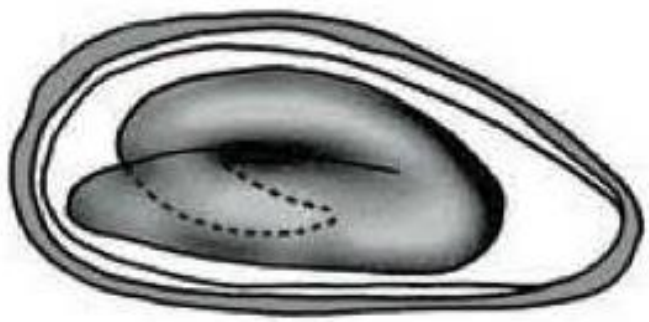
Fonte: FERREIRA, 2012.

3.2.3. Ovos

Os ovos medem cerca de 50 a 60 µm de comprimento por uma largura de até 20 µm. Com relação à configuração morfológica, destaca-se a semelhança com a letra “D”, visto que um lado é levemente achatado e o outro apresenta formato convexo. Além disso, eles são lisos, translúcidos, possuem duas camadas e são recobertos por uma matéria viscosa de natureza albuminosa, com o propósito de favorecer a aderência em superfícies e em outros ovos. Fora do corpo da fêmea, os ovos possuem uma larva em desenvolvimento e, se houver condições

ideais, podem apresentar sobrevivência de até 13 dias (FERREIRA, 2012; NEVES, 2016) (Figura 3).

Figura 3. Imagem do ovo do *E. vermicularis*



Fonte: FERREIRA, 2012.

3.3. Reprodução/Fecundação

A fecundação ocorre quando o macho projeta para fora da cloaca um espículo longo, por meio dos músculos retratores. Posteriormente, acontece o enrolamento ventral da cauda, o que garante ao macho localizar e fixar-se ao orifício genital da fêmea (MORAES *et al.*, 2008; REY, 2008, 2009).

Após a fecundação, as fêmeas acumulam de 5.000 a 16.000 (em média 11.000 ovos), os quais transformam seus úteros em um único saco distendido e, assim, há a ocupação de quase todo o espaço entre a região bulbar do esôfago e o início da cauda. Com o objetivo de liberar seus ovos para o ambiente externo, as fêmeas grávidas abandonam o ceco e migram para o reto, onde descarregam os ovos, pelo orifício vulvar, na pele da região perineal. (MORAES *et al.*, 2008; REY, 2008, 2009).

3.4. Habitat

Ambos os sexos desse parasita vivem no ceco, no apêndice e nas porções adjacentes do cólon ascendente e do íleo terminal (LÓPEZ *et al.*, 2019; MAGGENT, 1981). Quando adultos, os vermes encontram-se aderidos ao revestimento mucoso que recobre o epitélio do lúmen do intestino ou livres na cavidade (FERREIRA, 2012; REY, 2008). Por causa do processo de migração, as fêmeas são encontradas na região perianal. Em mulheres, pode-se encontrar esse

parasito na vulva, vagina, útero, trompas, ovários, bexiga e inclusive no períneo (BECERRIL, 2014), devido à proximidade anatômica do ânus com os órgãos genitais femininos (NEVES, 2016).

3.5. Ciclo Biológico

Este helminto é do tipo monoxênico, ou seja, todo o ciclo de vida do parasita é realizado em um único hospedeiro. Após a cópula, os machos são eliminados nas fezes e morrem (FERREIRA, 2012). Já as fêmeas grávidas saem da região do ceco e vão para região anal principalmente no período noturno, momento em que a temperatura retal está mais baixa (REY, 2008). Com o objetivo de liberar os ovos, as fêmeas rompem e morrem (FERREIRA, 2012; NEVES, 2016). Dessa maneira, sua existência tem duração estimada de 35 a 50 dias (MORAES *et al.*, 2008; REY, 2008, 2009).

Com relação ao macho, não há conhecimento exato acerca da longevidade. No entanto, acredita-se que sua vida seja curta e limitada a uma única cópula com a fêmea (MORAES *et al.*, 2008; REY, 2008, 2009).

Os ovos, já com as larvas internamente, necessitam de aproximadamente seis horas à temperatura corporal (37°C) ou 36 horas à temperatura de 20°C para atingir o estado infectante ao ser humano (KOZUBSKY & COSTAS, 2017). Assim, o indivíduo infectado libera os ovos no ambiente que serão inalados ou ingeridos pelo hospedeiro. Esses passam pelo esôfago, pelo estômago e eclodem quando chegam ao duodeno, dando origem às larvas rabditóides. Elas passam por três modificações no caminho até o intestino grosso, onde se tornarão vermes adultos (CHENG, 1986). Alojados no ceco, eles copulam e reiniciam o ciclo. Após um ou dois meses já haverá fêmeas na região perianal prontas para realizarem a nova disseminação. Não havendo reinfecção, o parasitismo se extingue (NEVES, 2016).

3.6. Transmissão

A transmissão é classificada como direta, já que não há necessidade de um hospedeiro intermediário, além de ocorrer por diferentes formas (LÓPEZ *et al.*, 2019; NEVES, 2016):

Heteroinfecção: ocorre quando ovos presentes na poeira ou nos alimentos atingem um novo hospedeiro. Isso acontece frequentemente entre pessoas que convivem em ambientes fechados, como dormitórios e sanitários (NEVES, 2016; REY, 2008).

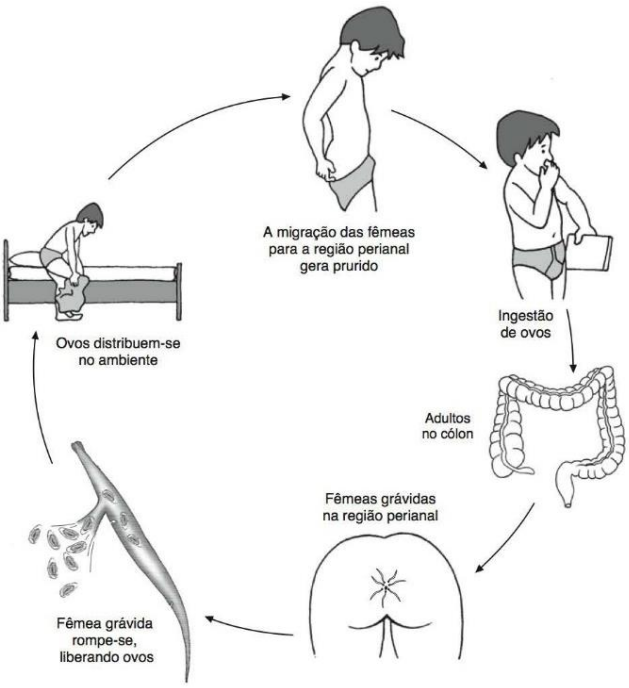
Indireta: ocorre quando ovos presentes na poeira ou nos alimentos atingem o mesmo hospedeiro que o eliminou. Esse tipo de transmissão é comum entre crianças pequenas e adultos que cuidam delas (NEVES, 2016; REY, 2008);

Autoinfecção externa ou direta: ocorre quando o indivíduo leva os ovos da região perianal à boca, muitas vezes induzida pela coceira da região anal impelida pelo prurido (REY, 2008). Essa é a principal razão da cronicidade dessa verminose, visto que os ovos acumulados nas mãos, principalmente sob as unhas, podem ser levados diretamente à boca e contaminar alimentos e objetos, os quais entrarão em contato com a mucosa bucal. Esse mecanismo é mais comum entre crianças pequenas e mais raros em adultos (NEVES, 2016);

Autoinfecção interna: dá-se quando larvas eclodem ainda no reto e migram até o ceco, onde evoluem para adultos. É um processo mais raro (NEVES, 2016);

Retro infecção: Decorre da eclosão das larvas na região perianal (externamente), as quais adentram pelo ânus e chegam ao sistema digestivo, onde evoluem a vermes adultos (NEVES, 2016). Esse processo também é pouco frequente (KOZUBSKY & COSTAS, 2017).

Figura 4. Imagem representativa do ciclo de vida do *E. vermicularis.*



Fonte: FERREIRA, 2012.

3.7. Patogenia e sintomatologia

A enterobiose apresenta, em geral, baixa patogenia, visto que somente 5% das crianças parasitadas possuem manifestações de sinais (REY, 2008). Acredita-se que o *E. vermicularis* não possui a capacidade natural de invadir a mucosa intestinal e, assim, não causa alterações histológicas (REYNA-VILLASMIL *et al.*, 2019). Contudo, se o indivíduo possuir alguma instabilidade na barreira do intestino, é possível que haja alterações teciduais. Essa questão ainda é muito discutível, já que pesquisadores afirmam que a cabeça do helminto é utilizada para se fixar na mucosa e, dessa maneira, provocaria ulcerações na parede, o que constitui uma ação inicial de provável invasão tecidual (JOHANSSON *et al.*, 2013). Além disso, quando as fêmeas se deslocam para o períneo, ocorrem escoriações na mucosa intestinal, em razão do atrito da porção pontiaguda da extremidade posterior no tecido e, por consequência, facilita a entrada de bactérias nessas lesões. Em adição, o parasito se alimenta de compostos existentes no lúmen intestinal, o que diminui os níveis séricos de zinco, cobre, ácido fólico e vitamina B12 e, desse modo, pode ocasionar perda de peso e quadros de anorexia. Quando ocorre a metabolização de tais, há a liberação de substância nocivas, as quais geram uma resposta inflamatória (BECERRIL, 2014). Caso o indivíduo apresente uma quantidade exacerbada de *E. vermicularis*, existe a possibilidade de desencadear uma inflamação catarral na região ileocecal (NEVES, 2016).

Uma das manifestações mais frequentes é o prurido anal, o qual ocorre devido ao deslocamento das fêmeas ao períneo principalmente durante à noite (HERNÁNDEZ *et al.*, 2001). Uma das possíveis explicações para esse sintoma é devido ao contato dos antígenos dos ovos e das fêmeas mortas, os quais condicionam edema, vermelhidão e presença de muco, na pele e mucosa anal (NEVES, 2016). Outro fator intensificador do efeito irritativo seria a presença de bactérias transportadas pelo helminto até o trato geniturinário. Por causa do prurido, é comum o ato de coçar o local, de tal modo que propicia lesões e contaminação por bactérias, assim como de autoinfecção, caso coloque os dedos na boca e, também, alterações comportamentais de cunho sexual, a exemplo da excitação associada ou não à masturbação e erotismo (REY, 2008).

Além disso, é preciso enfatizar que, por ocorrer no período noturno, o indivíduo apresenta dificuldades de dormir e, por consequência, há irritabilidade, diminuição do rendimento no dia posterior, bruxismo, pesadelos, sonambulismo e instabilidade emocional

(BECERRIL, 2014). Ainda é essencial enfatizar que em função da proximidade do ânus à vulva e vagina, é recorrente a migração das fêmeas para essa área e, assim, viabiliza a ocorrência de vulvovaginite, o que torna a vulva avermelhada, com muco e corrimento amarelo denso ou mucoso (COOK, 1994; FONTOURA, 2003).

3.8. Diagnóstico clínico

O diagnóstico é estabelecido diante da presença de *E. vermicularis* na região perineal e perianal, visto que durante a noite haverá a sensação de prurido anal e vulvar, levantando a suspeita de enterobiose (NEVES, 2016; TAVARES & MARINHO, 2015).

3.9. Diagnóstico complementar

São poucas as chances de diagnosticar a enterobiose por meio de testes laboratoriais, visto que níveis elevados de eosinófilos no sangue são incomuns, pois o parasita não faz ciclo tissular. O exame habitual parasitológico de fezes não é indicado, visto que a fêmea não despeja seus ovos na luz intestinal (TAVARES & MARINHO, 2015). Outros autores, afirmam que mesmo com técnicas de enriquecimento, esse exame só demonstra de 5 a 10% dos casos de enterobiose (REY, 2008).

Utiliza-se para o diagnóstico complementar da enterobiose, o método de Graham ou método da fita adesiva transparente. Mesmo sendo um exame invasivo, ele ainda é a maneira mais eficaz de confirmar o diagnóstico. Nesse método, o examinador corta um pedaço de fita adesiva e coloca sobre um tubo de ensaio ou sobre o dedo indicador a fita com a face adesiva para cima (NEVES, 2016). Em sequência, toca de 2 a 3 vezes as regiões perineal e perianal do paciente (MORAES *et al.*, 2008) e encaminha essa fita para o laboratório histopatológico, onde será colocada sobre uma lâmina de vidro e analisada microscopicamente em aumentos de 10x a 40x (NEVES, 2016). A coleta deste material deve ocorrer sempre em um período que anteceda a higiene pessoal do paciente, ou seja, um tempo depois de se deitar ou pela manhã após acordar (MORAES *et al.*, 2008).

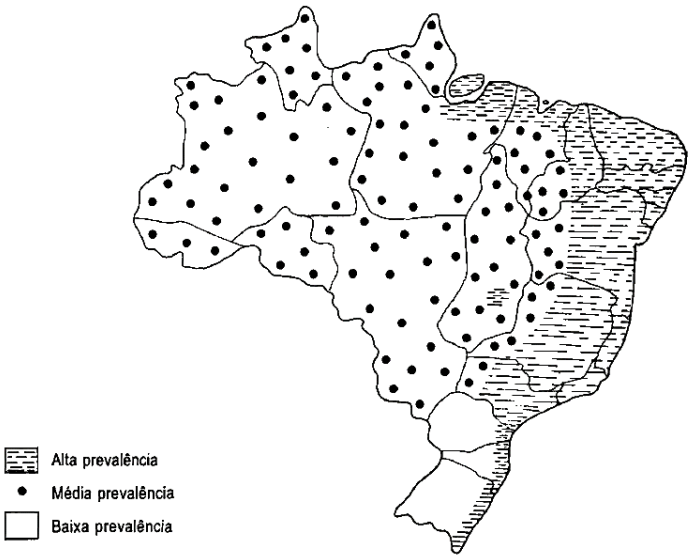
3.10. Epidemiologia e Prevalência

Pelo fato de somente a espécie humana contrair o *E. vermicularis* e as fêmeas produzirem uma enorme quantidade de ovos, esses se tornam infectantes com rapidez, além de possuírem uma resistência de até três semanas no ambiente externo (NEVES, 2016).

Essa patologia atinge com maior frequência as crianças em idade escolar, devido à baixa prevalência de higiene pessoal nessa fase da vida e ao fato de a escola ou creche serem ambientes coletivos e fechados, o que aumenta a suscetibilidade para disseminação da enterobiose nesses locais. Outro fator que contribui para a propagação dos ovos diz respeito aos hábitos rotineiros como sacudir roupas de cama pela manhã ou antes de dormir (HERNÁNDEZ *et al.*, 2001). Além disso, segundo o Censo 2017, constatou-se que 59% das escolas de ensino fundamental no Brasil não possuíam rede de esgoto. Dessa maneira, isto constitui outro quesito que colabora para a dispersão dos ovos nesses ambientes.

Os dados epidemiológicos encontrados sobre o *E. vermicularis* foram escassos e, por vezes, desatualizados. Sabe-se que a faixa etária mais acometida são indivíduos entres 5 e 15 anos de idade. De acordo com um estudo da SUCAM (Superintendência de Campanhas de Saúde Pública), em 1975, no Brasil, é evidenciado uma maior prevalência nas regiões norte e centro-oeste, uma prevalência média nas regiões nordeste e sudeste e em todo litoral brasileiro, além de uma incidência menor na região sul do país (NEVES, 2016) (Figura 5).

Figura 5. Imagem da distribuição geográfica do *E. vermicularis* no Brasil 1975



Fonte: NEVES, 2016.

É uma verminose de ampla distribuição mundial, estimando-se a existência de mais de 200 milhões de casos em todo o mundo, em meados do século passado, sendo eesses: Ásia, 72 milhões; Europa, 62 milhões; ex-URSS, 32,5 milhões; América do Norte, 18 milhões; América Latina, 16 milhões; África, 8,9 milhões; e Oceania, 0,4 milhão de casos (REY, 2008, 2009). No entanto, há autores que afirmam que a infecção mundial já ultrapassa de 1 bilhão de pessoas (NAGAR, 1987). Além disso, é o helminto intestinal mais comum em países desenvolvidos (FERREIRA, 2012), e existem relatos que trazem a enterobiose como provavelmente a helmintose mais comum que infecta humanos no mundo (COOK, 1994; SERPYTIS & SEININ, 2012).

No Brasil, as cidades de São Paulo e Rio de janeiro apresentaram 60% e 22,3% respectivamente. Entretanto, esses índices são pouco comparáveis devido à falta de critérios homogêneos para a escolha das amostras, ao seu tamanho geralmente pequeno e às técnicas de diagnostico empregadas (REY, 2008).

Alguns autores afirmam que a prevalência da oxiurose é maior em climas frios e temperados em função da menor frequência dos banhos e do uso mais constante de roupas de baixo (que podem permanecer dias sem trocar), além do maior confinamento em ambientes fechados (REY, 2009). Para outros autores, não é tanto o clima que influencia e nem o estado do saneamento geral, mas os hábitos pessoais de cada membro da população, a exemplo de povos cujas crianças vestem pouca roupa e não usam vestimentas íntimas, estão menos sujeitos à parasitose do que as que usam. Ademais, a vida em ambientes abertos, nos trópicos, a natação e os banhos de rio contribuem também para protegê-las (FERREIRA, 2012; REY, 2008).

3.11. Profilaxia

A profilaxia baseia-se em um conjunto de medidas que impedem a reinfecção e transmissão do parasita, evitando a sobrevivência dos seus ovos no meio externo. Dessa forma, recomenda-se algumas medidas preventivas, como promover hábitos de higiene pessoal e coletiva (MORAES *et al.*, 2008; NEVES, 2016). Na higiene pessoal é necessário realizar o corte rente das unhas, desenvolver o hábito de lavagem das mãos antes das refeições e depois de utilizar o banheiro (NEVES, 2016) Outras medidas essenciais são banhos matinais de chuveiro, mudar com frequência as roupas de baixo, pijamas, roupas de cama e toalhas, evitando sacudi-las e levando as mesmas diretamente para lavagem em água fervente ou

máquina de lavar que aqueçam mais de 55ºC para destruir os ovos (REY, 2008). Ademais, é recomendado o tratamento de todas as pessoas da família ou de outra coletividade que tiveram contato com o parasitado (NEVES, 2016).

Para auxiliar na higiene coletiva, deve-se evitar a superlotação de quartos e de alojamentos, estimular hábitos sanitários em instituições que abrigam crianças, principalmente em salas de aula e banheiros. Por último, é preciso lavar esses locais com frequência e utilizar desinfetantes a base de cloro, pois os ovos podem sobreviver aos desinfetantes comuns, nas concentrações habituais (REY, 2008; TAVARES & MARINHO, 2015).

3.12. Tratamento

O tratamento consiste em meios principalmente medicamentosos, os quais buscam eliminar o verme no indivíduo assistido e nas pessoas de convívio. Devido ao fato de os fármacos não terem ação sobre os ovos do parasito, o tratamento anti-helmíntico deve ser repetido no mínimo duas vezes com intervalo de 14 dias entre as doses até que ninguém da família ou do convívio esteja infectada (NEVES, 2016; REY, 2008).

No geral, o tratamento de infecções por nematódeos que habitam o lúmen intestinal não apresenta grandes dificuldades, visto que existem várias substâncias que são eficazes contra a maioria dos helmintos (FERREIRA, 2012). No entanto, em razão do mecanismo metabólico e da existência de bombas ativas de efluxo de fármacos que reduzem a concentração dos fármacos no parasito, as doses e as vias de administração desses fármacos são muito importantes (RANG & DALE, 2012). Os principais fármacos utilizados são:

Pamoato ou Emboato de pirantel: existente em líquido ou comprimido. A dose indicada é de 10 mg/Kg em dose única e apresenta eficácia de 80 a 100% de cura. Entretanto, apresenta efeitos colaterais como náusea, vômito, cefaleia, sonolência e erupção cutânea. Além disso, é contraindicado em gravidez e disfunção hepática (FERREIRA, 2012; NEVES, 2016; REY, 2008, 2009). Esse medicamento atua principalmente como um agente bloqueador neuromuscular despolarizante e também é utilizado para outras helmintoses (RANG & DALE, 2012).

Albendazol: apresentação líquida contendo 40 mg/mL e comprimidos de 200 mg. A dose para crianças com idade superior a 2 anos é de 100 mg em dose única com eficácia próxima a 100%. Apresenta efeitos colaterais como náusea, vômito, cefaleia e pode ou não estar

associado a desconforto gastrointestinal. Importante ressaltar que por ser um benzimidazólico, já foi constatada em estudo uma ação teratogênica e embriotóxica. Assim, não deve ser administrado durante a gravidez (FERREIRA, 2012; NEVES, 2016; REY, 2009). Considera-se que ele atue inibindo a polimerização da β-tubulina helmíntica que compõe os microtúbulos do verme, agindo, assim, nas funções que envolvem os microtúbulos, como a captação de glicose (RANG & DALE, 2012).

Mebendazol: é indicado o uso de 100 mg, duas vezes ao dia, durante três dias, independentemente de peso ou idade. Além disso, apresenta taxa de cura superior a 90%, após somente um exame coprológico (FERREIRA, 2012; MORAES *et al.*, 2008; REY, 2008, 2009). Por pertencer à mesma classe do Albendazol, sa família dos benzimidazóis, ele age pelo mesmo mecanismo de ação (RANG & DALE, 2012).

Ivermectina: apresenta-se em comprimidos de 6 mg. São indicados 200 μg/Kg em dose única para pacientes com mais de 15 Kg de peso corporal e possui eficácia superior a 85 a 100%. Como efeitos colaterais pode haver náusea, vômito, cefaleia, prurido, tontura e astenia. A ivermectina atua primariamente em receptores gabaérgicos. Assim, é contraindicada em pacientes que apresentem alterações no sistema nervoso central e também é contraindicada durante a gravidez e amamentação (FERREIRA, 2012; NEVES, 2016). Esse medicamento é um agente semissintético que destrói o verme pela abertura dos canais iônicos de cloro (Cl^-) controlados por glutamato e pelo aumento da condutância de Cl-. Além disso, pode agir também se ligando alostericamente ao receptor nicotínico da acetilcolina, levando à paralisia motora do verme, ou ligando-se aos receptores GABA (RANG & DALE, 2012).

Piperazina: o tratamento é feito durante uma semana com a dose diária de 50 mg por quilo de peso do paciente. Com esse esquema terapêutico, há uma expectativa de cura de 80 a 90% (MORAES *et al.*, 2008; REY, 2008, 2009). A piperazina age alterando o parasito de tal modo que ele se torna mais suscetível às respostas do sistema imune (RANG & DALE, 2012).

Pamoato de Pirvínio: é um corante vermelho, do grupo das cianinas, insolúvel na água e, portanto, não absorvível pelo intestino. Prescreve-se, por via oral, na dose única de 5 a 10 mg por quilo de peso do paciente. Esse medicamento é administrado em jejum ou depois da primeira refeição, informando aos pacientes de que as fezes serão coradas de vermelho e podem manchar a roupa. Ele não apresenta efeitos colaterais, visto que não é absorvido pelo tubo digestivo. Obtém-se a cura parasitológica em 90 a 95% dos casos (MORAES *et al.*, 2008; REY, 2008, 2009). O pamoato de pirvínio possui ação vermífuga por prevenir a utilização de

carboidratos exógenos pelos parasitas e, assim, com o esgotamento das reservas internas dessas substâncias, os parasitas são levados à morte (MATARUCO, 2001).

Tribendimidina: é um derivado diamínico do amidantel, sendo um novo anti-helmíntico de amplo espectro registrado para uso clínico na China, com boa eficácia contra a maioria dos geo-helmintos. Entretanto, ainda não está disponível no Brasil (FERREIRA, 2012). Esse medicamento é um agonista dos receptores nicotínicos de acetilcolina do músculo do parasito. Assim, ele ativa um conjunto de receptores, levando-o à morte (DA FONSECA *et al*., 2019).

Quando as lesões se situam nas regiões perianal, perineal e nas vias geniturinárias, é necessário o tratamento local, o qual é feito por meio de soluções antissépticas e pomadas (MORAES *et al.*, 2008).

Por fim, já foi constatado que nenhuma medida isolada é suficiente para interromper a transmissão, assim o tratamento medicamentoso deve ser acompanhado com os intervalos e doses adequados juntos às medidas profiláticas, tanto do indivíduo sintomático quanto de toda família e coletividade que mantém contato com ele (NEVES, 2016; REY, 2008).

3.13. Manifestações atípicas da enterobiose

Neste tópico, serão abordadas algumas manifestações incomuns relacionadas com o *E. vermicularis*, visto que foi perceptível a prevalência de estudos que enfatizam o diagnóstico de enterobiose ectópica. Dessa forma, é importante salientar que são casos existentes, mas não comuns, uma vez que os principais sinais e sintomas apresentados por essa parasitose já foram abordados nos tópicos anteriores.

Trato genital feminino: O trato genital feminino foi o local mais comum de infecção ectópica descrito na literatura. Com a migração noturna realizada pelo parasito e à proximidade da região perianal com o trato genital feminino, é possível que alguns vermes percorram caminhos diferentes e gerem essa infecção ectópica, gerando sintomas como vulvovaginite, corrimento vaginal e sangramento pós-menopausa (BURKHART & BURKHART, 2005).

Apendicite: A relação do *E. vermicularis* com a apendicite tem sido realizada desde a descoberta do parasito no lúmen do apêndice no século passado. Alguns estudos demonstram que o verme pode causar a inflamação da estrutura, embora outros autores afirmam que apesar

de o parasita ter alguma influência na dor e inflação apendicular crônica, é raramente relacionado como causa da apendicite aguda (NETO *et al*., 2009).

Além disso, estudos em 1600 apêndices cecais demonstraram a existência de infecção por diferentes parasitos em 24 desses e, dos infectados, 23 eram pelo *E. vermicularis* (95,8%). Essa prevalência foi explicada principalmente pela proximidade do apêndice com o habitat desse helminto, que é a região cecal (DA SILVA *et al*., 2008).

Apesar dos dados apresentados e dos achados expostos, ainda não se pode afirmar a relação entre a apendicite e o parasito.

Enurese: Alguns autores relataram a existência de uma associação entre enterobiose e enurese. A enurese noturna se refere à incapacidade de controlar a micção e, apesar de ser uma condição que abrange uma gama de causas, como disfunções neurológicas e hormonais, alterações estruturais das vias urinárias e distúrbios psicológicos, foi observado de forma recorrente a condição da enurese entre crianças infectadas pelo *E. vermicularis*. Embora haja uma série de pesquisadores que não acreditam que o helminto exerça influência na etiologia dos casos de enurese, outros sugerem que a presença de fêmeas do parasito nas regiões perianal e/ou vaginal propicia irritação do períneo e, por efeito, estimulação reflexa da bexiga o que provoca a enurese nas crianças (CAMPOS *et al.*, 2011).

Doença de Crohn: Como supracitado, o *E. vermicularis* não apresenta a capacidade de penetrar na mucosa do intestino. No entanto, é possível ocorrer alterações morfológicas pela fixação da cabeça do helminto na parede intestinal, como ulcerações aftosas sobre uma base eritematosa. Essas modificações apresentam similaridade com a doença de Crohn. Desse modo, é essencial obter conhecimento acerca da existência da patogenia dos oxiúros, com o propósito de considerar essa parasitose como diagnóstico diferencial diante da doença de Crohn (JOHANSSON *et al.*, 2013).

Rim: existem poucos casos acerca da presença ectópica do *E. vermicularis* nos rins, já que há uma considerável distância entre a região perianal e os rins. Em um relato de caso, foi evidenciado a presença de granulomas de helminto no órgão, porém não houve uma associação entre os problemas clínicos, os quais levaram a nefrectomia. Ainda nesse caso, não foi descoberto quando a paciente foi infectada pela enterobiose para que fossem encontrados ovos do parasito em um de seus rins (CATEAU *et al*., 2010).

Fígado: os casos relatados sobre o fígado foram escassos e pouco prevalentes, os quais evidenciaram a presença do verme em um granuloma no fígado humano (LITTLE *et al.*, 1973). Outros estudos não encontraram ao certo como esse nematódeo migrou do intestino até o fígado. Contudo, acredita-se que o *E. vermicularis* seja incapaz de penetrar em tecido saudável intacto e, portanto, a migração possa ter sido facilitada pela instabilidade da mucosa intestinal. A hipótese apresentada foi que o verme penetrou a parede intestinal e migrou através da cavidade abdominal até o fígado, onde penetrou no órgão. Além disso, uma via alternativa para a migração do verme na cavidade abdominal em mulheres poderia ser através do trato urogenital (JEPSEN *et al.*, 2020).

Pulmão: foram descritos casos em que o *E. vermicularis* foi encontrado formando um nódulo pulmonar em duas possíveis vias de infecção. Na primeira, o verme pode ter adentrado pela boca ou nariz e migrado para o trato respiratório, até chegar ao pulmão. Além desse trajeto, é possível que o helminto possa ter chegado ao órgão através de vasos sanguíneos, já que não foi identificar se o verme estava em um bronquíolo ou em um vaso sanguíneo. Apesar disso, os casos pulmonares relatados são bastantes incomuns e de baixa prevalência (SINNIAH *et al.*, 1991).

4. CONCLUSÃO

Frente às informações expostas, conclui-se que a infecção pelo *E. vermicularis* ainda se apresenta como uma relevante parasitose mundial. Todavia, os estudos acerca dessa doença são escassos e ultrapassados, além de os artigos destacarem, de forma prevalente, apenas casos de enterobiose ectópica. Dessa maneira, é essencial que haja intensa produção científica acerca da prevalência e da epidemiologia dos oxiúros, assim como maior divulgação para a população em geral, visto que a enterobiose é de fácil disseminação e os sinais e sintomas influenciam diretamente na qualidade de vida do indivíduo infectado e de toda a coletividade ao seu redor.

5. REFERÊNCIAS

BECERRIL, M.A. Parasitologia Médica. 4. ed. México: McGRAW-HILL Education, 2014.

BURKHART, C.N. & BURKHART, C.G. Assessment of frequency, transmission, and genitourinary complications of enterobiasis (pinworms). International Journal of Dermatology, v. 44, p. 837, 2005.

CAMPOS, C.A.M. *et al*. Associação entre enterobiose e enurese em crianças de um orfanato de Natal, RN, Brasil. Revista de Patologia Tropical, v. 40, p. 247, 2011.

CARRENO, R.A. The systematics and evolution of pinworms (Nematoda: Oxyurida: Thelastomatoidea) from invertebrates. Journal of Parasitology, v. 100, p. 55, 2014.

CATEAU, E. *et al*. Enterobius vermicularis in the kidney: An unusual location. Journal of Medical Microbiology, v. 59, p. 860, 2010.

CHAN, L. & CROLL, N.A. Medical parasitology in China: An historical perspective. American Journal of Chinese Medicine, v. 7, p. 39, 1979.

CHENG, T. General Parasitology. 2° ed. Orlando, Florida: Academic Press, Inc, 1986.

COOK, G. Enterobius vermicularis infection. Gut, v. 35, p. 1159, 1994.

FERREIRA, M.U. Parasitologia contemporânea. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. v. 1.

FONSECA, A.L. *et al*. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 13° ed. Porto Alegre: AMGH, 2019.

FONTOURA, A.R. *Enterobius vermicularis*: uma importante causa de vulvovaginites na infância. Revista Baiana Saúde Pública, v. 27, p. 277, 2003.

FRY, G. F. & MOORE, J.G. *Enterobius vermicularis*: 10,000-Year-old human infection. Science, v. 166, p. 1620, 1969.

HERNÁNDEZ, A.L. *et al.* Microbiología y Parasitología Médicas. 1° Ed. Ciudad de La Habana: Ciencias Médicas, v. 3, 2001.

HOEPPLI, R. & CH'IANG, I. the origin of human helminths according to old chinese medical literature. Monumenta Serica, v. 3, p. 579, 1938.

HORNE, P.D. First evidence of enterobiasis in ancient Egypt. Journal of Parasitology, v. 88, p. 1019, 2002.

JEPSEN, D.N.M. *et al*. Hepatic pinworm infestation misdiagnosed as a liver metastasis in a patient with colonic adenocarcinoma. IDCases, v. 21, p. 803, 2020.

JOHANSSON, J. *et al*. Case Report Pinworm Infestation Mimicking Crohns' Disease. Case Reports in Gastrointestinal Medicine, v. 2013, p. 1, 2013.

KOZUBSKY, L. & COSTAS, M. Parasitología Humana para Bioquímicos. La Plata: Universidad Nacional de La Plata, 2017.

LINO, M. *et al.* First description of Enterobius vermicularis egg in a coprolite dated from the pre-contact in Brazil. Journal of Archaeological Science: Reports, v. 17, p. 1, 2018.

LITTLE, M.D. *et al.* Granuloma of the liver due to Enterobius vermicularis. Report of a case. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 22, p. 567, 1973.

LÓPEZ, J.M. *et al.* Microbiología y Parasitología Médicas de Tay. 5. ed. México: Mendez, 2019.

MAGGENT, A. General Nematology. New York: New York: Springer- Verlag, 1981. v. 1

MATARUCO, C.R. Bula PYR-PAM pamoato de pirvínio. São Paulo UCI-FARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA, 2001.

MORAES, R.G. *et al.* Parasitologia e micologia humana. 5° edição ed. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

NAGAR, H. Surgical aspects of parasitic disease in childhood. Journal of Pediatric Surgery, v. 22, p. 325, 1987.

NETO, J.B.R. *et al.* Apendicite aguda por *Enterobius vermicularis*: relato de caso e revisão da literatura. Revista Médica de Minas Gerais, v. 19, p. 180, 2009.

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

PEARSON, R.D. Infestação por oxiuros - Doenças infecciosas - Manuais MSD edição para profissionais, 2017. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/doenças-infecciosas/nematódeos-vermes-filiformes/infestação-por-oxiuros>. Acesso em: 14 ago. 2020.

PUENTE, C.D.Á.D. El hombre y sus parásitos: luces y sombras de una historia interminable. Madrid, Espanha. p. 1-39, 2017. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10637/8639 >. Acesso em: 17 ago. 2020.

RANG, H. & DALE, M. Farmacologia. 7° ed. Rio De Janeiro: Elsevier, 2012.

REY, L. Parasitologia. 4° ed. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

REY, L. Bases da Parasitologia Médica. 3° ed. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

REYNA-VILLASMIL, E. *et al.* Avances en Biomedicina. 8° ed. Ciudad de La Habana, Ciencias Médicas, 2019.

SERPYTIS, M. & SEININ, D. Fatal case of ectopic enterobiasis: Enterobius vermicularis in the kidneys. Scandinavian Journal of Urology and Nephrology, v. 46, p. 70, 2012.

SILVA, D.F. *et al.* Infecções parasitárias do apêndice cecal e suas relações com apendicite aguda. Arquivos de Gastroenterologia, v. 45, p. 166, 2008.

SINNIAH, B. *et al.* Enterobiasis: A histopathological study of 259 patients. Annals of Tropical Medicine and Parasitology, v. 85, p. 625, 1991.

SHEOREY, H. *et at.* Manual of Clinical Microbiology. 11. ed. Washington: ASM Press, 2015.

TAVARES, W. & MARINHO, L.A.C. Rotinas de Diagnóstico e Tratamento Das Doenças Infecciosas e Parasitárias. Rio De Janeiro: Atheneu, 2015.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 16

TRIPANOSSOMÍASE

Roger R Silveira[1]

[1] Discente de Medicina Veterinária, Centro Universitário Ritter dos Reis, Porto Alegre/RS.

Palavras-chave: *Protozoário; Infecção; Parasita.*

1. INTRODUÇÃO

Tripanossomiase americana, popularmente conhecida como doença de Chagas, levando o nome do pesquisador brasileiro Carlos Chagas (Figura 1), designado ao trabalho clínico-profilático na construção da Estrada de Ferro Central do Brasil, em Lassanse, Minas Gerais, trabalhava no combate à malária no ano de 1909 (KROPF *et al.*, 2000).

Figura 1. Carlos Chagas

Legenda: Carlos Chagas, em seu laboratório no Instituto Oswaldo Cruz. **Fonte:** Biblioteca Virtual Carlos Chagas, PINTO, 2007.

É uma doença causada pela infecção de um protozoário flagelado, *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). O *T. cruzi* possui três formas morfolológicas: Tripomastigota (circulante na corrente sanguínea), amastigota (fase reprodutiva e intracelular) e epimastigota (intestino do *T. cruzi*).

O objetivo dessa revisão bibliográfica é atualizar o profissional da saúde quanto a importância desta infecção que se mostra presente nos dias de hoje pelo fato do grande número de pessoas estarem mais preocupadas com sua saúde e corpo, assim, se beneficiando cada vez mais de sucos naturais e do açaí, que está se popularizando cada dia mais. Sendo o contágio por alimentos a via de maior importância nos dias de hoje.

2. *TRYPANOSOMA CRUZI*

Esses protozoários possuem um ciclo heteróxeno, ou seja, parasitam vertebrados e tem como vetor insetos triatomídeos, popularmente conhecidos como barbeiros (WESTPHALEN *et al.*, 2012).

Um inseto da família Reduviidae, e subfamília Triatominae, hematófagos com hábitos noturnos. Durante o dia ficam escondidos em copas de arvores, fendas de rachos de barro, entre rochas, ninhos de aves e de roedores; existem espécies silvestres, domiciliadas e semidomiciliadas. No Brasil as espécies com maior importância para a doença de Chagas são: *Triatoma infestans* (Figura 2), T. *brasiliensis, T.pseudomaculata, T.sordida* e *Panstrongylus megistus*. Por se tratar de uma antropozoonose, tem a capacidade de acometer animais silvestres, domésticos e o homem (BORGES, 1999; REY, 1991).

Figura 2. *Triatoma infestans*

Legenda: Barbeiro responsável pela Tripanossomíase americana. **Fonte:** Atlas Iconográfico dos Triatomíneos, ROCHA *et al.*, 2014.

3. INFECÇÃO

A infecção pelo *T. cruzi* se dá pela invasão do homem em ambiente natural destes triatomídeos, sendo que sua transmissão envolve a contaminação da pele e mucosas pelas fezes contaminadas do inseto, podendo haver ainda transmissão por transfusão sanguínea, transplante de órgãos, congênita, acidentes em laboratórios e pela ingestão de alimentos contaminados (BARRETTO, 1979).

Atualmente 70% dos casos acometidos no Brasil é através da ingestão de açaí e cana-de-açúcar. Ao ingerir o sangue do hospedeiro já infectado pelo protozoário o vetor acaba se infectando pela forma epimastigota. Se replicando por fissão binária, a transformação da forma epimastigota em tripomastigota ocorre no intestino do vetor. As espécies brasileiras defecam enquanto se alimentam, o prurido decorrente da ferida induz o hospedeiro que se coce e, assim, crie uma porta de entrada para os excretos contaminados da pele para a corrente sanguínea, ocorrendo assim, um sinal tópico semelhante a um furúnculo (LANA & TAFURI, 2000; REY, 1991).

4. SINTOMAS CLÍNICOS

Quando o parasita se instala no humano a infecção pode se dar de duas maneiras: fase aguda e a fase crônica. Na Fase aguda é quando existe uma quantidade expressiva do parasita circulante na corrente sanguínea. Nesta fase é bastante comum a hipertermia, que pode persistir em torno de 10 semanas, que pode ver acompanhada de prostração, êmese, diarreia, inapetência, cefaleia, mialgia, dentre outros. Após essas 10 semanas ocorre a redução da parasitemia resultando num elevado e consistente teor de anticorpos da classe IgG, fazendo o hospedeiro progredir para a fase crônica da doença. Nesta fase o paciente pode apresentar uma das seguintes formas: forma indeterminada, forma cardíaca e forma digestiva ou mista (cardíaca associada à forma digestiva).

Para o tratamento da tripanossomíase, seja na fase aguda, como na fase crônica, há dois medicamentos principais: benznidazol e nifurtimox (SALES *et al*., 2017), sendo o primeiro o mais utilizado no contexto brasileiro (DIAS *et al.*, 2016).

4. CONCLUSÃO

Popularmente conhecida Doença de Chagas, a doença leva o nome do pesquisador brasileiro Carlos Chagas, que foi descoberta no ano de 1909, quando trabalhava no combate à malária. É causada pelo protozoário *Trypanossoma Cruzi*.

Possui três formas morfológicas, sendo a epimastigota a sua forma infectante. Esses protozoários parasitam o intestino de triatomídeos. Sua infecção se dá pela invasão do homem nas regiões onde vivem os triatomídeos, sua transmissão ocorre pela contaminação da pele e mucosas com as fezes contaminadas. As espécies brasileiras defecam enquanto se alimentam, ocorrendo, assim, prurido na região das feridas, induzindo o hospedeiro que se coce e criando uma porta de entrada para as formas epimastigotas. A tripanossomíase possui duas formas: a forma aguda e a forma crônica. Os medicamentos de eleição para o tratamento de ambas as fases da doença são o benznidazol e nifurtimox.

Os profissionais da saúde devem estar atentos as formas infectantes para poder entrar com o tratamento o quanto antes, impedindo assim que evolua para a fase crônica. Fiscalizações de alimentos como suco de laranja, açaí e cana-de-açúcar devem ser rigorosos, pois a ingestão de alimentos contaminados já constitui em torno de 70% da contaminação no território brasileiro.

5. REFERÊNCIAS

BARRETTO, M.P. Epidemiologia, 1979.

CARVALHO, N.B. *et al*. Manual de atendimento a pacientes com doença de chagas, 2014/2015.

CONITEC. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas doença de chagas, 2018.

DIAS, J.C. *et al*. Aspectos gerais da epidemiologia da doença de chagas, com especial atenção ao Brasil, 2016.

JURBERG, J. *et al*. Atlas iconográfico dos triatomíneos do Brasil (vetores da doença de chagas), 2014.

JURBERG, J. *et al.* Vetores da Doença de Chagas no Brasil. Conjunto de estampas dividido em cinco blocos (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul), 2013.

LANA, M. & TAFURI,W.L. Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas, 2000.

REY, L. Trypanossoma cruzi e Doença de Chagas: o parasito, 1991.

SALES, A. *et al*. Experimental and Clinical Treatment of Chagas Disease: A Review, 2017.

KROPF, S.P. *et al*. Doença de Chagas: A construção de um fato científico e de um problema de saúde pública no Brasil, 2000.

WESTPHALEN, E.V. *et al.* Aspectos epidemiológicos e históricos do controle da doença de Chagas no Continente Americano, 2012.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 17

DIROFILARIA IMMITIS: PARASITISMO COMUM EM CÃES E ZOONOSE NEGLIGENCIADA

Amanda M M Da Silva[1], Valdecks F Castro Filho[1]

[1] Discente de Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife/PE. Bolsista do Programa de Educação Tutorial, PET – Medicina Veterinária, SESu/MEC.

Palavras-chave: *Dirofilaria immitis; Dirofilariose; Zoonoses.*

1. INTRODUÇÃO

O primeiro relato sobre a presença da *Dirofilaria immitis* em um cão ocorreu em 1847, por Osborne, sendo descrita em 1856 sob o registro de *Filaria immitis* e posteriormente reclassificada ao gênero *Dirofilaria* (LEITE *et al*., 2006). O nematelminto *D. immitis*, pertencente à Família Onchocercidae, gênero *Dirofilaria*, subgênero *Dirofilaria* e espécie *immitis*, é um parasito cardiopulmonar que acomete animais domésticos e selvagens, e humanos, por meio dos vetores e hospedeiros intermediários, os mosquitos do gênero *Culex, Aedes e Anopheles* (BUBLITZ *et al.*, 2012; BARBOSA & ALVES, 2006).

A dirofilariose, conhecida como "doença do verme do coração" é a enfermidade causada pelo parasito (SILVA & LANGONI, 2009; PIMENTEL *et al*., 2013), que possui distribuição mundial (LABARTHE *et al*., 1997), urbana (BUBLITZ *et al.*, 2012) e é de ocorrência prevalente em áreas litorâneas (LEITE *et al*., 2006). Sendo de elevada importância para a Saúde Única pela sua capacidade zoonótica, possui elevada prevalência e também gravidade da doença (ALHO *et al*., 2014).

A infecção ocorre após o repasto sanguíneo cruzado entre um animal infectado e animal sadio, pois os nematódeos fêmeas liberam microfilárias na corrente sanguínea do animal, proporcionando a ingestão das larvas pelo mosquito, que fará o repasto (atuando como vetor e

hospedeiro intermediário) (NELSON & COUTO, 2006; MATTOS JUNIOR, 2008 *apud* MARTINS *et al.*, 2019). Nas 24 horas seguintes, as microfilárias ingeridas alcançam os túbulos de Malpighi, onde sofrem mudança para a forma larvas L2 em 8-10 dias pós-infecção (dpi) e de L2 para L3 nos 3 dias seguintes. Posteriormente, as larvas infectantes (L3) migram para o aparelho bucal do vetor, onde permanecem até a próxima refeição de sangue (ALHO *et al.*, 2014). Por ocasião de um novo repasto sanguíneo, são transmitidas aos cães, hospedeiros definitivos, penetrando no orifício resultante da picada, pela pele íntegra ou ainda pelos folículos pilosos, onde migrarão ativamente pelos músculos e tecidos subcutâneo e adiposo, realizando mudas para as fases larvais L4 e L5 (OTTO, 1969 *apud* LEITE *et al.*, 2006). Por meio dos vasos sanguíneos atingem ao coração, principalmente o ventrículo direito, as artérias pulmonares e, eventualmente, a veia cava caudal, veia hepática e veias coronárias, chegando à fase adulta com noventa a cem dias pós-infecção (NELSON & COUTO, 2006; MATTOS JUNIOR, 2008 *apud* MARTINS *et al.*, 2019).

No homem, hospedeiro acidental, a infecção ocorre após o hospedeiro intermediário infectado realizar a hematofagia (AMATO *et al*., 1995). As larvas normalmente não sobrevivem no tecido subcutâneo humano e ocasionalmente migram para o ventrículo direito onde podem chegar à fase adulta, porém imaturas sexualmente (ASIMACOPOULOS *et al.*, 1992), havendo, no entanto, relatos dos parasitas nos olhos (BUBLITZ *et al*., 2012), cavidade abdominal (TADA *et al.*, 1979), cordões espermáticos (THEIS *et al.*, 2001) e fígado (KIM *et al.*, 2002).

As manifestações clínicas no cão se apresentam em diferentes graus, sendo dependente da gravidade da infestação e da reação individual do hospedeiro. Sinais cardiovasculares ou consequentes a eles são observados, tais como tosse, intolerância ao exercício, perda da condição física, insuficiência cardíaca e respiratória, ascite e febre (FRASER, 1997). No homem, a morte dos parasitos no coração pode levar a embolização pulmonar, sendo conhecida como dirofilariose pulmonar humana (ASIMACOPOULOS *et al.*, 1992), de caráter ocasionalmente assintomático, mas podendo apresentar dor torácica, dor na garganta, hemoptise, sibilo, dispneia, síncope, emagrecimento etc. (AMATO *et al*., 1995).

O diagnóstico presuntivo, no cão, pode basear-se nos sinais clínicos, achados radiográficos, ausculta torácica e angiografia pulmonar, porém o definitivo é obtido por meio de teste sorológico (ELISA) ou teste de Knott modificado (FRASER *et al.*,1991; SILVA & LANGONI, 2009). Ainda pode-se utilizar a ecocardiografia como método complementar do

diagnóstico (MEIRELES *et al.*, 2014). Evoluindo o animal ao óbito é possível o diagnóstico por necropsia (ROCHA, 2010 *apud* MARTINS *et al.*, 2019). Enquanto em humanos é característico o achado, por vezes incidental, de "lesão em moeda" à radiografia pulmonar (BUBLITZ *et al.*, 2012; FONTES-SOUZA *et al.*, 2019), sendo o diagnóstico obtido por testes sorológicos (PAMPIGLIONE *et al.*, 2009) e/ou histopatológico (AMATO *et al.*, 1995; SILVA & LANGONI, 2009).

O presente trabalho objetivou apresentar a parasitologia, epidemiologia e a enfermidade ocasionada pelo parasito, demonstrando dessa forma o caráter comum da infecção em cães e a apresentação zoonótica emergente e negligenciada.

2. MÉTODO

O presente estudo foi por meio de uma revisão de literatura sobre a *Dirofilaria immitis*. Realizou-se para tal, uma busca em bases de dados científicos, tais como Scielo, Pubmed e Google acadêmico, dos termos indexadores Dirofilariose, *Dirofilaria immitis* e Dirofilariose Pulmonar. Foram selecionados relatos de casos e revisões de literatura com o objetivo de apresentar a parasitologia, epidemiologia e consequentemente a enfermidade ocasionada pela presença do parasito.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os casos de Dirofilariose canina são mais incidentes em regiões litorâneas por ser um ambiente propício à proliferação do vetor (MARTINS *et al.*, 2019). Em áreas distantes do litoral, a doença também se apresenta de maneira frequente (FERREIRA *et al.*, 1999; FERNANDES *et al.*, 2000 *apud* SILVA & LANGONI, 2009). De acordo com Simón *et al.* (2012), a *D. immitis* é cosmopolita, havendo casos registrados na Europa, Américas do Sul e do Norte, África, Austrália e Ásia, porém estão presentes, inicialmente, em climas tropicais e temperados, próximos à costa e em meses mais quentes, que favorecem o desenvolvimento dos hospedeiros intermediários (PEREIRA, 2016), mas a presença da doença não se restringe a esses dados. A frequência de viagens para áreas endêmicas e as condições precárias de higiene como destino inadequado do lixo, esgotos a céu aberto e acúmulo de água deve ser considerados (THEIS, 2005; SIMÓN *et al.*, 2005 *apud* SILVA & LANGONI, 2009), pois, de acordo com

Leite *et al.* (2006), estes podem servir para o desenvolvimento de uma ou mais espécies de mosquitos vetores.

Nas áreas endêmicas, a prevalência de infecções por *D. immitis* varia de 40 a 70% em cães (SILVA & LANGONI, 2009) e, de acordo com Simón *et al.* (2012), onde a dirofilariose canina existir existe o risco da infecção humana. Leite *et al.* (2006) complementam citando que o risco de infecção por *D. immitis* existe para animais e pessoas, desde que na área de domicílio seja introduzido algum animal microfilarêmico e o clima seja adequado, pois, segundo o mesmo autor, cães infectados e que possuam filaremia superior a 400 microfilárias/20µL de sangue podem causar mortalidade elevada de mosquitos, muitas vezes chegando a 100% devido à destruição maciça de células, ao serem liberadas dos túbulos de Malpighi (CHRISTENSEN, 1978). No Brasil, a dirofilariose canina é considerada uma endemia com maior prevalência de cães microfilarêmicos (SILVA & LANGONI, 2009). Em 2014, Labarthe *et al.* (2014) encontraram que a prevalência desta parasitose é de 23,1% em cães domiciliados em 15 áreas diferentes do país.

Em 1979, a infecção passou a ter importância não apenas pelos danos que causa aos animais infectados, mas também à população humana, haja vista a íntima relação dos animais domésticos com o ser humano, sendo considerada zoonose pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (BUBLITZ, 2012). Para Simón *et al.* (2012), o paradigma de que infecções humanas são esporádicas e acidentais está sendo modificado devido ao aumento dos relatos nos últimos 10 anos. Na maioria dos casos, a dirofilariose humana é assintomática ou apresenta sintomas inespecíficos, como tosse e dor torácica vaga, necessitando de exames complementares para definição do diagnóstico (BUBLITZ, 2012). O diagnóstico pode demorar, uma vez que, mesmo quando presentes os sinais clínicos, a suspeita de dirofilariose é por muitas vezes rejeitada ou nem mencionada pelos profissionais, por falta de informação sobre a doença e/ou o caso, o que leva, muitas vezes, à doença ser negligenciada (AHID *et al*., 1999; THEIS, 2005; GARCEZ *et al*., 2006 *apud* SILVA & LANGONI, 2009).

4. CONCLUSÃO

Os estudos demonstraram que a presença da *Dirofilaria immitis* é de distribuição mundial, sendo favorecida em localidades cujo hospedeiro intermediário encontra ambiente ótimo para desenvolvimento. Somado a isso, a prevalência alta em cães favorece a incidência

na própria espécie e é fator crucial para a apresentação humana, juntamente com fatores externos tais como clima, saneamento básico, presença e variedade de vetores.

Embora definida pela OMS como zoonose e, dessa forma, adquirido maior atenção, as infecções esporádicas, muitas vezes de achados incidentais e ocasionalmente assintomáticos, reforçam a negligência à doença.

Compreende-se que, tendo em vista alta possibilidade de exposição pela grande distribuição do parasito, pela presença de hospedeiro definitivo, pelo aumento do número de casos humanos, a presença comum dos vetores e o método diagnóstico mais comum sendo a biópsia de caráter invasivo, a zoonose que é comum em cães torna-se negligenciada aos homens.

5. REFERÊNCIAS

ALHO, A.M. *et al*. Dirofilariose canina e felina, uma parasitose em evolução (I) – etiologia, biologia e epidemiologia. Clínica Animal, v. 2, p. 20, 2014.

AMATO, V.S. *et al*. Novo caso de dirofilariose pulmonar humana adquirida no Brasil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 28, p. 285, 1995.

ASIMACOPOULOS, P.J. *et al*. Pulmonary dirofilariasis: the largest single-hospital experience. Chest, v. 102, p. 851, 1992.

BARBOSA, C.L. & ALVES, L.C. Dirofilariose canina: situação atual no Brasil. Revista do Conselho Federal de Medicina Veterinária, v.1, p.57, 2006.

BUBLITZ, G.S. *et al*. Dirofilariose humana em Joinville-SC: avaliação clinicopatológica dos primeiros casos relatados na região Sul. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 48, p. 383, 2012.

CHRISTENSEN, B.M. Dirofilaria immitis: effect on the longivity of *Aedes trivittatus*. Experimental Parasitology, v. 44, p. 116, 1978.

FONTES-SOUSA, A.P. *et al*. Exposure of humans to the zoonotic nematode Dirofilaria immitis in northern Portugal. Epidemiology and Infection, v. 147, p. 1, 2019.

FRASER, C.M. *et al*. Doenças parasíticas. In:_____. Manual Merck de Medicina Veterinária. São Paulo: Roca, 1991. p. 87-90.

KIM, M.K. *et al*. The first human case of hepatic dirofilariasis. Journal of Korean Medical Science, v. 5, p. 686, 2002.

LABARTHE, N.V. *et al*. Updated canine infection rates for Dirofilaria immitis in areas of Brazil previously identified as having a high incidence of heartworm-infected dogs. Parasites & Vectors, v. 7, p. 493, 2014.

LEITE, L.C. *et al*. Dirofilariose canina: revisão de uma zoonose emergente. Revista Acadêmica Ciência Animal, v. 4, p. 49, 2006.

MARTINS, A.J. *et al*. Dirofilariose canina: relato de caso. In: Anais Colóquio Estadual de Pesquisa Multidisciplinar & Congresso Nacional de Pesquisa Multidisciplinar, 2019.

MEIRELES, J. *et al*. Canine and feline dirofilariasis. Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias, v. 109, p. 70, 2014.

PAMPIGLIONE, S.R.F. & GUSTINELLI, A. Dirofilarial human cases in the old world, attributed to *Dirofilaria immitis*: a critical analysis. Histopathology, v. 54, p. 192, 2009.

PEREIRA, B.B.N. Estudo da *dirofilaria immitis* (leidy, 1856) raillet & henry, 1911 em *felis catus* (linnaeus, 1758) na região oceânica de niterói-rj. 2016. 69 f. Dissertação (curso de pós graduação Strictu Sensu em Microbiologia e Parasitologia Aplicadas). Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro.

PIMENTEL, J.L. *et al*. Dirofilariose canina: relato de caso. In: XIII Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão da Universidade Federal Rural de Pernambuco, 2013, Garanhuns. Anais do XIII JEPEX, 2013.

SILVA, R.C & LANGONI, H. Dirofilariose: zoonose emergente negligenciada. Ciência Rural, v. 39, p. 1615, 2009.

SIMÓN, F. *et al*. Human and animal dirofilariasis: the emergence of a zoonotic mosaic. Clinical Microbiology Reviews, v. 24, p. 507, 2012.

TADA, I. *et al*. Dirofilaria in the abdominal cavity of a man in Japan. American Journal of Tropical Medicine & Hygiene, v. 28, p. 988, 1997.

THEIS, J.H. *et al*. Case report: unusual location of Dirofilaria immitis in a 28-year-old man necessitates orchiectomy. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 64, p. 317, 2001.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 18

SÍFILIS CONGÊNITA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Ana B L Nascimento[1], Ana L G Oliveira[1], Patrícia R Fuão[1], Paulo K Fugiyama[1], Rodolfo S De Araújo[1], Tammiress B Koch[1], Luciano C Ribeiro[2]

[1] Discente de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá/MT.
[2] Docente do Departamento de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá/MT.

Palavras-chave: *Sífilis; Sífilis congênita.*

1. INTRODUÇÃO

A sífilis congênita (SC) ocorre quando há a transmissão vertical da bactéria espiroqueta, gram-negativa e microaerófila *Treponema pallidum* da mãe para o feto, via transplacentária ou por contato com lesões ativas no canal de parto (CAVALCANTE *et al.*, 2019). Essa doença apresenta as maiores taxas de contaminação vertical e a transmissão pode ocorrer em qualquer momento da gestação, de forma independente do estágio clínico da doença nas gestantes, associando-se a fatores como não realização adequada da triagem delas, tratamentos não adequados das mães e de seus parceiros sexuais, ou até mesmo ausência de tratamento (SÃO PAULO, 2016; ANDRADE *et al.*, 2018; REIS, 2018). Entretanto, as chances de transmissão aumentam com a progressão da idade gestacional, de modo que mulheres com sífilis primária ou secundária não tratadas têm maior probabilidade de transmitir a espiroqueta para seus filhos, em comparação com mulheres com a doença latente (ROBSON, 2019).

Apesar de ser uma doença já bem caracterizada, com diagnóstico e forma de tratamento bem estabelecidos e este ser de baixo custo, a SC é um grave problema de saúde pública por ser um agravo 100% evitável, desde que a gestante seja precocemente

diagnosticada e sejam realizados adequados tratamentos para ela e suas parcerias sexuais (SÃO PAULO, 2016; ANDRADE *et al.*, 2018).

Pode-se classificar a SC em precoce ou tardia, quando as manifestações clínicas ocorrem nos primeiros dois anos de vida ou quando as manifestações ocorrem após o segundo ano, respectivamente (ANDRADE *et al.*, 2018). Como consequências para o concepto, podem ser citadas: aborto, óbito fetal, prematuridade, baixo peso ao nascer, sequelas motoras, cognitivas, neurológicas, visuais e auditivas (ANDRADE *et al.*, 2018; PADOVANI *et al.*, 2018). As primeiras manifestações podem ser muito variáveis, desde bebês assintomáticos ao nascimento até à presença de icterícia, rinite sifilítica, hepatomegalia, linfadenopatia e anormalidades ósseas ao nascer (MATHES & HOWARD, 2018). É importante acrescentar a perda auditiva neurossensorial, a qual se caracteriza como uma manifestação tardia da SC, desenvolvendo-se repentinamente por volta dos oito aos dez anos de idade (SMITH & GOOI, 2019).

Deve-se iniciar a investigação de SC em todas as crianças nascidas de mãe com sífilis diagnosticada durante a gestação, parto ou puerpério, seja através de evidência clínica e/ou laboratorial, bem como em todo indivíduo menor de 13 anos de idade com suspeita clínica, laboratorial, radiográfica e/ou epidemiológica de SC (SÃO PAULO, 2016). É importante a conscientização da não transmissão da bactéria através do leite materno, mas isso pode ocorrer pelo contato com lesões sifilíticas na mama (ROBSON, 2019).

Assim, objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre a SC, com enfoque no contexto epidemiológico brasileiro, nas manifestações clínicas, nas metodologias disponíveis para o diagnóstico e no correto manejo terapêutico dos casos, bem como no prognóstico e nas medidas de erradicação da SC.

2. MÉTODO

O estudo foi desenvolvido por meio de revisão de dados bibliográficos a partir das palavras-chave: sífilis, sífilis congênita. A busca dos artigos foi realizada em bancos de dados virtuais, como Scientific Eletronic Library Online (Scielo), US National Library of Medicine National Institutes of Health (Pubmed), Biblioteca Virtual em saúde (BVS), Google Acadêmico e livros didáticos.

Os critérios de busca se limitaram pelos descritores já citados, nos idiomas inglês e português, com recorte temporal compreendido entre os anos de 2002 a 2019. Os critérios de elegibilidade se basearam em estudos cujo o enfoque era a SC e a fisiopatologia da sífilis. Foram excluídos todos os artigos que não compreendiam o assunto e/ou que estavam fora do recorte temporal.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Epidemiologia

A Organização Mundial da Saúde estima que cerca de 1,3 a 2 milhões de mulheres grávidas são infectadas anualmente pela sífilis (CAVALCANTE *et al*., 2019). Os índices da SC têm crescido no Brasil ano após ano, tanto a taxa de incidência quanto a de mortalidade infantil por essa doença (SÃO PAULO, 2016; ANDRADE *et al.*, 2018). Notou-se que a incidência de SC passou de 1,7 casos a cada 1.000 nascidos vivos em 2004 para nove casos a cada 1.000 nascidos vivos em 2018 (BRASIL, 2019a). Quando se avalia a idade gestacional em que é realizado o diagnóstico de sífilis nas gestantes, foi observado que a maior proporção, 37%, ocorreu durante o primeiro trimestre, e o segundo e terceiro trimestres corresponderam a 29% e 28% do total, respectivamente (BRASIL, 2019a). Cerca de 51,6% das gestantes com sífilis possuem entre 20 e 29 anos de idade e 53,6% das mulheres não possuem ensino médio completo (SÃO PAULO, 2016). Há, também, maior relação dessa doença com início tardio do pré-natal, menor número de consultas, menor realização de exames sorológicos, grupos raciais desfavorecidos socioeconomicamente e com piores condições de vida (REIS *et al.*, 2018; BRASIL, 2019a).

Alerta-se para possíveis falhas que estejam ocorrendo nas estratégias de prevenção contra a SC, lacunas no diagnóstico e notificações equivocadas, tanto na rede de atenção básica, quanto nos níveis secundário e terciário de assistência à saúde (ANDRADE *et al.*, 2018; BRASIL, 2019a). No Brasil, a SC é uma doença de notificação compulsória desde 1986 e, ainda que a cobertura do pré-natal ultrapasse 90% e que a haja disponibilidade de penicilina benzatina, um medicamento de baixo custo e de fácil aplicação, a maioria dos casos de sífilis em gestantes que são diagnosticados recebem tratamento inadequado, com consequente tratamento prolongado e oneroso, acrescido a possíveis desfechos desfavoráveis aos conceptos (CAVALCANTE *et al.*, 2019; MASCHIO-LIMA, 2019). Dessa forma, essa

doença pode funcionar como um indicador para o monitoramento da qualidade da rede de atenção materno-infantil (REIS *et al.*, 2018).

3.2. Etiologia

A sífilis é uma infecção sexualmente transmissível (IST) de caráter sistêmico, curável e exclusiva do ser humano, causada pelo *Treponema pallidum*, uma bactéria Gram-negativa, microaerófila, do grupo das espiroquetas (BRASIL, 2019c; FEITOSA *et al.*, 2016). Já a SC é o resultado da transmissão materno-fetal do espiroqueta *Treponema pallidum* da corrente sanguínea da gestante infectada para o concepto, em qualquer fase da doença, por via transplacentária (sobretudo no terceiro trimestre, pois o fluxo placentário está mais desenvolvido) ou por contato direto com a lesão no momento do parto (transmissão vertical) (BRASIL, 2020; FEITOSA *et al.*, 2016).

A probabilidade da ocorrência de SC é influenciada pelo estágio da sífilis na mãe e pela duração da exposição fetal. Dessa forma, a transmissão é maior (em torno de 70% a 100%) quando a gestante apresenta sífilis primária ou secundária (BRASIL, 2019c).

O risco de transmissão vertical é de 70-100% na sífilis primária, 40% na sífilis latente precoce e 10% na sífilis latente tardia. Se houver gestações sucessivas e não tratadas, a tendência é de redução progressiva da gravidade dos casos. Denomina-se sífilis de terceira geração quando a doença é transmitida por mãe portadora de SC, fato observado em pesquisas com animais. Outras formas menos frequentes de aquisição da sífilis no início da vida, consideradas sífilis adquiridas, são deglutição de líquido amniótico contaminado e contato com lesão materna genital ou mamária (FEITOSA *et al.*, 2016). O leite materno não transmite sífilis (BURNS *et al.*, 2017).

3.3. Fisiopatologia

A transmissão vertical é passível de ocorrer em qualquer fase gestacional ou estágio da doença materna e pode resultar em aborto, natimorto, prematuridade ou um amplo espectro de manifestações clínicas. Apenas os casos muito graves são clinicamente aparentes ao nascimento (BRASIL, 2020). O treponema provoca um processo inflamatório, comprometendo todos os órgãos do recém-nascido, com lesões viscerais, ósseas, em pele e em mucosas, e no sistema nervoso central (BURNS *et al.*, 2017).

A patogenicidade da SC depende de múltiplos fatores, como nutrição, exposição ambiental, resposta imunológica materna e características genéticas do feto. O agente pode causar lesão transplacentária e ser transmitido ao feto, resultando em aborto, restrição do crescimento intrauterino (RCIU) e comprometimento de múltiplos órgãos, ou produzir um quadro assintomático (FEITOSA *et al.*, 2016).

Após sua passagem transplacentária, o treponema ganha os vasos umbilicais, invadindo a circulação fetal e multiplica-se rapidamente em todo o organismo fetal. Os órgãos e os tecidos em que as lesões são mais frequentes e abundantes são o fígado, os ossos, a pele, as mucosas, o sistema nervoso, o pâncreas e os pulmões . Esse tipo de inoculação torna a SC idêntica à sífilis secundária do adulto (MARCONDES *et al.*, 2002)

Quanto aos pulmões, em doença precoce, podem apresentar a "pneumonia alba", uma lesão incompatível com a vida. As lesões ocasionadas pela SC consistem em "fibrose intersticial com infiltrado mononuclear discreto ou ausente, eritropoiese extramedular importante, especialmente em fígado, baço e rins, e necrose restrita praticamente ao tecido ósseo" (MARCONDES *et al*., 2002) associada à vasculite onde se observa "endarterite obliterante com infiltrado perivascular de linfócitos e células plasmáticas, associada a hiperplasia da íntima." (FEITOSA *et al.*, 2016) O exame da placenta evidencia, macroscopicamente, palidez, aumento em peso e tamanho e microscopicamente reação inflamatória em vasos e vilos (FEITOSA *et al.*, 2016).

A presença de treponemas em abortos anteriores a 16 semanas de idade gestacional sem a presença de lesões típicas estaria relacionado à deficiência imunológica do feto (FEITOSA *et al*., 2016). Isso reforça a teoria de que a "doença depende da interação com o hospedeiro e não apenas pela lesão direta causada pelo patógeno" (FEITOSA *et al.*, 2016).

3.4. Manifestações clínicas

A infecção sifilítica no recém-nascido (RN) pode ser assintomática, que corresponde a dois terços dos casos, ou sintomática, a qual se diferencia em variadas formas clínicas (SONDA *et al*., 2015). Quando os sinais e sintomas se manifestam antes dos 2 anos de idade recebe a denominação de SC precoce, ao passo que quando ocorre após essa idade é denominada de sífilis tardia. Há ainda a forma disseminada, conhecida como SC *major* que ocorre ao nascimento, com elevada mortalidade, mesmo a despeito do tratamento adequado

(BURNS *et al.*, 2017).Nesta forma clínica, é comum o comprometimento difuso do tecido cutaneomucoso, com exantemas maculopapulares e bolhosos, que atingem principalmente as palmas das mãos e as plantas dos pés (pênfigo palmoplantar). Hepatomegalia, esplenomegalia, anemia, trombocitopenia, meningoencefalite e alterações respiratórias também podem estar presentes e indicam um comprometimento mais sistêmico (BURNS *et al.*, 2017).

Já na sífilis precoce, o recém-nascido pode apresentar-se com prematuridade, baixo peso, hepatomegalia, esplenomegalia, lesões cutâneas, que incluem pênfigo sifilítico, condiloma plano, petéquias, púrpura e fissura peribucal (ANDRADE *et al*., 2018). Lesões ósseas como a osteíte, osteocondrite, periostite e metafisite também podem estar presentes e se manifestam por choro ao manusear o recém-nascido. Outros achados incluem pseudoparalisia dos membros, sofrimento respiratório com ou sem pneumonia, rinite sero-sanguinolenta, icterícia, anemia, linfadenopatia generalizada, síndrome nefrótica, meningoencefalite, trombocitopenia, leucocitose/leucopenia, coriorretinite (aspecto sal de pimenta) (BURNS *et al.*, 2017). Ademais, é de fundamental importância que se avalie a placenta, visto que em casos de RN infectados pela sífilis, a placenta será volumosa e apresentará até metade do peso da criança, além de poder se apresentar com manchas amareladas ou esbranquiçadas (SÃO PAULO, 2016).

Por fim, na sífilis tardia as manifestações clínicas serão resultantes da cicatrização da doença sistêmica precoce, podendo envolver vários órgãos (SÃO PAULO, 2008). Apresentando-se com lesões de cutaneomucosas, como as cicatrizes nasolabiais e a goma do véu do paladar, fronte olímpica, nariz em sela, maxila curta, palato em ogiva, molares em amora (Mozer), tíbia em sabre, alargamento da clavícula e dos dentes são lesões ósseas típicas da sífilis tardia. Outras alterações incluem lesões no sistema nervoso central (disfunção dos nervos cranianos, diminuição da audição, dificuldades do aprendizado e hidrocefalia) e lesões imunoalérgicas (artropatia de Clutton e queratite intersticial) (BURNS *et al.*, 2017).

3.5. Diagnóstico

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a SC é uma das doenças infecciosas mais evitáveis em nosso meio, sobretudo devido ao seu rastreio durante o pré-

natal (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2008). Nesse contexto, o Ministério da Saúde, defende que toda gestante deve ser testada ao menos duas vezes para sífilis durante o pré-natal, sendo uma vez no primeiro trimestre da gravidez (idealmente na primeira consulta) e a outra no terceiro trimestre (idealmente na 28ª semana) (BRASIL, 2016). Preconiza-se também, que toda gestante no momento do parto receba uma nova testagem . Ademais, puérpera sem registro de teste de sífilis no pré-natal e mulheres com diagnóstico de abortamento espontâneo/natimorto devem receber investigação complementar para sífilis (BRASIL, 2019b).

Assim, o diagnóstico de SC, precoce ou tardia, depende de uma avaliação criteriosa do estado materno durante o pré-natal, além de uma avaliação clínico-laboratorial e de estudos de imagem na criança. Convém ressaltar que cada serviço escolherá o fluxograma a ser adotado na testagem para sífilis na gestante, tanto durante o pré-natal quanto antes do parto, de acordo com sua conveniência, respeitando a infraestrutura laboratorial local (BRASIL, 2016). Os fluxogramas que são preconizados e indicados segundo o Ministério da Saúde estão expostos nas figuras 1,2, e 3 (BRASIL, 2016).

Para o diagnóstico sifilítico em gestantes, costumeiramente podem ser utilizados os métodos treponêmicos (rápidos ou convencionais) e os não treponêmicos. O teste rápido treponêmico permite que a leitura do resultado seja feito entre cinco e 20 minutos após sua realização, através da detecção visual e qualitativa de anticorpos (IgG, IgM e IgA) contra um antígeno recombinado de 47-kDa do *T. pallidum* em sangue total, soro ou plasma humano (SATO *et al.*, 2003)

O emprego de tal metodologia diagnóstica em maternidades apresenta vantagens quanto à otimização do leito, evitando que a puérpera fique internada apenas aguardando o resultado do teste para sífilis (BRASIL, 2016). Entretanto, o teste não deve ser usado como critério exclusivo no diagnóstico da infecção pelo *T. pallidum*, necessitando de pelo menos mais um teste confirmatório positivo (CLEINMAN & MAY, 2012).

Já em relação ao testes treponêmicos convencionais, que são mais utilizados para confirmar a reatividade de testes não treponêmicos, a metodologia mais utilizada é a FTA-Abs, que apresenta rápida execução e baixo custo, mas necessita de microscópio fluorescente, detectando antígenos específicos do *T. pallidum* (BRASIL, 2016). Outros testes treponêmicos que podem ser utilizados incluem a hemaglutinação (TPHA e MHA-TP) , a imunofluorescência (EIA, Western-blot) e o PCR (CLEINMAN & MAY, 2012).

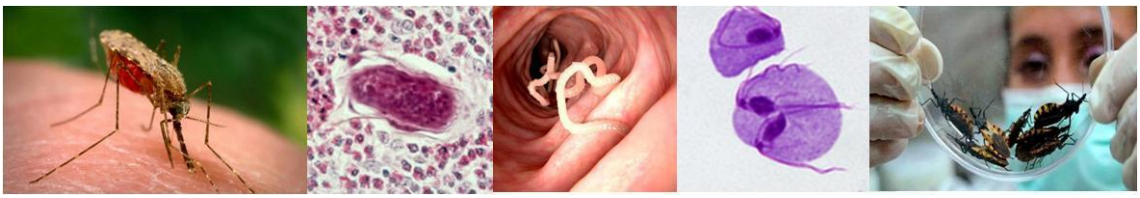
Por outro lado, os testes não treponêmicos, que detectam anticorpos não específicos, liberados pelas células danificadas em decorrência da sífilis, são úteis para o rastreamento em áreas de alta prevalência de sífilis e para a monitorização da resposta ao tratamento clínico, tanto da mãe quanto do neonato. É uma importante ferramenta na avaliação de neonatos com possível SC, já que fornecem resultados quantitativos, que podem ser comparados com resultados maternos, permitindo a categorização do grau de infecção. O título do neonato geralmente é de uma a duas diluições menores que o da mãe e vale ressaltar que quando o título da mãe é baixo, o recém-nascido pode ter sorologia não reativa, mas permanece em risco de SC, necessitando de nova testagem após um, dois e três meses, com o intuito de se detectar a soroconversão (BRASIL, 2019c).

A principal metodologia utilizada pelos testes não treponêmicos é o do *Veneral Disease Research Laboratory* (VDRL), que utiliza um antígeno composto de lecitina, colesterol e cardiolipina, componentes da membrana plasmática que são liberados após o dano celular, estando presentes também na parede do *T. pallidum*. Este teste não é indicado para gestantes com suspeita de sífilis primária pois positiva-se entre cinco a seis semanas após a infecção. Ademais, não se constitui como reação específica, já que pode estar positivo em outras treponematoses e em várias outras situações (ROTTA, 2015)

Durante a investigação de SC, os resultados reagentes em testes não treponêmicos em amostras de crianças com idade inferior a 18 meses devem sempre ser analisados juntamente com os resultados dos testes maternos, pois é preciso elencar a possibilidade de transferência de IgG maternos ao feto, como descrito anteriormente. No caso de testes não treponêmicos, a positividade só terá significado clínico se o título encontrado aumentar em duas diluições quando comparado ao título na amostra materna, necessitando ainda de uma segunda amostra da criança para um novo teste (BRASIL, 2016).

Para as crianças maiores de 18 meses, um resultado de amostra reagente já confirma a infecção, pois, caso tenha havido a transferência passiva de anticorpos maternos, estes já terão desaparecido da circulação sanguínea da criança (BRASIL, 2016).

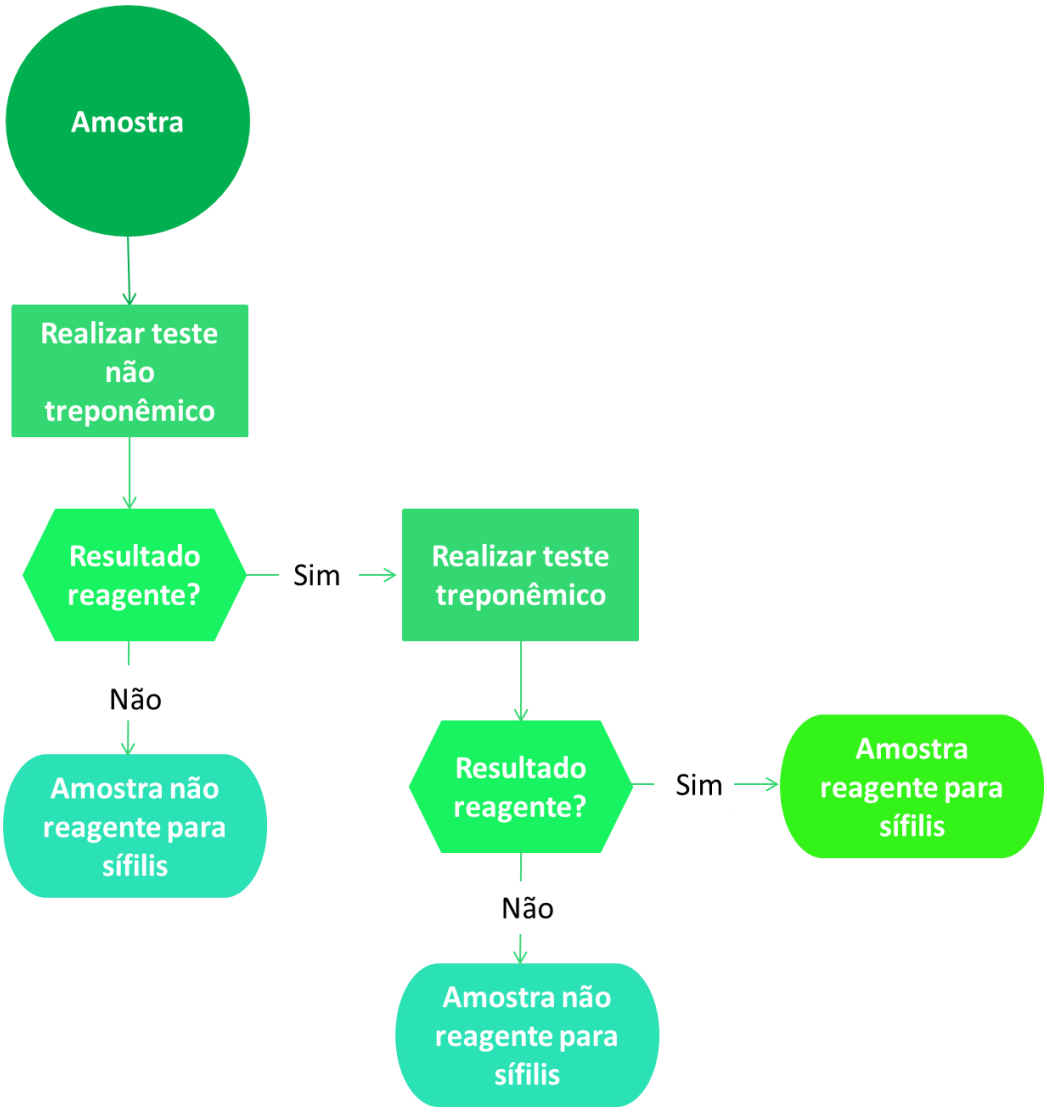
Já nas crianças que apresentam sinais clínicos da doença, a pesquisa direta do *T. pallidum* é uma ferramenta importante para o diagnóstico de SC, já que permite análise de material coletado das lesões cutaneomucosas, de secreção nasal ou mesmo de amostras de biópsias/necropsia, sendo que o achado do treponema confirma o diagnóstico (BRASIL, 2016). O principal método utilizado é a microscopia de campo escuro, que permitirá a



visualização de organismos finos, delicados e em forma de “saca-rolhas” com espirais rígidas e bem enroladas, ou seja, do *T. pallidum* (BRASIL, 2015).

Por fim, para elucidação do diagnóstico de SC ou para estadiamento da doença, podem ser solicitados os seguintes exames complementares: hemograma, perfil lipídico, eletrólitos, avaliação liquórica (investigação de neurossífilis), raio-x de ossos longos e avaliação oftalmológica e audiológica (BRASIL, 2016).

Figura 1. Teste inicial não treponêmico confirmado por teste treponêmico



Fonte: Brasil, 2016.

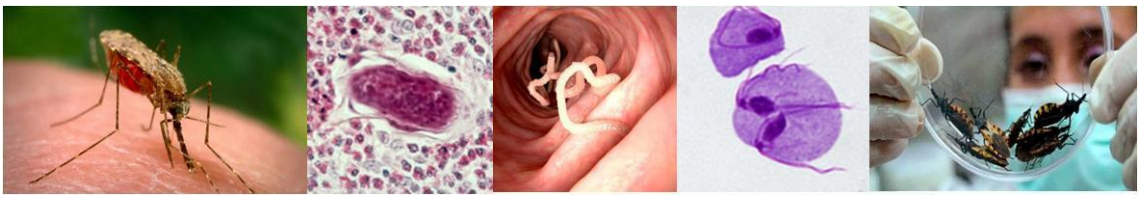
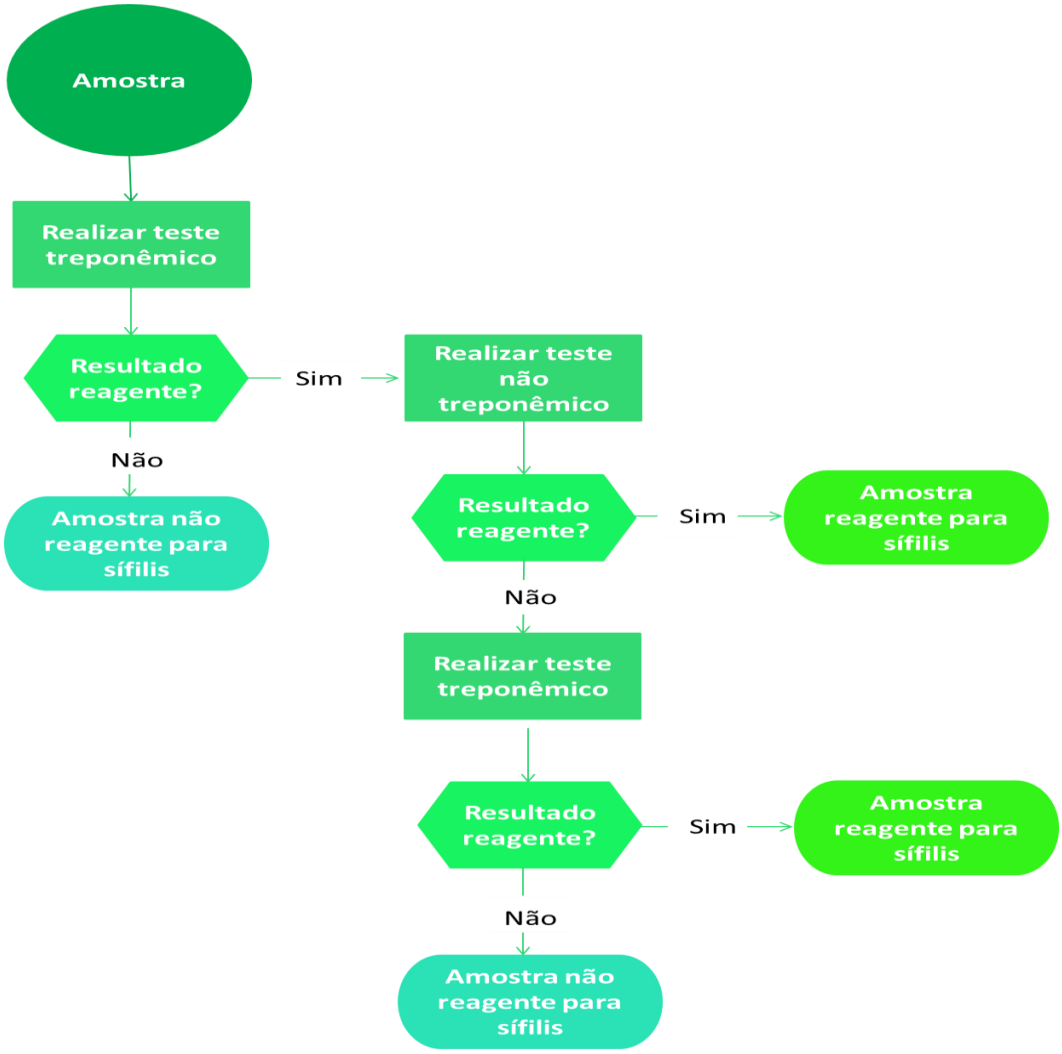


Figura 2. Diagnóstico laboratorial reverso de sífilis baseado em testes imunológicos automatizados



Fonte: Brasil, 2016.

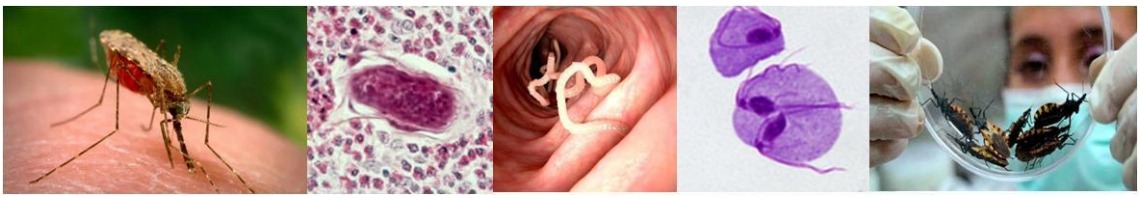
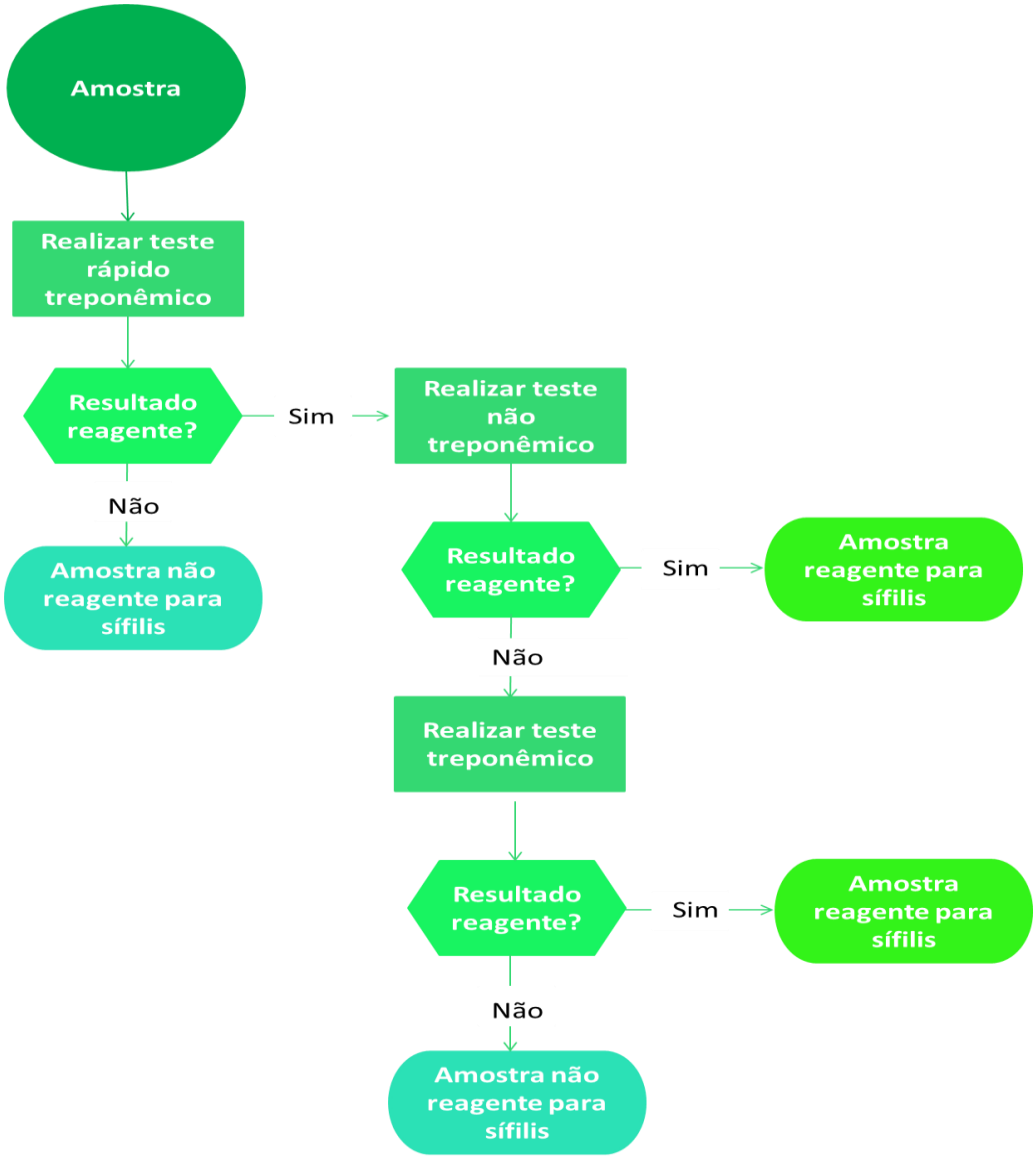


Figura 3. Diagnóstico da sífilis com a utilização de testes rápidos treponêmicos



Fonte: Brasil, 2016.

3.6. Terapêutica

A penicilina é a droga de escolha para o tratamento da sífilis, sendo uma droga de fácil acesso e de boa eficácia (SUTO *et al.*, 2016). Na literatura, não há relatos que certifiquem a resistência ao medicamento. Ademais, os esquemas de tratamento que não fazem uso de penicilina são considerados inadequados pelo o Ministério da Saúde (REZENDE & BARBOSA, 2015).

A penicilina cristalina ou a procaína são os antibióticos preferenciais para o tratamento da SC, porém já é constatado em estudos recentes que a cristalina atinge melhores níveis liquóricos em relação à procaína. Por outro lado, a penicilina benzatina tem pouca penetração liquórica, podendo não atingir padrões treponemicidas no sistema nervoso central (BRASIL, 2016).

No período neonatal, que compreende os 28 primeiros dias após nascimento, no caso dos recém-nascidos de mães com sífilis não tratada ou tratada de forma inadequada, independentemente do resultado do teste não treponêmico (VDRL) do recém-nascido, deve-se realizar um hemograma, radiografia de ossos longos e punção lombar. Se não houver a possibilidade de realizar a punção lombar, deve-se tratar como neurossífilis (BRASIL, 2016).

No primeiro esquema, caso existam alterações clínicas e/ou sorológicas, e/ou radiológicas e/ou hematológicas, o tratamento será com penicilina G cristalina 50.000 UI/Kg/dose, por via endovenosa (EV), a cada 12 horas (nos primeiros sete dias de vida) e a cada oito horas (após sete dias de vida), durante 10 dias; ou penicilina G procaína 50.000 UI/Kg, dose única diária, intramuscular (IM), durante 10 dias (BRASIL, 2016).

Já no segundo esquema, caso exista alteração liquórica ou caso não haja a possibilidade de coletar o líquor, o tratamento será com penicilina G cristalina, na dose de 50.000 UI/Kg/dose, por via endovenosa, a cada 12 horas (nos primeiros 7 dias de vida) e a cada oito horas (após 7 dias de vida), durante 10 dias (BRASIL, 2016).

O terceiro esquema é aquele em que não há alterações clínicas, radiológicas, hematológicas e/ou liquóricas, e a sorologia for negativa, deve-se utilizar a penicilina G benzatina, por via IM, em dose única de 50.000 UI/Kg. Caso não haja a possibilidade de garantir o acompanhamento, o recém-nascido deverá ser tratado com o primeiro esquema (BRASIL, 2016).

Nos recém-nascidos de mães tratadas de forma adequada, deve-se realizar o VDRL em amostra de sangue periférico do recém-nascido. Se a titulação for maior do que a materna, e/ou caso existam alterações clínicas, deve-se realizar hemograma, radiografia de ossos longos e análise do líquido cefalorraquidiano (LCR). Já se existirem alterações clínicas e/ou radiológicas e/ou hematológica, com exceção de alterações liquóricas, o tratamento deverá ser feito como no primeiro esquema citado acima. Se for verificada alteração liquórica, o tratamento deverá ser feito como no segundo esquema (BRASIL, 2016).

Se o recém-nascido não apresentar sintomas e o VDRL não for reagente, realizar o seguimento clínico-laboratorial. Caso não haja a possibilidade de concluir o seguimento, deve-se tratar com penicilina G benzatina, intramuscular, em dose única de 50.000 UI/Kg. Se o RN não manifestar sintomas e o seu VDRL for reagente, com título igual ou menor que o da mãe, deve-se tratar como no terceiro esquema (BRASIL, 2016).

Em relação ao período pós-neonatal (após 28 dias de vida), caso a clínica e os exames sorológico forem sugestivos de SC, deve-se investigar. As sorologias e o tratamento materno e da criança devem ser reavaliados para diferenciar casos de SC ou adquirida após o nascimento por abuso sexual, por exemplo. Em caso de SC, deve ser realizada radiografia de ossos longos, hemograma e análise do LCR. Após a confirmação do diagnóstico, deve-se realizar o tratamento com penicilina G cristalina , 50.000 UI/Kg/dose, por via intravenosa, a cada quatro horas por 10 dias, sendo a dose máxima de 200.000 a 300.000 4 UI/Kg/dia. Caso a criança não apresente manifestações clínicas da doença e o exame de líquor seja normal, poderá realizar o tratamento com penicilina G procaína 50.000 UI/Kg, de 12/12 horas, IM, por 10 dias (BRASIL, 2016).

É importante atentar-se para casos de interrupção do tratamento por mais de um dia, nos quais o tratamento deve ser reiniciado no esquema sugerido. Além disso, filhos de mães soropositivas para o HIV não necessitam de tratamento diferenciado. Em relação à biossegurança hospitalar, deve-se manter precauções de contato para todos os casos de sífilis, nas primeiras 24 horas de tratamento (BRASIL, 2016).

3.7. Seguimento

De modo geral, todos os recém-nascidos de mães soropositivas devem receber acompanhamento ao menos por 24 meses. Para aqueles tratados no período neonatal, o seguimento ambulatorial deverá ser mensal até o sexto mês de vida, bimensal do 6º ao 12º mês, e semestral até 24 meses, com a realização de exames clínicos minuciosos e teste não-treponêmico (VDRL) aos 1, 3, 6, 12, 18 e 24 meses de vida. Caso haja dois exames VDRL consecutivos negativos, recomenda-se interromper a coleta do VDRL seriado e realizar teste treponêmico (TPHA ou FTA-Abs) a partir dos 18 meses de vida. A criança é considerada tratada de forma correta caso os títulos dos testes VDRL estejam caindo nos primeiro trimestre e forem negativos entre 6 e 18 meses de vida.

Por outro lado, se forem observados sinais clínicos consoantes com a SC, ou não ocorra a queda esperada de títulos, recomenda-se realizar a repetição dos exames sorológicos. Assim, diante da elevação da titulação sorológica ou da sua não negativação até os 18 meses de idade, é necessário reavaliar o paciente e considerar um novo ciclo terapêutico, caso necessário.

No caso de neurossífilis, deve-se repetir o exame de líquor semestralmente até que ocorra sua normalização. Geralmente, o VDRL do LCR se apresenta negativo por volta do sexto mês de vida e normalizado até os 2 anos de idade. Alterações no LCR persistentes mesmo a despeito do tratamento, indicam necessidade de reavaliação completa do paciente.

Por outro lado, as crianças que apresentarem o teste treponêmico reagente aos 18 meses necessitarão de seguimento ambulatorial de longo prazo até os cinco anos de idade, com o intuito de se monitorar possíveis alterações tardias da sífilis (visuais, auditivas e de desenvolvimento), mesmo que estas crianças tenham recebido tratamento adequado na maternidade. Por fim, em toda criança com diagnóstico de SC, é recomendado o acompanhamento oftalmológico, neurológico e audiológico semestral até os dois anos de idade (SÃO PAULO, 2016).

3.8. Prognóstico

O prognóstico da SC está ligado à gravidade da infecção intrauterina e à época em que o tratamento foi instituído. Quanto mais precoce for a terapêutica, menos estigmas aparecerão no desenvolvimento dessa criança (SÃO PAULO, 2016).

3.9. Medidas para erradicação da SC

A melhor prevenção da SC é feita pelo tratamento da gestante e do seu parceiro diagnosticado com a infecção. De forma geral, deve-se estabelecer uma boa assistência médica à população e, mais especificamente, garantir o acesso e frequência ao cuidado pré-natal. Para tanto, deve-se ocorrer o desenvolvimento de exames rápidos para o diagnóstico da sífilis que permitam o tratamento no momento em que a gestante é atendida no pré-natal (GUINSBURG *et al*., 2010).

A triagem sorológica para sífilis deve ser realizada no início da gestação e precisa ser repetida no terceiro trimestre, em populações com alto risco para aquisição de doença, como

quando há aparecimento de lesões suspeitas ou quando o parceiro ainda se acha infectado. A triagem sorológica adicional à época do parto é recomendada para todas as gestantes, sempre que a prevalência de soropositividade para sífilis na população for superior a 0,5%, o que inclui todas as regiões do Brasil (GUINSBURG *et al*., 2010).

A Organização Mundial da Saúde, em 2005, identificou quatro pilares para erradicar a SC (GUINSBURG *et al.*, 2010). Pode-se listar: garantir uma política com programa bem estabelecido para eliminar a sífilis na gestante; aumentar o acesso e qualidade de serviços de saúde para mulheres e crianças; identificar e tratar todas gestantes portadoras de sífilis e parceiros; e estabelecer vigilâncias, monitorização e avaliação do sistema de saúde (GUINSBURG *et al.*, 2010).

4. CONCLUSÃO

Com base na literatura, é possível afirmar que o aumento do número de casos de SC no Brasil é progressivo, demonstrando a necessidade de uma triagem efetiva durante o pré-natal, através das sorologias e do tratamento adequado das mães durante o período gestacional com o uso de penicilina G benzatina, com a variação de dose para cada fase da sífilis e dos parceiros.

Além disso, é necessária a avaliação do recém-nascido logo após o parto, de acordo com a adequabilidade ou não do tratamento materno anterior, a fim de se iniciar um tratamento precoce, caso necessário, utilizando o medicamento adequado de acordo com as alterações clínicas e laboratoriais, bem como o acompanhamento mensal, prevenindo as comorbidades causadas pela doença.

5. REFERÊNCIAS

ANDRADE, A.L.M.B. *et al*. Diagnóstico tardio de sífilis congênita: uma realidade na atenção à saúde da mulher e da criança no brasil. Revista Paulista de Pediatria, v. 36, p. 376, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico - Sífilis 2019. Brasília, 2019a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diagnóstico laboratorial de doenças sexualmente transmissíveis, incluindo o vírus da imunodeficiência humana. Brasília, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Fluxograma de mesa para diagnóstico e tratamento de sífilis em mulheres no pré-natal, parto e puerpério. Brasília, 2019b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual técnico para diagnóstico da sífilis. Brasília, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para prevenção da transmissão vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais. Brasília, 2019c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Brasília, 2020.

BURNS, D.A.R., *et al.* Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria. 4. ed. Barueri, SP: Manole, 2017.

CAVALCANTE, A.N.M. *et al*. Fatores associados ao seguimento não adequado de crianças com sífilis congênita. Revista de Saúde Pública, v. 53, p. 95, 2019.

CLEINMAN, I.B. & MAY, S.B. Diretrizes de atendimento de Sífilis em adultos. Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Rio de Janeiro, 2012.

FEITOSA, J.A.S. *et al.* Artigo de Revisão: Sífilis congênita. Revista de Medicina e Saúde de Brasília, v. 5, p. 286, 2016.

GUINSBURG, R. *et al*. Critérios diagnósticos e tratamento da sífilis congênita. São Paulo: Departamento de Neonatologia, Sociedade Brasileira de Pediatria, 2010.

MARCONDES, E. *et al*. Pediatria básica - Tomo I: pediatria geral e neonatal. 9. ed. São Paulo: Sarvier, 2002.

MASCHIO-LIMA, T. *et al*. Perfil epidemiológico de pacientes com sífilis congênita e gestacional em um município do Estado de São Paulo, Brasil. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, v. 19, p. 865, 2019.

MATHES, E. & HOWARD, R. Vesicular, pustular and bullous lesions in the newborn and infant. Up To Date. 2018. Disponivel em https://www.uptodate.com/contents/vesicular-pustular-and-bullous-lesions-in-the-newborn-and-infant Acesso em: 19 mar. 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Eliminação mundial da sífilis congênita: fundamento lógico e estratégia para ação. Suíça, 2008.

PADOVANI, C. *et al*. Sífilis na gestação: associação das características maternas e perinatais em região do sul do Brasil. Revista Latino-Americana de Enfermagem, v. 26, e3019, 2018.

REIS, G.J. *et al*. Diferenciais intraurbanos da sífilis congênita: análise preditiva por bairros do Município do Rio de Janeiro, Brasil. Cadernos de Saúde Pública, v. 34, e00105517, 2018.

REZENDE, E.M.A. & BARBOSA, N.B. A sífilis congênita como indicador da assistência de pré-natal no estado de Goiás. Revista de Atenção Primária à Saúde, v. 18, p. 220, 2015.

ROBSON, S.R. Congenital syphilis: Clinical features and diagnosis. Up To Date. 2019. Disponível em https://www.uptodate.com/contents/congenital-syphilis-clinical-features-and-diagnosis/ Acesso em: 21 mar. 2020.

ROTTA, O. Diagnóstico sorológico da sífilis. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 80, p. 299, 2005.

SÃO PAULO. Secretaria de Estado da Saúde. Centro de Controle de Doenças. Programa Estadual de DST/Aids. Centro de Referência e Treinamento DST/Aids. Guia de bolso para o manejo de sífilis em gestante e sífilis congênita. São Paulo, 2016. 112p.

SÃO PAULO. Secretaria de Estado da Saúde. Sífilis congênita e sífilis na gestação. Revista de Saúde Pública, v. 42, p. 768, 2008.

SATO, N.S. *et al.* Assessment of the rapid test based on an immunochromatographic technique for detecting antiTreponema pallidum antibodies. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 45, p. 319, 2003.

SMITH, R.J.H. & GOOI, A. Hearing loss in children: Etiology. Up To Date. 2019. Disponível em https://www.uptodate.com/contents/hearing-loss-in-children-etiology . Acesso em: 19 mar. 2020.

SONDA, E.C. *et al*. Sífilis Congênita: uma revisão da literatura. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, v. 3, p. 28, 2013.

SUTO, C.S. *et al*. Assistência pré-natal a gestante com diagnóstico de sífilis. Revista de Enfermagem e Atenção à Saúde, v. 5, p. 18, 2016.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 19

ANÁLISE DA VARIABILIDADE GENÉTICA NO GENE QUE CODIFICA A PROTEÍNA ESTRUTURAL DO ENVELOPE (E) DE ZIKA VÍRUS ISOLADOS DE HUMANOS

Victor F S Gomes[1], Adriano S Silva[1], Niara I P Oliveira[1], Aline K S Bezerra[1], Zhilbelly M Nunes[2], Ana P A D Gurgel[3]

[1] Discente de Ecologia, Laboratório de Genética Molecular (LAGEM), Universidade Federal da Paraíba, Rio Tinto/PB.
[2] Mestre em Biologia Celular e Molecular, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa/PB.
[3] Docente do Departamento de Engenharia e Meio Ambiente, Laboratório de Genética Molecular (LAGEM), Universidade Federal da Paraíba, Rio Tinto/PB.

Palavras-chave: *Flavivírus; Proteína do Envelope Viral (E); Zika Vírus (ZIKV).*

1. INTRODUÇÃO

Os arbovírus, uma contração das palavras do inglês *arthropod-borne virus*, são um grupo de vírus que possuem um ciclo ecológico peculiar, sendo necessário um hospedeiro vertebrado e um artrópode hematófago. Muitos destes arbovírus causam zoonoses e alguns dependem de reservatórios para sua sobrevivência. As arboviroses correspondem a um grupo de doenças que são induzidas por arbovírus, sendo que as principais arboviroses que causam grande preocupação na saúde pública do Brasil são o vírus da Dengue (DENV), Chikungunya (CHIKV), Febre amarela (YFV) e, recentemente, o Zika Vírus (ZIKV) (FARIA *et al.*, 2016; MUSSO & GUBLER, 2016; NUNES *et al.*, 2016; VAN HEMERT & BERKHOUT, 2016). Os vírus transmitidos pelos arbovírus são associados a cinco famílias virais: *Reoviridae*, *Rhabdoviridae*, *Bunyaviridae*, *Togaviridae* e *Flaviviridae*.

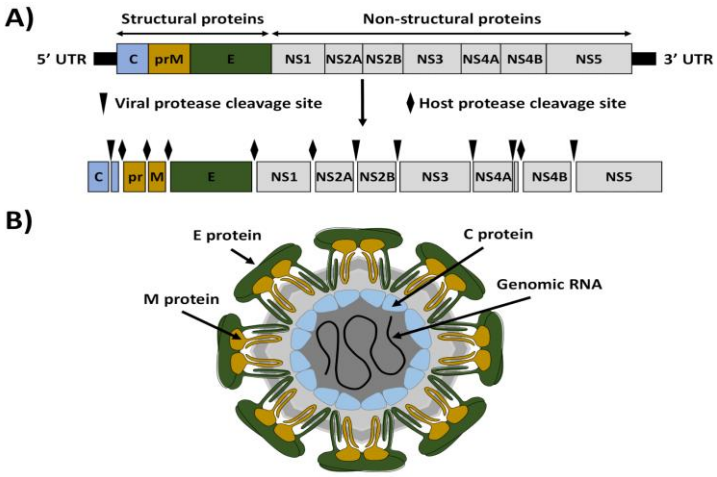
ZIKV é um arbovírus pertencente à família *Flaviviridae* e membro do gênero *Flavivírus* (WEAVER *et al.*, 2016). Este arbovírus é transmitido, em grande parte, através de sucção cutânea de vetores silvestres do gênero Aedes (*A. aegypti, A. albopictus, A. africanus, A. opock, A. vittatus, A. taylori, A. furcifer, A. luteocephalus*). Além disso, recentes estudos têm mostrado

que este vírus é transmitido durante a gravidez (BRASIL *et al*., 2016; CAUCHEMEZ *et al*., 2016; HONEIN *et al*., 2017) e os grandes surtos estão associados à Síndrome de Guillain-Barré em adultos (CAO-LORMEAU *et al*., 2016). O ZIKV também foi detectado na urina (GOURINAT *et al*., 2015), saliva (MUSSO *et al*., 2015) e sêmen (ATKINSON *et al*., 2016, MANSUY *et al*., 2016). Além disso, contrário de outros *Flavivírus*, a transmissão sexual do ZIKV é documentada (FOY *et al*., 2011; VENTURI *et al*., 2016; MANSUY *et al*., 2016).

ZIKV é um vírus envelopado e caracteriza-se por apresentar um genoma de RNA de sentido positivo, fita simples, de aproximadamente 11 kb, com um único quadro de leitura aberto (ORF) apresentando 27,40% de Adenina (n=2909), 21,44% de Timina (n=2276), 21,05% de Citosina (n=2235) e 29,19% de Guanina (n=3098) (NCBI, 2016).

O genoma viral é subdividido em três regiões: uma região contendo três genes que codificam para proteínas estruturais do vírus (Structural, S); outra região contendo sete genes que codificam para proteínas não estruturais (Non-Structural, NS); e duas regiões não codificantes, denominadas 5´UTR e 3´UTR. O produto de transcrição do genoma do ZIKV é uma poliproteína, que após ser clivada pela protease viral, dá origem a 10 proteínas, 5´-C-prM-E-NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5-3´ (Figura 1), que são, subsequentemente, clivadas por proteases do hospedeiro e do vírus, gerando o capsídeo viral (C), a proteína precursora de membrana (prM), o envelope viral (E) e as proteínas não estruturais (ENFISSI *et al*., 2016; LANCIOTTI *et al*., 2008; MUSSO & GUBLER, 2016; VAN HEMERT & BERKHOUT, 2016; WANG *et al*., 2017).

Figura 1. Organização detalhada do genoma do ZIKV e estrutura do vírion



Legenda: (A) Organização do genoma. (B) Estrutura do vírion. **Fonte:** Ávila-Pérez *et al.*, 2019.

Modificações nas sequências de aminoácidos nas proteínas estruturais do genoma de ZIKV, nomeadamente do capsídeo (C), da proteína precursora de membrana (prM) e do envelope viral (E), podem estar relacionadas com a patogenicidade observada deste vírus (RIDLER, 2018; YUAN *et al*., 2017). Modificações genéticas em genes não estruturais do genoma de ZIKV, em NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, NS5 podem também estar relacionada com a patogenicidade do vírus (XIA *et al.*, 2018).

A causa para essa epidemia de ZIKV nas Américas ainda está em discussão. Uma das principais hipóteses é de que houve uma evolução molecular no genoma do ZIKV, tornando-o mais neurotrópico, com maior capacidade replicativa e transmissibilidade aumentada. Nesse sentido, análises genéticas e filogenéticas de ZIKV isolados de humanos podem esclarecer a causa dessa epidemia (WANG *et al*., 2016).

A proteína E dos Flavivírus é uma glicoproteína de membrana que é responsável pela fusão do vírus com a célula hospedeira e atua como o principal alvo antigênico para o desenvolvimento da imunidade humoral neutralizante (ROBY *et al.*, 2015). Mutações genéticas na região do envelope viral em amostras de ZIKV isoladas de humanos podem estar associadas com o aumento da patogenicidade deste arbovírus (WANG *et al*., 2016).

Apesar da importância dessas arboviroses para a saúde humana, existem poucos estudos de variabilidade genética do ZIKV isolados de humanos. Diante disso, o objetivo dessa abordagem computacional é analisar a variabilidade genética do gene que codifica a proteína estrutural (E) de ZIKV, isolados de humanos.

2. MÉTODO

2.1. Aquisição das sequências virais

As sequências de RNA viral de ZIKV foram adquiridas através do banco de dados genômicos *GenBank*, (disponível em http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/) e do banco de dados genômicos virais *VIPR Vírus* (disponível em https://www.viprbrc.org/brc/home.spg?decorator=vipr). Todas as opções de filtro (seleção de host, agrupamento geográfico, região do genoma) foram definidas como padrão. Para a comparação das sequências, foi utilizado o *Basic Local Alignment Search Tool* (BLAST) (disponível em http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi). Os alinhamentos múltiplos dos genomas virais foram realizados utilizando o programa CLUSTALW (Mega 7.0) (TAMURA

et al., 2011) e a ferramenta online *Vírus Variation* (disponível em https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/VirusVariation/Database/nph-select.cgi).

2.2. Provável impacto biológico de Células B

O possível impacto das variações no gene estrutural do envelope (E) do ZIKV foi estimado através de análises, *in silico*, que prediz as regiões de epítopos imunogênicos de células B. No presente estudo, foi considerado que mudanças nas sequências de aminoácidos da proteína E poderiam apresentar um impacto na resposta imune humoral. Dessa forma, a ferramenta de predição dos epítopos de Célula B foi realizada por meio do servidor *BcePred* (disponível em http://www.imtech.res.in/raghava/bcepred/).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Análise da variabilidade genética do gene E de ZIKV

Para a análise da variabilidade genética do gene que codifica para a proteína estrutural (E) de ZIKV, isolados de humanos, foram extraídas do banco de dados genômicos 460 sequências genômicas virais e, destas, foram deletadas 74 amostras, restando um total de 386 sequências genômicas virais do mundo analisadas. O critério de deleção ocorreu devido às amostras se encontrarem com falhas de sequenciamento e isso implicaria na comparação com as demais amostras. Foi utilizada como amostra protótipo a sequência EU545988.1, referente ao primeiro surto que ocorreu na Micronésia no ano de 2007.

Após análise comparativa entre a sequência EU545988.1 e as demais depositadas no *GenBank*, foi possível observar, 323 alterações de nucleotídeos no gene que codifica a proteína estrutural (E) de ZIKV, isolados de humanos. Deste total, 254/323 (78,65%) são mutações silenciosas e 68/323 (21,35%) são mutações não silenciosas. As mutações mais frequentes entre as alterações não silenciosas são: G118A (385/386), A1417A (381/386) e C1460T (383/386), encontradas apenas em linhagens asiáticas. De acordo com a literatura, as linhagens asiáticas são mais virulentas quando comparadas com a linhagem africana. Esses estudos sugerem que a linhagem africana possui uma menor taxa de infecção, menor produção das partículas virais e pouca habilidade em causar a morte celular (SIMMONDS *et al*., 2017). Os dados podem ser observados na Tabela 1, a seguir.

Tabela 1. Variações nucleotídicas do gene E do genoma do ZIKV, isolados de humanos, demonstrando a posição e quantidade de mutações não silenciosas encontradas no gene E de ZIKV isolados de humanos

VARIAÇÃO DE BASES NITROGENADAS	QUANTIDADE DE MUTAÇÕES	TIPO DE MUTAÇÃO	LINHAGEM
A1C	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
G67A	4	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
T98C	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
G118A	385	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
A139T	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
G166A	2	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
T190A	2	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
C201T	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
T203C	2	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
G205A	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
T241C	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
C249G	3	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
A251G	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
A454C	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
T458C	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
G504C	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
A535G	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
G584C	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
T587A	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
T638C	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
A644G	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
G679A	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
C686T	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
C741A	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
T764C	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
G779C	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
G779A	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
C800T	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
G848A	2	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
C854T	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
A863G	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
C892T	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
G931T	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
A943T	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
C944T	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
C964G	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
C967G	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
T983A	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
G988T	4	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
T989G	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
C998G	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
A1003G	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
G1021A	2	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
C1028T	3	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
A1031G	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
T1046C	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA

A1102G	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
C1106T	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
G1171A	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
C1201T	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
A1256G	15	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
T1262G	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
C1310T	2	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
A1328G	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
T1345A	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
T1397C	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
A1402C	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
T1412C	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
G1417A	381	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
A1435G	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
A1459G	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
C1460T	383	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
G1467T	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
G1480C	10	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
T1483A	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
G1501A	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
C1502T	2	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA
C1511G	1	SUBSTITUIÇÃO	ASIÁTICA

Fonte: Banco de dados da pesquisa.

As mutações na região do gene que codifica para a proteína estrutural E, do envelope viral de ZIKV, contêm diversos motivos para as proteínas do hospedeiro e do vírus estarem relacionados com a tradução e patogênese desse vírus (GRITSUN & GOULD, 2007). As mutações no RNA modificam as sequências de aminoácidos, possivelmente, interferindo no processo de internalização do vírus e gerando um aumento na infectividade.

Na Tabela 2, é possível observar as variações de aminoácidos no gene que codifica a proteína estrutural E de ZIKV, isolados de humanos. Foram encontradas 69 alterações de aminoácidos na proteína E, sendo as mais frequentes: A40T (385/386), V473M (385/386) e T487M (382/386). Todas as mutações foram encontradas apenas em linhagens asiáticas, como ilustra a Tabela 2, a seguir.

Tabela 2. Variações na sequência de aminoácidos da proteína E no genoma de ZIKV, isoladas de humano, demostrando a posição e quantidade de mutações não silenciosas encontradas na proteína E de ZIKV isolados de humanos

POSIÇÃO NA POLIPROTEÍNA	VARIAÇÃO DE AMINOÁCIDOS	QUANTIDADE DE MUTAÇÕES	PROVÁVEL IMPACTO BIOLÓGICO	ORIGEM
I291L	I1L	1	-	ASIÁTICA

V313I	V23I	4	-	ASIÁTICA
V323A	V33A	1	-	ASIÁTICA
T330A	T40A	1	-	ASIÁTICA
T337S	T47S	1	CÉLULA B	ASIÁTICA
V346I	V56I	2	-	ASIÁTICA
S354T	S64T	2	CÉLULA B	ASIÁTICA
M358I	M68I	1	CÉLULA B	ASIÁTICA
A358T	A68T	2	CÉLULA B	ASIÁTICA
A359T	A69T	1	CÉLULA B	ASIÁTICA
Y371H	Y81H	1	CÉLULA B	ASIÁTICA
D373E	D83E	3	CÉLULA B	ASIÁTICA
K374R	K84R	1	-	ASIÁTICA
I442L	I152L	1	-	ASIÁTICA
V443A	V153A	1	-	ASIÁTICA
E458D	E168D	1	CÉLULA B	ASIÁTICA
T469A	T179A	1	-	ASIÁTICA
G485A	G195A	1	-	ASIÁTICA
L486H	L196H	1	-	ASIÁTICA
V503A	V213A	1	-	ASIÁTICA
K505R	K215R	1	-	ASIÁTICA
A517T	A227T	1	CÉLULA B	ASIÁTICA
A519V	A229V	1	CÉLULA B	ASIÁTICA
D520A	D230A	1	CÉLULA B	ASIÁTICA
D537E	D247E	1	-	ASIÁTICA
V545A	V255A	1	-	ASIÁTICA
S550T	S260T	1	-	ASIÁTICA
S550N	S260N	1	-	ASIÁTICA
T557M	T267M	1	-	ASIÁTICA
R573K	R283K	1	CÉLULA B	ASIÁTICA
S575F	S285F	1	CÉLULA B	ASIÁTICA
H578R	H288R	1	-	ASIÁTICA
L588F	L298F	1	-	ASIÁTICA
A601S	A311S	1	-	ASIÁTICA
T605S	T315S	1	-	ASIÁTICA
T605I	T315I	1	-	ASIÁTICA
L612V	L322V	1	-	ASIÁTICA
H613D	H323D	1	-	ASIÁTICA
V618E	V328E	1	-	ASIÁTICA
V620G	V330G	1	-	ASIÁTICA
V620L	V330L	4	-	ASIÁTICA
A623G	A333G	1	-	ASIÁTICA
T625A	T335A	1	-	ASIÁTICA
V631I	V341I	2	-	ASIÁTICA
A633V	A343V	3	-	ASIÁTICA
Q634R	Q344R	1	-	ASIÁTICA
M639T	M349T	1	-	ASIÁTICA
S658G	S368G	1	CÉLULA B	ASIÁTICA
T659I	T369I	1	CÉLULA B	ASIÁTICA
V681I	V391I	1	CÉLULA B	ASIÁTICA
H691Y	H401Y	1	CÉLULA B	ASIÁTICA
K709R	K419R	15	-	ASIÁTICA
M711R	M421R	1	-	ASIÁTICA
A722V	A437V	1	CÉLULA B	ASIÁTICA
K733R	K443R	1	-	ASIÁTICA
F739I	F449I	1	-	ASIÁTICA

I756T	I466T	1	-	ASIÁTICA
I758L	I468L	1	-	ASIÁTICA
L761S	L471S	1	-	ASIÁTICA
M763V	M473V	5	-	ASIÁTICA
T769A	T479A	1	CÉLULA B	ASIÁTICA
M777T	T487M	382	-	ASIÁTICA
M777V	M487V	1	-	ASIÁTICA
L779F	L489F	1	-	ASIÁTICA
V784L	V494L	10	-	ASIÁTICA
L785M	L495M	1	-	ASIÁTICA
A791V	A501V	2	-	ASIÁTICA
A791T	A501T	1	-	ASIÁTICA
A794G	A504G	1	-	ASIÁTICA

Legenda: Nucleotídeos: A:Adenina; C:Citosina;G:Guanina;T:Timina / Aminoácidos**:** A:Alanina; D:Aspartato; E:Glutamato; F: Fenilalanina; G:Glicina; H:Histidina; I:Isoleucina; K:Lisina; L: Leucina; M:Metionina; N: Asparagina ; Q: Glutamina; R:Arginina; S: Serina; T:Trionina; V:Valina; W: Triptofano; Y: Tirosina. **Fonte:** Banco de dados da pesquisa, 2020.

Algumas mutações descritas no presente estudo já vem sendo alvo de investigação em outros grupos de pesquisa. Por exemplo, a mutação, na sequência de aminoácidos, específica na região 153 é relatada por Sirohi & Kuhn (2017), no qual identificaram que esta alteração é encontrada nos Flavivírus DENV e ZIKV e possui uma mutabilidade alta entre estes vírus. Esses pesquisadores sugerem que que as diferenças nas proteínas E do DENV e ZIKV podem ter um impacto na interação com o receptor celular e na imunidade humoral, sendo necessárias mais investigações. Através do presente estudo, foi identificado que a mutação na região 153 não se encontra em região de sítio imunológico de células B.

Bryant *et al*. (2007) relatam que a proteína E da maioria dos Flavivírus é remodelada pós-translacionalmente por glicosilação ligada a N no aminoácido 153/154 dentro de uma região de glicosilação extremamente conservada. Para a proteína E de DENV, existe dois locais de glicosilação (nas regiões N67 e N153). Assim, mais estudos funcionais com essa mutação devem ser realizados para esclarecer o papel dessa variação genética na evasão imunológica causada pelos *Flavivírus*.

Outra substituição de aminoácido na posição 311 está presente na superfície da proteína E no domínio III (GIOVANETTI *et al*., 2016). Esta alteração modifica a estrutura da proteína E, adicionando dois aminoácidos diferentes quando comparados ao protótipo. Essa mudança permitiu a aquisição de uma região polar, e com isso, impedindo a neutralização de imunoglobulinas (IgM), uma vez que este domínio contém as principais partículas antigênicas, precisamente por conter os mais significativos epítopos para o reconhecimento e ação de anticorpos.

Segundo o trabalho de Bailey *et al*. (2019), a mutação na sequência de aminoácidos de posição 368 é apresentada como uma região de grande relevância como epítopo imunodominante neutralizante durante a infectividade em células humana. Nesse estudo, foi observado que os anticorpos monoclonais inibiram a ligação do vírus à superfície celular por se ligarem nessa região da proteína E. Este capítulo reforçou ainda mais essa evidência, indicando que esta mesma região se encontra em sítios imunológicos de célula B.

4.3. Predição de epítopos de Células B

A imunoinformática surgiu como um espaço propício para a previsão de agentes imunogênicos. Os vírus (como o ZIKV, vírus Ebola e o HIV) estimulam a imunidade humoral. Portanto, nossa análise infere as regiões de epítopos que podem ajudar a promover a imunidade contra o ZIKV. Isso é feito no sentido de que, assim que o vírus busca ligar-se à célula hospedeira, o peptídeo (vacina antiviral) o reconhecerá e apresentará essa informação a um intenso sinal de células protetoras (Células T e B) (ALAM *et al*., 2016).

Ao realizar a predição de impacto biológico destas alterações, foi identificado que 19/69 (27,53%) encontradas na proteína E de ZIKV isolados de humanos estão inseridas em regiões de sítios imunológicos de células B, como mostra a Tabela 2. Os epítopos imunogênicos em aminoácidos estão diretamente associados com a resposta biológica imunogênica.

Dar *et al.* (2016) em seu estudo, relata que foram observadas regiões de epítopos imunogênicos de célula T de MHC de classe I, em 17% da sequência de aminoácidos da proteína E.

Um estudo *in vivo* realizado por Dai *et al*. (2016) revelaram também um anticorpo neutralizante, onde o alvo encontra-se na região do *loop* de fusão altamente conservada das proteínas E do *Flavivírus*.

4. CONCLUSÃO

Os resultados mostraram que existem 323 alterações de nucleotídeos e 69 substituições de aminoácidos em todo o gene do envelope viral (E), em amostras de ZIKV circulantes no mundo. Ainda no que tange as alterações na proteína E, 19 alterações encontram-se inseridas em regiões de sítios imunológicos de célula B. Futuros estudos deverão esclarecer o impacto destas mutações na manifestação clínica do ZIKV e na criação de vacinas imunizantes.

5. REFERÊNCIAS

ALAM, A. *et al*. From ZikV genome to vaccine: in silico approach for the epitope-based peptide vaccine against Zika virus envelope glycoprotein. Immunology, v. 149, p. 386, 2016.

ATKINSON, B. *et al*. Detection of Zika Virus in Semen. Emerging Infectious Diseases, v. 22, p. 940, 2016.

ÁVILA-PÉREZ, G. *et al*. Rescue of Recombinant Zika Virus from a Bacterial Artificial Chromosome cDNA Clone. Journal of Visualized Experiments, e59537, 2019.

BAILEY, M.J. *et al*. Human monoclonal antibodies potently neutralize Zika virus and select for escape mutations on the lateral ridge of the envelope protein. Journal of Virology, v. 93, e00405-19, 2019.

BRYANT, J.E. *et al*. Glycosylation of the dengue 2 virus E protein at N67 is critical for virus growth in vitro but not for growth in intrathoracically inoculated Aedes aegypti mosquitoes. Virology, v. 366, p. 415, 2007.

BRASIL, P. *et al*. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. New England Journal of Medicine, v. 375, p. 2321, 2016.

CAO-LORMEAU, V-M. *et al*. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. The Lancet, v. 387, p. 1531, 2016.

CAUCHEMEZ, S. *et al*. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. The Lancet, v. 387, p. 2125, 2016.

DAI, L. *et al*. Structures of the Zika virus envelope protein and its complex with a flavivirus broadly protective antibody. Cell Host & Microbe, v. 19, p. 696, 2016.

DAR, H. *et al*. Prediction of promiscuous T-cell epitopes in the Zika virus polyprotein: An *in silico* approach. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, v. 9, p. 844, 2016.

ENFISSI, A. *et al*. Zika virus genome from the Americas. The Lancet, v. 387, p. 227, 2016.

FARIA, N.R. *et al*. Zika virus in the Americas: early epidemiological and genetic findings. Science, v. 352, p. 345, 2016.

FOY, B.D. *et al*. Probable non–vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. Emerging Infectious Diseases, v. 17, p. 880, 2011.

GIOVANETTI, M. *et al*. Zika virus spreading in South America: Evolutionary analysis of emerging neutralizing resistant Phe279Ser strains. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, v. 9, p. 445. 2016.

GOURINAT, A-C.C. *et al.* Detection of Zika virus in urine. Emerging Infectious Diseases, v. 21, p. 84, 2015.

GRITSUN, T.S. & GOULD, E.A. Origin and evolution of flavivirus 5′ UTRs and panhandles: trans-terminal duplications? Virology, v. 366, p. 8, 2007.

HONEIN, M.A. *et al*. Birth defects among fetuses and infants of US women with evidence of possible Zika virus infection during pregnancy. Jama, v. 317, p. 59, 2017.

LANCIOTTI, R.S. *et al*. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. Emerging Infectious Diseases, v. 14, p. 1232, 2008.

MANSUY, J.M. *et al*. Zika virus: high infectious viral load in semen, a new sexually transmitted pathogen? The Lancet Infectious Diseases, v. 16, p. 405, 2016.

MUSSO, D. Zika Virus Transmission from French Polynesia to Brazil. Emerging Infectious Diseases, v. 21, p. 1887, 2015.

MUSSO, D. & GUBLER, D.J. Zika Virus. Clinical Microbiology Reviews, v. 29, p. 487, 2016.

NCBI. National Center for Biothechnology Information (Genbank: KU647676.1). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/KU647676>. Acesso em: 17 ago. de 2020.

NUNES, M.L. *et al*. Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil. Jornal de Pediatria (Versão em Português), v. 92, p. 230, 2016.

RIDLER, C. Zika virus mutation associated with increased infectivity, mortality and severe microcephaly. Nature Reviews Neurology, v. 14, p. 3, 2018.

ROBY, J.A. *et al*. Post-translational regulation and modifications of flavivirus structural proteins. Journal of General Virology, v. 96, p. 1551, 2015.

SIMMONDS, P. *et al*. ICTV virus taxonomy profile: Flaviviridae. The Journal of General Virology, v. 98, p. 2, 2017.

SIROHI, D. & KUHN, R.J. Zika virus structure, maturation, and receptors. The Journal of Infectious Diseases, v. 216, S935, 2017.

TAMURA, K. *et al*. MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods. Molecular biology and evolution, v. 28, p. 2731, 2011.

VAN HEMERT, F. & BERKHOUT, B. Nucleotide composition of the Zika virus RNA genome and its codon usage. Virology Journal, v. 13, p. 95, 2016.

VENTURI, G. *et al*. An autochthonous case of Zika due to possible sexual transmission, Florence, Italy, 2014. Eurosurveillance, v. 21, p. 30148, 2016.

WANG, A. *et al*. Zika virus genome biology and molecular pathogenesis. Emerging Microbes & Infections, v. 6, e13, 2017.

WANG, L. *et al*. From mosquitos to humans: genetic evolution of Zika virus. Cell Host & Microbe, v. 19, p. 561, 2016.

WEAVER, S.C. *et al*. Zika virus: History, emergence, biology, and prospects for control. Antiviral research, v. 130, p. 69, 2016.

XIA, H. *et al*. An evolutionary NS1 mutation enhances Zika virus evasion of host interferon induction. Nature Communications, v. 9, p. 414, 2018.

YUAN, L. *et al*. A single mutation in the prM protein of Zika virus contributes to fetal microcephaly. Science, v. 358, p. 933, 2017.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 20

EPIDEMIOLOGIA DA FEBRE MACULOSA NO BRASIL DE 2007 A 2018

Caio A de Lima[1], Caroline C H Alves[2], João V A Moreira[3], Kelvyn L S Zanetti[3], Marcos V T Martins[3], Otavio A F Campos[4], Priscilla L S Pires[5], Thales J Oliveira[3], Tatiany Calegari[6], Stefan V de Oliveira[7]

[1] Mestrando em Ciências da Saúde, PPCSA/FAMED, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia/MG.
[2] Discente de Biomedicina, ICBIM, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia/MG.
[3] Discente de Medicina, FAMED, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia/MG.
[4] Discente de Ciências Biológicas, INBIO, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia/MG.
[5] Pós-graduanda pelo Programa de Residência em Área Profissional de Saúde (Uni e Multiprofissional), PRAPS/FAMED, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia/MG.
[6] Professora Adjunta do Curso de Graduação em Enfermagem, FAMED, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia/MG.
[7] Professor Adjunto do Departamento de Saúde Coletiva da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia/MG

Palavras-chave: *Febre maculosa; Doenças Transmitidas por Carrapatos; Epidemiologia Descritiva.*

1. INTRODUÇÃO

Causada pela bactéria *Rickettsia rickettsi*, uma espiroqueta gram negativa, a Febre Maculosa Brasileira é uma zoonose de caráter endêmico e uma das infecções mais virulentas que acometem os seres humanos (DANTAS-TORRES, 2007). O principal vetor no Brasil é o carrapato do gênero *Amblyomma* (DEL FIOL *et al.*, 2010). Esse vetor tem íntima relação com equinos, capivaras e cães, que são seus hospedeiros e dos quais se alimenta, podendo infectar ou ser infectado pela bactéria (ARAUJO *et al*., 2016).

No Brasil no ano de 1900, Dr. Adolfo Lutz realizou a primeira descrição de riquetsiose no país, no Instituto Bacteriológico de São Paulo. Em 1932, casos de infecção em humanos de "tifo exantemático", nomeado no período, foram relatados por José Toledo Piza. A partir de 1980 a doença estabeleceu-se como um importante problema de saúde pública, havendo o aumento do número de casos com elevadas taxas de letalidade, especialmente em áreas urbanas (MORAES-FILHO, 2017).

Os casos de febre maculosa (FM) ocorrem com maior incidência principalmente nas regiões sudeste e sul, além de apresentar pico de ocorrência nos meses de agosto a outubro e tempo seco (COSTA *et al.*, 2016). Nesse período o principal vetor da doença, em formas de larva e ninfa do carrapato, é mais frequente (MINAS GERAIS, 2018).

Corresponde a uma doença de notificação compulsória. Sendo assim, os casos suspeitos requerem detalhada investigação, a fim de evitar e controlar possíveis surtos. O registro da notificação ocorre por meio da Ficha de Investigação da Febre Maculosa, a qual é arquivada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) (BRASIL, 2016a).

Vários fatores socioeconômicos e sanitários influenciam a urbanização dessa doença, como o aumento da proximidade do homem com animais no meio urbano, tais como cães e cavalos, a ocupação desordenada e crescente dos espaços urbanos, o ecoturismo e o controle inadequado do vetor (ARAUJO *et al.*, 2016). Além disso, a destruição de matas e a crescente intervenção no ambiente natural das capivaras aumentou expressivamente sua população (FARIA *et al.*, 2020). Como um hospedeiro natural dos vetores da FM, sua presença aumenta a infecção de carrapatos na população, aumentando, também o risco de infecção humana (FARIA *et al.*, 2020).

No passado, índices de mortalidade da FM chegavam a 87% (ARAUJO *et al.*, 2016). Entre 2000 e 2018, 2090 casos foram confirmados no Brasil, sendo 1541 (74%) registrados na região Sudeste, com letalidade de 44% (673 óbitos) (FARIA *et al.*, 2020).

Essa comorbidade se manifesta de maneira multissistêmica, cujo período de incubação varia de 2 a 14 dias (ARAUJO *et al.*, 2016). Seu quadro clínico inicial é muito inespecífico, com febre, cefaleia, mialgia, mal estar geral e hiperemia das conjuntivas, além de quadro gastrointestinal, com vômitos, diarreias e hepatomegalia em até 33% dos casos (DEL FIOL *et al.*, 2010).

O principal sinal clínico para diagnóstico da FM é o exantema máculo-papular, que se apresenta em números expressivos nos primeiros dias da doença, sendo evidente em 91% dos pacientes até o 5º dia (DEL FIOL *et al.*, 2010). Dessa forma, tem-se uma grande dificuldade no diagnóstico desta doença, inicialmente com padrão de viroses tais quais a leptospirose, dengue, hepatite viral, salmonelose, malária e pneumonia por *Mycoplasma pneumoniae* (ARAUJO *et al.*, 2016). Mesmo com a mácula, ainda surgem hipóteses diagnósticas de meningococcemia, sepse e viroses exantemáticas (DEL FIOL *et al.*, 2010).

Considerando a dificuldade em estabelecer o diagnóstico clínico preciso de maneira precoce e ainda o grande desconhecimento da população sobre esta comorbidade, a mortalidade pode alcançar 80% com o agravamento dos casos não tratados (ARAUJO *et al.*, 2016).

Devido a alta letalidade da zoonose, independente da confirmação laboratorial, o tratamento deve ser aplicado em todos os casos suspeitos e a administração precoce da terapêutica possibilita maior sucesso clínico (COSTA *et al.*, 2016). A taxa de mortalidade da FM em crianças corresponde a aproximadamente 2% e em idosos 9%, quando a terapêutica é realizada no início da doença. Os antimicrobianos recomendados são doxiciclina e cloranfenicol, sendo que a não administração destes medicamentos acarreta nos pacientes a apresentação de sintomas graves como alterações psicomotoras, icterícia, confusão, hemorragia e edemas (ARAUJO *et al.*, 2015). O cloranfenicol, na forma de suspensão oral, é distribuído em redes públicas de saúde pelas Secretarias Estaduais de Saúde (MINAS GERAIS, 2018).

A população economicamente ativa é a mais acometida pela doença e, devido à maior exposição dos homens aos ambientes de mata, atividades rurais, a animais e carrapatos, representam os principais casos. Ademais, menores de nove anos de idade correspondem 10% dos registros de febre maculosa (BRASIL, 2016a).

No Brasil, principalmente na região Sudeste, a FM corresponde a uma doença endêmica (VELOSO *et al.*, 2019). Sendo assim, são necessárias maiores investigações a fim de traçar um perfil epidemiológico para a criação de novas ações de prevenção e promoção de saúde, além de subsidiar dados para gestores no combate a novos casos e elaboração de políticas públicas.

O objetivo deste trabalho é retratar o panorama contemporâneo da FM por meio da investigação científica, demonstrando as suas diversas facetas para que seja possível atuar de maneira mais efetiva nos campos associados a esta zoonose.

2. MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo e quantitativo acerca da FM no Brasil, com os dados de janeiro de 2007 a dezembro de 2018, registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), a partir da Ficha de Investigação da Febre Maculosa/Rickettsioses.

Como dados gerais para o estudo, conforme encontradas nas fichas de notificação, foram utilizadas as variáveis: ano de notificação, estado de residência, faixa etária, sexo, raça/cor, gestante, escolaridade e zona de residência. Na análise do quadro clínico considerou-

se os dados constantes nos campos: evolução do caso, classificação final e doença relacionada ao trabalho.

Essas variáveis foram tabuladas com auxílio do software Tabwin 3.2 e organizadas em planilhas no software Microsoft Office Excel, agrupadas de acordo com a sua natureza, sociodemográfica ou sintomatológica. O desenvolvimento das análises estatísticas ocorreu por meio da condução de testes χ^2 para a avaliação da possibilidade de associação entre as variáveis estudadas. Considerando intervalos de 95%, foram estimadas razões de prevalência e seus intervalos de confiança. No que se refere às comparações de média realizadas, foram considerados desvios padrões de populações desiguais e desconhecidos e estabelecido um nível de significância de 5% nas análises.

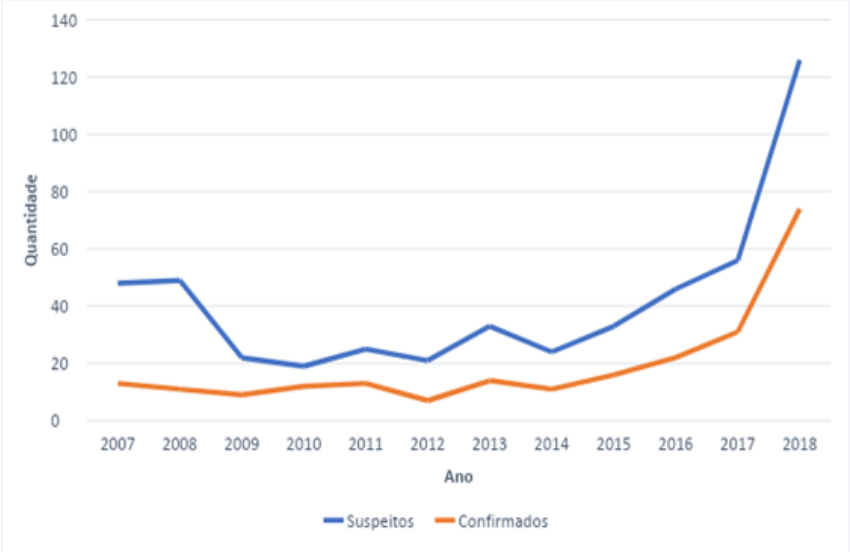
Por fim, destaca-se que o estudo foi realizado a partir de um banco de dados preenchido com informações secundárias, de domínio público, no qual as referências nominais e pessoais dos pacientes analisados não foram citadas, dispensando a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 510, de 7 de abril de 2016 (BRASIL, 2016b).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na análise de 502 casos suspeitos, observou-se em 48,14% (± 2,04) a confirmação da doença, em 17,33% (± 0,03) constatou-se o óbito diretamente relacionado e em 5,38% (± 0,01) o óbito devido a outras causas. Pontua-se que na amostra utilizada não se observou a presença de gestantes.

Quanto à distribuição temporal das notificações, notou-se uma significativa tendência de aumento, nos quatro últimos anos do período analisado, para as notificações. Na Figura 1, estão indicados os números de casos confirmados e suspeitos de acordo com o ano da notificação.

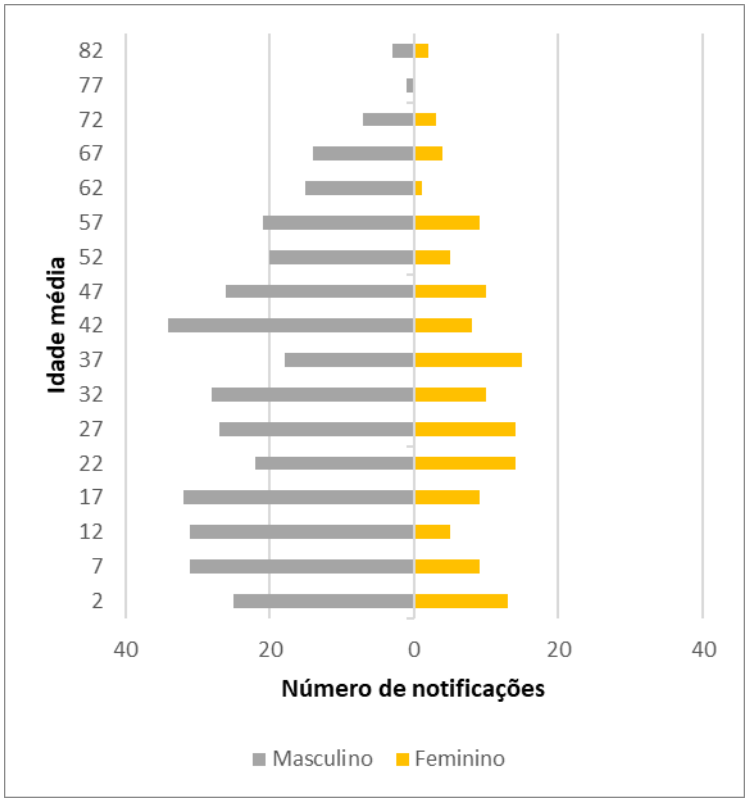
Figura 1. Distribuição dos casos de Febre Maculosa no Brasil (2007 a 2018), segundo o ano de ocorrência, notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)



Fonte: Sinan-Net, 2007-2018.

No que se refere ao gênero, observou-se uma maior prevalência da população masculina em 73,30% (± 0,04) das fichas de notificação. Não foram encontradas evidências de associação desta característica com a mortalidade ou confirmação do diagnóstico da doença. Em relação a idade, notou-se uma grande incidência de casos em faixas etárias mais baixas e uma tendência de redução em faixas etárias mais elevadas. Além disso, foi possível encontrar evidências de associação entre mortalidade e aumento da idade (valor-p= 0,00028). Na Figura 2 é possível observar a distribuição dos casos notificados por idade e gênero.

Figura 2. Distribuição dos casos de Febre Maculosa no Brasil (2007 a 2018), segundo a faixa de idades e sexo, notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)



Fonte: Sinan-Net, 2007-2018.

Quanto a zona de ocorrência, observou-se que 74,30% (± 3,80) das fichas de notificação eram referentes a casos urbanos, sendo que destes 44,24% (± 0,07) foram confirmados. Em relação ao número de óbitos, notou-se uma maior incidência no meio urbano, sendo constatada evidências de associação entre esses dois fatores (valor-p= 0,0156). Demais informações referentes a zona de notificação, confirmação dos casos e óbitos associados podem ser observadas na Tabela 1.

Tabela 1. Distribuição dos casos de Febre Maculosa no Brasil (2007 a 2018), segundo a zona de ocorrência, notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)

Zona de ocorrência	Suspeitas (%)	Confirmações (%)	Óbitos (%)		
			Diretamente relacionados	Devido a outras causas	Total
Urbana	74,303 (±0,038)	32,869 (±0,044)	10,757 (±0,019)	3,586 (±0,007)	14,343 (±0,024)
Rural	19,522 (±0,031)	10,956 (±0,019)	4,582 (±0,009)	1,394 (±0,003)	5,976 (±0,011)

Fonte: Sinan-Net, 2007-2018.

No que se refere a etnia indicada nas fichas de notificação, observou-se uma maior incidência em indivíduos pardos e caucasianos, 86,90% (± 0,03). Além disso, foram encontradas evidências sugestivas de associação entre esses fatores (valor-p= 0,0295). Na Tabela 2, são apresentados os números de casos notificados e óbitos de acordo com a etnia indicada nas fichas de notificação.

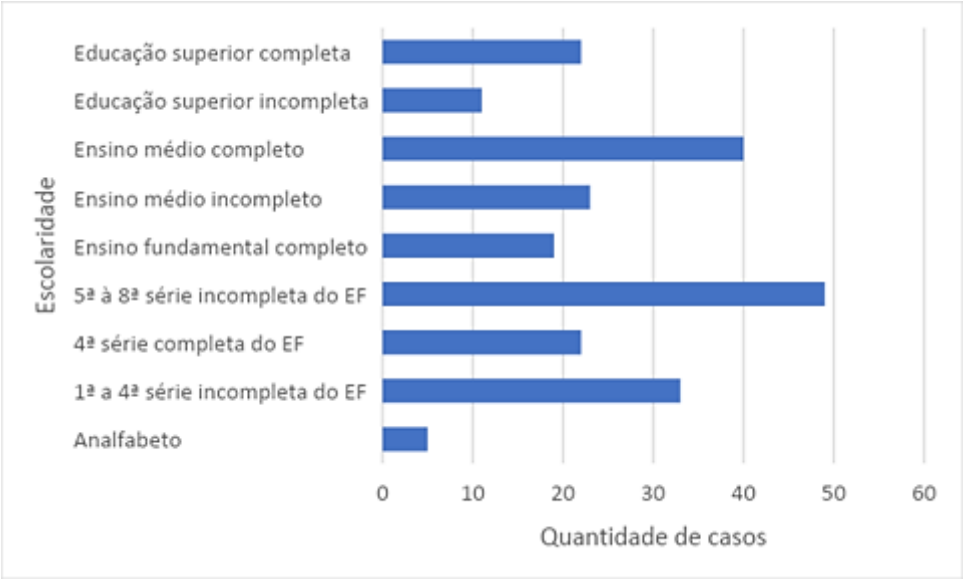
Tabela 2. Distribuição dos casos de Febre Maculosa no Brasil (2007 a 2018), segundo a etnia, notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)

Etnia	Casos notificados (%)	Óbitos (%)		
		Diretamente relacionados	Devido a outras causas	Total
Branca	43,349 (±0,056)	5,734 (±0,012)	1,606 (±0,004)	7,339 (±0,016)
Preta	10,550 (±0,022)	2,294 (±0,005)	0,688 (±0,002)	2,982 (±0,007)
Amarela	2,294 (±0,005)	0,000	0,000	0,000
Parda	43,578 (±0,056)	8,716 (±0,018)	3,211 (±0,007)	11,927 (±0,024)

Fonte: Sinan-Net, 2007-2018.

A análise de escolaridade não indicou nenhuma relação direta com a mortalidade inerente a doença ou associada a outras causas. Na Figura 3 é possível observar a distribuição das incidências de acordo com o grau de escolaridade dos indivíduos.

Figura 3. Distribuição dos casos de Febre Maculosa no Brasil (2007 a 2018), segundo a escolaridade, notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)



Fonte: Sinan-Net, 2007-2018.

Nos casos analisados, os sinais e sintomas relatados com maior frequência foram febre, cefaleia, mialgia e prostração, ocorrendo na maioria das vezes em conjunto. As informações referentes a sinais e sintomas diretamente indicados nas fichas de notificação estão apresentadas na Tabela 3. Menciona-se ainda que, além dessas manifestações, foram relatados em vários casos indícios de confusão mental, problemas articulares e formação de edemas, tanto locais quanto generalizados.

Tabela 3. Principais sinais e sintomas relacionados aos casos de Febre Maculosa no Brasil (2007 a 2018), notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)

Sinais e Sintomas	Incidência (%)	Intervalo de Confiança (95%)
Febre	93,483	1,114
Cefaleia	72,651	2,037
Mialgia	71,548	2,064
Prostração	63,093	2,191
Náusea/vômito	59,426	2,223
Dor Abdominal	46,488	2,267
Exantema	38,655	2,232
Alterações Respiratórias	34,025	2,158
Petéquias	31,590	2,126
Diarreia	23,480	1,941
Icterícia	22,385	1,907
Manifestações Hemorrágicas	20,632	1,857
Choque/Hipotensão	20,042	1,839
Oligúria/Anúria	17,382	1,755
Hiperemia Conjuntival	15,991	1,692
Hepatomegalia/Esplenomegalia	13,216	1,589
Estupor/Coma	12,314	1,514
Convulsão	10,460	1,400
Linfadenopatia	8,515	1,304
Necrose de extremidades	1,062	0,472

Fonte: Sinan-Net, 2007-2018.

No que se refere ao contato com animais, observa-se que a grande maioria dos indivíduos afetados, 84,74% (± 1,72), confirma ter tido contato com carrapatos nos 14 dias anteriores à notificação do caso ou animais relacionados. Em 78,82% (± 1,95), foi confirmado contato com matas, florestas, rios, cachoeiras e afins. É válido mencionar que 35,58% (± 2,65) das fichas de notificação indicam o ambiente domiciliar como provável local de infecção, em

32,21% (± 5,67) indicam um ambiente de lazer e em outras 20,85% (± 3,77), o local de trabalho. Em 18,52% (± 2,07) dos casos foi relatado uma relação direta com a atividade profissional dos indivíduos infectados.

Os demais valores, referentes aos campos diretamente indicados nas fichas podem ser visualizados na Tabela 4. Ressalta-se ainda, o grande número de menções a contatos com roedores e aves nas duas semanas que antecederam a notificação.

Tabela 4. Contato com animais relacionados aos casos de Febre Maculosa no Brasil (2007 a 2018), notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)

Contato com Animais	Incidência (%)	Intervalo de Confiança (95%)
Carrapato	84,738	1,716
Cão/Gato	45,024	2,422
Equinos	31,190	2,261
Bovinos	29,216	2,216
Capivara	17,381	1,849
Outros animais	10,499	1,570

Fonte: Sinan-Net, 2007-2018.

Em relação a evolução clínica e critérios para diagnóstico, menciona-se que em 74,33% (± 0,02) dos casos ocorreu a hospitalização do paciente. O diagnóstico ocorreu na grande maioria dos casos (89,71% ± 1,65) pela via laboratorial. Em outros 12,59% (± 1,65) indicou-se a via clínico-epidemiológica. Na Tabela 5, é possível observar os resultados dos exames sorológicos realizados.

Tabela 5. Resultados das sorologias relacionados aos casos de Febre Maculosa no Brasil (2007 a 2018), notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)

Tipo de Teste Realizado	**Resultado (%)**		
	Reagente	Não reagente	Inconclusivo
IgM S1	24,545 (±0,056)	72,424 (±0,061)	3,030 (±0,009)
IgM S2	28,261 (±0,073)	68,841 (±0,078)	2,899 (±0,010)
IgG S1	56,349 (±0,195)	43,651 (±0,195)	0,000
IgG S2	61,417 (±0,187)	37,008 (±0,184)	1,575 (±0,012)

Fonte: Sinan-Net, 2007-2018.

O aumento da incidência da FM, demonstrado na Tabela 1, em meios urbanos possui fatores de risco notavelmente relacionados ao ambiente e é um fenômeno já reconhecido e extensivamente estudado (SZABÓ *et al.*, 2013). A presença de cursos d'água, pobres em vegetação próxima, de populações de capivaras e cães, algumas das formas mais presentes de vetores, contribuem significativamente para a disseminação da doença (SZABÓ *et al.*, 2007, 2010; QUEIROGAS *et al.*, 2012).

É de especial dificuldade modular atividades de intervenção, pois a possibilidade de vetores deve ser analisada de forma minuciosa. Pesquisas mais recentes atestam que, na América do Sul, as infecções possuem uma correlação mais provável com vetores domésticos ou peridomésticos, principalmente cães, gatos e cavalos (MORAND *et al.*, 2020).

Apesar dos esforços públicos e privados em prol da contenção da doença, tem-se observado tendências para o seu crescimento, como foi atestado na seção de resultados. Tal fato pode ser devido a ineficiência desses esforços ou a existência de outros fatores que aumentem a incidência de casos.

Algumas pesquisas apontam para fatores ambientais tais como mudanças climáticas e no manejo da terra. Certas espécies de carrapato, como a *Rhipicephalus sanguineus*, uma espécie presente em território brasileiro, têm apresentado uma tendência a comportamentos mais agressivos em decorrência dessas alterações (PAROLA *et al.*, 2008).

Foi reportado em 2014 que na região de Guagzhou, China, para cada 1°C de aumento de temperatura, observou-se um aumento de 15% nos casos de febre de tsutsugamushi, uma

espécie de tifo endêmico da região chinesa (LI *et al*., 2014). Diante do fato reportado e perante a falta de pesquisas avaliando a correlação entre mudança climática e agressividade dos vetores diretos da doença, é importante salientar a necessidade de mais investigações relacionando o aquecimento e o aumento dos casos de FM.

A FM é uma doença com alta taxa de mortalidade quando identificada e tratada de forma tardia, logo é primordial que se tenha noção quanto aos aspectos clínicos da doença para identificação mais precoce possível. Pesquisas feitas em outros países atestam um quadro clínico amplo para *Ricketsia ricketsii*, no qual podem ser vistas manifestações cutâneas, cardíacas, gastrointestinais, neurológicas, oculares, pulmonares e renais (RAZZAQ & SCHUTZE, 2005; GOTTLIEB *et al.*, 2018).

O aspecto mais importante para suspeita da doença é a presença de picadas do carrapato, que estão presentes em torno de 50-60% dos casos (BIGGS *et al*., 2016), e que não são relatadas nas fichas de notificação compulsória. Diante de tal fato, faz-se necessário o uso do histórico do paciente e de sintomatologias.

Nos achados da pesquisa, a presença de febre e cefaleia se apresentam em grau de incidência semelhante ao de outros países (BUCKINGHAM *et al*., 2007). Entretanto, os achados de exantemas diferem muito, sendo que os dados nacionais relatam 38,6% de incidência, enquanto que nos Estados Unidos da América esses valores estão aproximadamente entre 80-95%, no terceiro dia da doença (GOTTLIEB *et al.*, 2018).

Isso se mostra um fator de importância pois deve-se levar em conta que a tríade clássica da febre maculosa é justamente a presença de febre, cefaleia e *rash* em pacientes com histórico de contato com vetores da doença.

Um achado que merece atenção é o fato de que a maioria dos pacientes testados possuíam IgG S1+ (56,3%) ou IgG S2+ (61,4%). De acordo com os resultados de outras pesquisas, testes de imunofluorescência não devem estar detectáveis em até 7-10 dias após o início da doença (BUCKINGHAM *et al.*, 2005; DANTAS-TORRES, 2007; RAVISH *et al*., 2013; BIGGS *et al.*, 2016). Isto revela que há uma possibilidade de os pacientes estarem procurando o serviço de saúde tardiamente, o que provavelmente demonstra mais uma falha de conscientização da população acerca da gravidade da doença e da necessidade do tratamento precoce da mesma.

Tendo em vista o aumento do número de casos notificados nos últimos anos, principalmente no meio urbano, surge o questionamento do motivo desta ocorrência, sendo que

um fator importante é a realização de atividades ocupacionais ou de lazer em regiões endêmicas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2020).

Dentre os fatores supracitados é possível abordar as situações de risco, pois não há grupos de risco, mas situações em que há maior risco quando se aborda a FM. Assim, pessoas que estão em contato com matas ou pastos, áreas próximas a coleções hídricas, podendo ser em atividades laborais ou de lazer, se apresentam em condições em que há um grau de exposição maior ao parasitismo pelo carrapato e, consequentemente, à infecção (SBI, 2020).

Ao se observar o ciclo de vida do carrapato-estrela, nota-se que na fase larval há presença de larvas se locomovendo acima ou abaixo da vegetação até que elas encontrem um hospedeiro. Após se alimentarem retornam ao solo onde passam para a fase de ninfa e se alimentam de maneira semelhante à fase larval, retornando novamente ao solo para o desenvolvimento da fase adulta. Após, buscam um hospedeiro para se alimentarem. As fêmeas fertilizadas, depois de terem se alimentado por cerca de 10 dias, retornam ao solo para depositar os seus ovos e o ciclo recomeça. Uma vez infectados, os carrapatos assim permanecem até o final da vida (GRECA *et al.*, 2008).

Ademais, os sintomas iniciais mais prevalentes como febre, cefaleia e mialgia, podem ser encontrados em inúmeras infecções bacterianas ou virais (CHAPMAN *et al*., 2006). É necessário que as investigações epidemiológica, clínica e laboratorial sejam realizadas de maneira protocolar, a fim de que não ocorram atrasos no diagnóstico e, consequentemente, possível deterioração do quadro clínico, com subsequente óbito. Recomenda-se nos serviços de saúde uma equipe multiprofissional que inclua enfermeiros e farmacêuticos com especialização em doenças infecciosas (SNOWDEN & SIMONSEN, 2020).

Ao se analisar os reservatórios presentes no meio ambiente brasileiro, nota-se a importância que a capivara *(Hydrochoerus hydrochaeris*) possui, pois ela é capaz de manter o agente circulante sem ter a manifestação da doença. Outros animais também estão associados com a transmissão tais como gambás (*Didelphis marsupialis*), cães (*Canis familiaris*) e coelhos selvagens (*Sylvilagus* spp.) (GRECA *et al.*, 2008). Além disso, ao se observar as aves, em específico, há estudos que abordam a presença de espécies de *Rickettsia* nestes animais (FLORES *et al*., 2016; HORNOK *et al*., 2014), o que comprova e reforça a atenção necessária ao se relacionar com roedores, aves e cães que tiveram contato com ambientes que possuem risco para a FM.

Quando se trata de profilaxia não há nenhuma vacina eficaz contra a FM. Entretanto, é possível adotar algumas medidas como uso de roupas claras, calças e botas compridas, evitar regiões com vegetação alta, além de verificar em si e em seus animais se há presença do carrapato em até três horas, pois após esse período a doença já foi transmitida. Caso sejam encontrados carrapatos, a remoção deve ser feita com uma pinça de maneira cuidadosa e firme, atentando para não o esmagar ou apertar e, após a retirada, lavar a região afetada com água e sabão ou aplicar álcool. O tempo de retirada impacta no risco de transmissão, que é reduzido quanto menor for este período. As roupas devem ser colocadas em água fervente para que ocorra a retirada dos carrapatos (BRASIL, 2020).

Um resultado que merece atenção é o aumento da mortalidade em pacientes de maior idade. Quando se analisa o paciente, a idade é um item não modificável, ou seja, é preciso agir em torno de suas implicações, uma vez que não é possível agir de maneira a mudar este dado. Ao se analisar o impacto dessa variável na mortalidade nota-se que há correlação entre a mesma e a deterioração física e mental do paciente (SILVA *et al*., 2009). Entretanto, há diversos fatores associados à mortalidade, tanto intra-hospitalar, quanto extra-hospitalar e eles são: desnutrição, declínio funcional, déficits cognitivos, polifarmácia, sexo masculino e o impacto das comorbidades (SILVA *et al*., 2009).

Os itens acima supracitados possuem relação com aumento da mortalidade na população com idade mais elevada, pois impactam no componente biológico, psicológico e/ou social e isso, considerando o indivíduo de maneira holística, ocorre devido ao fato de que esses itens possuem natureza deletéria e a FM também. Ou seja, o indivíduo, ao combater a infecção, o faz de maneira não ótima, o que acarreta em mais danos ao seu organismo e, consequentemente, maiores chances de ir a óbito (SILVA *et al*., 2009).

A febre maculosa é uma doença que acomete principalmente homens, população que sofre com a maior taxa de mortalidade devido à FM, visto que se expõem mais a ambientes nos quais os carrapatos são frequentemente encontrados, como áreas que contenham cachoeiras, rios ou mata, além de entrarem regularmente em contato com animais domésticos ou silvestres (BRASIL, 2016a). Uma vez que homens realizam mais atividades relacionadas à ecoturismo, construção e trabalhos rurais, são mais suscetíveis ao contato com o vetor (ARAUJO *et al.*, 2015). Ainda, do total da população rural, aqueles representam 74,1%, enquanto as mulheres 25,9%, demonstrando a predominância de pessoas do sexo masculino nestes ambientes (IBGE, 2017).

4. CONCLUSÃO

A FM é uma zoonose endêmica que acomete principalmente as regiões sudeste e sul do país e é de notificação compulsória. Esta infecção tem aumentado nos últimos anos devido a fatores socioeconômicos e sanitários associados à maior proximidade do homem com o carrapato, sendo que as manifestações clínicas são multissistêmicas, com quadro inicial inespecífico e o tratamento deve ser administrados em todos casos suspeitos.

Visando a redução dos índices crescentes de novos casos é necessário que ocorra a intensificação da prevenção e promoção da saúde, além de prover os recursos necessários para a gestão de novos casos, a elaboração e implementação de políticas públicas.

5. REFERÊNCIAS

ARAUJO, R.P. *et al*. Febre maculosa no Brasil: estudo da mortalidade para a vigilância epidemiológica. Cadernos de Saúde Coletiva, v. 24, p. 339, 2016.

ARAUJO, R.P. *et al*. Febre maculosa no Brasil: estudo da mortalidade para a vigilância epidemiológica. Cadernos Saúde Coletiva, v. 23, p. 354, 2015.

BIGGS, H.M. *et al.* Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky mountain spotted fever and other spotted fever group rickettsioses, ehrlichioses, and anaplasmosis - United States a practical guide for health care and public health professionals. MMWR Recommendations and Reports, v. 65, p. 1, 2016.

BRASIL. Febre Maculosa: causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. Disponível em: https://saude.gov.br/saude-de-a-z/febre-maculosa. Acesso em: 27 jul. 2020.

BRASIL. Guia de Vigilância em Saúde. 1 ed. atual. Brasília: Ministério da Saúde, 2016a.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde.Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, 24 abril 2016. Seção 1, p. 1-44.

BUCKINGHAM, S.C. *et al.* Clinical and laboratory features, hospital course, and outcome of Rocky Mountain Spotted Fever in children. Journal of Pediatrics, v. 150, p. 180, 2007.

BUCKINGHAM, S.C. *et al*. Tick-borne infections in children: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management strategies. Pediatric Drugs, v. 7, p. 163, 2005.

CHAPMAN, A.S. *et al.* Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichioses, and anaplasmosis - United States. A practical guide for physicians and other health-care and public health professionals. MMWR Recommendations and Reports. 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16572105/>. Acesso em: 27 jul. 2020.

COSTA, G.A. *et al*. Febre maculosa: atualização. Revista Médica de Minas Gerais, v. 26, p. 61, 2016.

DANTAS-TORRES, F. Rocky Mountain spotted fever. The Lancet Infectious Diseases, v. 7, p. 724, 2007.

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

FARIA, L.B. *et al*. A febre maculosa brasileira e o discurso da mídia impressa: perspectivas de atores envolvidos. Interface, v. 24, e190784, 2020.

FLORES, F.S. *et al*. Rickettsial infection in ticks infesting wild birds from two eco-regions of Argentina. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinaria, v. 25, p. 378, 2016.

GOTTLIEB, M. *et al*. The evaluation and management of Rocky Mountain Spotted Fever in the emergency department: a review of the literature. Journal of Emergency Medicine, v. 55, p. 42, 2018.

GRECA, H. *et al*. Brazilian spotted fever: a reemergent zoonosis. Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases, v. 14, p. 3, 2008.

HORNOK, S. *et al*. Birds as potential reservoirs of tick-borne pathogens: first evidence of bacteraemia with rickettsia helvetica. Parasites & Vectors, v. 7, p. 128, 2014.

IBGE. Censo Agropecuário 2017. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2017. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/3096/agro_2017_resultados_definitivos.pdf. Acesso em: 27 jul. 2020.

INFECTOLOGIA, Sociedade Brasileira De. Febre Maculosa: conheça os locais de risco. Disponível em: https://www.infectologia.org.br/pg/517/febre-maculosa-conheca-os-locais-de-risco. Acesso em: 27 jul. 2020.

LI, T. *et a*l. Meteorological factors and risk of scrub typhus in Guangzhou, southern China, 2006-2012. BMC Infectious Diseases, v. 14, p. 139, 2014.

MINAS GERAIS. Mariana Gontijo de Brito. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Memorando nº 06/2018, Nota Informativa – Febre Maculosa. 2018. Disponível em: http://vigilancia.saude.mg.gov.br/index.php/download/memorando-no-06-2018-nota-informativa-febre-maculosa/#. Acesso em: 26 jul. 2020.

MORAES-FILHO, J. Febre maculosa brasileira. Revista de Educação continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP, v. 15, p. 38, 2017.

MORAND, S. *et al*. Disease ecology of rickettsial species: a data science approach. Tropical Medicine and Infectious Disease, v. 5, p. 1, 2020.

PAROLA, P. *et al*. Warmer weather linked to tick attack and emergence of severe rickettsioses. PLoS Neglected Tropical Diseases, v. 2, p. 338, 2008.

QUEIROGAS, V.L. *et al*. Capybaras and ticks in the urban areas of Uberlândia, Minas Gerais, Brazil: ecological aspects for the epidemiology of tick-borne diseases. Experimental and Applied Acarology, v. 57, p. 75, 2012.

RAVISH, M.E. *et al*. A 6-year-old girl with fever, rash, and increased intracranial pressure. Journal of Emergency Medicine, v. 45, p. 186, 2013.

RAZZAQ, S. & SCHUTZE, G.E. Rocky mountain spotted fever: a physician's challenge. Pediatrics in Review, v. 26, p. 125, 2005.

SILVA, T.J.A. *et al*. Predictors of in-hospital mortality among older patients. Clinics, v. 64, p. 613, 2009.

SNOWDEN J. & SIMONSEN K.A. *Rickettsia Rickettsiae* (Rocky Mountain Spotted Fever). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430881/>. Acesso em: 27 jul. 2020.

SZABÓ, M.P.J. *et al*. Species diversity and seasonality of free-living ticks (Acari: Ixodidae) in the natural habitat of wild Marsh deer (Blastocerus dichotomus) in Southeastern Brazil. Veterinary Parasitology, v. 143, p. 147, 2007.

SZABÓ, M.P.J. *et al*. Ticks (Acari: Ixodidae) on dogs from Uberlândia, Minas Gerais, Brazil. Transboundary and Emerging Diseases, v. 57, p. 72, 2010.

SZABÓ, M.P.J. *et al*. Ecology, biology and distribution of spotted-fever tick vectors in Brazil. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, v. 3, p. 1, 2013.

VELOSO, Y.F.V.D. *et al*. Febre maculosa brasileira: importância do diagnóstico e tratamento precoces. Residência Pediátrica, v. 9, p. 161, 2019.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 21

METODOLOGIA ATIVA PARA O ENSINO DA PARASITOLOGIA: PEDICULOSE NO MODELO DO JÚRI SIMULADO

Karine S De Carvalho[1], Dienna De S Andrade[2], Érica S Bomfim[2], Irleidiane De J Santos[3], Ricardo M Da Silva[4], Ana L M Amor[5]

[1] Discente do Bacharelado Interdisciplinar em Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador/BA.
[2] Bacharela em Saúde e Discente de Medicina, Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Santo Antônio de Jesus/BA.
[3] Bacharela em Saúde e Discente de Enfermagem, Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Santo Antônio de Jesus/BA.
[4] Médico Veterinário, Mestre em Ciência Animal, Doutor em Biociência Animal. Docente do Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Santo Antônio de Jesus/BA.
[5] Bióloga, Mestre em Patologia Humana, Doutora em Biotecnologia em Saúde. Docente do Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Santo Antônio de Jesus/BA.

Palavras-chave: *Inovações educacionais; Pediculus capitis; Educação em Saúde.*

1. INTRODUÇÃO

A pediculose se caracteriza como um importante tema a ser estudado na Parasitologia, que é uma ciência que estuda problemas relevantes para a Saúde Pública, em sua maioria negligenciados. Estes por sua vez, podem ser reduzidos a partir de medidas básicas, indispensáveis à vida, como a higiene pessoal adequada e viabilização da educação sanitária e políticas públicas eficazes (HAIDAMAK, 2017).

A pediculose é uma ectoparasitose do couro cabeludo causada pelo *Pediculus capitis (L.)* (*Phthiraptera: Pediculidae*), popularmente conhecido como o piolho da cabeça, obrigatoriamente hematófago (AMAZONAS *et al.*, 2015; COSTA *et al.*, 2017). A infestação apresenta, como principal sintoma, intenso prurido, podendo causar alterações no sono, infecções secundárias e anemia em casos mais graves, além disso está associada a condições sociais precárias, hábitos de higiene inadequados e aglomerações de pessoas (FORMIGA, 2019).

A pediculose está presente na história da sociedade, constituindo-se, ainda nos dias atuais, em um desafio de saúde pública não suplantado (GABANI *et al*., 2010). As epidemias ocorrem, em especial, devido às condições de vida dos parasitados, não se limitando a estes. Dados históricos apontam que, durante a Idade Média, houve uma intensa disseminação da pediculose, devido à ideia do pecado relacionado à limpeza corporal (PESSÔA & MARTINS, 1982 apud SILVA, 2018). Entre 1940 e 1980, o uso de inseticida contribuiu de forma significativa para a redução dos casos. No entanto, na década de 90 percebeu-se um novo pico devido à resistência aos inseticidas e de outros fatores como o aumento da população urbana (BURGESS, 2004).

No que tange aos aspectos epidemiológicos, a literatura aponta dados ainda incipientes. Nota-se também que esta é uma doença negligenciada tanto pela população, quanto pelo sistema de saúde (FELDMEIER & HEUKELBACK, 2009). No entanto, esta se refere a uma doença amplamente difundida mundialmente, com repercussões pouco conhecidas e a prevalência varia de acordo com o país, faixa etária, cultura, sexo e condições socioeconômicas, espessura e densidade do fio, couro cabeludo e características do cabelo (FELDMEIER & HEUKELBACK 2009; COSTA *et al*., 2017). Por ser uma ectoparasitose, que acomete prioritariamente a infância, os estudos encontrados se debruçam nessa faixa etária (AMAZONAS *et al*., 2015).

Trabalhos relatam que a pediculose pode atingir índices de 61,4% em países desenvolvidos (FORMIGA, 2019). Nos Estados Unidos, um estudo realizado trouxe como principal resultado o acometimento de 6 milhões de pessoas entre três a 11 anos (EISENHOWER & FARRINGTON, 2012). Já na América Latina, especificamente na Argentina, no Brasil e no Chile foram identificadas as seguintes taxas de 46,6%, 30,9% e 23,8% respectivamente (DEVERA, 2012).

No Brasil, dados indicam que a pediculose atinge cerca de 30% das crianças. Esse dado varia para 40% quando aplicada em populações socialmente vulneráveis (SANTOS, 2018). Em Manaus, foi realizado um estudo de crianças residentes em orfanatos, que são atendidas em unidade pública de saúde, os dados indicaram prevalência de 27,1% em crianças entre zero a cinco anos e 46,7% em crianças de até 10 anos de idade (AMAZONAS *et al*., 2015).

Estudos ainda apontam que a pediculose apresenta maior prevalência em mulheres e crianças na faixa etária de seis a 13 anos (DEVERA, 2012; EISENHOWER & FARRINGTON, 2012). Apesar disso já foram descritas infestações acometendo crianças de três meses e em idosos (SINNIAH *et al*., 1981; CATALÁ *et al*., 2004).

Tendo em vista a magnitude do problema, nota-se a necessidade de preenchimento de lacunas no estudo da pediculose, além de estudos epidemiológicos atualizados, no sentido de melhor direcionar ações efetivas para redução e controle desta ectoparasitose (AMAZONAS *et al*., 2015). A pediculose é diagnosticada por meio de visualização direta do examinador, a literatura ressalta a importância da utilização de pentes finos para remoção dos piolhos (FORMIGA, 2019). A ausência de orientação profissional, ou quando realizada de forma inadequada, traz sérios danos para a criança infestada. Além disso, o uso do antiparasitário inadequado, consequentemente induzirá a resistência do parasito, fato que pode contribuir com o número elevado de casos (COSTA *et al*., 2017).

O tratamento desta ectoparasitose divide-se em natural, com a utilização de pentes finos, catação manual, raspagem de cabelo, e no farmacológico, baseando-se no uso tópico de inseticida/piolhicida, que apresenta como principais problemas a resistência parasitária e efeitos adversos como prurido, erupções cutâneas, urticárias, vertigem, tremores, dentre outros. Desta forma, percebe-se a necessidade de novos produtos no mercado (SILVA, 2018).

No trabalho de SILVA *et al.* (2015), sobre epidemiologia e prevenção de parasitoses intestinais em crianças das creches municipais de Itapuranga (Goiás), os autores chegaram à conclusão da necessidade emergencial de metodologias ativas que envolvam pais/responsáveis, professores/funcionários com as crianças das creches, numa abordagem particular sobre prevenção primária de enteroparasitoses no referido município. Nesse sentido, percebe-se a necessidade de discutir amplamente os temas em Parasitologia, em especial a pediculose, por meio de metodologias inovadoras, que busquem proporcionar a educação em saúde. Uma vez que, o processo de ensino em saúde é fundamentado a partir do desafio da educação como forma de mudança de hábitos e disseminadora do conhecimento, o que ocasiona a promoção de saúde consciente e efetiva (GRIMES *et al*., 2013).

Assim, a educação para saúde e doenças parasitárias são temáticas que requerem maior atenção nas práticas pedagógicas das instituições de ensino, de modo a elaborar estratégias para que isso seja trabalhado de forma detalhada, para que formem alunos críticos e conscientes quanto a estes temas (SANTOS & LIMA, 2017). A Educação em Saúde constitui-se como uma ferramenta de construção de conhecimentos que contribui para aumentar a autonomia das pessoas no seu cuidado, ao possibilitar o desenvolvimento de ações que visem à prevenção de agravos e promoção de saúde bem como sua recuperação e tratamento (JACOBINA & SOUZA, 2009; BRASIL, 2012). Para tal, tem-se a possibilidade de utilizar-se de metodologias ativas que

estimulem a construção crítica e dialogada do conhecimento, como no modelo do Júri Simulado.

Na perspectiva do Júri Simulado, a educação em saúde é trabalhada baseando-se na definição de saúde disposta na Constituição da República Federativa do Brasil de 1988; Seção II; Art. 196: "A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação" (BRASIL, 1988).

Mostrando que é de fundamental importância, ouvir, aprender com o outro e debater os conhecimentos, sobre as designadas vertentes analisando prós e contras, o modelo do Júri Simulado torna-se fundamental para a articulação deste processo, em especial para a educação em saúde, pois, as ações de promoção da saúde concretizam-se em diversos espaços, em órgãos definidores de políticas, nas universidades e, sobretudo, localmente, nos espaços sociais onde vivem as pessoas (SUCUPIRA & MENDES, 2003).

O Tribunal do Júri possui como princípios básicos a plenitude do direito de defesa, o sigilo nas votações, a soberania dos veredictos e a competência para o julgamento dos crimes dolosos contra a vida. Utilizar a metodologia do Júri Simulado em Educação, surge da necessidade de analisar fatos que são debatidos, auxiliando no processo de construção e desconstrução de conceitos. Além disso, instiga o senso crítico, a participação e a reflexão dos participantes sobre o tema (SOUZA, 2016) e, no caso de discentes, colocando-os como protagonistas dos conhecimentos trabalhados e o docente como mediador do processo de aprendizado.

Dessa forma, e como disposto por Balbino *et al*. (2016), o presente capítulo tem o objetivo de apresentar a metodologia do Júri Simulado como um dos instrumentos relevantes da Educação em Saúde com o tema em pediculose, considerado vertentes distintas, abordando contextos científicos, sociais em função dos direitos e deveres do cidadão e seu compromisso com a saúde.

2. MÉTODO

O presente estudo foi desenvolvido dentro do componente curricular de Parasitologia Humana, no Centro de Ciências da Saúde (CCS), na Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB), em parceria com o Grupo de Estudos em Parasitologia Humana

(GEPaH/UFRB). A partir de atividades que alcançaram os pilares do ensino, da pesquisa e da extensão, os graduandos da área de saúde (Bacharelado Interdisciplinar em Saúde, Enfermagem, Nutrição e Medicina), junto aos docentes orientadores e monitora, organizaram esta atividade, no ano de 2017, seguindo roteiro prévio e história baseada em fatos cotidianos.

Uma das principais dificuldades da metodologia do Júri Simulado, e também a que veicula o sentido do projeto, é que jamais o resultado está pronto para ser trabalhado. Cada sessão difere no tema, situação, público, localidade ou ambos (APERIBENSE *et al.*, 2014). As situações são baseadas em estudos epidemiológicos, pesquisas, atividades extensionistas e também há a vertente da literatura. A simulação proposta neste estudo, para o tema pediculose, ultrapassou uma apresentação de caso clínico e também se tornou um caso social, cultural, econômico e político, uma contextualização de um tema na área da saúde. Foi traçada a rotina de um personagem principal (seja esse, vítima ou réu), de seu entorno, ambiente que reside, fatos sociais, locais que costuma ir, higiene pessoal e nível de escolaridade, para que fosse possível confeccionar o caso e a discussão do mesmo.

Em subsequência foram atribuídas funções em oposição de ideias, divididas no molde do júri entre defesa e acusação diante da mesma situação-problema. Há o tempo de coleta de dados, provas, pesquisas, fatos e testemunhas que comprovassem o defendido por linha de processo (BALBINO *et al.*, 2016). Assim, os estudantes envolvidos buscaram entender em detalhes o processo pelo qual iriam se posicionar e defender seus pontos de vista, baseando-se em referencial teórico pesquisado previamente. Buscaram também, para enriquecimento da atividade, levantamento de dados epidemiológicos da região sobre o tema, assimilação a casos comprovados cientificamente, discussão de mitos e verdades. No entanto, o fator que permite a eficácia do Júri Simulado acontecer é pelo fato de que, para defender a sua vertente o estudante sente a necessidade de conhecer e entender profundamente a vertente oposta (APERIBENSE *et al*., 2014).

A composição do Júri, para este estudo, baseou-se em Aperibense *et al*. (2014), contendo os seguintes elementos norteadores da discussão:

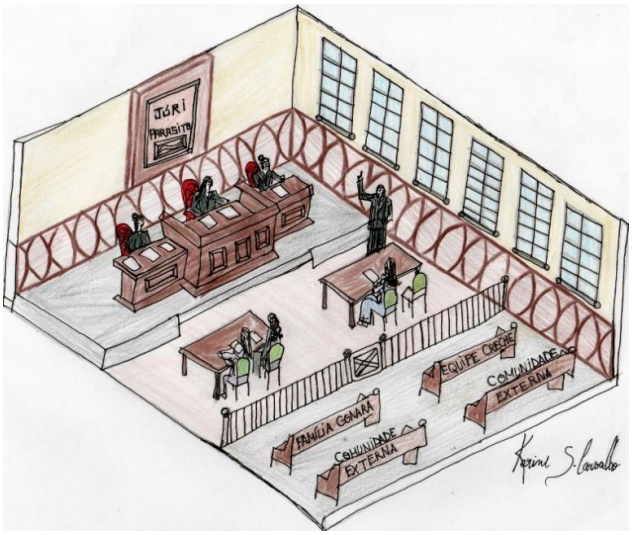
- **Juiz:** mediador do debate, mantenedor da ordem processual e personagem que atribui as penas ou medidas, advindas da conclusão do processo jurídico.
- **Jurados:** este corpo de personagens julga o caso a partir do exposto de cada vertente e atribui à conclusão de culpabilização ou não do réu.

- **Advogado de defesa:** assume a prerrogativa de defender o acusado, através da acumulação de provas que ratifiquem a vertente.
- **Promotoria, ou advogado de acusação:** posição oposta a defesa, o advogado de acusação acumula provas e fatores, que ratificam a busca pela condenação do réu.
- **Testemunhas:** personagens que vivenciaram determinadas situações que quando expostas, permitem explanar a veracidade dos fatos, reforçando a inocência ou a responsabilidade do réu no caso.

O modelo com o tema em pediculose foi viabilizado por diferentes pontos de vista procurando enriquecer a compreensão sobre o tema, formando uma boa defesa e um bom ataque. A participação da população esteve inserida tanto como jurados ou apenas ouvintes, provocando a assimilação com o que ouve em seu cotidiano, prendendo a atenção ao debate, que ao final foi solucionado com a versão coerente, identificando os porquês e baseando-se, quando possível, em elementos científicos.

Assim, foi confeccionado o modelo do Júri Simulado intitulado "Pediculose na Escola – Creche Sossego da Mamãe: De quem é a culpa?" (Figura 1). Trabalhando o mesmo com discentes do CCS/UFRB, a partir de aspectos sobre a prevenção da pediculose de maneira lúdica, interagindo com casos reais e fictícios.

Figura 1. Disposição da sala e organização dos presentes: Júri Simulado "Pediculose" - Centro de Ciências da Saúde, UFRB, 2017



Fonte: Karine Carvalho, 2020.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

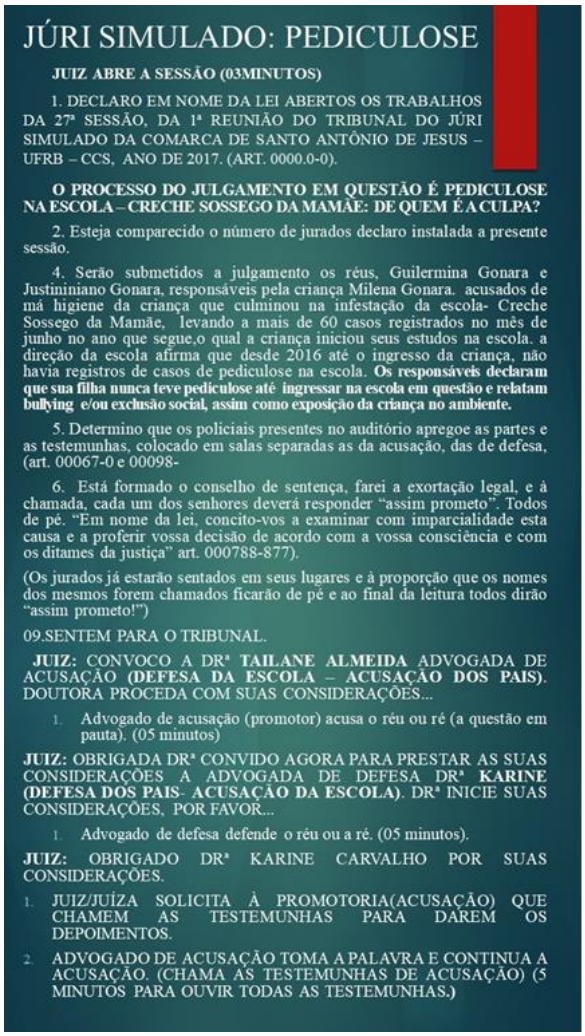
O Júri Simulado foi escolhido como metodologia ativa por ser inovadora quando comparado ao modelo convencional no processo ensino-aprendizagem, formando conhecimento acerca do debate, apresentando fatos e detalhes de versões opostas (SOUZA *et al*., 2016). Assim, o tema é apresentado e julgado na perspectiva das análises debatidas, e desenvolvem-se medidas que atendam a população e dialoguem com as suas necessidades. Esse agregado faz com que a abordagem do tema em júri se afaste da teoria intacta e se aproxime da realidade, possibilitando a Educação em Saúde à população e ao profissional (BALBINO *et al*., 2016).

Diante do aprendizado com o modelo proposto, confeccionado e debatido no componente curricular Parasitologia Humana, com nomes e situações fictícias (Figura 2), o mesmo foi apresentado em um evento institucional da UFRB (CARVALHO *et al*., 2017) e em reuniões do GEPaH, onde trabalhou-se também esta metodologia com o tema do Zika vírus (CARVALHO & MORENO-AMOR, 2018). Em ambos, os argumentos foram desenvolvidos durante a ação e alguns de seus princípios foram utilizados em atividades com a comunidade externa, de modo que percebeu-se como se torna efetiva a ação que discute e dialoga com a comunidade.

Quando surgiu a proposta do Júri Simulado, apesar de poucos discentes anteriormente já terem tido contato com a metodologia em outros contextos, foi desafiador pensar como seria colocado em "julgamento" um caso em que tivesse como ponto-chave uma parasitose. No caso desta proposta, foi a pediculose, procurando envolver não só o conhecimento sobre a parasitose (definição, sintomatologia, diagnóstico, tratamento e prevenção), mas também trazendo o que perpassa quanto a um problema de saúde pública, os estigmas, o saber científico e o saber popular.

Os participantes ficaram livres para desenvolverem o caso do julgamento. Houveram algumas reuniões para construção da história do caso, tanto com todos juntos para elaboração em geral (como seria o caso, em que ambiente a história perpassaria, quem seriam os acusados, quantas testemunhas, divisão dos papéis e outras questões), quanto com as partes separadas para definição de argumentações iniciais (defesa e acusação), porém não conclusivas, com o intuito de que realmente o caso pudesse ser debatido e houvesse uma "sentença" no momento em que fosse acontecer o júri.

Figura 2. Roteiro utilizado para controle do tempo e seguimento da proposta



JÚRI SIMULADO: PEDICULOSE

JUIZ ABRE A SESSÃO (03MINUTOS)

1. DECLARO EM NOME DA LEI ABERTOS OS TRABALHOS DA 27ª SESSÃO, DA 1ª REUNIÃO DO TRIBUNAL DO JÚRI SIMULADO DA COMARCA DE SANTO ANTÔNIO DE JESUS – UFRB – CCS, ANO DE 2017. (ART. 0000.0-0).

O PROCESSO DO JULGAMENTO EM QUESTÃO É PEDICULOSE NA ESCOLA – CRECHE SOSSEGO DA MAMÃE: DE QUEM É A CULPA?

2. Esteja comparecido o número de jurados declaro instalada a presente sessão.

4. Serão submetidos a julgamento os réus, Guilermina Gonara e Justininiano Gonara, responsáveis pela criança Milena Gonara. acusados de má higiene da criança que culminou na infestação da escola- Creche Sossego da Mamãe, levando a mais de 60 casos registrados no mês de junho no ano que segue,o qual a criança iniciou seus estudos na escola. a direção da escola afirma que desde 2016 até o ingresso da criança, não havia registros de casos de pediculose na escola. **Os responsáveis declaram que sua filha nunca teve pediculose até ingressar na escola em questão e relatam bullying e/ou exclusão social, assim como exposição da criança no ambiente.**

5. Determino que os policiais presentes no auditório apregoe as partes e as testemunhas, colocado em salas separadas as da acusação, das de defesa, (art. 00067-0 e 00098-

6. Está formado o conselho de sentença, farei a exortação legal, e à chamada, cada um dos senhores deverá responder "assim prometo". Todos de pé. "Em nome da lei, concito-vos a examinar com imparcialidade esta causa e a proferir vossa decisão de acordo com a vossa consciência e com os ditames da justiça" art. 000788-877).

(Os jurados já estarão sentados em seus lugares e à proporção que os nomes dos mesmos forem chamados ficarão de pé e ao final da leitura todos dirão "assim prometo!")

09.SENTEM PARA O TRIBUNAL.

JUIZ: CONVOCO A DRª **TAILANE ALMEIDA** ADVOGADA DE ACUSAÇÃO **(DEFESA DA ESCOLA – ACUSAÇÃO DOS PAIS)**. DOUTORA PROCEDA COM SUAS CONSIDERAÇÕES...

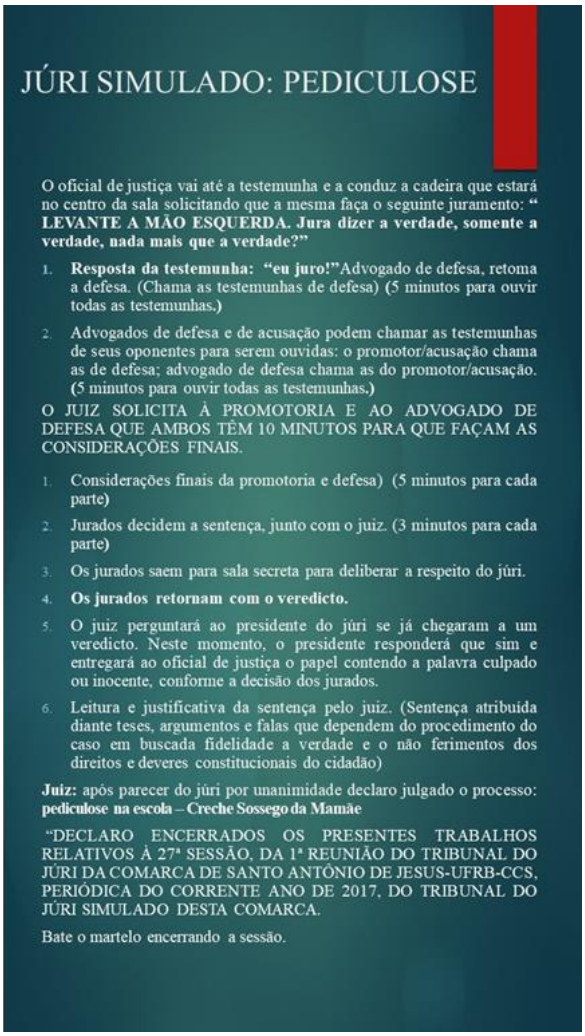
1. Advogado de acusação (promotor) acusa o réu ou ré (a questão em pauta). (05 minutos)

JUIZ: OBRIGADA DRª CONVIDO AGORA PARA PRESTAR AS SUAS CONSIDERAÇÕES A ADVOGADA DE DEFESA DRª **KARINE (DEFESA DOS PAIS- ACUSAÇÃO DA ESCOLA)**. DRª INICIE SUAS CONSIDERAÇÕES, POR FAVOR...

1. Advogado de defesa defende o réu ou a ré. (05 minutos).

JUIZ: OBRIGADO DRª KARINE CARVALHO POR SUAS CONSIDERAÇÕES.

1. JUIZ/JUÍZA SOLICITA À PROMOTORIA(ACUSAÇÃO) QUE CHAMEM AS TESTEMUNHAS PARA DAREM OS DEPOIMENTOS.
2. ADVOGADO DE ACUSAÇÃO TOMA A PALAVRA E CONTINUA A ACUSAÇÃO. (CHAMA AS TESTEMUNHAS DE ACUSAÇÃO) (5 MINUTOS PARA OUVIR TODAS AS TESTEMUNHAS.)



JÚRI SIMULADO: PEDICULOSE

O oficial de justiça vai até a testemunha e a conduz a cadeira que estará no centro da sala solicitando que a mesma faça o seguinte juramento: " **LEVANTE A MÃO ESQUERDA. Jura dizer a verdade, somente a verdade, nada mais que a verdade?"**

1. **Resposta da testemunha: "eu juro!"**Advogado de defesa, retoma a defesa. (Chama as testemunhas de defesa) **(**5 minutos para ouvir todas as testemunhas.**)**
2. Advogados de defesa e de acusação podem chamar as testemunhas de seus oponentes para serem ouvidas: o promotor/acusação chama as de defesa; advogado de defesa chama as do promotor/acusação. **(**5 minutos para ouvir todas as testemunhas.**)**

O JUIZ SOLICITA À PROMOTORIA E AO ADVOGADO DE DEFESA QUE AMBOS TÊM 10 MINUTOS PARA QUE FAÇAM AS CONSIDERAÇÕES FINAIS.

1. Considerações finais da promotoria e defesa) (5 minutos para cada parte**)**
2. Jurados decidem a sentença, junto com o juiz. (3 minutos para cada parte**)**
3. Os jurados saem para sala secreta para deliberar a respeito do júri.
4. **Os jurados retornam com o veredicto.**
5. O juiz perguntará ao presidente do júri se já chegaram a um veredicto. Neste momento, o presidente responderá que sim e entregará ao oficial de justiça o papel contendo a palavra culpado ou inocente, conforme a decisão dos jurados.
6. Leitura e justificativa da sentença pelo juiz. (Sentença atribuída diante teses, argumentos e falas que dependem do procedimento do caso em buscada fidelidade a verdade e o não ferimentos dos direitos e deveres constitucionais do cidadão)

Juiz: após parecer do júri por unanimidade declaro julgado o processo: **pediculose na escola – Creche Sossego da Mamãe**

"DECLARO ENCERRADOS OS PRESENTES TRABALHOS RELATIVOS À 27ª SESSÃO, DA 1ª REUNIÃO DO TRIBUNAL DO JÚRI DA COMARCA DE SANTO ANTÔNIO DE JESUS-UFRB-CCS, PERIÓDICA DO CORRENTE ANO DE 2017, DO TRIBUNAL DO JÚRI SIMULADO DESTA COMARCA.

Bate o martelo encerrando a sessão.

Fonte: elaborado pelo autor, 2017.

No modelo proposto, enquanto a advogada de defesa da Creche exercia o papel de uma elite detentora do saber e que marginaliza a população de menor poder aquisitivo, nos argumentos eram destacados como culpa dos pais, ou familiares, pelo fato de que eram viviam de modo simplório, com menor renda, provavelmente num lugar pequeno, com pessoas aglomeradas e falta de higiene/cabelo sujo. Procurando retratar claramente os preconceitos que atrapalham o controle desta parasitose, envolvendo-a num mito, historicamente prejudicial aos mais desfavorecidos.

A metodologia permitiu a acusação da mesma forma defender seus pontos, questionar, discutir e até mesmo quebrar os conceitos levantados pela defesa. Assim, os advogados de

acusação (família) inseriram nas discussões, dados pesquisados, como os apresentados em Rocha (2014) sobre os mitos e verdades acerca da pediculose.

O encontro interdisciplinar entre saúde, comunicação e cultura coloca novos paradigmas e desafios estratégicos, políticos, teóricos e metodológicos ao nível da pesquisa, da formação, da intervenção, no campo da prevenção, educação e promoção em saúde, particularmente em contexto de multi/interculturalidade (RAMOS, 2014).

Neste sentido, constatou-se que o Júri Simulado, além de possibilitar de maneira eficaz o conhecimento aos discentes no componente curricular de Parasitologia, através da linguagem bilateral, onde os envolvidos se encontravam mais dispostos a serem agentes modificadores de sua realidade, cooperando para que informações sobre medidas profiláticas para pediculose, como a importância de hábitos de higiene pessoal adequados, pudessem alcançar gradativamente mais pessoas, também se constituiu como um instrumento fundamental para formação efetiva na universidade, ao permitir ricas experiências no tripé universitário (o ensino, a pesquisa e a extensão).

Apesar de ser uma metodologia ainda pouco divulgada em suas ações educativas, vê-se através da literatura que, o Júri Simulado quando aplicado, obtém sucesso no que se refere a cumprir as expectativas, ou ainda avançar as mesmas, pelo fato de que o debate promovido colabora para que o processo abarque maior gama de questões, como foi percebido no relato de Aperibense *et al.* (2014), no uso da metodologia para a formação mais integral de enfermeiros.

Werneck (2006), sobre o processo de construção do conhecimento, dispõe que esta produção pode se dar como conteúdos apreendidos e elaborados pelo sujeito, tornando-o mais culto, modificando seu modo de ser, ou como uma inovação na bagagem do saber da humanidade. Essa construção do conhecimento, embora elaborada pelo próprio sujeito, graças à sua intencionalidade que interfere no conteúdo apreendido conferindo-lhe um sentido, não é totalmente independente e autônoma. Desta forma, é possível sinalizar neste relato que a proposta do Júri Simulado busca essa apreensão, sem se concentrar apenas em decorar um determinado conteúdo. Para o tema pediculose, foi possível promover uma aprendizagem sem limitar a criatividade dos envolvidos, mas, pelo contrário, estimulando a construção deste conhecimento.

Considerando que, a relação entre meios de comunicação e saúde e, mais especificamente, entre meios e prevenção epidemiológica tem sido objeto de crescente atenção dos que se dedicam a estudar os fenômenos midiáticos, tanto do campo da comunicação como

do da saúde. A forma mais corrente de processar essa avaliação é a que busca aferir o que as pessoas recordam ou o que entenderam das mensagens veiculadas nos meios de comunicação com conteúdos informativos sobre determinada doença (ARAÚJO, 2012). Logo, a utilização desta metodologia pode afetar de forma positiva esta relação, quando fundamentada a partir de princípios democráticos, colaborando entre outros elementos, na melhor efetivação de profilaxias preventivas junto à população, seja por doenças parasitárias, seja por doenças infecciosas, como por exemplo referente à pandemia do novo coronavírus. Esta metodologia também pode ser trabalhada de forma virtual, com os discentes no ensino híbrido e/ou remoto, moldando-a para a realização neste tipo de ambiente, utilizando-se de ferramentas digitais diversas para o enriquecimento da proposta.

O debate proposto pelo júri, ao estimular a reflexão, permite que os envolvidos possam discutir sobre a importância de uma temática abordada, considerando aspectos atitudinais que podem contribuir, interferir ou simplesmente não influenciar, como por exemplo na profilaxia da doença em questão para este estudo. O Júri Simulado, enquanto metodologia possibilita aos participantes a reflexão e a elaboração para si de conceitos que envolvem a promoção de sua autonomia intelectual, bem como o desenvolvimento do senso crítico e de valores (APERIBENSE *et al.*, 2014). Assim, o indivíduo, ciente dos aspectos apresentados e motivado a propagar o que foi discutido, o faz, permitindo assim que as informações obtidas alcancem o maior quantitativo de pessoas.

Conforme Neves (2011), a propagação e a conservação destas doenças entre os seres humanos são resultantes da interação entre o agente etiológico, o meio ambiente e o hospedeiro humano, a chamada tríade epidemiológica da infecção ou da infestação. Assim, o modelo proposto de Júri Simulado permite conhecer aspectos tanto atitudinais, quanto ambientais de uma determinada parasitose, no caso a pediculose, possibilitando a redução ou supressão da interação da tríade mencionada, resultando em efeitos benéficos como redução de adoecimentos e estigmatização das parasitoses, além de favorecer melhoria de qualidade de vida por meio do autocuidado e incentivos na busca por condições sanitárias e ambientais adequadas e igualitárias.

4. CONCLUSÃO

O modelo do Júri Simulado possibilitou a efetivação do processo ensino-aprendizagem, no qual houve o diálogo entre o conhecimento científico e o conhecimento popular, aprofundando, em ambas as faces, o entendimento real acerca do assunto principal, sendo neste caso, a prevenção da pediculose, permitindo, não só abordar a parasitose como uma doença, entendendo sua patogenia, sintomatologia, diagnóstico e tratamento, mas também debatê-la em um contexto interdisciplinar (associando aos embates socioculturais, ambientais e econômicos, por meio da educação participativa).

Portanto, o júri permitiu exercitar a democracia de fato, dentro da metodologia, pois o modelo corrobora para que todos sejam escutados, sendo que cada participante é questionado e tem a oportunidade de réplica, e a decisão é por meio do voto, ganhando a versão mais votada pelo júri, que estará atento ao processo, fazendo perguntas, para que seu voto seja justificado com motivos embasados em teses consistentes, assim, advogados, testemunhas, jurados, plateia, profissionais e comunidade participante, terão papel designado no desenvolvimento, considerando sempre como finalizadores, aspectos que não caminhem contra o preconizado pela Organização Mundial da Saúde em respeito à Ciência.

Com esta metodologia do Júri Simulado, percebeu-se que ouvinte e proponente produzem muito mais quando ambos são participantes da ação proposta. Enquanto coletivo, os autores participaram como agentes transformadores de nossa realidade. No entanto, a ação de cada um deve ser precedida de debates e acordos, por se viver em comunidade e estar um dependente do outro, se fazendo necessária a consciência de coletividade e responsabilidade do indivíduo para si e para seu entorno.

Dessa forma, desde crianças a idosos, todos contribuem de maneira positiva ou negativa para o funcionamento da comunidade, havendo empenho positivo em detrimento das negligências que sofrem o entendimento das doenças parasitárias, é possível que ocorra melhoria na qualidade de vida ampliando a promoção de saúde, revelando, assim, um caminho para a humanização do cuidado e fácil acesso da população para efetivação das medidas de saúde.

Uma vez que todo o roteiro foi desenvolvido pelos discentes, sendo necessário a eles o aprofundamento dos assuntos para a discussão no momento do Júri, pontua-se que a metodologia tornou possível a reflexão acerca de questões sociais, culturais, ambientais e

econômicas, tendo em vista que a pediculose, assim como outras doenças parasitárias são negligenciadas pelas políticas públicas e relaciona-se diretamente com condições precárias de saneamento básico, baixa escolaridade e renda.

5. REFERÊNCIAS

AMAZONAS, P.H. *et al.* Pediculose em crianças e jovens atendidos em orfanatos e ambulatório público de Manaus, AM, Brasil. Revista de Patologia Tropical, v. 44, p. 207, 2015.

APERIBENSE, P.G.G.S. *et al.* O uso de metodologias ativas na formação do profissional Enfermeiro – Tribunal do Júri simulado: uma experiência de sucesso. Buenos Aires, Congreso Iberoamericano de Ciencia, Tecnología, Innovación y Educación, 2014.

ARAÚJO, I.S. As mídias, as instituições de saúde e a população: convergências e divergências na comunicação sobre a prevenção da dengue. Organicom, v. 9, p. 50, 2012.

BALBINO, P. *et al.* Júri simulado como estratégia de aprendizado da sistematização da assistência de Enfermagem: um relato de experiência. Viçosa-MG, Brasil, 2016.

BRASIL. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988; Seção II; Art. 196. p. 118-119, 1988.

BRASIL. Ministério da Saúde. Glossário temático: gestão do trabalho e da educação na saúde. Projeto de Terminologia da Saúde. Secretaria-Executiva. Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde, 2ª ed., Brasília, 2012.

BURGESS, I.F. Human lice and their control. Annual Review of Entomology, v. 49. p. 457, 2004.

CARVALHO, K.S. *et al*. Júri Simulado como metodologia ativa para alerta e combate a pediculose. In: Anais do XI Seminário Estudantil de Pesquisa, Inovação e Pós-Graduação (XI SEPIP), Cruz das Almas - Bahia, p. 149, 2017.

CARVALHO, K.S. & MORENO-AMOR, A.L. Metodologia do júri simulado na área de doenças infecciosas e parasitárias: o modelo do Zika vírus. In: Anais do XII Seminário Estudantil de Pesquisa, Inovação e Pós-Graduação e III Simpósio de Extensão (XII SEPIP), Cruz das Almas – Bahia, p. 405, 2018.

CATALÁ, S. *et. al.* Prevalence and parasitism intensity by *Pediculus humanus capitis* in six to eleven-year-old schoolchildren. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 37. p. 499. 2004.

COSTA, C.C. *et al.* Prevalência de pediculose de cabeça em crianças inseridas em centros municipais de educação infantil. Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro, v. 7, e1558, 2017.

DEVERA, R. Epidemiología de la pediculosis capitis en América Latina. Saber. v.24 p. 25, 2012.

EISENHOWER, C. & FARRINGTON, E.A. Advancements in treatment of head lice in pediatrics. Journal Pediatric Health Care. v. 26. p. 451, 2012.

FELDMEIER, H. & HEUKELBACH, J. Epidermal parasitic skin diseases: a neglected category of poverty associated plagues. Bulletin of the World Health Organization v. 87, p. 152, 2009.

FORMIGA, T.C.S. Plantas medicinais como alternativa no tratamento de pediculose: uma revisão da literatura. 2019. 38 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2019.

GABANI, F.L. *et al*. Pediculose nos centros de educação infantil: conhecimentos e práticas dos trabalhadores. Escola Anna Nery - Revista de Enfermagem, v. 14, p. 309, 2010.

GRIMES, C. *et al*. Prática pedagógica diferenciada nos processos de ensinar e de aprender em Parasitologia. Blumenau, Ensino, Saúde e Ambiente, v. 6, p. 89, 2013.

HAIDAMAK, J. Aspectos de susceptibilidade à pediculose. 2017. 109 f . Tese (Doutorado), Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas – Universidade Federal do Paraná Curitiba. Disponível em: https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/53147/R%20-%20T%20-%20JUCILIANE%20HAIDAMAK.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 29 set. 2020.

JACOBINA, R.R. & SOUZA, A.M.P.I. Educação em Saúde em suas versões na história brasileira. Revista Baiana de Saúde Pública., v. 33, p. 618, 2009.

NEVES, D.P. Parasitologia humana. 12. ed. São Paulo: Atheneu, 2011.

PESSÔA, S.B. & MARTINS, A.V. Parasitologia Médica. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 631-634, 1982.

RAMOS, N. Cuidados de saúde e comunicação na sociedade multicultural: discutindo interculturalidade(s), práticas e políticas em saúde. Lisboa, Revista Inter-Legere, p. 30, 2014.

ROCHA, L. Piolho: pesquisador esclarece o que é a pediculose, doença provocada pelo inseto. Instituto Oswaldo Cruz, 10/02/2014. Disponível em: https://portal.fiocruz.br/noticia/piolho-pesquisador-esclarece-o-que-e-pediculose-doenca-provocada-pelo-inseto. Acesso em: 1 set. 2020.

SANTOS, J.P. Aspectos epidemiológicos da pediculose em hospital público de Uberlândia MG. Universidade Federal de Uberlândia. Julho de 2018.

SANTOS, L.M. & LIMA, N.B. Análise da abordagem e conhecimento do tema parasitoses causadas por protozoários em escolas públicas do município de Salinas-MG. Acta Biomedica Brasiliensia, v. 8, p. 118, 2017.

SINNIAH, B. *et al.* Epidemiology of. *Pediculus humanus capitis* infestation in Malaysian school children. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 30, p. 734. 1981.

SILVA, A.L. O conhecimento sobre a pediculose da cabeça em escolas urbanas de Uberlândia-MG. 2018. 31 f. TCC (Graduação) - Curso de Ciências Biológicas., Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2018.

SILVA, A.O. *et al*. Epidemiologia e prevenção de parasitoses intestinais em crianças das creches municipais de Itapuranga – GO. Itapuranga, Revista Faculdade Montes Belos (FMB), v. 8, p. 1, 2015.

SOUZA, C.O. *et al*. Júri simulado: estratégia a contribuir para a construção do conhecimento sobre SUS. MG, Revista Saúde e Desenvolvimento, v. 10, p. 101, 2016.

SUCUPIRA, A.C & MENDES, R. Promoção da saúde: conceitos e definições. Sobral, SANARE – ano IV, 2003.

WERNECK, V.R. Sobre o processo de construção do conhecimento: O papel do ensino e da pesquisa. Ensaio: Avaliação e Políticas Públicas em Educação, v. 14, p. 173, 2006.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 22

ECHINOCOCCUS GRANULOSUS HIDATIDOSE

Bruna I U Pascoli[1]

[1] Discente de Medicina, Universidade de Santo Amaro, São Paulo/SP.

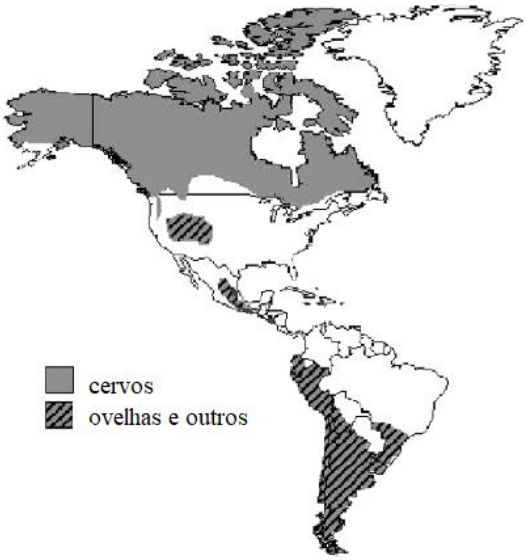
Palavras-chave: *Echinococcus granulosus; Hidatidose; Equinococose.*

1. INTRODUÇÃO

A hidatidose é o parasitismo causado pela forma larvária da tênia *Echinococcus granulosus* que acomete ovinos, caprinos, suínos e bovinos. No entanto, o homem acaba sendo infectado de forma acidental, o que pode vir a formar em seus órgãos cistos hidáticos, principalmente no fígado e nos pulmões. Equinococose é um outro termo empregado para a doença, contudo, é utilizado mais comumente para referir-se aos helmintos em sua fase adulta, que causam infecção na luz do intestino delgado de canídeos (RODRIGUES *et al.*, 2016)

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a hidatidose é pertencente à lista de doenças tropicais negligenciadas (DTN) em razão da população mais afetada situar-se em contato direto com vetores infecciosos, animais domésticos e rebanho (WHO, 2020). Possui uma identidade predominantemente rural, sobretudo em grandes regiões de pecuária, decorrente da prática habitual de alimentar os cães com vísceras cruas do gado recém-abatido que, possivelmente, podem vir a estar contaminadas com o cisto hidático (BRASIL, 2016, ROMIG *et al.*, 2016). Na América Latina apresenta maior incidência na Argentina, Uruguai, Chile e Brasil (Figura 1); sendo que, em território brasileiro, o estado do Rio Grande do Sul possui caráter endêmico para a doença, visto que a pecuária constitui grande parte da atividade econômica e, juntamente, encontram-se cães a fim de auxiliar no rebanho, tornando um problema de saúde pública pelo alto risco de infecção (RUE *et al.*, 2016, MORO *et al.*, 2006).

Figura 1. Distribuição aproximada de *E. granulosus* no continente americano



Legenda: Na América do Norte os hospedeiros intermediários predominantes são os cervos, enquanto na América do Sul são as ovelhas e outros herbívoros. Fonte: Adaptado de MORO *et al*., 2006.

Por se tratar de uma doença endêmica, isto é, que afeta apenas determinadas regiões, a hidatidose não entra na lista de doenças de notificação compulsória do Ministério da Saúde; todavia, fica livre para cada estado e município definir quais enfermidades serão adicionadas tendo como base o caráter epidemiológico de sua área. Deste modo, o estado do Rio Grande do Sul inseriu, a partir da Portaria 203/2010, de 17 de março de 2010, que a esta passará a ser de notificação compulsória em todo seu território, através do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (RIO GRANDE DO SUL, 2010, 2016; AGRICULTURA, 2014). Essa determinação projeta a atenção voltada aos programas de controle da doença, como o incentivo às práticas preventivas e de conscientização populacional, visto ser capaz de causar grandes morbidades e mortalidade, além de gerar altos custos com cirurgias e tratamentos.

Por fim, a presente revisão literária objetiva discorrer a respeito da hidatidose, de forma a identificar a morfologia e o ciclo de vida do agente infeccioso, além de salientar o perfil epidemiológico, a fisiopatologia, como realizar o diagnóstico e as vias de tratamento. Ao considerarmos que em humanos a infecção ocorre de forma acidental, é preciso enfatizar que se trata de uma doença evitável, portanto, será abordado métodos de prevenção e controle, com enfoque no aspecto cultural que se encontra envolvido diretamente no percurso da enfermidade.

2.MÉTODO

Este estudo consiste em uma revisão sistemática de literatura. A coleta de dados foi realizada nos dias 01 a 14 de setembro de 2020, embasada em artigos científicos, documentos oficiais de domínio público e conteúdos teóricos que se mostraram úteis e pertinentes à temática proposta. Para a busca, foram utilizados plataformas como SciELO, Pubmed, Pubvet e ScienceDirect, além dos sites do Ministério da Saúde e Organização Mundial da Saúde. Os critérios de inclusão estabelecidos para a seleção dos registros foram os que abordavam sobre a enfermidade tanto em inglês, português e espanhol, nos anos de 2000 até o ano vigente de 2020, que correspondessem ao objetivo proposto.

3. RESULTADO E DISCUSSÃO

3.1. Morfologia

A hidatidose é uma doença causada pelo estágio larval do parasita do gênero *Echinococcus*, um cestoide pertencente ao filo *Plathyhelminthes* e à família *Taeniidae*. É uma das menores espécies de tenídeos, medindo de 4 a 6 mm. Atualmente são registadas nove espécies de *Echinococcus*, porém somente quatro delas podem infectar o homem, causando diferentes doenças: (1) *Echinococcus granulosus* – hidatidose cística; (2) *E. multilocularis* - hidatidose alveolar; (3) *E. oligarthrus* – hidatidose policística*; (4) E. vogeli* - hidatidose policística. Dentre essas espécies, a hidatidose cística e a alveolar são as de maior prevalência médica e, consequentemente, de maior impacto na saúde pública (NAKAO, 2013). Em seu desenvolvimento podemos encontrar três estágios: ovo, larva hidátide e verme adulto.

Os ovos apresentam formas esféricas ou elípticas, medindo cerca de 32 µm de diâmetro, e são encontrados em pastagens, solo úmido, hortaliças e nos pelos de animais. A oncosfera – também denominada de embrião hexacanto – é envolta por uma membrana externa chamada embrióforo; sendo que a esse conjunto é determinado o ovo. A sua forma embrionária apresenta três pares de ganchos ou acúleos, essenciais para que ocorra a penetração na mucosa intestinal e alcance a circulação sanguínea dos herbívoros e, acidentalmente, do homem. Além disso, morfologicamente, o ovo do *E. granulosus* é quase indistinguível de outros tenídeos (NEVES 2005).

A oncosfera, depois de penetrar na mucosa intestinal, perde seus acúleos e sofre remodelação, de forma a vacuolizar-se no centro. Em seu processo adquire o formato circular, enquanto o seu interior é preenchido por um líquido claro, conferindo aspecto de um cisto. Desse modo, devido as suas características, a fase larvária é também conhecida como cisto hidático ou hidátide. Este estágio do ciclo é encontrado nos órgãos dos hospedeiros intermediários e acidentais como, por exemplo, fígado, pulmões, cérebro, músculos, rins e ossos. A larva hidática, quando implantada, irá desencadear uma série de reações imunológicas decorrentes do seu metabolismo e do crescimento em vesícula. Assim, com o objetivo de isolar o parasita do resto do organismo, o hospedeiro irá formar uma cápsula fibrosa em sua volta – chamada de membrana adventícia. A estrutura da hidátide é composta por uma membrana externa, denominada de laminada ou hialina, cuja espessura aumenta com o tempo e é secretada pelo próprio parasita. Já a membrana prolígera ou germinativa é a mais interna, responsável por originar todos os demais componentes do cisto. As cápsulas ou vesículas prolígeras são originadas por brotamento pela face interna da membrana germinativa e permanecem presas à essa por um curto pedículo. Em seu interior são formados os protoescólex, que são estruturas ovoides com acúleos (ganchos), que vão originar os escólex dos parasitos adultos (Figura 2) (HIGUITA *et al*., 2016, NEVES, 2005). Caso ocorra o rompimento do pedículo que une as cápsulas à membrana germinativa, ou até mesmo a ruptura dessas cápsulas, os protoescólex são liberados para o líquido hidático. Esse conteúdo tende a sedimentar dentro da hidátide, recebendo o denominação de Areia Hidática.

Figura 2. Seção transversal de um cisto de *E. Granulosus*

Legenda: O tecido hospedeiro (A) encapsula a parede do cisto hidático, que é composta por uma camada laminada (B) e uma camada germinativa (C) da qual surge a cápsula prolígera (D). Dentro da cápsula prolígera estão numerosos protoscólices (E) com ganchos visíveis (F). **Fonte:** Division of Parasitic Diseases – DPDx, 2019.

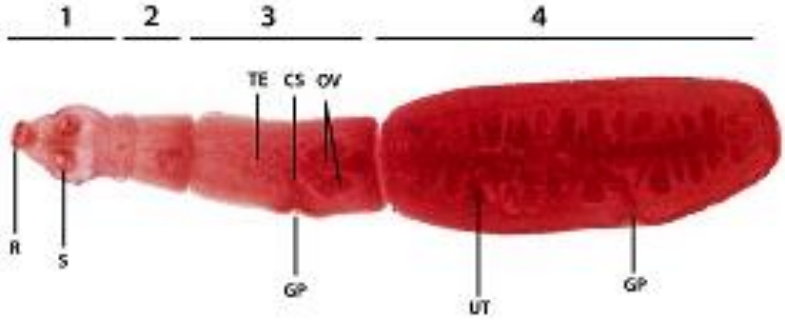
O verme adulto apresenta-se como um cestoide muito pequeno, medindo de 4 a 6 mm de comprimento, possuindo de três ou quatro proglotes, parasitando o intestino delgado de canídeos – hospedeiros definitivos. O escólex é a estrutura que permite a fixação do helminto na parede intestinal, possuindo um rostro armado com acúleos dispostos em duas fileiras e quatro ventosas (Figura 3). O colo representa sua continuação, correspondendo à uma curta região de crescimento do verme (REY, 2008).

Figura 3. Escolex de *E. Granulosus* visto sob aumento

Legenda: Neste plano focal, uma das ventosas é claramente visível, assim como o anel de ganchos rostelares. **Fonte:** Division of Parasitic Diseases – DPDx, 2019.

O estróbilo, preso ao colo, é constituído por três a quatro proglotes (Figura 4). A primeira proglote é imatura, enquanto a segunda apresenta órgãos reprodutores masculinos, femininos e também o poro genital. Já a última proglote, por sua vez, possui formato oval e alongada, podendo ocupar de um terço até metade do comprimento total do estróbilo. É caracterizada por ser a única grávida, contendo em seu interior cerca de 500 a 800 ovos (REY, 2008).

Figura 4. *Echinococcus granulosus* adulto



Legenda: Possui quatro segmentos 1: escólex; 2: proglote imatura; 3: proglote madura; 4: proglote grávida. As características destacadas são o rostelo armado (R), ventosas (S) do escólex, testículos (TE), saco cirrus (CS), ovários (OV), útero ramificado contendo ovos (UT) e poros genitais nas proglotes maduras e grávidas (GP). **Fonte:** Division of Parasitic Diseases – DPDx, 2019.

3.2. Transmissão – Ciclo Biológico

O *Echinococcus granulosus* mantém-se na natureza através do ciclo cão-herbivoro-cão, em que o primeiro possui papel de hospedeiro definitivo com a forma adulta do parasita, enquanto o segundo de hospedeiro intermediário, que abriga o estágio larval. No hospedeiro definitivo, o verme adulto é encontrado aderido à mucosa do intestino delgado através de suas ventosas e acúleos. Por apresentar pequenas dimenções, a infestação pelo *E. granulosus* tende a ser numerosa e, consequentemente, quando as proglotes grávidas produzirem seus ovos, a cada dia terá milhares deles sendo dispersos junto às fezes dos cães, contrinuindo para a contaminação do ambiente (HIGUITA *et al*., 2016).

Os hospedeiros intermediários (ovinos, bovinos, caprinos e suínos) adquirem a doença ao consumirem o pasto repleto de ovos. No entanto, o homem também pode se contaminar, tornando-se um hospedeiro acidental, mediante a manipulação de solos, ingesta alimentos colhidos de hortas sem lavagens adequadas, além do contato com a pelagem e a saliva de cães infectados; causando-lhe a hidatidose cística (MANDAL *et al*., 2011). Ao serem ingeridos, os ovos presentes no intestino delgado dos hospedeiros intermediários e acidentais precisam sofrer eclosão, de forma a liberar as oncosferas do seu interior. Para isso, é preciso que a sua camada externa, o embrióforo, sofra ação conjunta da tripsina e da bile (FORTES, 2004; RODRIGUES *et al*., 2016). Com o auxílio dos seus acúleos, a oncosfera atravessa a mucosa intestinal e cai na circulação sanguínea, migrando então para vários órgãos, onde se desenvolverá em cisto hidático. No homem, são comumente implantados no fígado, decorrente do sistema porta, no entanto, podem passar pela veia cava inferior e artérias pulmonares, atingindo os pulmões. De forma mais rara, podem ser vistos no baço, sistema nervoso central, olhos, rim e outros órgãos e sistemas (Figura 5) (HIGUITA *et al*., 2016, MANDAL *et al*., 2011).

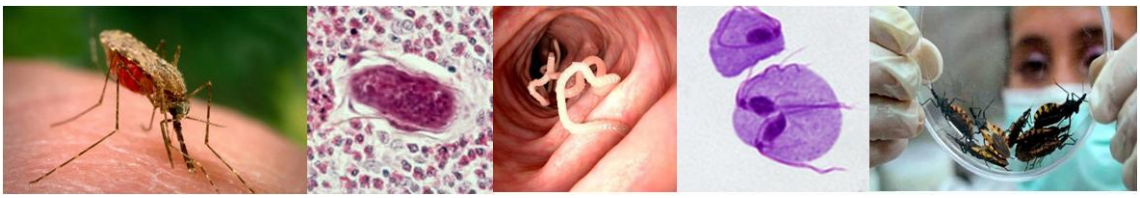
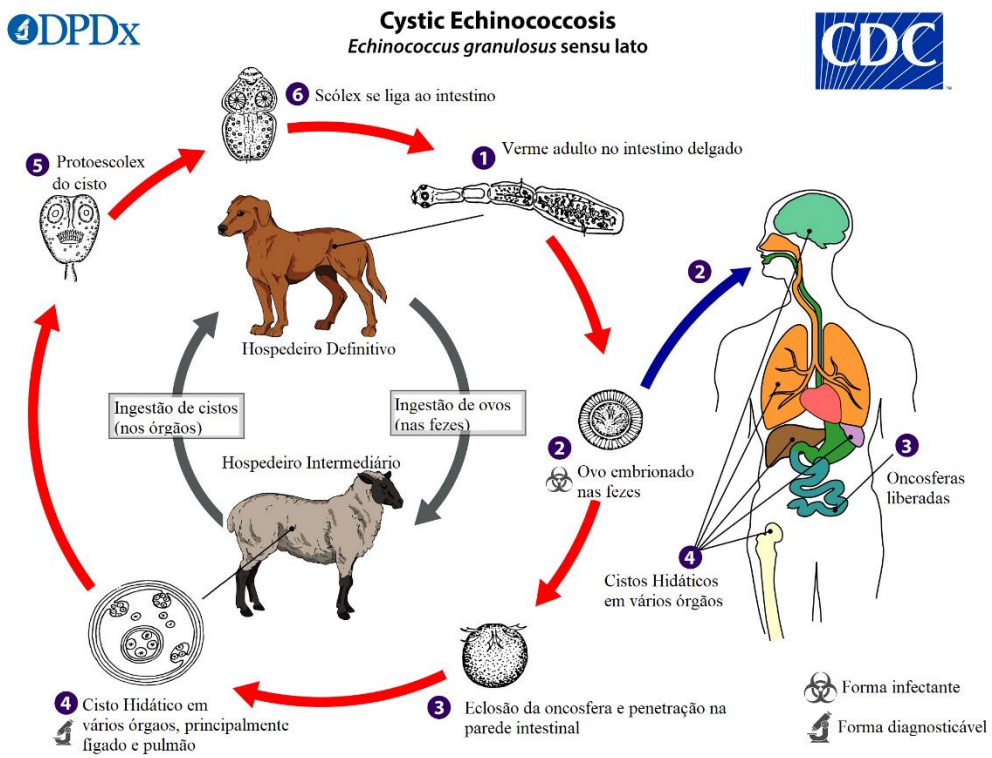


Figura 5. Ciclo da Equinococose cística - *Echinococcus granulosus sensu lato*



Fonte: adaptado de Division of Parasitic Diseases – DPDx, 2019.

Quando fixada, a membrana germinativa do cisto hidático irá produzir, por brotamento, as vesículas prolíferas, onde em seu interior serão formados os protoescólex, os cistos filhos. Os cães, ao se alimentam de vísceras cruas do hospedeiro intermediário com os cistos hidáticos, irão ingerir concomitantemente os protoescólex. Sendo que, ao atingir o duodeno, cada um desses podem desenvolver-se em um verme adulto, reiniciando o ciclo de infecção.

3.3. Sinais Clínicos

A hidatidose é uma doença crônica de desenvolvimento lento que, apesar de sua fase inicial ser benigna e assintomática, tende a progredir para um comportamento agressivo, inclusive a uma grave comorbidade e complicações fatais. As manifestações clínicas variam de acordo com o tamanho do cisto, sua localização e quantidade. Quando os cistos apresentam pequenas dimensões, o paciente dificilmente manifestará sintomas. No entanto, o seu crescimento expressivo faz com que haja uma compressão de órgãos adjacentes e,

consequentemente, afetará suas funções fisiológicas (BRASIL, 2011). Por esse motivo, caso esteja inserido em órgãos vitais, pior será o prognóstico.

Os cistos hidáticos são comumente encontrados no fígado e nos pulmões, mas podem também atingir com menor frequência os ossos, rins, baço e o sistema nervoso central, por exemplo. Na hidatidose hepática há o acometimento do lobo direito em 80% dos casos, podendo identificar dor abdominal, náuseas, vômitos, massas palpáveis, hepatomegalia, circulação colateral (por congestão portal) e até mesmo icterícia. Enquanto na parte pulmonar, possui origem tanto primária como secundária por ruptura de cistos da superfície diafragmática do fígado, desencadeando sintomas como tosse crônica, dispneia, dor torácica e hemoptise. Nos ossos pode resultar em ruptura espontânea, destruição das trabéculas e necrose. Por sua vez, no sistema nervoso central, podem ser causadas dores de cabeça e comprometimento de atividades motoras são notáveis (BRASIL, 2013-2020, ROGRIGUES *et al*., 2016).

Complicações podem estar presentes, principalmente quando ocorre a ruptura dos cistos. Esse rompimento libera no organismo todo o material hidático, iniciando assim uma reação alérgica sistêmica, causando desde urticária até choque anafilático (MANDAL *et al.*, 2011). É acompanhada de sinais e sintomas como estado de síncope, palidez, cianose, manifestações nervosas e gástricas, complicações respiratórias e dor no hipocôndrio direito. Além disso, essa liberação também pode resultar na chamada hidatidose secundária, que nada mais é que a disseminação e desenvolvimento de cistos em outros órgãos (HIGUITA, 2016). Outras complicações possíveis englobam as compressões dos ductos excretores dos órgãos em sua volta; estenose de veias porta e cava; alterações na medula, nervos periféricos, encéfalo e embolia pulmonar.

3.4. Diagnóstico

A presença da larva hidática nos órgãos irá desencadear uma eosinofilia detectável no hemograma, além da formação da membrana adventícia em sua volta. Com o tempo, a zona justaparasitária dessa cápsula fibrosa tende a necrosar e sofrer grande depósito de cálcio, tornando-a visivel ao exame radiológico. Normalmente, o diagnóstico de hidatidose só é estabelecido depois de anos do contágio, quando os primeiros sinais clínicos aparecem – devido ao longo período de incubação assintomático –, resultando em um retardo da sua descoberta. Devido a esse fato, é preciso, na anamnese, colher dados que enriqueçam a hipótese diagnóstica,

principalmente se o paciente for residente de uma área endêmica, como a sua procedência, hábitos de vida, além de condições socioeconômicas e culturais. Por fim, para a determinação da doença deve-se fundamentar em aspectos clínicos, exames de imagem, testes sorológicos e epidemiológicos.

Por conta do curso da hidatidose ser de crescimento lento, é comum os portadores não apresentarem sinais e sintomas. Nos casos assintomáticos, o diagnóstico é feito de forma acidental, como em consultas de rotina ao solicitar exames de imagem. Os cistos hidáticos podem ser visualizados e localizados com o uso da radiografia, sendo um método de menor custo e maior acessibilidade (MORAES *et al.*, 2003). No entanto, exames como a ultrassonografia, a ressonância magnética, a tomografia computadorizada e a cintilografia, podem dar maiores detalhes imagiológicos; como a de cistos circulares, homogêneos e de contornos bem delimitados, revelando alta suspeita para a hidatidose (BRUNETTI *et al.*, 2010). Além disso, por se apresentarem como uma tumoração, é possível confundi-los com quaisquer outras de diferentes etiologias.

A sorologia se baseia na detecção de anticorpos presentes no soro dos pacientes, contudo, não são exames de alta sensibilidade. Desse modo, é importante ter em mente que um resultado sorológico negativo não exclui a hipótese da doença; assim como falso-positivos podem ser encontrados nos pacientes que apresentam outras infecções parasitárias (reatividade cruzada), câncer e até mesmo cirrose hepática. Os antígenos empregados para o teste baseiam no EgB e no arco 5, que derivam do líquido hidático, garantindo assim uma maior especificidade para o diagnóstico. O teste ELISA (ensaio de imunoabsorção enzimática), hemaglutinação indireta, imunofluorescência e imunoeletroforese também são empregados (OPAS 2004).

Para os hospedeiros intermediários não há métodos diagnósticos viáveis para a identificação da doença, visto que normalmente só são identificados os cistos hidáticos em seus órgãos quando são abatidos. Nos cães, é realizada a pesquisa de proglotes em suas fezes, em virtude de os ovos do *E. granulosus* apresentarem morfologia semelhante à de outros tenídeos, sendo então de difícil distinção (FORTES, 2004).

3.5. Tratamento

Perante um paciente com hidatidose, a decisão clínica se embasará nas informações colhidas pela análise imagiológica do cisto, como sua localização e tamanho, além da

sintomatologia, estágio da doença, infraestrutura médica e os recursos disponíveis O tratamento engloba quatro possíveis estratégias: monitorização, cirurgia, farmacoterapia e intervenção percutânea (PAIR) (BRUNETTI *et al.*, 2009, WHO, 2020). Esses métodos não são restritos, podendo ser combinados entre si. Há alguns casos em que a medida inicial se dá pelo acompanhamento médico sem nenhuma intervenção, principalmente naqueles em que não há sintomas e nem riscos à saúde por se tratar de um cisto inativo, a fim de observar quaisquer alterações, sejam de evolução ou até mesmo a cura espontânea (MORAES *et al.*, 2003). No entanto, o tratamento mais utilizado é a excisão cirúrgica do cisto hidático, porém, devido suas possíveis complicações relacionadas à anestesia e infecções, o procedimento somente é indicado em casos de cistos volumosos e que se encontram numa localização de fácil acesso (BRUNETTI *et al.*, 2009).

A quimioterapia com administração de fármacos anti-helmínticos, como o albendazol e o mebendazol, pode ser usada unicamente ou em combinação com outros métodos. Suas recomendações são para casos de cistos de pequenas dimensões, para tratamento de primeira linha, além de ser uma alternativa aos pacientes que não podem recorrer à cirurgia (TIRADO *et al.*, 2018). Em adultos, a posologia é dada em 400 mg após a refeição em duas doses diárias, de 3 a 6 ciclos de 28 dias de tratamento com intervalos de 15 dias a cada ciclo. Já o tratamento percutâneo apresenta caráter menos invasivo se comparado ao cirúrgico, sendo indicada nos casos de cistos simples. A sua técnica é baseada pela sequência "PAIR": Punção, Aspiração, Injeção e Reabsorção. Primeiramente, faz-se a punção do cisto hidático e a aspiração de seu conteúdo, seguida da injeção de uma substância protoescolicida e, por fim, a reaspiração após 10 minutos do procedimento (BRUNETTI *et al.*, 2010; REY, 2008).

Para os hospedeiros intermediários (ovinos, bovinos, suínos e caprinos) não há tratamento indicado, visto que normalmente se têm a conhecimentos do cisto hidático apenas quando o animal é abatido. O uso do vermífugo praziquantel em cães é uma medida tanto de prevenção, quanto de tratamento, contudo este medicamento age apenas sobre o verme adulto, permitindo que seus ovos permaneçam vivos e com alta taxa de transmissibilidade. Para evitar uma possível reinfecção, é importante que os cães fiquem por pelo menos 48 horas em um local reduzido, com suas áreas frequentadas restringidas, a fim de evitar que suas fezes contendo os ovos do parasita contamine o ambiente, sendo até mesmo recomendável a incineração das mesmas (NEVES, 2005).

3.6. Controle e Prevenção

O impacto da hidatidose vai além da repercussão negativa na economia agropastoril, visto que apresenta uma importante morbidade e de forte reflexo na saúde pública. É uma enfermidade que poderia vir a ser evitável, sendo assim, é essencial que as medidas de controle e prevenção sejam efetuadas de forma rigorosa e simultânea. Para atingir tal propósito, é preciso romper o ciclo do *Echinococcus granulosus*, podendo isto ser feito de diversas formas, desde reconsiderar os costumes de alimentação dos cães pastoreios até a educação sanitária.

Sabe-se que o homem se torna um hospedeiro acidental através do contato direto com o cão, sendo esse o veículo da infecção hidática. Para interromper o processo é necessário impedir que cães se alimentem de vísceras cruas dos animais abatidos. Na região perianal, pode-se encontrar os ovos do parasito, sendo facilmente disseminada através do focinho, língua, patas, pelos e fezes (REY, 2008). A partir desse ponto, a relação estrita com o cão pode se tornar uma porta de entrada para o vetor, enquanto a prática de higienização das mãos após o contato, não deixar lamber o rosto – principalmente de crianças –, tratamento regular com vermífugo e limitar o acesso de cães às hortas e plantações, são de extrema importância. Além disso, a fervura da água antes do consumo, a lavagem reforçada de alimentos e das áreas peridomício frequentada pelos cães eliminam possíveis vestígios dos ovos do parasita, auxiliando na prevenção do contágio humano (BRASIL, 2016).

Campanhas educacionais, sobretudo em áreas endêmicas, podem esclarecer à população sobre a doença, como o ciclo é estabelecido, seu impacto na saúde e como erradicá-la. Por fim, a inspeção dos abatedouros, vacinação para o gado, controle sanitário dos animais comercializados e a incineração das vísceras contaminadas também proporcionam um maior controle do alastramento da hidatidose (MANDAL *et al.*, 2012, OPAS, 2004).

4. CONCLUSÃO

A hidatidose é uma doença negligenciada que pode causar grande comprometimento da qualidade de vida do homem doente, além resultar em óbitos. Possui como característica o crescimento lento, de forma que o indivíduo só venha a apresentar sintomatologia quando o cisto hidático começar a comprimir órgãos adjacentes, sendo normalmente já na fase adulta, depois de anos que adquiriu a patologia. Diante uma suspeita, a presença de dor e massa palpável abdominal dizem a favor do diagnóstico, no entanto, também se faz necessário exames

de imagem e sorológicos. O tratamento mais comum é a base de albendazol e processo cirúrgico, e a incorporação de medidas preventivas e de controle propõem a busca pela erradicação da doença, principalmente com a remodelação cultural para que não haja mais o costume de alimentar cães com vísceras cruas de gados.

5. REFERÊNCIAS

AGRICULTURA. Secretário de estado da agricultura, pecuária e agronegócio. Portaria Nº 0 6 3/2014 doenças de notificação compulsória, Porto Alegre, 3 abr. 2014. Disponível em: <https://www.agricultura.rs.gov.br/upload/arquivos/201701/09152733-pnsap-portaria-063-doencas-de-notificacao-compulsoria.pdf>. Acesso em: 10 set. 2020

BRASIL. Ministério da Saúde. Hidatidose humana no Brasil, manual de procedimentos técnicos para o diagnóstico parasitológico e imunológico, 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 63 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Hidatidose humana, 2013-2020. Disponível em: <http://saude.gov.br/saude-de-a-z/hidatidose-humana-equinococose>. Acesso em: 7 set. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de vigilância, prevenção e controle de zoonoses, 2016. Disponível em : <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_prevencao_controle_zoonoses.pdf>. Acesso em: 08 set. 2020

BRUNETTI, E. *et al*. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. Acta Tropica, v. 114, p. 1, 2010.

DPDX - Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concern: Echinococcosis. 15 jul. 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/dpdx/echinococcosis/index.html>. Acesso em: 13 set. 2020.

FORTES, E. 2004. Parasitologia veterinária. Editora Ícone, 4 ed. São Paulo.

HIGUITA, N.I. *et al*. Cystic Echinococcosis. Journal of Clinical Microbiology, v. 54, p. 518, 2016.

MANDAL, S & MANDAL, M.D. Human cystic echinococcosis: epidemiologic, zoonotic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, v. 5, p 253, 2011.

MORAES, M.A.P. *et al*. Hidatidose policística: cisto hidático calcificado, simulando neoplasia mesentérica, descoberto acidentalmente. Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine, v. 36, p. 519, 2003.

MORO, P. & SHANTZ, P. Cystic echinococcosis in the Americas. Parasitology International, v. 55, p. 181, 2006.

NAKAO, M; et al. Phylogenetic systematics of the genus Echinococcus (Cestoda: Taennidae). International Journal for Parasitology, v. 43, p. 1017, 2013.

NEVES, D.P. *et al*. Parasitologia Humana. 11. ed. São Paulo: Atheneu, 2005. 239 p.

ORGANIZACIÓN PARAMERICANA DE LA SALUD (OPAS/OMS). Organización Panamericana de La Salud. Informe del proyecto subregional cono sur de control y vigilancia de la hidatidosis Argentina, Brasil, Chile y Uruguay: primera reunión constitutiva, Montevideo, Uruguay, 7 jul. 2004. Disponível em: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51607/informeproyecto_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 10 set. 2020.

REY, L. Parasitologia. 4 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2008. 540p.

RIO GRANDE DO SUL. Secretaria da Saúde. Centro estadual de vigilância em saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2016. Disponível em: <https://www.cevs.rs.gov.br/sinan>. Acesso em: 10 set. 2020.

RIO GRANDE DO SUL. Secretaria da Saúde. Portaria Nº 203/2010. Diário Oficial, Porto Alegre, p. 39, 17 mar. 2010. Disponível em: <https://www.diariooficial.rs.gov.br/diario?td=DOE&dt=2010-03-24&pg=39>. Acesso em: 10 set. 2020.

RODRIGUES, D.S.A. *et al.* Aspectos epidemiológicos, clínicos e patológicos da hidatidose. Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia - PUBVET, v. 10, ed. 1, p. 87, 2016.

ROMIG, T. **et al**. Ecology and life cycle patterns of Echinococcus species. Advances in Parasitology, v. 95, p. 213, 2017.

RUE, M.L. *et al.* Novos dados sobre *Echinococcus* spp. no Sul do Brasil. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 48, p. 103, 2006.

TIRADO, V.V. *et al*. Medical treatment of cystic echinococcosis: systematic review and meta-analysis. BMC Infectious disease, 2018. Disponivel em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6034244/>. Acesso em: 13 set. 2020

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Echinococcosis. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/echinococcosis>. Acesso em: 9 set. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Neglected tropical diseases. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/>. Acesso em: 10 set. 2020

Capítulo 23

ZOONOSES ASSOCIADAS AO CONSUMO DE CARNES DE ANIMAIS SELVAGENS

Rômulo N Alencar[1], Alina M N Pinheiro[1], Paulo V M Bezerra[1], Marcos V P Noronha[1], Afrânio A B Filho[1], Tayanne S Sampaio[1], Tatiana P R Bachur[2]

[1] Discente de Medicina, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza/CE.
[2] Docente do curso de Medicina, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza/CE.

Palavras-chave: *Zoonoses; Parasitoses; Animais selvagens.*

1. INTRODUÇÃO

A necessidade do consumo de proteínas através da alimentação humana está relacionada com a crescente produção mundial de carne. No entanto, este alimento pode vir a ser um veículo de transmissão de patógenos para os seres humanos, a partir do qual o homem pode adquirir infecções causadas por patógenos comuns a diferentes espécies de animais, caracterizando zoonoses. Cerca de 60% dos patógenos humanos emergentes são zoonóticos, sendo mais de 70% destes de origem selvagem. A carne de caça é considerada uma iguaria por muitos, resultando em grande potencial comercial e aumentando o risco de transmissão de doenças. Preferências alimentares culturais em que a carne é ingerida crua ou mal cozida favorecem o risco de transmissão. Assim, as doenças zoonóticas associadas à caça e ao consumo de animais selvagens representam uma preocupação global crescente (CUTLER *et al*., 2010).

Neste contexto, o objetivo desse estudo foi investigar, na literatura, doenças parasitárias humanas relacionadas ao consumo de carne de animais selvagens em diferentes regiões do mundo.

2. MÉTODO

O presente estudo é resultado de uma pesquisa bibliográfica, originando uma revisão narrativa que, segundo Rother *et al*. (2007), consiste em “uma interpretação e análise crítica pessoal do autor da literatura já publicada em livros e artigos de revistas eletrônicas ou físicas”.

As pesquisas foram conduzidas nas bases de dados LILACS, MEDLINE e Web of Science, com a utilização dos descritores "*Animals, Exotic"*; "*Animals, Wild*"; "*Food Consumption*"; "*Meat; Hunting"*; *Diseases* e *Zoonoses* e da palavra-chave "*bushmeat*" e suas combinações. Foram incluídos artigos originais ou de revisão publicados de 2010 a 2020, nos idiomas inglês, português e espanhol, versando sobre o tema de estudo.

Ao final da análise, 14 artigos foram selecionados para compor o presente trabalho.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os parasitos que o ser humano pode adquirir mediante o consumo de carnes de animais selvagens, a literatura pesquisada se refere, com ênfase, ao nematódeo do gênero *Trichinella* e o protozoário *Toxoplasma gondii*, ambos frequentemente encontrados em tais animais, e cujos ciclos de vida envolvem múltiplos hospedeiros. O cestódeo *Spirometra* spp, cujas larvas plerocercoides causam a esparganose, também está relacionado ao consumo de carnes selvagens.

O comércio e o consumo de carne silvestre aumentam o risco de transmissão destes parasitos por via orofecal ou via alimentar, sendo esta relacionada a preferências alimentares de certas culturas, como o que ocorre no Sudeste Asiático, onde a carne é comumente ingerida mal cozida ou crua (CANTLAY *et al*., 2017; KOŁODZIEJ-SOBOCIŃSKA *et al*., 2016; WANG *et al*., 2011).

A seguir, serão discutidos diferentes aspectos referentes aos parasitos e as zoonoses supracitadas.

3.1. Triquinose

A triquinose, ou triquinelose, é uma parasitose causada por vermes do gênero *Trichinella*, nematoides de ampla distribuição mundial cuja principal incidência ocorre nos países que possuem o consumo de carne crua ou mal cozida de cavalos, suínos domésticos e carne de caça como hábitos alimentares (MURRELL & POZIO, 2011; FICHI *et al*., 2014). Apesar de rara, a triquinose humana merece destaque devido à gravidade de sua manifestação, que ainda se apresenta em surtos em países europeus e asiáticos, fato intimamente relacionado aos hábitos alimentares e à cultura dos países em questão (GAZZONIS *et al*., 2018; FICHI *et al*., 2014; RHEE *et al*., 2011).

Gazzonis *et al*. (2018) retratam as formas de transmissão da triquinose aos seres humanos em dois ciclos, a saber: um ciclo relacionado ao consumo de carne crua ou mal cozida de porcos domésticos, e outro baseado no consumo de carnes de caça. A revisão realizada por Barnes *et al*. (2017) traz um resumo do ciclo de vida do parasito, pontuando como hospedeiros intermediários da *Trichinella* os pequenos roedores e como hospedeiros definitivos ursos e suínos, sendo estes a principal fonte de contaminação humana pela *Trichinella*.

Alguns autores relatam que existe diferença entre a incidência de contaminação humana pelo consumo de carne de porcos selvagens ou domésticos, de forma que os suínos domésticos são os principais responsáveis pela transmissão da doença ao homem (GAZZONIS *et al*., 2018; MURRELL & POZIO, 2011). Em contrapartida, Sadkowska-Todys *et al. (2015)* estudaram a ocorrência e a prevalência de infecções de caráter zoonótico em uma população de caçadores na Polônia em que, dentre as patologias estudadas, constavam a triquinose, hepatite E e hidatose, verificando que os caçadores compõem um grupo de risco para infecção por *E. multilocularis*, *Trichinella.* spp. e vírus da hepatite E sendo, portanto, a carne de caça mais associada à ocorrência de triquinose nesta população.

Os hábitos alimentares associados à cultura dos países estudados podem justificar boa parte dos surtos de triquinose documentados na literatura, notadamente em países cujo consumo de carne malpassada ou crua faz parte da alimentação popular (MURRELL & POZIO, 2011) O surto ocorrido na Coreia em 2010, documentado por Rhee *et al*. (2011), decorreu de uma refeição na qual foi servido *sashimi* de porcos selvagens. Cantlay *et al.* (2017) pontuam as potenciais infecções de caráter zoonóticas associadas ao comércio e ao consumo da carne de animais selvagens na Malásia, sendo a triquinose um exemplo de tais infecções, o que enfatiza a preferência cultural pelo consumo da carne selvagem crua ou mal cozida no sudeste da Ásia como fator de risco associado a essas zoonoses.

Apesar de questões culturais estarem intimamente associadas aos surtos de triquinose – como o hábito de comer carne de cavalo e javali selvagem na Europa e o consumo de animais exóticos na Malásia – o fator socioeconômico também deve ser levado em consideração quando se avalia a ocorrência da doença. Neste contexto econômico, Bekker *et al*. (2012) associaram a transmissão da triquinose pelo consumo de carne de caça em países africanos em desenvolvimento à vulnerabilidade social da população estudada. O estudo pontua, também, a dificuldade no controle de parasitoses zoonóticas quando há convivência entre animais

selvagens e domésticos em um mesmo ambiente, uma vez que os animais selvagens são reservatórios naturais de parasitoses zoonóticas.

Os artigos estudados nesta pesquisa enfatizam a importância de ações que combatam e controlem as infecções por *Trichinella* spp., tais como o monitoramento de patógenos com potencial zoonótico em animais selvagens, incluindo javalis, bem como ações educacionais que visem esclarecer a população mais humilde a respeito da importância do preparo correto dos alimentos, enfatizando a importância da cocção satisfatória da carne a fim de eliminar os possíveis parasitos existentes nela (GAZZONIS *et al*., 2018; BEKKER *et al*., 2012).

3.2. Toxoplasmose

A toxoplasmose é uma das doenças zoonóticas mais importantes globalmente, tendo como agente etiológico o protozoário *Toxoplasma gondii*. Enquanto apenas felídeos podem atuar como hospedeiros definitivos e, assim, eliminar oocistos, quase todos os animais de sangue quente podem servir como hospedeiro intermediário e abrigar cistos em tecidos cerebral ou muscular (BERGER-SCHOCH *et al*., 2011). Humanos podem ser infectados por diferentes formas de transmissão e estágios evolutivos do parasito, a saber: pela via oral, através da ingestão de oocistos esporulados presentes no ambiente e que foram eliminados nas fezes de hospedeiros definitivos (felídeos); pelo consumo de carne crua ou mal cozida cistos do protozoário presentes nos tecidos de hospedeiros intermediários; ou pela via congênita (BERGER-SCHOCH *et al*., 2011; GAZZONIS *et al*., 2018).

Em sociedades militares, os animais de caça normalmente são diretamente consumidos por caçadores e suas famílias. O consumo dessa carne vem sendo evidenciado como um risco emergente de infecção por *T. gondii* em humanos e as autoridades europeias que atuam em segurança alimentar têm recomendado vigilância e monitoramento de toxoplasmose em humanos, em animais e em alimentos (ROQUEPLO *et al*., 2017). Parasitos como *T. gondii* e *Trichinella* spp. são as espécies mais frequentemente encontradas em animais selvagens e, como o ciclo de vida deles envolve múltiplos hospedeiros dentre os animais selvagens, a ingestão de carne da caça pode aumentar o risco de transmissão. As famílias Suidae e Cervidae são hospedeiros de diversos parasitas, sendo o *Toxoplasma gondii* abrigado em ambas as famílias (CANTLAY *et al*., 2017).

A partir de um estudo conduzido por de Gazzonis *et al*. (2018), realizado no parque Nacional Val Grande (na Itália), local com alta densidade populacional de javalis, em que foram estudados 100 destes animais (33 fêmeas e 67 machos) durante duas temporadas de caça nos anos de 2015 e 2016, verificou-se que a carne de javali é uma potencial fonte de infecções zoonóticas, sendo necessária a vigilância de monitoramento de alimentos, incluindo os javalis. Segundo Roqueplo *et al*. (2017) javalis podem se infectar pela ingestão de água ou alimento contaminado com fezes de gatos ou pela ingestão de roedores ou outras fontes de carne crua e dentre as quais é possível citar os Suidaes, que poderão ser fonte de alimentação para os humanos. Em seu trabalho, os autores verificaram que uma proporção substancial de animais apresentava tecidos infectados com cistos (ROQUEPLO *et al*., 2017).

Reitera-se, aqui, a importância de vigilância e monitoramento de alimentos advindos de fontes silvestres para evitar a contaminação de indivíduos e o desenvolvimento de doenças associadas a essa forma de consumo de carne, a exemplo da toxoplasmose.

3.3. Esparganose

A esparganose consiste em uma infecção de origem alimentar causada pelas larvas plerocercoides do cestódeo *Spirometra* spp. Na vida selvagem, vários animais participam do ciclo de vida do parasito, seja como hospedeiros definitivos ou intermediários. No tocante aos hospedeiros intermediários, especialmente os segundos, em que as larvas plerocercoides desenvolvem-se, uma gama de animais está envolvida, dentre anfíbios, répteis, aves e mamíferos (WANG *et al*., 2011; KOŁODZIEJ-SOBOCIŃSKA *et al*., 2016).

A doença encontra entrada no organismo humano pela via oral. Em geral, os riscos de infecção em humanos estão relacionados ao consumo de carne crua ou mal cozida de animais infectados. Há também o fato de que muitos animais atuam como hospedeiros paratênicos ou de transporte do parasito e, portanto, o consumo desses animais também consiste em uma via para a aquisição das larvas infectantes (WANG *et al*., 2011; KOŁODZIEJ-SOBOCIŃSKA *et al*., 2016). A esparganose humana, em geral, apresenta-se como nódulos subcutâneos e, com menos frequência, como uma infecção interna do olho, cérebro ou pulmão (KOŁODZIEJ-SOBOCIŃSKA *et al*., 2016).

A maior parte das pesquisas sobre esparganose concentra-se na Ásia, haja vista ser o continente com maior número de casos, caracterizando-se como um sério problema de saúde

pública (KOŁODZIEJ-SOBOCIŃSKA *et al*., 2016). O estudo de Wang *et al*. (2011) verificou prevalência de 29,8% de esparganose em espécimes de cobras submetidas a dissecação microscópica e menciona uma série de casos de esparganose humana em Guangzhou, na China, relacionados ao consumo de carne de cobra, fato constatado em seis de nove pacientes. Os autores relatam também que, de 2000 a 2006, em 104 casos de esparganose humana ocorridos no país, mais da metade (53,9%) tiveram origem alimentar ou foram causados pelo contato direto com sapos ou cobras.

Na Europa, casos de esparganose em mamíferos também já foram registrados. O estudo conduzido por Kołodziej- Sobocińska *et al*. (2016) na Floresta Primitiva de Bialowieza, no nordeste da Polônia demonstrou a presença de 12 espécimes de larvas plerocercoides em quatro javalis selvagens (*Sus scrofa*). As sequências moleculares eram idênticas às de *Spirometra* spp. encontradas em animais pertencentes ao ciclo natural de vida do parasito, como lince e texugo. É provável que os javalis adquiram as larvas plerocercoides devido aos seus hábitos necrófagos, provavelmente consumindo anfíbios infectados. A detecção da infecção em javalis, que são fontes alimentares para pessoas em todo o mundo, torna o consumo desta carne um fator de risco para a aquisição desta zoonose (KOŁODZIEJ-SOBOCIŃSKA *et al*., 2016).

Wang *et al*. (2011) demonstraram que 50% dos restaurantes da cidade chinesa de Guangzhou possuíam carne selvagem em seu cardápio e que, na mesma cidade, o volume anual de comércio de cobras capturadas na natureza chega a 3.612 toneladas, fato que, além de ameaçar a vida selvagem, causa impacto na saúde pública devido ao elevado risco zoonótico. Kołodziej-Sobocińska *et al.* (2016), por sua vez, sinaliza que mais de 290 mil javalis são caçados por ano na Polônia, o que pode vir a impactar a saúde humana devido ao subdiagnóstico de esparganose nestes animais.

Tanto o estudo de Kołodziej-Sobocińska *et al*. (2016), quanto o de Wang *et al.* (2011), demonstraram a ocorrência de esparganose em animais selvagens, reforçando que o consumo de carne inapropriadamente cozida está relacionado ao risco de infecção humana.

3.4. Outras parasitoses

De acordo com Barnes *et al*. (2017), a saúde de nômades e de comunidades pastoris está diretamente associada à higidez de seus animais de criação e do ambiente em torno deles,

evidenciando a importância de pesquisas sobre parasitos com potencial zoonótico e de intervenções para a prevenção da transmissão destes parasitos ao ser humano.

O abate de animais de criadouro, animais selvagens, pequenos roedores, peixes, pássaros, répteis e de anfíbios tem o potencial de introduzir parasitos presentes em partes internas e externas destes animais tanto pela ingestão quanto pela inalação destes parasitos durante o processo (BARNES *et al*., 2017).

Pourrut *et al.* (2011) realizaram um estudo com 125 primatas, dos quais 78 serviram para alimentação e 47 foram usados como animais de estimação. Dentre os animais, foram detectados protozoários, nematódeos, trematódeos e cestódeos, sendo *Trichuris* sp. e *Entamoeba coli* os parasitos mais frequentes, encontrados em 54% e 36% dos animais respectivamente. Os parasitos foram mais detectados nos animais utilizados para consumo foram, dentre eles *Ascaris* sp., *Capillaria* sp., *Enterobius* sp., *Bertiella* sp., *Endolimax nana*, *Strongyloides fuelleborni* e *Ancylostoma* sp. Os resultados desse estudo apontam para a diversidade de parasitos em macacos na África Central e a potencial ameaça da transmissão zoonótica (POURRUT *et al*., 2011).

Cantlay *et al*. (2017) em uma pesquisa bibliográfica, verificaram que pelo menos 16 parasitoses zoonóticas apresentam origem na interação do ser humano com a vida silvestre. O maior número de parasitos com potencial zoonótico foi encontrado em animais da família Cercopithecidae, com prevalência relativamente alta de infecções por *Balantidium coli*, *Cryptosporidia*, *Entamoeba histolytica* e *Giardia* sp., que são parasitos potencialmente transmitidos para humanos via fecal-oral ou através da alimentação. Além disso, deve-se destacar o fato que os répteis apresentam um risco relevante de contaminação humana por *Gnathostoma*, *Pentastomidia*, *Sarcocystis*, *Spirometra* e *Trichinell.* Ademais, os animais das famílias Suidae e Cervidae também hospedam diversos parasitos potencialmente transmitidos aos humanos (CANTLAY *et al*., 2017).

Verifica-se, portanto, a necessidade de intervenções para prevenir a transmissão de parasitos com potencial zoonótico que podem configurar graves riscos à saúde humana, com a emergência ou reemergência de infecções parasitárias ao redor do mundo.

4. CONCLUSÃO

Grande parte das zoonoses tem gênese na interação entre o homem e os animais selvagens, sendo estes os hospedeiros de diversos parasitos atuando como potenciais fontes de infecção aos seres humanos. As parasitoses apresentam diferentes vias de transmissão, porém os hábitos alimentares humanos, em especial, o consumo de carne crua ou mal cozida, desempenham papel importante na aquisição de doenças parasitárias, estando relacionados, inclusive, com o aparecimento de surtos ao longo do tempo e em determinadas localidades.

Vale ressaltar que o consumo de carnes provenientes de animais domesticados também pode contribuir como fonte de transmissão zoonótica. Dessa forma, todo alimento de origem animal deve ser submetido a um processo de cozimento adequado, a fim de eliminar os patógenos existentes.

Por fim, convém ressaltar a importância da intervenção no contexto das zoonoses, com a intenção de mitigar os danos que elas causam à saúde pública mundial. Levando em conta o contexto socioeconômico da população, medidas de monitorização dos parasitos, sensibilização e educação em saúde da população devem fazer parte de um plano de ação e de vigilância para combater essas importantes doenças parasitárias.

5. REFERÊNCIAS

BARNES, A.N. *et al*. A systematic review of zoonotic enteric parasitic diseases among nomadic and pastoral people. Plos One, v. 12, p. 1, 2017.

BEKKER, J.L. *et al*. Wildlife-associated zoonotic diseases in some southern African countries in relation to game meat safety: a review. The Onderstepoort Journal of Veterinary Research, v. 79, p. 1, 2012.

BERGER-SCHOCH, A.E. *et al*. *Toxoplasma gondii* in Switzerland: a serosurvey based on meat juice analysis of slaughtered pigs, wild boar, sheep and cattle. Zoonoses and Public Health, v. 58, p. 472, 2011.

CANTLAY, J.C. *et al*. A review of zoonotic infection risks associated with the wild meat trade in Malaysia. Ecohealth, v. 14, p. 361, 2017.

CUTLER, S.J. *et al*. Public health threat of new, reemerging, and neglected zoonoses in the industrialized world. Emerging Infectious Diseases, v. 16, p. 1, 2010.

FICHI, G. *et al*. Trichinellosis outbreak caused by meat from a wild boar hunted in an italian region considered to be at negligible risk for trichinella. Zoonoses and Public Health, v. 62, p. 285, 2014.

GAZZONIS, A.L. *et al*. Occurrence of selected zoonotic food-borne parasites and first molecular identification of *Alaria alata* in wild boars (*Sus scrofa*) in Italy. Parasitology Research, v. 117, p. 2207, 2018.

KOŁODZIEJ-SOBOCIŃSKA, M. *et al.* Sparganosis in wild boar (*Sus scrofa*) – Implications for veterinarians, hunters, and consumers. Veterinary Parasitology, v. 227, p. 115, 2016.

MURRELL, K.D. & POZIO, E. *et al*. Worldwide occurrence and impact of human trichinellosis, 1986–2009. Emerging Infectious Diseases, v. 17, p. 2194, 2011.

POURRUT, X. *et al*. Prevalence of gastrointestinal parasites in primate bushmeat and pets in Cameroon. Veterinary Parasitology, v. 175, p. 187, 2011.

RHEE, J. *et al*. The fifth outbreak of trichinosis in Korea. The Korean Journal of Parasitology, v. 49, p. 405, 2011.

ROQUEPLO, C. *et al*. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in hunted wild boars (*Sus scrofa*) from southeastern France. Folia Parasitologica, v. 64, p. 1, 2017.

ROTHER, E. T. Revisão Sistemática x Revisão Narrativa. Acta Paulista de Enfermagem, v. 20, p. 5, 2007.

SADKOWSKA-TODYS, M. *et al*. Occurrence and prevalence of selected zoonotic agents: *Echinococcus multilocularis*, *Trichinella spiralis* and Hepatitis E virus (HEV) in the population of Polish hunters – results of the study conducted in 2010-2012. Przeglad Epidemiologiczny, v. 64, p. 1673, 2015.

WANG, F. *et al*. Severe infection of wild-caught snakes with *Spirometra erinaceieuropaei* from food markets in Guangzhou, China involves a risk for zoonotic sparganosis. Journal of Parasitology, v. 97, p. 170, 2011.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 24

LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA: ATUALIZAÇÕES SOBRE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Lidiane P De Albuquerque[1], Ana V L Monte[2], Regina M S De Araújo[1]

[1] Docente do Departamento de Bioquímica e Farmacologia, Universidade Federal do Piauí, Teresina/PI.
[2] Discente de Medicina, Centro Universitário UniFacid Wyden, Teresina/PI.

Palavras-chave: *Leishmaniose visceral; Diagnóstico; Tratamento.*

1. INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma doença infecciosa parasitária grave, não contagiosa, causada por mais de 20 diferentes espécies de protozoários do gênero *Leishmania*, com considerável significância em termos de diversidade e complexidade em seu ciclo de vida. Popularmente conhecida por calazar, barriga d'água, ferida brava, úlcera de Bauru ou nariz de Tapir, é uma das doenças tropicais negligenciadas mais devastadoras, com elevada endemicidade, morbidade e mortalidade em populações da África, Ásia e América Latina (AKHOUNDI *et al.*, 2016).

Embora a maioria das leishmanioses sejam doenças zoonóticas, os humanos também podem ser infectados quando expostos ao ciclo natural de transmissão do parasita (SOUZA *et al.*, 2014). As formas clínicas expressas pela infecção causada pela *Leishmania spp.* são baseadas na associação entre os fatores de virulência do parasita à idade, ao estado nutricional, aos fatores genéticos e à resposta imune do hospedeiro. A transmissão do parasita para mamíferos suscetíveis ocorre através da picada de fêmeas flebotomíneos infectadas dos gêneros *Phlebotomus* e/ou *Lutzomyia*, encontrados em diferentes nichos ecológicos (RANGEL & LAINSON, 2003).

Leishmania é um protozoário intracelular obrigatório (classe Kinetoplastida, família Trypanosomatidae) que apresenta um único flagelo e possui um rico conteúdo de DNA denominado cinetoplasto semelhante à mitocôndria. Todas as espécies de *Leishmania* têm um

ciclo de vida digenético, no qual uma é flagelada (promastigota) e outra é não flagelada (amastigota) (WHEELER *et al.*, 2011; WHO, 2018).

Devido ao aumento significativo de sua incidência, tem ocorrido um interesse crescente por leishmaniose nas últimas décadas. Além dos relatos recentes em áreas endêmicas, há evidências de disseminação da doença em áreas anteriormente não endêmicas. Esses casos podem ser compreendidos, em parte, pela melhoria do diagnóstico e notificação de casos, mas também resultam de fatores associados ao aumento da migração populacional, aumento da detecção de leishmaniose associada a infecções oportunistas, surgimento de resistência aos medicamentos utilizados no tratamento e adaptação dos ciclos de transmissão aos ambientes peridomiciliares devido à urbanização e ao desmatamento (AKHOUNDI *et al.*, 2016).

As características clínicas da leishmaniose incluem as formas cutânea, mucocutânea e visceral. A leishmaniose visceral (LV) é um dos tipos mais graves da doença, onde o protozoário afeta vários órgãos, especialmente baço, fígado, medula óssea e rins (KURŞUN *et al.*, 2013; BRASIL, 2014). A LV é uma infecção potencialmente fatal caracterizada pela perda de peso, febre irregular, esplenomegalia, às vezes hepatomegalia, linfadenopatia e anemia. Com base em diferentes tipos de espécies suscetíveis, a LV pode ser classificada como leishmaniose visceral antroponótica ou leishmaniose visceral zoonótica (LAINSON & RANGEL, 2005; SHAW, 2006). Nas regiões urbanas do Brasil, os cães são considerados os principais reservatórios domésticos dos parasitas, e a incidência de LV canina está diretamente relacionada à LV humana (NOGUEIRA *et al.*, 2019). Portanto, uma rápida identificação e um controle da população do hospedeiro reservatório, incluindo cães domésticos infectados, podem ser considerados umas das melhores maneiras de prevenir LV humana (MOHEBALI *et al.*, 2018).

A LV, transmitida entre humanos através de vetores, é causada principalmente pelas espécies do complexo *Leishmania donovani* [*Leishmania* (*L.*) *donovani*, *Leishmania* (*L.*) *infantum* e *Leishmania* (*L.*) *infantum chagasi*] (MARCULI *et al.*, 2014) que são responsáveis por causar anualmente 300.000 novos casos, com 90% deles ocorrendo em Bangladesh, Brasil, Etiópia, Índia, Nepal, Sudão do Sul e Sudão. A LV é uma infecção grave, com alto número de mortes variando de 20.000 a 50.000 anualmente (WHO, 2015). No Brasil, 26.112 casos de LV, com 1.599 óbitos, foram notificados entre 2007 e 2013 (BRASIL, 2013), correspondendo a 1,7 casos por 100 mil residentes e 6,9% de letalidade (BRASIL, 2017).

Além do alto índice de letalidade, a LV é uma das principais causas de morbidade e tem grande impacto econômico no Sistema Único de Saúde (SUS). É endêmica nas Regiões Norte e Nordeste, devido principalmente às características econômicas e culturais dessas populações, predominando nos estados da Bahia, Ceará, Maranhão e Piauí. Apesar de se verificar estabilização na ocorrência de casos a partir de 2004, com redução na Região Nordeste (tradicionalmente a mais afetada), a LV vem ampliando sua área de ocorrência para as Regiões Norte, Sudeste e Centro-Oeste (BRASIL, 2010). Entre 2007 e 2013, houve mais de 18.000 internações por LV a um custo de mais de um milhão de reais por ano (BRASIL, 2017).

O diagnóstico de LV consiste em métodos parasitológicos e/ou sorológicos. Como os sintomas clínicos não são muito específicos, é interessante um diagnóstico confirmatório com alta sensibilidade e especificidade (NJIRU, 2012). O "padrão ouro" para sua detecção é a visualização das formas amastigotas pelo exame microscópico da medula óssea, dos nódulos linfáticos ou dos aspirados de baço. Apesar da alta especificidade, apresenta variação na sensibilidade, que está relacionada à carga parasitária no tecido aspirado. Além disso, este método é invasivo, arriscado, doloroso, demorado e difícil de ser aplicado em unidades de atenção primária à saúde (CHAPPUIS *et al.*, 2007; SAKKAS *et al.*, 2016). Considerando que não há vacina disponível para a prevenção da LV e que o controle do vetor tem eficácia limitada, a Organização Mundial de Saúde (OMS) e o Ministério da Saúde do Brasil consideram a detecção de casos e o tratamento oportuno as estratégias mais importantes para o controle da doença, necessitando de regimes de tratamento menos complexos e seguros (FIOCRUZ, 2017).

No Brasil, o controle da LV humana está centrado no diagnóstico e tratamento precoces e na redução da população de vetores. A opção por tais estratégias se fundamenta no fato da ecologia e epidemiologia da doença serem bastante complexas, com o vetor apresentando elevada capacidade de adaptação a diferentes ambientes, inclusive o urbano, possibilitando a reativação constante do ciclo de transmissão (SILVA *et al.*, 2012; COSTA *et al.*, 2013). A multiplicidade de fatores ecológicos e epidemiológicos, associada à ocupação urbana desordenada, condições insalubres de moradia e saneamento básico e dificuldades no acesso e na organização dos serviços de saúde, contribuem para a conformação de cenários heterogêneos de transmissão da LV (WERNECK, 2008). Adicionalmente, com o processo de municipalização do SUS, a gestão e a operacionalização das ações de controle e vigilância da LV passam a ser responsabilidade dos municípios, impondo a adequação das atividades de

prevenção e controle à realidade local, constituindo um desafio aos serviços brasileiros de saúde (CARMO *et al.*, 2016).

Medidas de manejo ambiental, como limpeza de quintais, eliminação correta de resíduos sólidos orgânicos e de fonte de umidade e não permanência de animais domésticos dentro de casa podem contribuir para evitar ou reduzir a proliferação do vetor. Embora o impacto de medidas de higiene sobre a incidência da LV em humanos não tenha sido demonstrado cientificamente, a eliminação de micro-habitat favorável ao desenvolvimento do vetor (como fendas e rachaduras nas paredes, solo úmido e áreas sombreadas) tem sido considerada um dos poucos exemplos de medida eficaz no combate aos flebotomíneos e que não envolve o uso de inseticidas (OTRANTO & DANTAS TORRES, 2013).

Todas as formas clínicas de leishmaniose são tratadas com medidas de controle, embora com várias limitações. Antimoniais pentavalentes têm sido a primeira linha de tratamento nas últimas décadas. No entanto, o uso dessas drogas é limitado por causa dos fortes efeitos colaterais (ALVARENGA *et al.*, 2010; LIMA *et al.*, 2015). Os medicamentos de segunda linha de escolha e suas formulações lipossomais também mostram eficácia limitada, toxicidade e efeitos colaterais adversos, requerem tratamento a longo prazo ou apresentam custo elevado (BRASIL, 2017).

Devido aos obstáculos das atuais estratégias terapêuticas para a leishmaniose, a OMS incentiva a busca de novos medicamentos e o uso de produtos naturais para o tratamento (WHO, 2018). Acredita-se que a próxima geração de antiparasitários no tratamento de doenças tropicais possam ser obtidos de plantas (NEWMAN & CRAGG, 2012). Nesse contexto, novas alternativas terapêuticas para as leishmanioses estão sendo investigadas.

Em particular, novos medicamentos estão sendo identificados com base em conceitos etnofarmacológicos sobre a eficácia de plantas medicinais, suas moléculas ativas, ou análogos estruturalmente semelhantes. Diversas plantas apresentam em sua composição substâncias das classes dos alcaloides, terpenos, lignanas, chalconas, flavonoides e lactonas sesquiterpênicas, compostos esses que são relatados na literatura como potentes leishmanicidas (MISHRA *et al.*, 2009; VILA-NOVA *et al.*, 2011; ROHLOFF *et al.*, 2013).

Neste capítulo, trazemos relatos atuais mais pertinentes no que diz respeito ao diagnóstico e às estratégias terapêuticas para a LV humana.

2. MÉTODO

Pesquisas foram feitas nas bases de dados *PubMed* e *Science Direct* voltadas para publicações científicas, nos idiomas inglês, espanhol e português, que retrataram sobre LV, diagnóstico e tratamento. Foram selecionados artigos publicados entre os anos 2001 e 2020.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Leishmaniose visceral: generalidades

Leishmanioses são um conjunto de doenças complexas com diversidade epidemiológica causadas por protozoários parasitas do gênero *Leishmania* (ordem Kinetoplastida, família Trypanosomatidae). Com distribuição global, estas doenças estão entre as doenças tropicais negligenciadas (DTNs) mais letais (MANSUETO *et al.*, 2014). Na literatura, cerca de 53 espécies do parasita foram relatadas e; destas, trinta e uma são conhecidas como parasitas de mamíferos, das quais 21 estão associadas a patologias humanas. Estas espécies de *Leishmania* podem existir sob duas diferentes formas na natureza: a zoonótica (onde a transmissão ocorre de animais para os vetores e destes para os humanos) e antroponótica (que se espalha de humano para vetor e deste novamente para humano) (STEVERDING, 2017).

De acordo com o agente causador, a doença em humanos pode se apresentar nas variedades visceral (LV) e cutânea ou mucocutânea. A LV é uma infecção propagada pelas espécies *L. donovani* e *L. infantum*. Excepcionalmente, espécies dermatotrópicas podem visceralizar e causar a LV, principalmente em pacientes imunossuprimidos. A forma zoonótica é causada pela *L. infantum* e tem o cão como principal hospedeiro, enquanto a forma antroponótica é transmitida pela *L. donovani* (PANDEY *et al.*, 2019).

O cão é o principal reservatório doméstico do parasita causador da leishmaniose visceral, inclusive é a principal fonte de infecção do vetor em áreas urbanas (MARCONDES & ROSSI, 2013). O grau de exposição ao vetor, o comportamento do animal, as medidas de prevenção e a susceptibilidade individual de cada cão contribuem com a taxa de infecção (COURA-VITAL *et al.*, 2013).

O parasitismo cutâneo da LV canina está diretamente relacionado com a capacidade de transmissão destes animais (DANTAS-TORRES, 2009). Estudos correlacionaram a evolução clínica do animal com a sua capacidade de transmissão, agrupando os assintomáticos, os oligossintomáticos e os polissintomáticos e os resultados mostraram que mesmo os

assintomáticos são capazes de transmitir o parasita ao flebótomo, apesar de ser em menor proporção, enquanto cães em estágio mais avançado da doença foram mais infectivos ao inseto (TRAVI *et al.*, 2001; MICHALSKY *et al.*, 2007; VERÇOSA *et al.*, 2008). Geralmente, o cão infectado apresenta uma resposta imune celular ou humoral. A primeira confere maior capacidade de eliminar a Leishmania e quase não tem manifestações clínicas, enquanto a resposta humoral produz diversos anticorpos que são ineficazes na eliminação do parasito intracelular. Por isso, desenvolvem-se patologias originadas pelo acúmulo de imunocomplexos (BANETH *et al.*, 2008; SOLANO-GALLEGO *et al.*, 2009).

Nos cães, a pele e o baço são os tecidos com maior concentração de parasitas (DANTAS-TORRES, 2009). No focinho e nas orelhas há uma predominância de parasitas, quando comparados a patas e áreas de alopecia. Além disso, tem sido observada uma associação entre a presença de lesões características da LV canina como úlcera, nódulos e despigmentação com a positividade nos testes que utilizam a pele como amostra biológica. Esses resultados confirmam o fato que os sintomáticos apresentam maior positividade nos testes sorológicos, parasitológicos e moleculares (FRAGA *et al.*, 2016). Com isso, ressalta-se a importância do xenodiagnóstico e de biópsias cutâneas (BC) em diversos pontos da pele do cão para avaliar de forma mais sensível a capacidade de transmissão e a parasitemia cutânea. O xenodiagnóstico é a única técnica capaz de avaliar a capacidade de um cão infectado em transmitir o parasita ao flebótomo; e a BC pode ser utilizada como triagem na detecção de cães potencialmente transmissores, identificando locais da pele onde há maior foco parasitário, de forma minimamente invasiva e indolor, e assim contribuindo na detecção dos locais onde o xenodiagnóstico terá maior sensibilidade (TRAVI *et al.*, 2018).

A LV é endêmica em 62 países da Ásia, África, Américas e região do Mediterrâneo (PANDEY *et al.*, 2019). De acordo com o registro epidemiológico da OMS de 2016 (WHO, 2016), 90% dos casos globais de LV ocorreram em seis países (incluindo o Brasil) e novos casos são estimados entre 50.000 e 90.000 anualmente em todo o mundo (TORRES-GUERRERO, 2017) . A incidência de LV tem aumentado de forma alarmante nas Américas, onde o relatório da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e da OMS indica que a LV está se expandindo geograficamente: o número de casos aumentou 26,4%, enquanto a taxa de letalidade e o número de mortes vêm aumentando progressivamente desde 2014 (PAHO, 2019). A LV é endêmica no Brasil. Atualmente, 21 das 27 unidades federativas brasileiras notificam casos (BRASIL, 2016).

A transmissão ocorre através da picada de flebotomíneos fêmeas infectadas dos gêneros *Phlebotomus* e/ou *Lutzomyia*. Os modos de transmissão constituem a transfusão de sangue, o uso de drogas intravenosas, o transplante de órgãos e os acidentes laboratoriais. As dinâmicas de contágio dependem das condições ambientais, da distribuição e da biologia do vetor e dos aspectos sociais e econômicos de saúde que afetam o hospedeiro humano (TEIXEIRA-NETO *et al.*, 2014). Este cenário complexo para o processo de transmissão da LV torna ainda mais difícil estabelecer medidas eficazes de controle e destaca a necessidade da elaboração de testes mais aprimorados capazes de distinguir as diferentes condições mencionadas acima. No entanto, em regiões endêmicas para LV, a maioria dos indivíduos infectados permanece assintomática.

O parasita existe sob duas formas: a promastigota, que se encontra no vetor, e a amastigota que está presente no hospedeiro e tem como alvo o sistema retículo-endotelial de vários tecidos, infiltrando-se predominantemente no baço, na medula óssea, no fígado e nos nódulos linfáticos. O espectro da doença varia de infecção assintomática a casos mais graves com risco de vida (TAVARES *et al.*, 2019).

Geralmente, o período de incubação para LV sintomática varia de dois a seis meses. Parasitas viáveis podem persistir por décadas, mesmo após tratamento aparentemente bem-sucedido e, no caso de imunossupressão, reativam-se e causam doença. As manifestações típicas incluem episódios irregulares de febre, perda de peso e hepatoesplenomegalia, com pancitopenia no exame de sangue. Sem tratamento, a LV pode ser fatal. Após o tratamento aparentemente eficaz da doença provocada pela *L. donovani*, pode se desenvolver leishmaniose dérmica pós-calazar (PKDL), uma erupção cutânea crônica (KUMAR & NYLÉN, 2012).

A ativação de macrófagos e uma resposta de células T auxiliares tipo 1 (Th1) intactas contribuem para o controle imunológico. A LV é frequentemente caracterizada por respostas imunológicas localmente desreguladas, comprometendo o controle do parasita às custas de limitar o dano tecidual causado por uma excessiva inflamação (ENGWERDA *et al.*, 2014). As respostas das células T $CD4^+$ são essenciais para o desfecho da doença, com células produtoras de interferon gama (IFN-γ) críticas para a eliminação do parasita. No entanto, muitas moléculas e vias imunorreguladoras, principalmente aquelas associadas à produção de interleucina-10 (IL-10), são ativadas após a infecção, o que pode suprimir as funções das células T $CD4^+$ antiparasitárias (FALEIRO *et al.*, 2014). Estes incluem a indução da produção de IL-10 durante a LV clínica e experimental (MONTES DE OCA *et al.*, 2016).

A LV é particularmente caracterizada pela imunossupressão celular progressiva e também foi observado que a maioria dos indivíduos de regiões endêmicas permanecem assintomáticos atuando como potentes hospedeiros (MCQUARRIE *et al.*, 2015). A imunossupressão é um forte fator de risco para LV. Portanto, há uma demanda para o desenvolvimento de uma vacina eficiente que possa fornecer proteção duradoura em indivíduos imunocomprometidos. Os casos de recuperação de uma infecção primária, acompanhada de imunidade a infecções subsequentes, tornam a vacinação um método viável de controle da leishmaniose. No entanto, nenhuma vacina ainda foi capaz de fornecer o nível necessário de proteção contra LV humana, muitas vezes devido à falta de um adjuvante adequado. Além disso, como é uma infecção às células imunes inatas, direcionar essas células com ligantes apropriados como adjuvantes pode ser uma estratégia viável para a contenção da doença (MAISONNEUVE *et al.*, 2014).

Avanços na biologia molecular e no sequenciamento de genoma podem ser uma promessa interessante para novas descobertas que seriam úteis na prevenção, no diagnóstico e no tratamento da leishmaniose. O conhecimento aprofundado da biologia básica e a descoberta de novos genes podem contribuir para a descoberta de candidatos a vacinas e drogas. O microarranjo de DNA pode ter um impacto significativo no estudo genômico do parasita, além de oferecer benefícios a outros campos da ciência, incluindo pesquisas toxicológicas e descoberta de antimicrobianos (CHEN *et al.*, 2016; ALONSO *et al.*, 2018).

A vigilância, a prevenção e o controle da LV são executados a nível mundial pela OMS através da OPAS. Sua atuação não é direta, ela se restringe a organização de eventos, como congressos e conferências, cursos, divulgação de relatórios, traçando panoramas e metas. Em escala nacional, o Ministério da Saúde é o órgão que estabelece diretrizes do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (PVCLV), com manuais, portarias e recomendações; investe em pesquisas para diagnóstico, tratamento e na política de assistência à saúde do SUS; fornece os insumos para os exames diagnósticos que serão realizados tanto em cães quanto em humano – em escala estadual, por meio dos Laboratórios Centrais de Referência Nacional (LACENs), e municipal, por meio das Secretarias Municipais de Saúde. É na esfera do SUS que são estabelecidas todas as normativas e ações que deverão ser executadas a partir de um padrão do que é ideal para todos os estados (BRASIL, 2006). Assim, suas decisões são amplamente rebatidas em outras escalas.

3.2. Diagnóstico

O diagnóstico associa os aspectos clínico, epidemiológico e laboratorial da leishmaniose, e a aplicação e a sensibilidade de cada método variam de acordo com as formas clínicas, o tempo de evolução das lesões e as diferentes espécies de *Leishmania*. As técnicas que permitem a demonstração microscópica de parasitas constituem o "padrão ouro" no diagnóstico da doença devido à sua especificidade (BRASIL, 2006).

No caso da LV, os testes devem fornecer uma confirmação imediata e confiável de diagnóstico e que seja independente de um laboratório central. Testes aprimorados também são necessários para avaliar o sucesso do tratamento, pois é uma medida fundamental para prever e evitar recidivas. Isso requer um teste específico que vai além da recuperação clínica do paciente (ARONSON *et al.*, 2017). O aspirado da medula óssea é o método mais utilizado e sua sensibilidade varia entre 60% e 85%. A aspiração esplênica tem um nível de sensibilidade superior a 95%, mas geralmente não é realizada devido ao risco de sangramento. Embora menos arriscadas, as punções de fígado e linfonodos apresentam sensibilidades muito baixas, de aproximadamente 45%. O cultivo *in vitro* e o inóculo do material obtido de amostras clínicas podem melhorar a positividade do resultado e a segurança do diagnóstico (ZIJLSTRA *et al.*, 2019).

O diagnóstico da LV avançou pouco nas últimas décadas e as ferramentas disponíveis até o momento são limitadas. Testes imunológicos, como o da aglutinação direta (DAT), ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), de imunofluorescência de anticorpos (IFAT) e tiras imunocromatográficas têm sido utilizados. Eles apresentam vantagens, como simplicidade, baixo custo e são pouco invasivos (TRAVI *et al.*, 2018). Além disso, na LV sintomática, os hospedeiros geralmente desenvolvem altos níveis de anticorpos anti-Leishmania e, portanto, são facilmente detectados em ensaios sorológicos (ECHCHAKERY *et al.*, 2018).

Até 2014, o Ministério da Saúde disponibilizou aos serviços públicos de saúde dois testes sorológicos: IFAT para LV humana, desenvolvido pelo Instituto de Tecnologia de Imunobiologia, da Fundação Oswaldo Cruz, e o teste rápido (Kalazar Detect™ Rapid Teste–InBios) para LV canina. O IFAT tem sensibilidade e especificidade de 88%-92% e 83% -88%, respectivamente. Tem vantagem de ser produzido no Brasil, no entanto requer uma infraestrutura laboratorial de média complexidade e profissionais especializados. O teste Kalazar Detect é direto e de fácil interpretação e sua sensibilidade e especificidade são de 84%-

88% e 90%, respectivamente; porém, é padronizado para uso em soro, o que é um obstáculo para o diagnóstico rápido em serviços de atenção primária (ASSIS *et al.*, 2017).

Em 2015, o Ministério da Saúde empregou o teste IT LEISH (Bio-Rad Laboratories, EUA) que apresenta desempenho aprimorado (sensibilidade de 92% -93% e especificidade de 92%-98%) e é padronizado para uso em soro ou sangue capilar de dedo. Nesse sentido, a incorporação do IT LEISH pelo SUS melhorou o diagnóstico de LV e os resultados são disponibilizados em até 30 minutos. Além do IFAT e IT LEISH, o Ministério da Saúde também apoia a realização de exame parasitológico do aspirado de medula óssea para confirmação de casos clinicamente suspeitos. O exame parasitológico requer infraestrutura hospitalar ou ambulatorial de complexidade moderada e profissionais especializados. Além disso, o procedimento é invasivo e sua sensibilidade é de 77% (ASSIS *et al.*, 2017).

O diagnóstico molecular pela reação em cadeia da polimerase (PCR) pode ser menos invasivo do que o exame parasitológico da medula óssea, pois apresenta alto desempenho em sangue total (sensibilidade de 93% e especificidade de 95%). Porém, também requer uma infraestrutura complexa e, portanto, a técnica é restrita a Centros de Referência em Assistência à Saúde (RUITER *et al.*, 2014). No Brasil, a introdução dos testes rápidos em 2010, como alternativa ao IFAT, foi fundamental, porém, o IFAT, mesmo com suas limitações, ainda era o teste sorológico mais utilizado até 2013 (ASSIS *et al.*, 2017).

Nos últimos anos, um teste de aglutinação direta (DAT-LPC) padronizado no Laboratório de Pesquisa Clínica do Instituto René Rachou, da Fundação Oswaldo Cruz, tem demonstrado alta eficiência de diagnóstico em pacientes imunocompetentes (sensibilidade de 99% e especificidade de 98%). Em pacientes imunocomprometidos, a sensibilidade estimada do DAT é 90% e a especificidade é 85%. Este teste requer uma infraestrutura laboratorial simples e pode substituir o IFAT em laboratórios clínicos de rotina, aumentando assim a eficiência e a operacionalidade (COTA *et al.*, 2013; OLIVEIRA *et al.*, 2013a).

Métodos sorológicos para detecção de anticorpos anti-Leishmania específicos têm sido aplicados com base na expressiva resposta imune humoral característica da infecção. Embora estes métodos tenham mostrado alta precisão diagnóstica na maioria dos estudos, eles também demonstraram um alto grau de reatividade cruzada com outros parasitas. Além disso, a sorologia não é útil para detectar recidivas, uma vez que os anticorpos permanecem detectáveis mesmo após o tratamento (ABEIJON & CAMPOS-NETO, 2013; SAKKAS *et al.*, 2016).

Novos testes são necessários para o rastreamento da infecção por *Leishmania* em populações saudáveis. A infecção assintomática passa despercebida se não for devidamente investigada e geralmente é determinada por um teste molecular como PCR. As taxas de prevalência de infecção assintomática obtidas em diferentes estudos variam, dependendo do tipo de teste utilizado; assim, é necessário combinar testes sorológicos, moleculares e celulares para obter uma taxa de prevalência total (CUSTODIO *et al.*, 2012; IBARRA-MENESES *et al.*, 2016).

3.3. Tratamento

O estudo do tratamento da leishmaniose ainda é muito limitado. Essa negligência resultou na persistência de um protocolo de tratamento fraco e prejudicial. O sucesso do tratamento envolve vários motivos, tais como: (1) fatores do hospedeiro, como genética, resposta imunológica e apresentação clínica da doença; (2) recursos de tratamento, como qualidade do medicamento, dosagem e duração e conclusão da terapia; e (3) características do parasita, como sensibilidade intrínseca da espécie e falta de resistência ao medicamento (BATES, 2007).

A resposta ao tratamento da LV normalmente começa cinco a sete dias após o início do tratamento, com resolução da febre e melhora do apetite, seguida por ganho de peso, regressão da esplenomegalia e melhora nos perfis hematológicos. Ao final do tratamento, o baço se torna não palpável e o perfil hematológico se normaliza. No entanto, a esplenomegalia pode levar vários meses para desaparecer completamente. Em geral, mais de 90% dos pacientes imunocompetentes demonstram uma boa resposta clínica ao tratamento, com ausência de resposta ao tratamento, morte ou toxicidade grave observada em menos de 10% (ALVAR *et al.*, 2006).

Os resultados do tratamento variam de acordo com as regiões geográficas, a gravidade da doença e a presença de coinfecções e comorbidades. Até 10% dos indivíduos imunocompetentes com cura aparente desenvolvem recidiva, mais comumente dentro de seis meses após o tratamento. Pacientes com imunossupressão subjacente, aqueles com resposta clínica parcial e aqueles com forma recidivante da doença precisam de avaliação parasitológica no final do tratamento para decidir sobre o próximo manejo. É importante o acompanhamento rigoroso para possível recidiva e PKDL (AL-SALEM *et al.*, 2016).

3.3.1. Drogas sintéticas

Até o momento, não há vacina eficaz contra leishmanioses e o tratamento depende principalmente de quimioterapia, que é cara e causa efeitos colaterais graves, portanto, há uma necessidade urgente de desenvolver agentes quimioterápicos alternativos de baixo custo para a cura.

Os fármacos de primeira escolha no tratamento de todas as formas clínicas de leishmaniose são os antimoniais pentavalentes (Sb^{5+}), o estibogluconato de sódio (Pentostan®) e o antimoniato de meglumina (Glucantime®). No Brasil, são adquiridos pelo Ministério da Saúde e distribuídos aos estados e municípios. Ambos são administrados via parenteral e interferem na bioenergética das formas amastigotas do parasita, inibindo a atividade glicolítica e a via oxidativa dos ácidos graxos, com consequentes reduções na produção de ATP (BRASIL, 2014, 2017). O tratamento com antimoniato de meglumina pode ser realizado em ambientes hospitalar ou ambulatorial, dependendo da gravidade da doença. Devido à sua alta toxicidade, quando o tratamento é ambulatorial, exames eletrocardiográficos e laboratoriais são indicados.

Embora os antimoniais pentavalentes mostrem eficácia de aproximadamente 90% na maioria dos casos, eles têm efeitos tóxicos aos sistemas cardíaco, renal e hepático. Portanto, são contraindicados aos pacientes com doenças cardíacas, renais e hepáticas, e para gestantes por serem capazes de atravessar a barreira transplacentária e afetar o tecido nervoso fetal, levando ao retardo mental (BRASIL, 2014, 2017). Adicionalmente, o surgimento de resistência a estes antimoniais pelo parasita limitou o tratamento em vários países. Um dos fatores que certamente contribuiu para o aumento da resistência é o uso indevido (dosagens insuficientes, terapias irregulares e incompletas) da droga. Se não houver resposta satisfatória à terapia com antimoniais pentavalentes, as drogas de segunda escolha para o tratamento são a anfotericina B e a pentamidina (CROFT *et al.*, 2006).

A anfotericina B lipossomal (LAMB) é recomendada para pacientes com idade inferior a seis meses e acima de 50 anos, indivíduos que apresentam coinfecção Leishmania-HIV, gestantes e pacientes com comorbidades (BRASIL, 2014). Como a LAMB é utilizada em pacientes com maior risco de morte, eles devem ser tratados no hospital.

Na última década, novos fármacos anti-Leishmania vêm sendo disponibilizados, incluindo o agente oral miltefosina e a aplicação de nanotecnologia na formulação de novos

medicamentos. No entanto, em países endêmicos pobres o amplo uso destas alternativas medicamentosas foi reduzido devido ao alto custo, à toxicidade e às manifestações de resistências. Portanto, é de extrema importância buscar medicamentos mais eficazes para o tratamento da leishmaniose. Infelizmente, a pesquisa pós-genômica relacionada com a caracterização funcional de potenciais alvos de drogas está se tornando cada vez mais escassa (KUMAR *et al.*, 2016; JESZENŐI *et al.*, 2016; NAFCHI *et al.*, 2016).

Diferentes polímeros têm sido amplamente usados como carreadores de drogas. Polissacarídeos (tais como o arabinogalactano (ICKOWICZ *et al.*, 2014), o dextrano (HUDSON *et al.*, 2010), a pectina (KOTHANDARAMAN *et al.*, 2017) e polímeros sintéticos [(por exemplo, poliamanose e poliglucose (FRANCIS *et al.*, 2018)] contendo alta solubilidade em água, baixa toxicidade, um alto grau de biodegradabilidade e biocompatibilidade, têm atraído considerável atenção para a produção de formulações de polímeros hidrossolúveis. Além do direcionamento ao fármaco, o uso destes polímeros aumenta a solubilidade e a estabilidade do fármaco, prolongando o tempo de vida, a atividade de circulação e reduzindo a toxicidade do fármaco (ICKOWICZ *et al.*, 2014).

3.3.2. Produtos naturais: uma alternativa promissora

Diante dos inconvenientes encontrados com as drogas disponíveis no mercado, as quais tem apresentado elevada toxicidade e, em alguns casos, resistência por parte do parasito, a estes junto o fato de não ter uma vacina efetiva contra esta doença (BAPELA *et al.*, 2017; SANDJO *et al.*, 2016; HELLMANN *et al.*, 2018), inúmeras pesquisas têm sido realizadas com o objetivo de encontrar novas drogas anti-Leishmania capazes de reduzir a carga parasitária em áreas endêmicas. Nesse contexto, ampliou o interesse no reconhecimento de produtos naturais ativos os quais podem representar marcadores químico-biológicos para o desenvolvimento de fitoterápicos eficazes e seguros, novos fármacos ou protótipos para a síntese de substâncias químicas potencialmente ativas (SILVA & OLIVEIRA, 2016). A ampliação da fitoterapia e do uso de plantas medicinais se deve ao fato de haver uma crescente validação científica das propriedades terapêuticas de espécies vegetais, aliado ao baixo preço destes produtos e também aos efeitos adversos relacionados ao uso de fármacos padronizados (MOREIRA *et al.*, 2010). Além disso, é possível que um composto ativo de uma planta tenha mais de um alvo na célula,

sendo capaz de interferir de diferentes maneiras, dependendo do tipo celular e dos alvos disponíveis (HELLMANN *et al.*, 2018).

O uso de produtos naturais de plantas é uma opção promissora para o tratamento da leishmaniose, com atividades similares e até mais potentes que as drogas sintéticas. As naftoquinonas (NQs), substâncias encontradas em plantas das famílias Bignoniaceae e Verbanaceae, têm mostrado potencial leishmancida (SILVA *et al.*, 2013). Tais compostos, além de serem obtidos de fontes naturais, podem ser facilmente sintetizados e essas qualidades favorecem a síntese de várias outras substâncias com potencial atividade farmacológica, incluindo o desenvolvimento de fármacos contra doenças negligenciadas (ALI *et al.*, 2011; ARAÚJO *et al.*, 2014). Um estudo mostrou que diferenças estruturais nas NQs podem beneficiar aplicações terapêuticas específicas. Lapachol, alapachone e Beta-lapachone são NQs bastante conhecidos em estudos de química medicinal e possuem amplo espectro de atividades biológicas, tais como anti-Leishmania (ROCHA *et al.*, 2013; PASSERO *et al.*, 2014; COSTA *et al.*, 2017; ODONNE *et al.*, 2017).

Diversos metabólitos secundários, incluindo esteroides, quinonas, cumarinas, terpenóides e alcaloides, mostram potencial atividade anti-Leishmania. Epigalocatequina-galato (EGCG) é o flavonoide mais abundante no chá verde e tem apresentado toxicidade contra formas amastigotas intracelulares. Este composto diminuiu o índice de infecção de *L. infantum* com um CE_{50} de 2,6 μM, sendo melhor que a droga sintética miltefosina (CE_{50} de 7,4 μM em 72 h), atingindo 97% de inibição na dose mais alta (48 μM). Além disso, a administração oral de EGCG em camundongos albinos BALB/c infectados reduziu a carga de parasitas no fígado (INACIO *et al.*, 2019). Esses resultados indicam que EGCG é um composto interessante para o futuro desenvolvimento de drogas contra LV.

Alguns produtos naturais podem fornecer uma resposta anti-inflamatória durante a infecção por Leishmania e isso pode ser usado como parte de uma estratégia eficaz no tratamento de leishmanioses. Por exemplo, o extrato rico em flavonoides de *Artemisia annua* L. foi avaliado em camundongos infectados com *L. donovani*. O extrato estimulou a produção de IFN-γ e uma redução simultânea de interleucinas IL-4 e IL-10. O extrato também aumentou o número de células T $CD4^+$ e $CD8^+$ e causou a supra regulação de moléculas coestimulatórias (CD80 e CD86) em células apresentadoras de antígeno e produção de óxido nítrico (RODRIGUES *et al.*, 2015).

Diferentes terpenos também têm sido investigados, como a isoiguesterina e o 20-epiisoiguesterinol de *Salacia madagascariensis*, os quais se revelaram potentes leishmanicidas em concentrações submicromolares. A isoiguesterina foi bastante ativa contra *L. donovani* (CI_{50} = 0,20), enquanto o 20-epi-isoiguesterinol foi quase três vezes mais potente (CI_{50} = 0,079 μM) (THIEM *et al.*, 2005). Phakeovilay *et al.* (2019) relataram que os triterpenóides ácidos corosólico e jacumarico, isolados de *Psidium guajavai*, apresentaram atividade contra formas amastigotas, com valores de CI_{50} de 1,01 ± 0,06 μg/mL e 1,32 ± 0,59 μg/mL, respectivamente. ARAÚJO *et al.* (2019) relataram toxicidade, *in vitro* e *in vivo* contra *L. infantum*, do lapachol extraído da *Handroanthus* spp. O lapachol apresentou baixa citotoxicidade em células HepG2 e atividade contra promastigotas com bons índices de seletividade (IS) (CI_{50} = 135,79 ± 33,04 μM, IS = 25,08). Nas formas amastigotas, o mesmo composto mostrou atividade satisfatória (CI_{50} = 171,26 μM). E, em modelos murinos de LV, o lapachol reduziu significativamente a carga parasitária no fígado e no baço, semelhantemente à anfotericina B.

O Brasil retém a maior parcela da biodiversidade mundial e não é surpreendente que haja espécies ativas contra a leishmaniose. Várias plantas foram mostradas ativas contra o gênero *Leishmania*, dentre as quais *Kalanchoe pinnata*, *Plumbago scandens*, *Physalis angulata*, *Piper aduncum*, *Tabernaemontana australis* e *Phyllanthus amarus* (OLIVEIRA *et al.*, 2013b). Diversos trabalhos investigam a composição de extratos e frações de espécies da flora brasileira, especialmente do Cerrado e dos estados da Amazônia, que possa servir de base para a formulação de fitoterápicos para o tratamento da leishmaniose (VILA-NOVA *et al.*, 2012; RIBEIRO *et al.*, 2014; SILVA & OLIVEIRA, 2016; VEIGA *et al.*, 2017).

Uma questão importante a ser levada em consideração é a segurança dos remédios naturais. Portanto, mais pesquisas clínicas são necessárias para comprovar a segurança farmacológica das substâncias bioativas. Se a eficiência das plantas e de seus princípios ativos for comprovada por rigorosos estudos científicos, o preparo de medicamentos naturais em função da disponibilidade de matéria-prima poderá ser muito mais eficaz e barato do que comprar medicamentos sintéticos importados.

4. CONCLUSÃO

A leishmaniose tem avançado e aumentado sua morbidade e letalidade. A delimitação do tratamento atual da leishmaniose ilustra nitidamente as dificuldades para reter o avanço da doença. Além disso, medicamentos menos tóxicos são mais caros ou têm disponibilidade

limitada. Considerando a amplitude da doença e o desinteresse dos grandes laboratórios farmacêuticos, a responsabilidade das pesquisas por novos medicamentos recai sobre os órgãos oficiais de pesquisa e desenvolvimento.

Nesse cenário, o interesse por fitoterápicos e produtos naturais vem crescendo muito nos últimos anos no Brasil e no mundo. Os produtos naturais são potenciais fontes de grande variedade de substâncias com atividade biológica. Desta maneira, será possível direcionar os produtos da biodiversidade para atenuar o sofrimento e as mortes anuais causadas pela leishmaniose pela carência de um tratamento mais acessível e menos perigoso. Acredita-se, pois, que a próxima geração de antiparasitários possam ser obtidos de plantas utilizadas no tratamento de doenças tropicais.

5. REFERÊNCIAS

ABEIJON, C. & CAMPOS-NETO, A. Potential non-invasiveurine-based antigen (protein) detection assay to diagnoseactive visceral leishmaniasis. PLOS Neglected Tropical Diseases, v. 7, e2161, 2013.

AKHOUNDI, M. *et al*. A historical overview of the classification, evolution, and dispersion of *Leishmania* parasites and sandflies. PLOS Neglected Tropical Diseases, v. 10, e0004349, 2016.

ALI, A. *et al*. Structure/antileishmanial activity relationship study of naphthoquinones and dependency of the mode of action on the substitution patterns. Planta Medica, v. 77, p. 2003, 2011.

ALONSO, A. *et al*. The contribution of DNA microarray technology to gene expression profiling in *Leishmania* spp.: A retrospective view. Acta Tropica, v. 187, p. 129, 2018.

AL-SALEM, W. *et al*. A review of visceral leishmaniasis during the conflict in South Sudan and the consequences for East African countries. Parasites & Vectors, v. 9, p. 460, 2016.

ALVAR, J. *et al*. Chemotherapy in the treatment and control of leishmaniasis. Advances in Parasitology, v. 61, p. 223, 2006.

ALVARENGA, D.G. *et al*. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 43, p. 194, 2010.

ARAÚJO, M.V. *et al*. Synthesis, leishmanicidal activity and theoretical evaluations of a series of substituted bis-2-hydroxy-1,4-naphthoquinones. Molecules, v. 19, p. 15180, 2014.

ARAÚJO, I.A. *et al*. Efficacy of lapachol on treatment of cutaneous and visceral leishmaniasis. Experimental Parasitology, v. 199, p. 67, 2019.

ARONSON, N. *et al*. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 96, p. 24, 2017.

ASSIS, T.S.M. *et al.* A. Budgetary impact of diagnostic tests for visceral leishmaniasis in Brazil. Caderno de Saúde Pública, v. 33, e00142416, 2017.

BANETH, G. *et al*. Canine leishmaniosis – new concepts and insights on an expanding zoonosis: part one. Trends in Parasitology, v. 24, p. 324, 2008.

BAPELA, M.J. *et al.* South African Journal of Botany Antileishmanial activity of selected South African plant species. South African Journal of Botany, v. 108, p. 342, 2017.

BATES, P.A. Transmission of *Leishmania* metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies. International Journal for Parasitology, v. 37, p. 1097, 2007.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral, 2006.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Saúde Brasil 2009: uma análise da situação de saúde e da agenda nacional e internacional de prioridades em saúde. Brasília: MS; 2010.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Banco de dados do Sistema Único de Saúde – DATASUS, Tecnologia da Informação a Serviço do SUS, 2013. Disponível em http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/leishvbr.def. Acessado em 02 de agosto de 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Guia de Vigilância em Saúde. 1ª edição. 2016. 773 p.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, 2017. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar [recurso eletrônico]/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Ministério da Saúde, Brasília.

CARMO, R.F. *et al*. Percepções da população e de profissionais de saúde sobre a leishmaniose visceral. Ciência & Saúde Coletiva, v. 21, p. 621, 2016.

CHAPPUIS, F. *et al*. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? Nature Reviews Microbiology, v. 5, p. 873, 2007.

CHEN, M.X. *et al.* DNA Microarray Detection of 18 Important Human Blood Protozoan Species. PLOS Neglected Tropical Diseases, v. 10, e0005160, 2016.

COSTA, P.L. *et al*. Ecology of *Lutzomyia longipalpis* in an area of visceral leishmaniasis transmission in north-eastern Brazil. Acta Tropica, v. 126, p. 99, 2013.

COSTA, E.V.S. *et al.* Antileishmanial activity of *Handroanthus serratifolius* (Vahl) S. Grose (Bignoniaceae). Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2017.

COURA-VITAL, W. *et al.* Canine visceral leishmaniasis: Incidence and risk factors for infection in a cohort study in Brazil. Veterinary Parasitology, v. 197, p. 411, 2013.

COTA, G.F. *et al*. Comparison of parasitological, serological, and molecular tests for visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a cross-sectional delayed-type study. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 89, p. 570, 2013.

CROFT, S.L. *et al*. Drug resistance in leishmaniasis. Clinical Microbiology Reviews, v. 19, p. 111, 2006.

CUSTODIO, E. *et al*. Factors associated with *Leishmania* asymptomatic infection: results from a cross-sectional survey in highland northern Ethiopia. PLOS Neglected Tropical Diseases, v. 6, e1813, 2012.

DANTAS-TORRES, F. Canine leishmaniosis in South America. Parasites and Vectors, v. 2, p. 1, 2009.

ECHCHAKERY, M. *et al.* Apr. Asymptomatic carriers of *Leishmania infantum* in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV) in Morocco. Parasitology Research, v. 117, p. 1237, 2018.

ENGWERDA, C.R. *et al.* The Regulation of CD4(+) T Cell Responses during Protozoan Infections. Frontiers in Immunology, v. 5, p. 498, 2014.

FALEIRO, R.J. *et al*. Immune regulation during chronic visceral leishmaniasis. PLOS Neglected Tropical Diseases, v. 8, e2914, 2014.

FIOCRUZ – AGÊNCIA FIOCRUZ DE NOTÍCIAS. Leishmaniose. Disponível em: https://agencia.fiocruz.br/leishmaniose. Acessado em 04 de agosto de 2020.

FRAGA, D.B.M. *et al.* The Rapid Test Based on *Leishmania infantum* Chimeric rK28 Protein Improves the Diagnosis of Canine Visceral Leishmaniasis by Reducing the Detection of False-Positive Dogs. PLoS Neglected Tropical Diseases, v. 10, p. 1, 2016.

FRANCIS, A.P. *et al.* Synthetic polymannose as a drug carrier: synthesis, toxicity and anti-fungal activity of polymannose-amphotericin B conjugates, Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, v. 29, p. 1529, 2018.

HELLMANN, M.A. *et al.* Leishmaniose e plantas medicinais: uma revisão. Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR, v. 22, p. 217, 2018.

HUDSON, S.P. *et al.* Injectable in situ cross-linking hydrogels for local antifungal therapy. Biomaterials, v. 31, p. 1444, 2010.

IBARRA-MENESES, A.V. *et al.* Interleukin-2 as a marker for detecting asymptomatic individuals in areas where *Leishmania infantum* is endemic. Clinical Microbiology and Infection, v. 22, p. 739.e1, 2016.

ICKOWICZ, D.E. *et al.* Activity, reduced toxicity, and scale-up synthesis of amphotericin B-conjugated polysaccharide. Biomacromolecules, v. 15, p. 2079, 2014.

INACIO, J.D.F. *et al.* (-)-Epigallocatechin 3- O -gallate as a new approach for the treatment of visceral leishmaniasis. Journal of Natural Products, v. 82, p. 2664, 2019.

JESZENŐI, N. *et al.* Exploration of interfacial hydration networks of target-ligand complexes. Journal of Chemical Information and Modeling, v. 56, p. 148, 2016.

KOTHANDARAMAN, G.P. *et al.* Anti-fungal and anti-leishmanial activities of pectinamphotericin B conjugates. Journal of Drug Delivery Science and Technology, v. 39, p. 1, 2017.

KUMAR, R. & NYLÉN, S. Immunobiology of visceral leishmaniasis. Frontiers in Immunology, v. 3, 251, 2012.

KUMAR, R. *et al.* Development of PLGA–PEG encapsulated miltefosine based drug delivery system against visceral leishmaniasis. Materials Science and Engineering C, v. 59, p. 748, 2016.

KURŞUN, E. *et al.* Evaluation of fourteen adult cases with visceral leishmaniasis. Mikrobiyoloji Bülteni, v. 47, p. 500, 2013.

LAINSON, R. & RANGEL, E.F. *Lutzomyia longipalpis* and theeco-epidemiology of American visceral leishmaniasis, withparticular reference to Brazil – a review. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 100, p. 811, 2005.

LIMA, G.S. *et al.* Antileishmanial activity and trypanothione reductase effects of terpenes from the Amazonian species *Croton cajucara* Benth (Euphorbiaceae). Phytomedicine, v. 22, p. 1133, 2015.

MAISONNEUVE, C. *et al.* Unleashing the potential of NOD- and Toll-like agonists as vaccine adjuvants. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 111, p. 12294, 2014.

MANSUETO, P. *et al.* Leishmaniasis in travelers: a literature review. Travel Medicine and Infectious Disease, v. 12, p. 563, 2014.

MARCONDES, M. & ROSSI, C.N. Leishmaniose visceral no Brasil. Brazilian Journal Veterinery Research Animal Science, v. 50, p. 341, 2013.

MCQUARRIE, S. *et al.* Relapse of visceral leishmaniasis in an HIV-infected patient successfully treated with a combination of miltefosine and amphotericin B. Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology, v. 26, p. 325, 2015.

MICHALSKY, É.M. *et al.* Infectivity of seropositive dogs, showing different clinical forms of leishmaniasis, to *Lutzomyia longipalpis* phlebotomine sand flies. Veterinary Parasitology, v. 147, p. 67, 2007.

MISHRA, B.B. *et al.* Alkaloids: future prospective to combat leishmaniasis. Fitoterapia, v. 80, p. 81, 2009.
MOHEBALI, M. *et al.* Geographic distribution and spatial analysis of *Leishmania infantum* infection in domestic and wild animal reservoir hosts of zoonotic visceral leishmaniasis in Iran: a systematic review. Journal of Vector Borne Diseases, v. 55, p. 173, 2018.

MONTES DE OCA, M. *et al.* Blimp-1-Dependent IL-10 Production by Tr1 Cells Regulates TNF-Mediated Tissue Pathology. PLoS Pathogens, v. 12, e1005398, 2016.

MOREIRA, T.M.S. *et al.* O Brasil no contexto de controle de qualidade de plantas medicinais. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 20, p. 435, 2010.

NAFCHI, H.R. *et al.* Expression analysis of viscerotropic leishmaniasis gene in *Leishmania* species by real-time RT-PCR. Acta Parasitologica, v. 61, p. 93, 2016.

NEWMAN, D.J. & CRAGG, G.M. Natural products as sources of new drugs over the 30 Years from 1981 to 2010. Journal of Natural Products, v. 75, p. 311, 2012.

NJIRU, Z.K. Loop-mediated isothermal amplification technology: towards point of care diagnostics. PLOS Neglected Tropical Diseases, v. 6, e1572, 2012.

NOGUEIRA, F.S. *et al.* Use of miltefosine to treat canine visceral leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* in Brazil. Parasites Vectors, v. 12, p. 79, 2019.

ODONNE, G. *et al.* Treating leishmaniasis in Amazonia: a review of ethnomedicinal concepts and pharmaco-chemical analysis of traditional treatments to inspire modern phytotherapies. Journal of Ethnopharmacology, v. 199, p. 211, 2017.

OLIVEIRA, E. *et al.* A. Validation of a direct agglutination test prototype kit for the diagnosis of visceral leishmaniasis. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, v. 107, p. 243, 2013a.

OLIVEIRA, L.F.G. *et al.* Oportunidades para inovação no tratamento da leishmaniose usando o potencial das plantas e produtos naturais como fontes de novos fármacos. Revista Fitos, v. 8, p. 1, 2013b.

OTRANTO, D. & DANTAS TORRES, F. The prevention of canine leishmaniasis and its impact on public health. Trends in Parasitology, v. 29, p. 339, 2013.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO). Epidemiological Report of the Americas. Leishmaniases, PAHO, 2019.

PANDEY, S.C. Evaluation of antileishmanial potential of computationally screened compounds targeting DEAD-box RNA helicase of *Leishmania donovani*. International Journal of Biological Macromolecules, v. 121, p. 480, 2019.

PASSERO, L.F. *et al.* Plants used in traditional medicine: extracts and secondary metabolites exhibiting antileishmanial activity. Current Clinical Pharmacology, v. 9, p. 187, 2014.

PHAKEOVILAY, C. *et al.* Antileishmanial compounds isolated from *Psidium guajava* L. using a metabolomic approach. Molecules, v. 24, e4536, 2019.

RANGEL, E.F. & LAINSON, R. Flebotomíneos do Brasil. Editora Fiocruz, Rio de Janeiro, 2003.

RIBEIRO, T.G. *et al.* Antileishmanial activity and cytotoxicity of Brazilian plants. Experimental Parasitology, v. 143, p. 60, 2014.

ROCHA, M.N. *et al.* Cytotoxicity and in vitro antileishmanial activity of antimony (V), Bismuth (V), and Tin (IV) complexes of lapachol. Bioinorganic Chemistry and Applications, v. 2013, p. 961783, 2013.

RODRIGUES, I.A. *et al.* Natural products: insights into leishmaniasis inflammatory response. Mediators of Inflammation, v. 2015, p. 835910, 2015.

ROHLOFF, J. *et al*. Plant-derived natural products for the treatment of leishmaniasis (chapter 11) In: In: Atta-ur-Rahman (Ed.), Studies in Natural Products Chemistry: Bioactive Natural Products, v. 39, p. 381, 2013.

RUITER, C.M. *et al.* Molecular tools for diagnosis of visceral leishmaniasis: systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. Journal of Clinical Microbiology, v. 52, p. 3147, 2014.

SAKKAS, H. *et al.* Laboratory diagnosis of human visceral leishmaniasis. Journal of Vector Borne Diseases, v. 53, p. 8, 2016.

SANDJO, L.P. *et al.* Individual and combined antiparasitic effect of six plant metabolites against *Leishmania amazonensis* and *Trypanosoma cruzi*. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, v. 26, p. 1772, 2016.

SHAW, J.J. Further thoughts on the use of the name *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* for the aetiological agent of American visceral leishmaniasis. Memorial do Instituto Oswaldo Cruz, v. 101, p. 577, 2006.

SILVA, J.P. *et al.* Factors associated with *Leishmania chagasi* infection in domestic dogs from Teresina, State of Piauí, Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 45, p. 480, 2012.

SILVA, A.O. *et al.* Synthesis and biological activity against *Trypanosoma cruzi* of substituted 1,4-naphthoquinones. European Journal of Medicinal Chemistry, v. 60, p. 51, 2013.

SILVA, T.F. & OLIVEIRA, A.B. Plantas leishmanicidas da Amazônia Brasileira: uma revisão. Revista Fitos, v. 10, p. 220, 2016.

SOLANO-GALLEGO, L. *et al.* Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis. Veterinary Parasitology, v. 165, p. 1, 2009.

SOUZA, C.C. *et al.* A potential link among antioxidant enzymes, histopathology and trace elements in canine visceral leishmaniasis. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, v. 95, p. 260, 2014.

STEVERDING, D. The history of leishmaniasis. Parasites & Vectors, v. 10, p. 82, 2017.

TAVARES, G.S.V. *et al.* A Pluronic® F127-based polymeric micelle system containing an antileishmanial molecule is immunotherapeutic and effective in the treatment against *Leishmania amazonensis* infection. Parasitology International, v. 68, p. 63, 2019.

TEIXEIRA-NETO, R.G. *et al.* Canine visceral leishmaniasis in an urban setting of Southeastern Brazil: an ecological study involving spatial analysis. Parasites & Vectors, v. 7, p. 485, 2014.

THIEM, D.A. *et al.* Bisnortriterpenes from *Salacia madagascariensis*. Journal of Natural Products, v. 68, p. 251, 2005.

TORRES-GUERRERO, E. *et al.* Leishmaniasis: a review. F1000Research, v. 6, p. 750, 2017.

TRAVI, B.L. *et al.* Canine visceral leishmaniasis: diagnosis and management of the reservoir living among us. PLOS Neglected Tropical Diseases, v. 12, p. 1, 2018.

TRAVI, B.L. *et al.* Canine visceral leishmaniasis in colombia: Relationship between clinical and parasitologic status and infectivity for sand flies. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 64, p. 119, 2001.

VEIGA, A. *et al. Leishmania amazonensis* and *Leishmania chagasi*: *In vitro* leishmanicide activity of *Virola surinamensis* (rol.) warb, Experimental Parasitology, v. 175, p. 68, 2017.

VERÇOSA, B.L.A. *et al.* Transmission potential, skin inflammatory response, and parasitism of symptomatic and asymptomatic dogs with visceral leishmaniasis. BMC Veterinary Research, v. 4, p. 1, 2008.

VILA-NOVA, N.S. *et al*. Leishmanicidal activity and cytotoxicity of compounds from two *Annonacea* species cultivated in Northeastern Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 44, p. 567, 2011.

VILA-NOVA, N.S. *et al*. Leishmanicidal and cholinesterase inhibiting activities of phenolic compounds of *Dimorphandra gardneriana* and *Platymiscium loribundum*, native plants from Caatinga biome. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 32, p. 1164, 2012.

WERNECK, G.L. Forum: geographic spread and urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. Introduction. Caderno de Saúde Pública, v. 24, p. 2937, 2008.

WHEELER, R.J. The cell cycle of *Leishmania*: morphogenetic events and their implications for parasite biology. Molecular Microbiology, v. 79, p. 647, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Investing to overcome theglobal impact of neglected tropical diseases: third WHOreport on neglected tropical diseases. Geneva: World Health Organization; 2015. Available fromhttps://www.who.int/neglected diseases/9789241564861/en. Acesso em: 11 ago. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO): 2016 Weekly Epidemiological Record (WER). 91, 145-164. Disponível em: https://www.who.int/wer/2016/wer9112/en. Acesso em: 6 ago. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2018. Leishmaniasis Fact Sheet. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/. Acesso em: 12 ago. 2020.

ZIJLSTRA, E.E. Biomarkers in post-kalazar dermal leishmaniasis. Frontiers in cellular and infection microbiology, v. 9, p. 228, 2019.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 25

TOXOPLASMOSE HUMANA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Pamela L de Ávila[1], Júlia R Galdeano[1], Débora de P P Pedro[2], Juliana Q Reimão[3]

[1] Discentes de Medicina, Faculdade de Medicina de Jundiaí, Jundiaí/SP.
[2] Discente do Programa de Mestrado Acadêmico em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina de Jundiaí, Jundiaí/SP.
[3] Docente da disciplina de Parasitologia, Faculdade de Medicina de Jundiaí, Jundiaí/SP.

Palavras-chave: *Toxoplasma gondii; Toxoplasmose; Zoonoses.*

1. INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma zoonose parasitária causada pelo protozoário intracelular obrigatório *Toxoplasma gondii*, o qual é capaz de infectar a maioria das espécies homeotérmicas (DUBEY & JONES, 2008). Afeta cerca de um terço da população humana e grande parte dos animais em abatedouro (TENTER *et al.*, 2000; OIE, 2017).

Os felinos são os hospedeiros definitivos do *T. gondii*, os quais podem adquirir alguma das três seguintes formas infectantes: esporozoítas, taquizoítas e bradizoítas. No intestino do hospedeiro definitivo, o parasito intracelular se replica sexuadamente e é liberado nas fezes na forma de oocisto (DUBEY *et al*., 1998), que quando em contato com vertebrados de sangue quente, transformam-se em taquizoítas (GOMES *et al*., 2020), que irão se se multiplicar assexuadamente (DUBEY, 1996a; ZHANG *et al.*, 2016) e se disseminar para os tecidos adjacentes. A presença de tais cistos teciduais pode determinar a transmissão através de transplantes de órgãos ou consumo de carnes cruas ou mal cozidas contaminadas. Há ainda a forma de transmissão vertical transplacentária durante a infecção gestacional primária materna (KAPPERUD *et al.*, 1996; BARIL *et al.*, 1999; COOK *et al*., 2000; BOBIC *et al*., 2003; LINDSAY & DUBEY, 2011; SPITS *et al.*, 2013).

As manifestações clínicas da infecção primária são brandas, na maioria dos adultos saudáveis (JOYNSON & WREGHITT, 2001), enquanto nos adultos imunocomprometidos as manifestações são predominantemente neurológicas (HAVERKOS, 1987; PORTER & SANDE, 1992).

O diagnóstico baseia-se no quadro clínico e na confirmação sorológica com dosagem de títulos de IgG e IgM anti-*Toxoplasma* (BRASIL, 2010). Os medicamentos utilizados atualmente para o tratamento atuam apenas na erradicação dos taquizoítas (HURLEY & TABER, 2012; TEDFORD & MCCONKEY, 2017).

Diante da importância clínica e epidemiológica da toxoplasmose, o presente trabalho teve por objetivo realizar uma revisão da literatura acerca dos aspectos epidemiológicos e clínicos dessa importante zoonose e sobre os aspectos biológicos de seu agente etiológico.

2. MÉTODO

Os descritores “(toxoplasmosis) AND (epidemiology)”, “(toxoplasmosis) AND (treatment)”, "Toxoplasmosis, Cerebral"[Mesh] e "Toxoplasmosis/parasitology"[Mesh] foram pesquisados nas bases de dados PubMed, LILACS e Scielo, utilizando-se os filtros de buscas para artigos de revisão publicados nos últimos cinco anos. Os artigos mais relevantes e/ou recentes foram então selecionados e suas principais informações foram compiladas. Também foi realizada pesquisa a partir das principais referências citadas pelos artigos selecionados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Epidemiologia

A toxoplasmose é a infecção parasitária mais prevalente no mundo, afetando cerca de ⅓ da população humana e grande parte dos animais em abatedouros (TENTER *et al.*, 2000; OIE, 2017), principalmente em países da América Latina e do Sudeste da África, cujo clima é quente e úmido. (ZHANG *et al.*, 2016). No Brasil, estima-se que 50-80% dos adultos estejam infectados (DUBEY *et al.*, 2012) e observa-se a ocorrência de surtos da doença, constituindo um problema de saúde pública e uma importante demanda quanto à políticas de prevenção e controle (TENTER *et al.*, 2000; DUBEY, 2004).

Surtos dessa zoonose são comuns em países em desenvolvimento, pois relacionam-se à higiene e ao saneamento inadequados, principalmente em restaurantes e em ambientes industriais, e a um controle de qualidade deficiente na comercialização de alimentos (PINTO-FERREIRA *et al.*, 2019). Todavia, a causa primária desses surtos varia conforme o período histórico.

3.2. Aspectos Biológicos

3.2.1. O parasito

O agente etiológico da toxoplasmose é um protozoário intracelular obrigatório (*T. gondii*). Apresenta ciclo heteroxeno facultativo e é capaz de infectar a maioria das espécies homeotérmicas (TENTER, 2000; DUBEY & JONES, 2008; DUBEY, 2010).

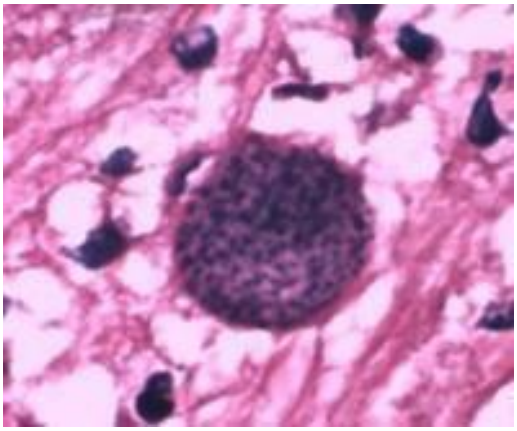
São três as formas infectantes desse parasito: taquizoítas (em líquidos orgânicos), bradizoítas (em cistos teciduais) e esporozoítos (no interior oocistos esporulados) (DUBEY *et al.*, 1998). Os taquizoítas, presentes na fase aguda da doença (AMATO & MARCHI, 2008), têm formato crescente, e medem aproximadamente 2 × 6 μm. Sua extremidade anterior consiste em uma ponta conoidal, enquanto a extremidade posterior é arredondada. Locomovem-se por deslizamento, flexão, ondulação e rotação (DUBEY *et al.*, 1998). Possuem estruturas chamadas conóides, micronemas e roptrias que não possuem função totalmente esclarecida, porém mostram-se envolvidas na penetração ativa nas células dos hospedeiros, tornando o ambiente intracelular suscetível ao parasitismo (NICHOLS & O'CONNOR, 1981; SILVA *et al.*, 1982; NICHOLS *et al.*, 1983; WERK, 1985; BONHOMME *et al.*, 1992; DUBREMETZ, 1993; JOINER, 1993; MORISAKI, 1995; SIBLEY, 1995; SPEER *et al.*, 1997; DUBEY *et al.*, 1998).

No interior de qualquer célula nucleada do hospedeiro intermediário e em células epiteliais não intestinais do hospedeiro definitivo, os taquizoítas realizam replicação assexuada rápida por endodiogenia repetida, forma especializada de reprodução em que no interior de um progenitor há formação de dois novos parasitos (SHEFFIELD & MELTON, 1968).

Os bradizoítas (Figura 1) realizam reprodução lenta por endodiogenia no interior de cistos teciduais (FERGUSON & HUTCHISON, 1987a; FERGUSON & HUTCHISON,

1987b), preferencialmente em tecido neural, muscular e ocular. Podem, ainda, acometer órgãos viscerais como pulmões, fígado e rins (DUBEY, 1988).

Figura 1. Fotomicrografia de um cisto tecidual contendo bradizoítas de *T. gondii* em tecido cerebral de camundongo, corado com hematoxilina-eosina.



Fonte: elaborada pelo autor, 2020.

Quando intactos, os cistos tendem a se manter inertes, sem desencadear uma reação inflamatória deletéria ao hospedeiro, podendo permanecer assim até o final da vida deste (DUBEY *et al.*, 1998). Trata-se da forma de resistência encontrada na fase crônica da doença (AMATO & MARCHI, 2008), sendo mais resistentes à degradação pelo suco gástrico que os taquizoítas (JACOBS, 1960).

Os oocistos não esporulados são esféricos, medindo cerca de 10 a 12 µm de diâmetro. A esporulação ocorre entre um a cinco dias após a eliminação no ambiente, dependendo da umidade e da temperatura. Os oocistos esporulados, por sua vez, são elipsóides e medem de 11 a 13 µm de diâmetro, contendo dois esporocistos, cada um contando com quatro esporozoítos (DUBEY *et al.*, 1998).

3.2.2. Ciclo de vida

Os felinos podem adquirir qualquer uma das formas infectantes de *T. gondii* (DUBEY & FRENKEL, 1976; FREYRE *et al.*, 1989; DUBEY, 1996b) e, em seu intestino, o parasito realiza replicação intracelular sexuada, o que torna esses animais seus hospedeiros definitivos (DUBEY, 1996a).

O tempo de eliminação do parasito no ambiente, após a infecção inicial, depende da forma de vida parasitária adquirida. No caso da ingestão de cistos teciduais, os felinos eliminam oocistos em três a dez dias. Caso a infecção seja por taquizoítas, a eliminação levará pelo menos 13 dias e, se por ingestão de oocistos, pelo menos 18 dias (DUBEY & FRENKEL, 1976; DUBEY, 1996b; DUBEY, 1998).

A transmissão para os hospedeiros intermediários (humanos, aves, roedores e outros vertebrados de sangue quente), nos quais ocorre a replicação assexuada, se dá pela ingestão de oocistos excretados por felinos ou cistos teciduais, presentes nos tecidos de outros hospedeiros intermediários (ZHANG *et al.*, 2016; DUBEY, 1996b), ou pela ingestão de taquizoítas em líquidos orgânicos, como o leite obtido de um hospedeiro infectado (TENTER *et al.*, 2000).

Oocistos que forem adquiridos oralmente por humanos invadem o epitélio intestinal e se transformam em taquizoítas (forma de replicação rápida), com replicação intracelular no vacúolo citoplasmático. A replicação excessiva do parasito faz com que haja ruptura celular e liberação de taquizoítas para os tecidos adjacentes (JOYNSON & WREGHITT, 2001).

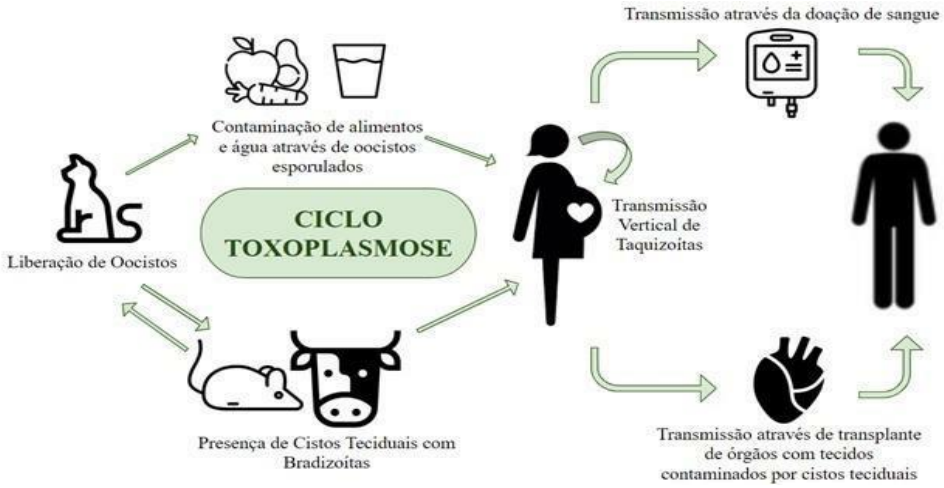
Mediante ação imunológica, os taquizoítas podem ser eliminados ou persistir na forma de bradizoítas (forma de replicação lenta) em cistos intracelulares. Tais cistos são formados principalmente em tecido nervoso cerebral, na retina ou em células musculares, caracterizando uma infecção crônica (JOYNSON & WREGHITT, 2001).

3.2.3. Transmissão

A toxoplasmose pode ser adquirida principalmente pela ingestão de cistos de *T. gondii* presentes em carnes mal cozidas ou cruas (cordeiro, carneiro e porco) ou pela ingestão de oocistos presentes na água, frutas e vegetais mal lavados, ou no solo contaminado com dejetos de gatos, conforme ilustrado na Figura 2 (KAPPERUD *et al.*, 1996; BARIL *et al.*, 1999; COOK *et al.*, 2000; BOBIC *et al.*, 2003; SPITS *et al.*, 2013).

A contaminação de humanos pode se dar, ainda, mediante a transmissão vertical via transplacentária durante infecção gestacional primária materna ou por transplante de órgãos contaminados com cistos teciduais (LINDSAY & DUBEY, 2011).

Figura 2. Ciclo de transmissão do *T. gondii.*



Fonte: elaborado pelo autor, 2020.

3.2.4. Fisiopatologia

No interior dos hospedeiros, ocorre ligação entre as proteínas de superfície do parasito (principalmente SAGI) e os receptores de laminina da superfície celular do hospedeiro (como CD40 e CD154). Isto permite a penetração dos parasitos nas células, onde se replicam no interior de um vacúolo parasitóforo até que haja ruptura celular, com posterior disseminação linfática, hematogênica e a infecção das células adjacentes (BLACK & BOOTHROYD, 2000; DUARTE & ANDRADE, 2006).

A primeira resposta imune deflagrada pela presença do parasito é a inata (JOHNSON & SAYLES, 1997), que o reconhece mediante receptores de reconhecimento padrão (PRRs) e receptores Toll-Like (TLRs), presentes em células como neutrófilos e monócitos. Quando ativados, levam a liberação de citocinas pró-inflamatórias, tal qual o Fator de Necrose Tumoral-α (TNF-α), a interleucina-6 (IL-6) e a IL-12, importantes na composição da resposta imune ao parasito (BEUTLER, 2006; QUINN & O'NEILL, 2011; SASAI & YAMAMOTO, 2013).

Nessa etapa, há a participação das células dendríticas (CD) que, através de moléculas de histocompatibilidade 1 ou 2 (MHC-1 ou 2), apresentam os antígenos captados aos linfócitos (HART, 1997) e também liberaram IL-1B e TNF-α em conjunto com os macrófagos (PHILIP & EPSTEIN, 1986; DECKERT- SCHLÜTER *et al.*, 1995; NAGINENI

et al., 1996). A participação das células *Natural Killers* (NK) na composição dessa resposta é fundamental para reduzir o número de taquizoítas (BLISS *et al.*, 1999).

Posteriormente, baseado no padrão de citocinas ativadas pelo contato inicial com o parasito, há ativação de células T CD4, que se diferenciam principalmente em T *helper* tipo 1 (Th1) devido ao excesso de TNF-α, que inibe a diferenciação em Th2, (GAJEWSKI & FITCH, 1988) e de IL-12 (TRINCHIERI, 1993), determinando o predomínio de resposta celular (MOSMANN, 1991).

É válido ressaltar, ainda, que o TNF-α atua independentemente dos linfócitos T nas células parasitadas inibindo a replicação intracelular do parasito (PFEFFERKORN, 1984).

A partir da ativação de Th1, as células TCD8 efetoras citotóxicas são ativadas e atuam na lise das células infectadas, destruindo os vacúolos parasitóforos e, assim, contribuindo para evitar a formação dos cistos teciduais (GAZZINELLI *et al.*, 1993a; GAZZINELLI *et al.*, 1993b).

Para que a ativação da resposta humoral ocorra, deve haver resposta Th2, que realiza ligação, através de CD40, com os linfócitos B, capazes de produzir imunoglobulinas (TOELLNER *et al.*, 1998).

Na fase aguda, a produção de imunoglobulina M (IgM) pode ser dosada uma a duas semanas após a infecção, apresentando pico entre a 6ª e a 8ª semana e subsequente declínio. Já a imunoglobulina G (IgG) persiste durante toda a vida do paciente. Além disso, quando a infecção se dá por via oral, há produção de imunoglobulina A (IgA) (GOLDSMITH, 1998). Em geral, esses anticorpos são capazes de promover a lise das formas extracelulares na presença do sistema complemento (FILISETTI & CANDOLFI, 2004).

Mesmo com a resposta imunológica estruturada, o parasito possui mecanismos de evasão do sistema imune que possibilitam a cronificação da infecção. No interior das células infectadas, o parasito manipula as sinalizações imunológicas do hospedeiro (SAEIJ *et al.*, 2007) como a inibição da enzima caspase-1 (LIMA *et al.*, 2018; GOV *et al.*, 2013; GOV *et al.*, 2017) nos neutrófilos infectados, mas não nos mastócitos, o que provavelmente auxilia na preservação do parasito nas células infectadas (NASH *et al.*, 1998). Também é possível a evasão imune do parasito pela diminuição das vias de radicais oxidativos, cujos mecanismos são poucos esclarecidos pela literatura (WILSON *et al.*, 1980a).

3.2.5. Manifestações Clínicas

Nos humanos, o período de incubação depende da via pela qual ocorreu a infecção. Quando esta ocorre devido à ingestão de carne contaminada, esse período varia entre 10 a 23 dias. Após a ingestão de oocistos oriundos de fezes de gatos, o período será relativamente menor, durando de cinco a 20 dias (BRASIL, 2010).

De forma geral, as manifestações clínicas variam de acordo com a virulência e a carga parasitária, mas não conforme a forma infectante adquirida (DEMAR *et al.*, 2007; MEIRELES *et al.*, 2015). Na maioria dos adultos saudáveis, a infecção primária é assintomática ou responsável por sintomas leves como mal-estar geral, linfonodomegalia cervical e febre (JOYNSON & WREGHITT, 2001).

Existem ainda as formas clínicas toxoplasmose congênita e neurotoxoplasmose que serão abordadas posteriormente com mais detalhes.

3.3. Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial é realizado, principalmente, pela detecção sorológica de imunoglobulinas por ELISA (do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*, ou Ensaio de Imunoabsorção Enzimática) (REMINGTON *et al.*, 2004). Testes sorológicos negativos descartam condição clínica suspeita, sendo necessária nova sorologia para descarte após 8 a 10 dias (BRASIL, 2010).

A confirmação da infecção ativa se dá através da detecção de níveis elevados de IgG, acompanhados de sorologia de IgM positiva. Níveis baixos e estáveis de IgG podem indicar infecções crônicas, passadas ou persistentes (BRASIL, 2010). Ademais, a avidez da IgG por antígenos de *T. gondii* pode ser aferida e aumenta com o curso da doença, o que permite determinar se uma infecção é recente ou não (MONTOYA & LIESENFELD, 2004).

A detecção molecular do parasito pode ocorrer através da Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) (WONG & REMINGTON, 1993; BASTIEN, 2002) a partir de diferentes fluídos corporais, como sangue (BASTIEN, 2002), líquido amniótico (GOZON *et al.*, 1998), líquor (DUPON *et al.*, 1995), humor aquoso (BLANC-JOUVAN *et al.*, 1996) e urina (FUENTES *et al.*, 1996) durante a fase aguda da infecção (KHALIFA *et al.*, 1994).

Além disso, a detecção dos parasitos pode ser realizada por biópsia ou necrópsia com amostras coradas por Wright-Giemsa ou imuno-histoquímica, testes moleculares, inóculo em meios de cultura e em animais (REMINGTON *et al*., 2004).

3.4. Tratamento

O arsenal terapêutico contra a toxoplasmose é limitado, posto que não há medicamentos capazes de erradicar os bradizoítas presentes nos cistos teciduais, sendo eles a espiramicina, azitromicina, trimetropim-sulfametoxazol e pirimetamina-clindamicina. Existem poucas evidências acerca dos medicamentos utilizados para prevenção da toxoplasmose em pacientes transplantados, porém TS (trimetoprim-sulfametoxazol) e PS (pirimetamina-sulfadiazina) são aqueles que têm apresentado melhores resultados (RAJAPAKES *et al.*, 2017).

É importante ressaltar que diversas drogas para uso humano ainda estão em fase de ensaios pré-clínicos e os resultados ainda são muito incipientes (ALDAY & DOGGETT, 2017).

3.5. Profilaxia

As diretrizes preconizadas pelo Ministério da Saúde (MS) para prevenção incluem recomendações quanto à conservação, manipulação e consumo de alimentos e água, higiene pessoal e cuidados com animais domésticos e seus dejetos. Assim, deve-se evitar o consumo de carnes cruas ou mal passadas e de leite não pasteurizado, a água deve ser consumida somente após filtrada ou fervida, as verduras e os legumes devem ser adequadamente higienizados antes de consumidos e as carnes devem ser conservadas congeladas a -12 °C. A caixa de dejetos de gatos deve ser limpa a cada três dias e regularmente exposta ao sol. Em ambientes externo, a limpeza periódica de caixas d’água e a cobertura de caixas de areia para crianças quando não estiverem sendo utilizadas são medidas importantes. Além disso, as mãos devem ser muito bem lavadas antes das refeições, após a manipulação de carnes cruas e após o contato com gatos (BRASIL, 2020).

3.6. Toxoplasmose Congênita

Estima-se que um a 10 entre 10.000 nascidos-vivos estão infectados com *T. gondii* no mundo. No Brasil, dados do MS informam taxas que variam de três a 20 casos a cada 10.000 nascidos vivos (PESSANHA, 2011; BRASIL, 2014).

A infecção parasitária ocorrida no útero materno pode se manifestar desde o primeiro ano de vida da criança, na infância ou até mesmo na vida adulta através de calcificações cerebrais, coriorretinite, cegueira, atraso no desenvolvimento psicomotor, micro ou hidrocefalia, meningoencefalite, estrabismo, hepatoesplenomegalia, *rash cutâneo*, petéquias e icterícia (MOZZATTO & PROCIANOY, 2003; FURTADO *et al*., 2011; BRASIL, 2014; FOCHI *et al.*, 2015; LEHMANN *et al.*, 2016).

Ao contrário da toxoplasmose adquirida no adulto saudável, a apresentação da toxoplasmose congênita é muito variável, podendo ser uma infecção assintomática ou manifestar-se como doença neurológica grave, com sequelas irreversíveis e eventual óbito. Sabe-se que o risco de transmissão materno-fetal aumenta de acordo com a idade gestacional. Entretanto, a infecção congênita é menos pronunciada quando adquirida nas etapas finais da gestação (DESMONTS & COUVREUR, 1974; VERGANI *et al*., 1998; DUNN *et al.*, 1999; GILBERT *et al.*, 2001; GILBERT *et al*., 2003; SYROCOT, 2007; CORTINA *et al.*, 2010; HOTOP *et al.*, 2012; WALLON & PEYRON, 2013; PRUSA *et al*., 2015).

No Brasil, por determinação do MS, há um protocolo de rastreio realizado durante o pré-natal em que todas as gestantes são testadas para IgM e IgG anti-*Toxoplasma*. Mulheres soronegativas devem ser testadas trimestralmente, mas as gestantes com títulos de ambas imunoglobulinas positivas devem realizar teste de avidez para IgG, visando a identificação de infecção recente, devendo ser encaminhadas para centros especializados neste caso (FEBRASGO, 2011; BRASIL, 2012; BRASIL, 2014).

Gestantes com sorologia positiva para infecção aguda necessitam de investigação de danos fetais. Alterações como microcefalia, hidrocefalia ou calcificações intracranianas podem ser detectadas através de ultrassonografia detalhada e cuidadosa. É necessário realizar amniocentese – recomendada após 18 semanas de gestação – para verificar presença do DNA parasitário mediante realização de PCR (FEBRASGO, 2011; BRASIL, 2012; MCLEOD *et al*., 2014).

O diagnóstico da toxoplasmose congênita em recém nascidos é difícil, visto não ser possível diferenciar a produção fetal de IgG anti-*Toxoplasma* ou a passagem placentária da imunoglobulina materna (PESSANHA *et al*., 2011; BRASIL, 2014). A permanência de títulos altos de IgG anti-*Toxoplasma* aos 12 meses de idade corrobora o diagnóstico de infecção congênita por *T. gondii*, enquanto a diminuição e até o desaparecimento desses títulos antes desse período, na ausência de tratamento, afasta a hipótese de infecção crônica (POMARES & MONTOYA *et al*., 2016).

De forma geral, sulfadiazina, PS, ácido fólico e espiramicina são usados no tratamento da toxoplasmose congênita (ACOG, 2015; BERNARDO *et al.*, 2015; WEI *et al.*, 2015).

Desde 2007, os estudos reforçam a eficácia do tratamento precoce pré-natal, que diminui a transmissão vertical (SYROCOT, 2007) e possui maior eficácia quando usado no primeiro semestre, além de diminuir os riscos da severidade das manifestações neurológicas (CORTINA *et al.*, 2010), sendo o medicamento mais efetivo na prevenção de infecção fetal é a espiramicina, o qual não atravessa placenta (MONTOYA & REMINGTON, 2008).

Entretanto, na vigência de infecção fetal comprovada através de PCR do líquido amniótico ou ultrassonografia, a espiramicina deve ser substituída por PS. A PS deve ser evitada no início da gestação devido a sua ação teratogênica, mas, quando usada antes da 14º semana de gestação, deve ser associada ao ácido folínico (MONTOYA & REMINGTON, 2008; VALENTINI *et al.*, 2009; CORTINA *et al.*, 2010).

O tratamento pós-natal das crianças nascidas com toxoplasmose congênita deve ser iniciado imediatamente após o nascimento, mesmo naqueles indivíduos assintomáticos (MCAULEY *et al.*, 1994), uma vez que a clínica pode se manifestar tardiamente e incluir sequelas significativas (DESMONTS & COUVREUR, 1974; KOPPE *et al.*, 1986; WILSON *et al*., 1980b). O tratamento de escolha é PS associada a ácido folínico (TEIL *et al*., 2016).

A profilaxia da infecção congênita consiste, principalmente, na prevenção da infecção materna, baseada em medidas de educação em saúde acerca das formas de transmissão (FOULON *et al*., 1988).

3.7. Neurotoxoplasmose

A neurotoxoplasmose consiste na infecção crônica com persistência do parasito no sistema nervoso central (SNC) do hospedeiro, sendo mais comum em pacientes imunodeficientes (SCHLUTER & BARRAGAN, 2019; DJURKOVIĆ-DJAKOVIĆ *et al.*, 2012).

Sabe-se que o *T. gondii* possui tropismo pelo SNC, mas os mecanismos envolvidos nesta seletividade, assim como os de penetração cerebral não são bem esclarecidos (AN *et al.*, 2018). A presença do *T. gondii* no tecido cerebral induz resposta inflamatória majoritária de TCD4 e TCD8 com produção de citocinas, principalmente IFN-γ e TNF-α. Entretanto, o controle imunológico pelas citocinas é limitado, uma vez que a maioria das células neurológicas infectadas apresentam MHC-I (WILSON *et al.*, 2009; HENRY *et al.*, 2009).

A neuroimagem típica da neurotoxoplasmose é marcada por lesões arredondadas, hiper ou isodensas na junção das substâncias cinza e branca, nos núcleos da base ou substância branca profunda realçadas pelo contraste (LEVY *et al.*, 1986).

Em geral, pacientes HIV positivos com contagem de linfócitos T CD4 menor que $100/mm^3$ apresentam encefalite toxoplásmica (TE), que se deve à reativação de infecção prévia (LUFT *et al.*, 1984; PORTER & SANDE, 1992). Cefaleia, convulsão, alteração do estado mental e distúrbios neurológicos focais estão entre as manifestações clínicas da TE (HAVERKOS, 1987; PORTER & SANDE, 1992).

Para tais casos a profilaxia primária para TE é realizada com TS e dapsona-pirimetamina (DP) (RAJAPAKES *et al.*, 2017). Porém, se o paciente conta com um episódio prévio de TE, a profilaxia secundária é realizada com PS associado ao tratamento antirretroviral (KAPLAN, 2009; CONNOLLY, 2017). Outras opções terapêuticas incluem o uso de pirimetamina e clindamicina-atovaquona (RAJAPAKES *et al.*, 2017).

É imprescindível observar, nesses pacientes, a possível ocorrência de leucopenia, trombocitopenia, *rash* cutâneo e febre (HAVERKOS, 1987). Devido à possibilidade de instalação de distúrbios hematológicos principais, recomenda-se a administração de ácido folínico a fim de minimizar os efeitos tóxicos da pirimetamina (DANNEMANN *et al.*, 1988; LUFT *et al.*, 1993).

4. CONCLUSÃO

A toxoplasmose é uma zoonose parasitária que afeta significativa parcela da população humana, principalmente em países em desenvolvimento, visto que está relacionada à higiene e saneamento precários, assim como à deficiente fiscalização da indústria alimentícia. A maioria dos indivíduos hígidos afetados apresenta manifestações clínicas brandas, o que favorece a subnotificação da doença. Entretanto, quando na forma congênita ou em indivíduos imunocomprometidos, a parasitose acarreta desfechos clínicos potencialmente graves, que demandam tratamento de maior complexidade e consequentemente, possuem um custo mais elevado para o sistema de saúde.

Há necessidade de desenvolvimento de fármacos que atuem nos cistos teciduais do parasito, presentes principalmente na forma crônica da doença, e que esses compostos apresentem baixa toxicidade, curto período de administração e baixo custo. Visto tal déficit no tratamento e a gravidade das condições clínicas dos pacientes acometidos, reforça-se a importância das medidas preventivas como o acompanhamento pré-natal e o acompanhamento dos indivíduos imunossuprimidos, especialmente aqueles infectados com o vírus HIV.

5. AGRADECIMENTOS

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) pela bolsa de Mestrado concedida à Débora de Paula Pita Pedro pelo Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina de Jundiaí.

6. REFERÊNCIAS

ALDAY, P.H. & DOGGETT, J.S. Drugs in development for toxoplasmosis: advances, challenges, and current status. Drug Design, Development and Therapy, v. 11, p 273, 2017.

AMATO, N.V. & MARCHI, C.R. Toxoplasmose. In: CIMERMAN, B.; CIMERMAN, S. (Ed.). Parasitologia Humana e seus Fundamentos Gerais. 3a ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 159-178.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS (ACOG). Practice bulletin no. 151: Cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy. Obstetrics & Gynecology, v. 125, p. 1510, 2015.

AN, R. *et al*. Encephalitis is mediated by ROP18 of *Toxoplasma gondii*, a severe pathogen in AIDS patients. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 115, E5344, 2018.

BARIL, L. *et al*. Risk factors for Toxoplasma infection in pregnancy: a case-control study in France. Scandinavian journal of infectious diseases, v. 31, p. 305, 1999.

BASTIEN, P. Molecular diagnosis of toxoplasmosis. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, v. 96, S205, 2002.

BERNARDO, W.M. *et al*. Is sulfadiazine alone equivalent (benefit and harm) to spiramycin to treat acute toxoplasmosis in the first trimester of pregnancy? Revista da Associação Medica Brasileira, v. 61, p. 495, 2015.

BEUTLER, B. *et al*. Genetic analysis of host resistance: Toll-like receptor signaling and immunity at large. Annual review of immunology, v. 24, p. 353, 2006.

BLACK, M.W. & BOOTHROYD, J.C. Lytic cycle of *Toxoplasma gondii*. Microbiology and molecular biology reviews, v. 64, p. 607, 2000.

BLANC-JOUVAN, M. *et al*. Chorioretinitis following liver transplantation: detection of *Toxoplasma gondii* in aqueous humor. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America v. 22, p. 184, 1996.

BLISS, S.K. *et al*. Human polymorphonuclear leukocytes produce IL-12, TNF-alpha, and the chemokines macrophage-inflammatory protein-1 alpha and -1 beta in response to *Toxoplasma gondii* antigens. Journal of immunology, v. 162, p. 7369, 1999.

BOBIĆ, B. *et al*. Identifikacija faktora rizika za infekciju parazitom *Toxoplasma gondii* u Srbiji kao osnov programa prevencije kongenitalne toksoplazmoze [Identification of risk factors for infection with *Toxoplasma gondii* in Serbia as a basis of a program for prevention of congenital toxoplasmosis]. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, v. 131, p. 162, 2003.

BONHOMME, A. *et al*. Review: *Toxoplasma gondii* cellular invasion. Parassitologia, v. 34, p. 31, 1992.

BRASIL Ministério da Saúde. Saúde.gov.br. Toxoplasmose: sintomas, tratamento e como prevenir. Disponível em: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/toxoplasmose>. Acesso em: 22 ago. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. In: Toxoplasmose. 8ª ed. Brasília, p 404, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Atenção à Saúde do Recém-Nascido: Guia para os Profissionais de Saúde. 2a ed. Brasília, DF: Editora do Ministério da Saúde; 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Gestação de Alto Risco: Manual Técnico. 5ª ed. Brasília, DF: Editora do Ministério da Saúde, 2012.

CONNOLLY, M.P. *et al*. Toxoplasmic encephalitis relapse rates with pyrimethamine-based therapy: systematic review and meta-analysis. Pathogens and global health, v. 111, p. 31, 2017.

COOK, A.J. *et al*. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. BMJ (Clinical research ed.), v. 321, p. 142, 2000.

CORTINA-BORJA, M. *et al*. Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. PLoS medicine, v. 7, e1000351, 2010.

DANNEMANN, B.R. *et al*. Treatment of toxoplasmic encephalitis with intravenous clindamycin. Archives of Internal Medicine, v. 148, p. 2477, 1988.

DECKERT-SCHLÜTER, M. *et al*. Dynamics of the intracerebral and splenic cytokine mRNA production in *Toxoplasma gondii*-resistant and -susceptible congenic strains of mice. Immunology, v. 85, p. 408, 1995.

DEMAR, M. *et al*. Fatal outbreak of human toxoplasmosis along the Maroni River: epidemiological, clinical, and parasitological aspects. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, v. 45, e88, 2007.

DESMONTS, G. & COUVREUR, J. Toxoplasmosis in pregnancy and its transmission to the fetus. Bulletin of the New York Academy of Medicine, v. 50, p. 146, 1974.

DJURKOVIĆ-DJAKOVIĆ, O. *et al*. Kinetics of parasite burdens in blood and tissues during murine toxoplasmosis. Experimental parasitology, v. 131, p. 372, 2012.

DUARTE, M.I.S. & ANDRADE, H.F.J. Toxoplasmose. In: Patologia das principais doenças tropicais no Brasil. Bogliolo Patologia. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p. 1373.

DUBEY, J.P. & FRENKEL, J.K. Feline toxoplasmosis from acutely infected mice and the development of Toxoplasma cysts." The Journal of protozoology, v. 23, p. 537 1976.

DUBEY, J.P. & JONES, J.L. *Toxoplasma gondii* infection in humans and animals in the United States. International journal for parasitology, v. 38, p. 1257, 2008.

DUBEY, J.P. Advances in the life cycle of *Toxoplasma gondii*. International journal for parasitology, v. 28, p. 1019, 1998.

DUBEY, J.P. *et al*. Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. Clinical microbiology reviews, v. 11, p. 267, 1998.

DUBEY, J.P. *et al*. Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology. Parasitology, v. 139, p. 1375, 2012.

DUBEY, J.P. *Toxoplasma gondii*. In: Baron S, editor. Medical Microbiology. 4a ed. Galveston: University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996a.

DUBEY, J.P. Infectivity and pathogenicity of *Toxoplasma gondii* oocysts for cats. The Journal of parasitology, v. 82, p. 957, 1996b.

DUBEY, J.P. Long-term persistence of *Toxoplasma gondii* in tissues of pigs inoculated with T gondii oocysts and effect of freezing on viability of tissue cysts in pork. American journal of veterinary research, v. 49, p. 910, 1988.

DUBEY, J.P. Toxoplasmosis of animals and humans. 2a ed. Florida: CRC Press; 2010.

DUBREMETZ, J.F. & SCHWARTZMAN, J.D. Subcellular organelles of *Toxoplasma gondii* and host cell invasion. Research in immunology, v. 144, p. 31, 1993.

DUNN, D. *et al*. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. The Lancet, v. 353, p. 1829, 1999.

DUPON, M. *et al*. Detection of *Toxoplasma gondii* by PCR and tissue culture in cerebrospinal fluid and blood of human immunodeficiency virus-seropositive patients. Journal of Clinical Microbiology, v. 33, p. 2421, 1995.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). Manual de Gestação de Alto Risco. São Paulo, SP: 2011. Disponível em: https://www.febrasgo.org.br/images/arquivos/manuais/Manuais_Novos/gestaca_alto-risco_30-08.pdf.Acesso em: 22 ago. 2020.

FERGUSON, D.J. & HUTCHISON, W.M. An ultrastructural study of the early development and tissue cyst formation of *Toxoplasma gondii* in the brains of mice. Parasitology research, v. 73, p. 483, 1987a.

FERGUSON, D.J. & HUTCHISON, W.M. The host-parasite relationship of *Toxoplasma gondii* in the brains of chronically infected mice. Virchows Archiv A, Pathological anatomy and histopathology, v. 411, p, 39, 1987b.

FILISETTI, D. & CANDOLFI, E. Immune response to *Toxoplasma gondii*. Annali dell'Istituto superiore di sanita, v. 40, p. 71, 2004.

FOCHI, M.M.L. *et al*. Prematurity and Low Birth Weight did not Correlate with Anti-*Toxoplasma gondii* Maternal Serum Profiles--a Brazilian Report. PloS one, v. 10, e0132719, 2015.

FOULON, W. *et al*. Impact of primary prevention on the incidence of toxoplasmosis during pregnancy. Obstetrics and gynecology, v. 7, p. 363, 1988.

FUENTES, I. *et al*. Urine sample used for congenital toxoplasmosis diagnosis by PCR. Journal of Clinical Microbiology, v. 34, p. 2368, 1996.

FURTADO, J.M. *et al*. Toxoplasmosis: a global threat. Journal of Global Infectious Diseases, v. 3, p. 281, 2011.

FREYRE, A. *et al*. Oocyst-induced Toxoplasma gondii infections in cats. The Journal of Parasitology, v. 75, p. 750, 1989.

GAJEWSKI, T.F & FITCH, F.W. Anti-proliferative effect of IFN-gamma in immune regulation. I. IFN-gamma inhibits the proliferation of Th2 but not Th1 murine helper T lymphocyte clones. Journal of Immunology, v. 140, p. 4245, 1988.

GAZZINELLI, R.T. *et al*. Host resistance to *Toxoplasma gondii*: model for studying the selective induction of cell-mediated immunity by intracellular parasites. Infectious agents and disease, v. 2, p. 139, 1993a.

GAZZINELLI, R.T. *et al*. Interleukin 12 is required for the T-lymphocyte-independent induction of interferon gamma by an intracellular parasite and induces resistance in T-cell-deficient hosts. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v. 90, p. 6115, 1993b.

GILBERT, R. *et al*. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. BJOG, v. 110, p. 112, 2003.

GILBERT, R. et al. Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of Toxoplasma gondii: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France. International Journal of Epidemiology, v. 30, p. 1303, 2001.

GOLDSMITH, R.S. Infectious Diseases: Protozoal & Helminthic in: Current Medical Diagnosis & Treatment. 37a Edition. Stamford: Appleton & Lange. 1998.

GOV, L. *et al*. Human innate immunity to *Toxoplasma gondii* is mediated by host caspase-1 and ASC and parasite GRA15. mBio, v. 4, e00255, 2013.

GOV, L. *et al*. NLRP3 and Potassium Efflux Drive Rapid IL-1β Release from Primary Human Monocytes during *Toxoplasma gondii* Infection. Journal of Immunology, v. 199, p. 2855, 2017.

GOZON, G.J.N. *et al*. Estimation of the avidity of immunoglobulin G for routine diagnosis of chronic *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology, v. 17, p. 32, 1998.

GOMES, D.F.C. *et al*. *Toxoplasma gondii* in cattle in Brazil: a review. Revista Brasileira de Parasitologia Veteterinária, v. 29, e015719, 2020.

HART, D.N. Dendritic cells: unique leukocyte populations which control the primary immune response. Blood, v. 90, p. 3245, 1997.

HAVERKOS, H.W. Assessment of therapy for toxoplasma encephalitis. The TE Study Group. The American journal of Medicine, v. 82, p. 907, 1987.

HENRY, S.C. *et al*. Balance of Irgm protein activities determines IFN-gamma-induced host defense. Journal of Leukocyte Biology, v. 85, p. 877, 2009.

HOTOP, A. *et al*. Efficacy of rapid treatment initiation following primary *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, v. 54, p. 1545, 2012.

HURLEY, R.A. & TABER, K.H. Latent Toxoplasmosis gondii: emerging evidence for influences on neuropsychiatric disorders. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, v. 24, p. 376, 2012.

JACOBS, L. *et al*. The resistance of the encysted form of *Toxoplasma gondii*. The Journal of Parasitology, v. 46, p. 11, 1960.

JOHNSON, L.L. & SAYLES, P.C. Interleukin-12, dendritic cells, and the initiation of host-protective mechanisms against *Toxoplasma gondii*. The Journal of experimental medicine, v. 186, p. 1799, 1997.

JOINER, K.A. Cell entry by *Toxoplasma gondii*: all paths do not lead to success. Research in Immunology, v. 144, p. 34, 1993.

JOYNSON, D.H. & WREGHITT, T.J. Toxoplasmosis: A Comprehensive Clinical Guide. Cambridge: Cambridge University Press, 2001.

KAPLAN, J.E. *et al*. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America: Recommendations and reports, v. 58, p. 1, 2009.

KAPPERUD, G. *et al*. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy. Results of a prospective case-control study in Norway. American Journal of Epidemiology, v. 144, p. 405, 1996.

KHALIFA, K. el-S. *et al*. Value of PCR for evaluating occurrence of parasitemia in immunocompromised patients with cerebral and extracerebral toxoplasmosis. Journal of Clinical Microbiology, v. 32, p. 2813, 1994.

KOPPE, J.G. *et al*. Results of 20-year follow-up of congenital toxoplasmosis. Lancet, v. 1, p. 254, 1986.

LEHMANN, L.M. *et al*. Evaluation of Pregnant and Postpartum Women's Knowledge about Toxoplasmosis in Rio Grande - RS, Brazil. Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia: revista da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia, v. 38, p. 538, 2016.

LEVY, R.M. *et al*. Neuroradiologic findings in AIDS: a review of 200 cases. American journal of Roentgenology, v. 147, p. 977, 1986.

LIMA, T.S. *et al*. Evasion of Human Neutrophil-Mediated Host Defense during *Toxoplasma gondii* Infection. mBio, v. 9, e02027, 2018.

LINDSAY, D.S. & DUBEY, J.P. *Toxoplasma gondii*: the changing paradigm of congenital toxoplasmosis. Parasitology, v. 138, p. 1829, 2011.

LUFT, B.J. *et al*. Toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. JAMA, v. 252, p. 913, 1984.

LUFT, B.J. *et al*. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Members of the ACTG 077p/ANRS 009 Study Team. The New England Journal of Medicine, v. 329, p. 995, 1993.

MCAULEY, J. *et al*. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial. Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, v. 18, p. 38, 1994.

MCLEOD, R. *et al*. Management of congenital toxoplasmosis. Current Pediatrics Reports, v. 2, p. 166, 2004.

MEIRELES, L.R. *et al*. Human toxoplasmosis outbreaks and the agent infecting form. findings from a systematic review. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 57, p. 369, 2015.

MONTOYA, J.G & LIESENFELD, O. Toxoplasmosis. Lancet, v. 363, p. 1965, 2004.

MONTOYA, J.G. & REMINGTON, J.S. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, v. 47, p. 554, 2008.

MORISAKI, J.H. *et al*. Invasion of *Toxoplasma gondii* occurs by active penetration of the host cell. Journal of Cell Science, v. 108, p. 2457, 1995.

MOSMANN, T R. Cytokines: is there biological meaning?. Current Opinion in Immunology, v. 3, p. 311, 1991.

MOZZATTO, L. & PROCIANOY, R.S. Incidence of congenital toxoplasmosis in southern Brazil: a prospective study. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 45, p. 147, 2003.

NAGINENI, C.N. *et al*. Mechanisms of interferon-induced inhibition of *Toxoplasma gondii* replication in human retinal pigment epithelial cells. Infection and Immunity, v. 64, p. 4188, 1996.

NASH, P.B. *et al*. *Toxoplasma gondii*-infected cells are resistant to multiple inducers of apoptosis. Journal of Immunology, v. 160, p. 1824, 1998.

NICHOLS, B.A. & O'CONNOR, G.R. Penetration of mouse peritoneal macrophages by the protozoon *Toxoplasma gondii*. New evidence for active invasion and phagocytosis. Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology, v. 44, p. 324, 1981.

NICHOLS, B.A. *et al*. Secretion from the rhoptries of *Toxoplasma gondii* during host-cell invasion. Journal of Ultrastructure Research, v. 83, p. 85, 1983.

PESSANHA, T.M. *et al*. Abordagem diagnóstica e terapêutica da toxoplasmose em gestantes e as repercussões no recém-nascido. Revista Paulista de Pediatria, v. 29, p. 341, 2011.

PFEFFERKORN, E R. Interferon gamma blocks the growth of *Toxoplasma gondii* in human fibroblasts by inducing the host cells to degrade tryptophan. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v. 81, p. 908, 1984.

PHILIP, R. & EPSTEIN, L.B. Tumour necrosis factor as immunomodulator and mediator of monocyte cytotoxicity induced by itself, gamma-interferon and interleukin-1. Nature, v. 323, p. 86, 1986.

PINTO-FERREIRA, F. *et al*. Patterns of Transmission and Sources of Infection in Outbreaks of Human Toxoplasmosis. Emerging Infectious Diseases, v. 25, p. 2177, 2019.

POMARES, C. & MONTOYA, J.G. Laboratory Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis. Journal of Clinical Microbiology, v. 54, p. 2448, 2016.

PORTER, S.B. & SANDE, M.A. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. The New England Journal of Medicine, v. 327, p. 1643, 1992.

PRUSA, A-R *et al*. Amniocentesis for the detection of congenital toxoplasmosis: results from the nationwide Austrian prenatal screening program. Clinical Microbiology and Infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, v. 21, p. 191.e1-8, 2015.

QUINN, S.R. & O'NEILL, L.A. A trio of microRNAs that control Toll-like receptor signaling. International Immunology, v. 23, p. 421, 2011.

RAJAPAKSE, S. *et al*. Prophylaxis of human toxoplasmosis: a systematic review. Pathogens and Global Health, v. 111, p. 333, 2017.

REMINGTON, J.S. *et al*. Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis. Journal of Clinical Microbiology, v. 42, p. 941, 2004.

SAEIJ, J.P.J. *et al*. Toxoplasma co-opts host gene expression by injection of a polymorphic kinase homologue. Nature, v. 445, p. 324, 2007.

SASAI, M. & YAMAMOTO, M. Pathogen recognition receptors: ligands and signaling pathways by Toll-like receptors. International Reviews of Immunology, v. 32, p. 116, 2013.

SHEFFIELD, H.G. & MELTON, M.L. The fine structure and reproduction of *Toxoplasma gondii*. The Journal of Parasitology, v. 54, p. 209, 1968.

SIBLEY, L.D. Invasion of vertebrate cells by *Toxoplasma gondii*. Trends in Cell Biology, v. 5, p. 129, 1995.

SILVA, S.R. *et al*. Mechanism of entry of *Toxoplasma gondii* into vertebrate cells. Journal of Submicroscopic Cytology, v. 14, p. 471, 1982.

SPEER, C.A. *et al*. Time lapse video microscopy and ultrastructure of penetrating sporozoites, types 1 and 2 parasitophorous vacuoles, and the transformation of sporozoites to tachyzoites of the VEG strain of *Toxoplasma gondii*. The Journal of Parasitology, v. 83, p. 565, 1997.

SPITS, H. *et al*. Innate lymphoid cells—a proposal for uniform nomenclature. Nature reviews: Immunology, v. 13, p. 145, 2019.

SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group *et al*. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. Lancet, v. 369, p. 115, 2007.

TEDFORD, E. & MCCONKEY, G. Neurophysiological Changes Induced by Chronic *Toxoplasma gondii* Infection. Pathogens, v. 6, p. 19, 2017,

TEIL, J. *et al*. Treatment of Congenital Toxoplasmosis: Safety of the Sulfadoxine-Pyrimethamine Combination in Children Based on a Method of Causality Assessment. The Pediatric Infectious Disease Journal, v. 35, p. 634, 2016.

TENTER, A.M. *et al*. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. International Journal for Parasitology, v. 30, p. 1217, 2000.

TOELLNER, K.M. *et al*. T helper 1 (Th1) and Th2 characteristics start to develop during T cell priming and are associated with an immediate ability to induce immunoglobulin class switching. The Journal of Experimental Medicine, v. 187, p. 1193, 1998.

TRINCHIERI, G. Interleukin-12 and its role in the generation of TH1 cells. Immunology Today, v. 14, p. 335, 1993.

VALENTINI, P *et al*. Role of spiramycin/cotrimoxazole association in the mother-to-child transmission of toxoplasmosis infection in pregnancy. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology, v. 28, p. 297, 2009.

VERGANI, P. *et al*. Congenital toxoplasmosis: efficacy of maternal treatment with spiramycin alone. American Journal of Reproductive Immunology, v. 39, p. 335, 1998.

WALLON, M. *et al*. Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, v. 56, p. 1223, 2013.

WEI, H-X. *et al*. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Anti-*Toxoplasma gondii* Medicines in Humans. PloS one, v. 10, e0138204, 2015.

WERK, R. How does *Toxoplasma gondii* enter host cells?. Reviews of Infectious Diseases, v. 7, p. 449, 1985.

WILSON, C.B. *et al*. Failure to trigger the oxidative metabolic burst by normal macrophages: possible mechanism for survival of intracellular pathogens. The Journal of Experimental Medicine, v. 151, p. 328, 1980a.

WILSON, C.B. *et al*. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital Toxoplasma infection. Pediatrics, v. 66, p. 767, 1980b.

WILSON, E.H. *et al*. Behavior of parasite-specific effector CD8+ T cells in the brain and visualization of a kinesis-associated system of reticular fibers. Immunity, v. 30, p. 300, 2009.

WONG, S-Y. & REMINGTON, J.S. Biology of *Toxoplasma gondii*. AIDS, v. 7, p. 299, 1993.

WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH – OIE. Terrestrial manual: toxoplasmosis. Paris: OIE, 2017. Disponível em: http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.09.09_TOXO.pdf. Acesso em: 22 ago. 2020.

ZHANG, K. *et al*. Serological diagnosis of toxoplasmosis and standardization. Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry, v. 461, p. 83, 2016.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 26

LABORATÓRIO UNIVERSITÁRIO MULTIDISCIPLINAR E COMUNITÁRIO DE PARASITOLOGIA

César H C Duarte[1], Mayara B Henrique[1], Noely A Guedes[1], Vanusa S Feitosa[1], Wanderson G M Barros[1], Elisângela R Castanha[2]

[1] Discente de Ciências Biológicas, Universidade de Pernambuco, Garanhuns/PE.
[2] Docente de Medicina e Biologia, Universidade de Pernambuco, Garanhuns/PE.

Palavras-chave: *Doenças Negligenciadas; Extensão Universitária; Enteroparasitoses.*

1. INTRODUÇÃO

O homem e os animais convivem com parasitos desde os primórdios da humanidade. Estes seres, os quais são incapazes de sobreviverem no meio ambiente, obrigatoriamente precisam encontrar em espécies superiores o seu abrigo, a sua fonte de alimentos e as condições ideais para o seu desenvolvimento e reprodução. Assim, do encontro dos parasitos com o homem e outros animais surgiu uma relação desarmônica: o parasitismo, onde o parasito obtém benefícios à custa do seu hospedeiro, causando no mesmo prejuízo à sua saúde e bem-estar.

Apesar de serem enfermidades antigas, bem estudadas e de todo o desenvolvimento e avanço da ciência na área da saúde, as parasitoses humanas ainda representam um dos mais prevalentes problemas de saúde pública nos países em desenvolvimento, fazendo parte das doenças negligenciadas. Estimativas apontam que mais de um bilhão de indivíduos em todo o mundo albergam pelo menos uma espécie de parasito intestinal, causando cerca de dois a três milhões de óbitos por ano (RODRIGUES *et al.*, 2013).

No Brasil, em diversas regiões, as enteroparasitoses são um problema endêmico, refletindo a desigualdade social e estando relacionadas com a baixa qualidade de vida da população. O acometimento do indivíduo por essas doenças causa impacto em sua vida produtiva, levando a perdas econômicas e gastos no sistema público de saúde (WHO, 2010).

Em crianças, as enteroparasitoses podem causar comprometimento do desenvolvimento físico e cognitivo, estando também associadas a quadros de desnutrição, consistindo em uma importante causa de morbidade e mortalidade (FONSECA *et al.*, 2010).

Dentro do organismo humano, as diversas espécies de parasitos possuem tropismos por diferentes órgãos e tecidos. Os enteroparasitos são aqueles que se alojam preferencialmente no trato intestinal, como os protozoários e os helmintos. Para completar o seu ciclo de vida e garantir a infecção de novos indivíduos, esses parasitos utilizam-se das fezes do seu hospedeiro para a transmissão das suas formas infectantes (cistos, ovos e larvas). Assim, sua distribuição geográfica depende de fatores ambientais e também da ação do homem no meio ambiente, sendo o solo e a água os principais veículos de contaminação e disseminação dos enteroparasitos entre homens e animais. Dessa forma, a transmissão dos mesmos é mais eficiente em áreas com más condições de saneamento, onde o risco de contaminação fecal do solo é alto. A transmissão também ocorre pelo contato pessoa a pessoa, principalmente em ambientes fechados como asilos, creches e escolas, quando os hábitos de higiene individuais e coletivos são deficientes (BISCEGLI *et al.*, 2009).

No Brasil, o acesso da população carente aos exames laboratoriais e tratamento adequado para as enteroparasitoses ainda representa um grave problema de ordem social devido às adversidades econômicas e estruturais enfrentadas pelo Sistema Público de Saúde. Nesse contexto, o projeto de Extensão "Laboratório Universitário Multidisciplinar e Comunitário de Parasitologia", desenvolvido na Universidade de Pernambuco, Campus Garanhuns, teve como objetivo dar suporte ao ensino, pesquisa e extensão, através do desenvolvimento de estratégias e ações que possibilitaram a prevenção e o combate das enteroparasitoses através do diagnóstico, desenvolvimento de palestras e capacitações em escolas, creches e unidades de saúde da família.

Essas ações criaram uma parceria entre o meio acadêmico, a comunidade e a Secretaria Municipal de Saúde de Garanhuns; tríade que permitiu repensar as causas desse problema: saneamento básico, custo de tratamento, medidas profiláticas, dificuldade para realização de exames, deficiência de informações, entre outros. Pela sua natureza multidisciplinar, este projeto permitiu que acadêmicos dos cursos de Biologia e Medicina, pudessem se engajar, desenvolvendo, sobretudo, uma melhor compreensão das realidades locais, permitindo uma visão de saúde coletiva, especialmente na comunidade onde a Universidade se insere.

2. MÉTODO

O projeto de Extensão foi conduzido na Universidade de Pernambuco, Campus Garanhuns, no período de 2013 a 2019, assistindo a comunidades atendidas em Unidades de Saúde da Família e também em escolas públicas e creches. As ações do projeto foram divididas em três eixos principais:

(1) Educação em saúde para comunidade: Realizada com os usuários atendidos nas Unidades Básicas de Saúde, com os pais e responsáveis das crianças nas creches e escolas, assim como com as crianças. Utilizou-se a roda de conversa e apresentação com slides sobre as enteroparasitoses, abordando as medidas profiláticas e as formas de transmissão das mesmas. visando esclarecimentos e estimulando possíveis mudanças nos hábitos higiênicos e culturais dos indivíduos, bem como a sua relação com o meio ambiente. Para as crianças, foi realizada uma apresentação lúdica e jogos visando estimular o interesse pelas enteroparasitoses e suas formas de prevenção. Materiais educativos, como folders, banners e panfletos foram confeccionados e distribuídos.

(2) Capacitação em parasitoses para Agentes Comunitários de Saúde (ACS) e funcionários das creches e escolas: Para os funcionários e professores e ACS, foi realizada uma oficina com objetivo de capacitação sobre o tema abordado pelo projeto. Foram abordados o ciclo biológico, patogenia, tratamento e formas de controle e prevenção das parasitoses.

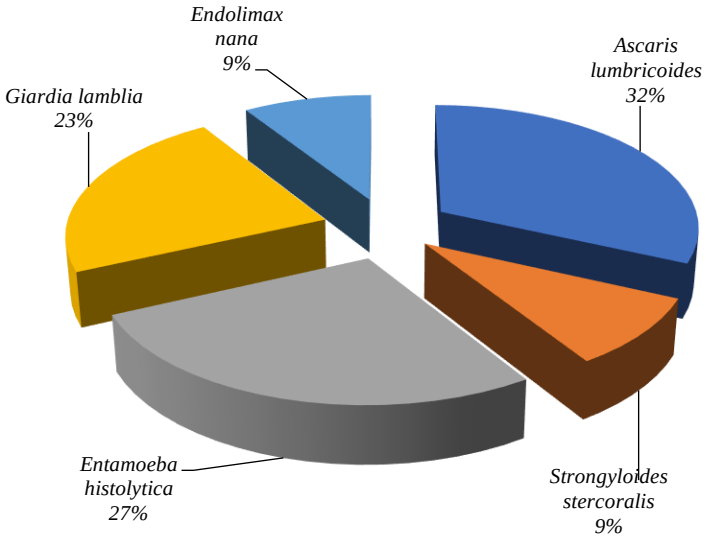
(3) Exames parasitológicos de fezes: Foram distribuídos recipientes apropriados para coleta de fezes. No laboratório de análises, na UPE, as amostras foram tratadas de acordo com a técnica de Hoffman e após 24 horas estavam prontas para análise microscópica. A partir dos resultados obtidos nas análises, foram emitidos laudos, os quais foram entregues à diretoria das escolas e creches e aos ACS das unidades de saúde para que estes pudessem encaminhar às famílias e em caso positivo para parasitoses, as famílias fossem direcionadas à Unidade de Saúde para tratamento.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Prevalência das Enteroparasitoses Diagnosticadas

No primeiro ano do projeto, em 2013, a análise de 45 amostras de crianças de um a oito anos, pertencentes a uma creche de Garanhuns, revelou positividade de 70%. Algumas crianças se apresentavam multiparasitadas, sendo *Ascaris lumbricoides e Entamoeba histolytica* os parasitas mais encontrados (Figura 1).

Figura 1. Prevalência de protozoários e helmintos em crianças de um a oito anos em uma creche no Município de Garanhuns, 2013



Fonte: elaborada pelos autores, 2013.

Em 2017, as ações do projeto ocorreram em duas unidades básicas de saúde, onde 29 ACS foram capacitados e um total de 40 amostras de 16 famílias foi analisado. A predominância das amostras foi proveniente de crianças e mulheres (Tabela 1). Pinheiro *et al.* (2002) relatam que as mulheres (40,3%) buscam mais serviços para realização de exames de rotina e prevenção quando comparadas com os homens (28,4%).

Tabela 1. Idade e Sexo dos usuários das UBS participantes do projeto, 2017

Idade/Sexo	FA (n=40)	FR (%)
0-14 anos	18	45%

15-21 anos	6	15%
22-59 anos	14	35%
>59 anos	2	5%
Masculino	14	35%
Feminino	26	65%

Legenda: FA - Frequência Absoluta, FR - Frequência Relativa. **Fonte:** elaborada pelos autores, 2017.

Em relação ao perfil higiênico sanitário das 16 famílias, observou-se que apesar de todas as casas terem banheiro, 56,2% referiram não ter saneamento básico, 69% das crianças andavam com os pés descalços e 25% brincavam em áreas insalubres. Apenas 35,5% afirmaram fazer uso de medicação antiparasitária (Tabela 2).

Tabela 2. Perfil socioeconômico, higiênico e comportamental das famílias atendidas nas UBS participantes do projeto, 2017

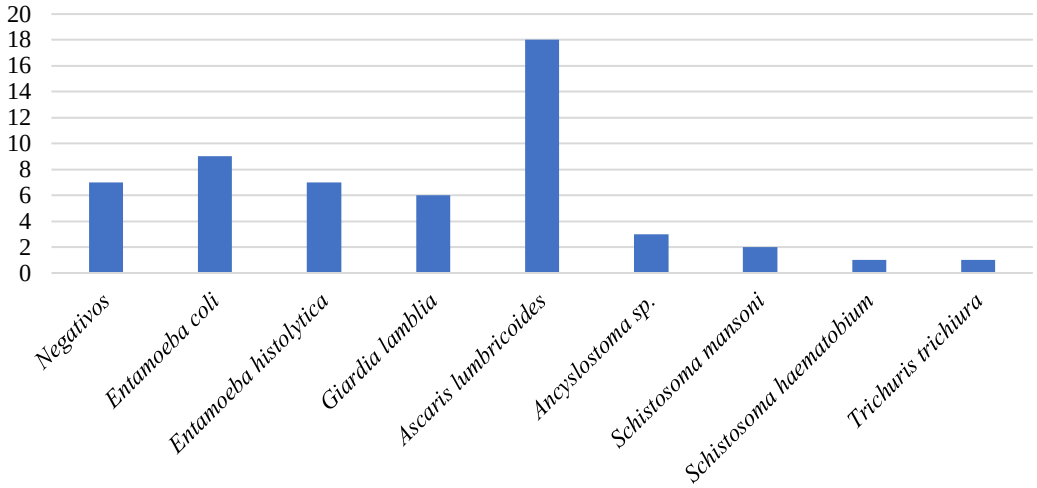
Características	**FA (n=16)**		**FR (%)**	
	SIM	**NÃO**	**SIM**	**NÃO**
Banheiros residenciais	16	0	100%	0%
Filtros de água	10	6	62,5%	37,5%
Geladeira	15	1	93,8%	6,2%
Água encanada	14	2	87,5%	12,5%
Saneamento básico	7	9	43,8%	56,2%
Lavagem das mãos após uso do banheiro	13	3	81,3%	18,7%
Lavagem das mãos antes da alimentação	14	2	87,5%	12,5%
Lavagem dos alimentos antes do consumo	15	1	93,7%	6,3%
Brincadeiras infantis em poços de água	4	12	25%	75%
Andam com pés descalços	5	11	31,2%	68,8%
Uso de medicamentos	6	10	37,5%	62,5%

Fonte: elaborada pelos autores, 2017.

A análise das 40 amostras revelou que 82% delas apresentaram pelo menos um tipo de espécie de enteroparasito. *Ascaris lumbricoides* foi o mais prevalente entre os helmintos (45%) e o gênero *Entamoeba* entre os protozoários (40%), *Giardia* foi encontrada em 15% das amostras, enquanto ancilostomídeos tiveram uma prevalência de 7,5%. (Figura 2). Diversos

autores citam que os helmintos que mais promovem quadros infecciosos estão *Ascaris lumbricoides*, Ancilostomídeos e *Trichuris trichiura*, além de protozoários como a *Entamoeba histolytica* e *Giardia lamblia*, estes dois últimos podem contar com vetores mecânicos, como moscas e baratas, para contaminar alimentos, além do consumo de água contaminada e ou alimentos mal higienizados (ROQUE *et al.*, 2005; NEVES, 2005).

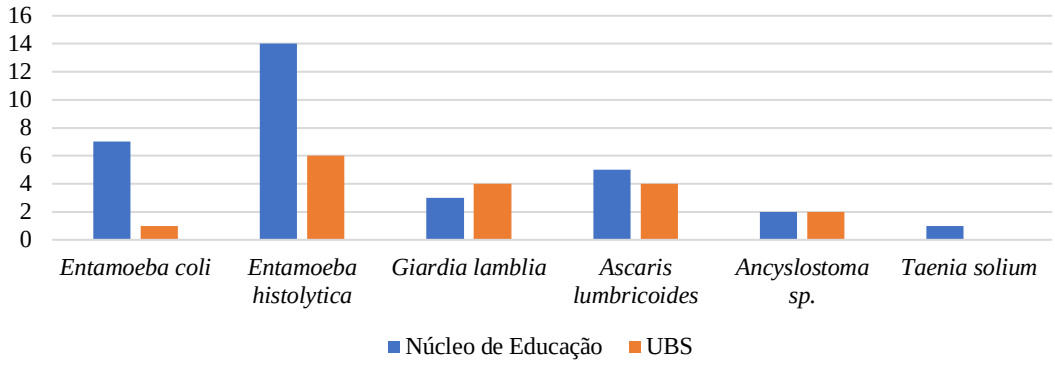
Figura 2. Prevalência de Protozoários e Helmintos nas amostras dos usuários das UBS participantes do projeto, 2017



Fonte: elaborada pelos autores, 2017.

Em 2018, o projeto foi executado em um Núcleo de Educação Integral Municipal e em uma unidade básica de saúde, sendo analisadas 56 amostras de crianças da escola e 18 amostras da UBS. A prevalência de amostras positivas na escola foi de 42,8% enquanto que na UBS foi de 77,7%. Em ambos, as espécies de parasitos encontrados e sua prevalência foram semelhantes, sendo também similar aos resultados encontrados no ano anterior, com *Ascaris* apresentando a maior prevalência entre os helmintos (12,2%) e *Entamoeba* entre os protozoários (37,8%) (Figura 3).

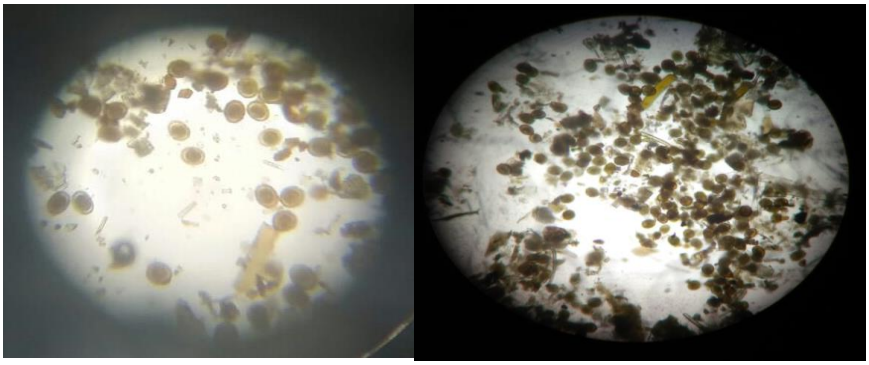
Figura 3. Prevalência de Protozoários e Helmintos nas amostras dos alunos do Núcleo de Educação e usuários da UBS participantes do projeto, 2018



Fonte elaborada pelos autores, 2018.

No ano de 2019, foram analisadas 120 amostras oriundas de usuários de dez diferentes UBS situadas no Município de Garanhuns. 58,3% destas amostras se apresentaram positivas e 25,7% destas revelou multiparasitismo, com duas ou três diferentes espécies de enteroparasito. Entre os parasitos mais frequentes observaram-se *Entamoeba histolytica* (54,3%) seguida de *Ascaris lumbricoides* (37,1%), sendo também encontrados *Giardia lamblia* (25,7%), ancilostomídeos (4,28%), *Trichuris trichiura* (2,85%), *Schistosoma mansoni* (1,4%) e *Taenia* sp (1,4%). Além do multiparasitismo, foi possível, nesse estudo, identificar casos de infecção maciça por *Ascaris lumbricoides* em três amostras (Figura 4).

Figura 4. Incontáveis ovos de *Ascaris lumbricoides* em amostra analisada pela técnica de sedimentação espontânea, indicando infecção maciça



Fonte: elaborada pelos autores, 2019.

A média de prevalência de enteroparasitoses encontrada neste estudo, no Município de Garanhuns, foi de aproximadamente 66%, estando acima da prevalência na qual a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2005) recomenda o tratamento em massa em escolas (entre 20 a 50%). Esses resultados demonstram que apesar de ter ocorrido uma diminuição na prevalência de infecção por enteroparasitos nos últimos 30 anos no Brasil, as doenças negligenciadas, como as enteroparasitoses, persistem em muitas regiões do país, sendo endêmicas e apresentando indicadores inaceitáveis em populações de baixa renda (PERNAMBUCO, 2011).

Estas infecções ocasionam danos ao desempenho físico e cognitivo dos indivíduos acometidos, principalmente na faixa etária mais nova. A gravidade do quadro clínico depende de fatores como a intensidade da carga parasitária, da resposta imunológica e do estado nutricional do indivíduo (BISCEGLI *et al*., 2009). Dores abdominais, anemia, vômitos, perda de peso, fraqueza, apendicite aguda, danos hepáticos e cerebrais, além de reações alérgicas ou tóxicas são alguns dos sintomas ocasionados pelas infecções parasitárias.

A erradicação das parasitoses envolve diversos fatores, entre os quais, o custo de medidas profiláticas tais como melhoria do saneamento básico e da qualidade de vida da população, tratamento ineficaz devido à alta taxa de reinfecção e o insucesso em conseguir uma efetiva conscientização e participação da população nos programas e nas mudanças de hábitos sanitários e higiênicos, tanto pessoais quanto comunitários (PEDRAZZANI, 1990). Além disso, ainda se faz necessário o desenvolvimento de novas tecnologias para um diagnóstico mais amplo e rápido da população e o desenvolvimento de vacinas e medicamentos eficazes. De fato, a dificuldade de receber pronto atendimento clínico e laboratorial desestimula a população a buscar estes serviços e, consequentemente, afeta o devido tratamento médico e impossibilita a ação de trabalhos de prevenção nas comunidades carentes.

Compreendendo o propósito dos programas desenvolvidos para a erradicação das doenças negligenciadas e o benefício para o desenvolvimento local, a parceria Universidade-comunidade, através de projetos de extensão, pode ser um meio eficiente para a implantação de medidas integradas de combate às parasitoses intestinais. No âmbito acadêmico, as atividades realizadas neste projeto e os resultados dele obtidos tiveram aplicação direta no estímulo aos graduandos à pesquisa e produção científica, com demandas sociais mais abrangentes, se constituindo, pois, em um meio de formar profissionais sensibilizados e capacitados a intervir na saúde coletiva e encontrar respostas às questões da sociedade.

3.2. Principais Enteroparasitoses Diagnosticadas

a) *Ascaris lumbricoides*

Largamente chamado de lombriga na linguagem popular, o *Ascaris lumbricoides* é o nematelminto de maior incidência em distribuição mundial, podendo ser encontrado em quase todos os países do mundo. Sua prevalência é maior em crianças vivendo em situações precárias em regiões economicamente desfavorecidas.

O ciclo de vida deste animal é potencialmente nocivo por apresentar uma fase pulmonar no hospedeiro. A presença de suas larvas nesse órgão pode desencadear sintomas respiratórios como bronquite, pneumonite e asma, levando a um quadro chamado de Síndrome de Loeffler (MOHAMMADZADEH *et al*., 2019). Além do sistema respiratório, formas adultas do *A. lumbricoides* são responsáveis por outras manifestações clínicas, tais como emagrecimento, dor e aumento do volume abdominal, constipação, má absorção de vitaminas e nutrientes. Contudo, alguns sintomas são menos comuns, como por exemplo, no caso clínico relatado de *Ascaris* errático em uma criança de um ano, foi observada uma obstrução nasolacrimal. Após apresentar episódio de vômito eliminando grande quantidade de vermes adultos, a criança foi encaminhada para o centro oftalmológico devido à intensa epífora, sendo detectada a presença de um verme no ponto lacrimal direito da criança (ARAÚJO & GUIMARÃES, 2000).

O tratamento desta enteroparasitose pode ser feito com albendazol 400 mg ou mebendazol 500 mg, ambos em dose única, sendo comum no Brasil o Sistema Único de Saúde realizar tratamentos em massa, principalmente em escolas públicas, usando esses medicamentos. No entanto, estudos recentes apontam para a resistência de nematelmintos aos derivados benzimidazólicos. A análise do genoma de 854 ovos de *A. lumbricoides* coletados em sete Estados brasileiros indicou que 0,5% continham mutações nos códons 167, 198 e 200. Outras espécies, como o *Necator americanus* e *Trichuris trichiura*, também apresentaram mutação no códon 200. Desse modo, a possível resistência a fármacos anti-helmínticos evidencia a urgência do desenvolvimento de novos agentes como uma possibilidade de controle da infecção (FURTADO *et al.*, 2019). O uso de sementes de abóbora como vermífugo natural está bem consolidado como prática popular. Um estudo *in vitro* utilizando extrato etanólico das sementes e o mebendazol, avaliou o tempo de morte do verme sob a ação dessas substâncias. Foram utilizadas concentrações de 40, 60 e 80%/2ml do extrato e 100mg/2ml de mebendazol, administrados em placas de Petri e a análise comparativa mostrou que a diferença de efetividade

foi apenas de alguns minutos quando comparado ao medicamento. O extrato a 80% apresentou melhor atividade, matando o verme em 9,20 minutos, enquanto a medicação o fez em 5,4 minutos (CULQUICONDOR *et al.*, 2018).

A higiene pessoal e comunitária é uma grande aliada na prevenção contra parasitoses, tendo em vista que sua forma de contaminação se dá principalmente por ingestão de alimentos contaminados e pelo solo infectado (TURNER & BUNDY, 2020). No entanto, a ação deletéria do homem no meio ambiente e a mudança de hábitos individuais e coletivos ainda são desafios no combate às parasitoses. Dessa forma, a introdução de novas medidas para o controle das formas infectantes dos enteroparasitos, encontradas em alimentos, solo e água, se faz essencial. Nesse sentido, Braga *et al*. (2007) demonstraram, *in vitro*, que o fungo *Verticillium chlamydosporium* apresenta capacidade ovicida em ovos *A. lumbricoides*, sendo um potencial agente para o controle biológico deste helminto no meio ambiente, impedindo a sua transmissão para o homem.

b) Ancilostomídeos

A infecção por ancilostomídeos em humanos é geralmente causada pelos nematódeos helmínticos *Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale* e *Ancylostoma ceylanicum* (NEVES, 2016). Além dessas espécies, Furtado *et al.* (2020) relataram pela primeira vez a presença de ovos de *A. caninum* nas fezes humanas, utilizando identificação molecular de ovos de ancilostomídeos de seis estados brasileiros. Esse achado demonstra a possibilidade de ocorrer infecção cruzada entre espécies de ancilostomídeos de animais e o homem.

A infecção no homem é adquirida pela penetração ou ingestão da larva de terceiro estádio. Na mucosa do intestino delgado, segundo Neves (2016), as larvas no quarto estádio (L4) se fixam e se alimentam pela absorção de sangue, podendo causar anemia ferropriva, principal complicação clínica desta parasitose. Manifestações clínicas mais incomuns estão normalmente relacionadas com intensa carga parasitária. Ronquillo *et al.* (2019), relatam caso de um agricultor com infecção por *A. duodenale* que apresentou sangramento gastrointestinal, hematêmese, anemia grave além de diminuição da força física e falta de ar em esforços moderados, hipotensão, taquicardia e desmaio.

O tratamento da ancilostomose com anti-helmínticos é considerado simples e geralmente é realizado por meio de dose única de fármacos a base de benzimidazóis, sem levar

em consideração o peso e a idade do paciente. Entretanto, estudos tem demonstrado que a utilização de uma dose oral única de 400 mg de albendazol não é eficaz. Levando-se em consideração que as reinfecções ocorrem frequentemente e a eficácia dos antiparasitários diminui com o decorrer do tempo, o desenvolvimento de tratamentos eficazes se torna essencial para um programa bem-sucedido de quimioterapia seletiva e direcionada, bem como para retardar o desenvolvimento de resistência anti-helmíntica (NEVES, 2016; RONQUILLO *et al.*, 2019). Nessa perspectiva, estudos recentes apontam o andrographolide, um dos principais fitoquímicos presentes nos extratos das folhas da planta *Andrographis paniculata*, como uma opção terapêutica potencial. Esse composto apresentou significativa atividade ovicida e larvicida contra isolados de *A. duodenale* de infecções humanas (BANERJEE *et al.*, 2019).

Além do uso de drogas anti-helmínticas para tratar as infecções, as vacinas podem se tornar importantes aliados na prevenção de parasitoses em países onde elas são endêmicas. Pesquisas nesse sentindo tem sido conduzidas. Hotez (2016) descreveu testes clínicos de uma vacina com antígenos Na-APR-1 e Na-GST-1 que desencadeiam anticorpos neutralizantes capazes de interferir no estabelecimento do ancilóstomo adulto no intestino e na capacidade do parasita de se alimentar de sangue.

c) *Trichuris trichiura*

A tricuríase é uma doença intestinal causada pelo nematódeo *Trichuris trichiura*, ocorrendo em muitos países da América do Sul, Ásia e África. Assim como as outras helmintíases, a falta de saneamento básico e distribuição de água potável para população facilita a transmissão dos ovos infectantes (ADEGNIKA *et al.*, 2015). O quadro clínico relacionado com esta infecção apresenta sintomas como anemia, prolapso retal, desnutrição e disenteria (STEPHENSON *et al.*, 2000). Em relato de caso clínico, uma criança indígena de nove anos apresentou síncope, fadiga, fraqueza, dispneia, diarreia com sangue e anemia. Foi tratada com mebendazol, transfusão sanguínea e ajuda nutricional, já que se encontrava desnutrida, após algum tempo apresentou melhora e ganho de peso considerável (DORIA *et al*., 2018).

O tratamento para tricuríase acontece por meio dos medicamentos, albendazol e mebendazol, sendo mais comum o uso de albendazol 400 mg. Esses fármacos têm sido usados há muitos anos contra helmintos, sendo a resistência observada pela dificuldade do tratamento com apenas uma dose dos benzimidazóis. Alguns desses resultados insatisfatórios de

tratamento foram identificados através de marcadores genéticos no polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) do gene da beta-tubulina no códon 200 (ADEGNIKA *et al*., 2015).

d) *Taenia*

A teníase humana, popularmente conhecida como "solitária", é uma doença zoonótica resultante da infecção nos estágios adultos de *Taenia saginata*, *Taenia solium* ou *Taenia asiatica* (OKELLO & THOMAS, 2017). A *T. solium*, além de ser o agente causador da teníase, é responsável por provocar também a cisticercose, quando o indivíduo é acometido pela forma larval do parasito. Essas são doenças de grande interesse médico, veterinário e econômico devido ao seu impacto na saúde pública dos países tropicais (SOLANO *et al*., 2016). A neurocisticercose é a forma mais severa associada ao complexo teníase-cisticercose (TOLEDO *et al*., 2018). A maioria dos casos de teníase intestinal são frequentemente assintomáticos ou, ainda, apresentam sintomatologia leve não característica. A teníase extrainstestinal, ou seja, a migração ectópica do parasito é uma condição rara mesmo em áreas endêmicas, porém é possível constatar manifestações clínicas atípicas e complicações nos indivíduos acometidos por esse tipo de infecção (YU *et al*., 2019).

Relato de migração atípica foi descrito em 2019, descrevendo um caso de teníase biliar com colecistite causado por *T. solium* em um indivíduo de 70 anos. Este apresentou vômitos e cólicas abdominais, somado a febre alta e leucocitose. De acordo com o estudo, foram relatados na literatura 16 casos de teníase hepato-pancreato-biliar, sendo 15 dos casos causados por *T. saginata* ou *T. asiatica* de acordo com a identificação morfológica. Acredita-se que esse seja o primeiro caso de infecção por *T. solium* envolvendo o sistema biliar (YU *et al*., 2019). Além de manifestações clínicas atípicas, formas incomuns de transmissão das parasitoses têm sido reportadas. Em pesquisa recente, uma análise experimental com cisticercose suína usando besouros da espécie *Ammophorus rubripes*, infectados com ovos de *T. solium*, demonstrou que porcos podem desenvolver a infecção depois de ingerir esses besouros. O experimento constatou que os besouros podem carregar ovos viáveis de *T. solium* no seu sistema digestivo por muitos dias (GOMEZ-PUERTA *et al*., 2018).

O tratamento para a teníase e cisticercose, como descreve Okello e Thomas (2017), requer uma "abordagem dupla", considerando a relevância dos hospedeiros intermediários, particularmente no caso de *T. solium*. Os casos de teníases humanas são tratados com anti-

helmínticos comuns, como niclosamida, praziquantel, tribendimidina e albendazol, que se mostram eficazes no tratamento. Em suínos, são aplicadas as vacinas TSOL 18 e SP3VAC as quais apresentam eficiência total quando administradas junto ao oxfendazol. Em casos de infecções por *T. saginata*, são aplicadas, no gado, as vacinas TSA 9 e TSA 18.

Além disso, estratégias de controle preventivas vêm sendo testadas e utilizadas, a fim de minimizar o impacto que essas infecções causam na população mundial. A quimioterapia preventiva, através da administração em massa de medicamentos, em intervalos regulares de tempo para a população, tem se mostrado eficaz no tratamento da teníase (OKELLO & THOMAS, 2017). A biologia molecular tem sido utilizada como método de identificação e diagnóstico, facilitando a detecção e quantificação de ovos no meio ambiente, podendo ser um aliado nas estratégias de prevenção. Através da técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR), por exemplo, o DNA de diferentes espécies do gênero *Taenia* pode ser identificado em amostras diversas de solo (MAGANIRA *et al*., 2019).

Pesquisa recente tem investigado a ação antitumoral *in vitro* de calreticulina recombinante isolada de *T. solium* (rTsCRT). A calreticulina é uma proteína responsável por controlar a homeostase de Ca^{2+} intracelular. Contudo, a calreticulina humana (HuCRT) e a vasostatina têm demonstrado efeitos antitumorais ao inibir a angiogênese. Essa proteína também é encontrada em protozoários e helmintos, estando presente em seus produtos de excreção e secreção. No estudo em questão, foi observado que a rTsCRT induziu redução da viabilidade em linhagens celulares cancerosas HeLa, MCF7, SW480 e SKOV3, as mesmas são responsáveis por acarretar adenocarcinomas cervicais, câncer de mama, de cólon e de ovário, respectivamente (SCHCOLNIK-CABRERA *et al*., 2020).

e) *Schistosoma mansoni*

Schistosoma mansoni é o platelminto responsável pela esquistossomose, doença também conhecida como barriga d'água, por causar cirrose hepática em estágios mais avançados, ou como doença do caramujo, por esse ser o seu hospedeiro intermediário; constituindo uma das parasitoses negligenciadas e recorrentes no Brasil. Para se infectar com o

S. mansoni é necessário ter contato direto com água geralmente parada onde esteja o hospedeiro intermediário contaminado, o caramujo do gênero *Biomphalaria*. A falta de saneamento básico é um facilitador para propagação da doença, pois as fezes humanas contaminadas, provindas de esgotos a céu aberto, levarão os ovos e os miracídeos deles eclodidos, até o caramujo (LOYO & BARBOSA, 2016).

A patogenia da esquistossomose consiste em duas fases, a primeira inicial, quando o hospedeiro se encontra assintomático, e a segunda fase crônica, podendo o hospedeiro apresentar diarreia, hipertensão portal e aumento do fígado e baço (TERRA *et al*., 2018). Além dos sintomas clínicos comuns já bem conhecidos e descritos na literatura, Oliveira *et al*. (2020) apresentam o relato de um quadro clínico chamado mielorradiculopatia esquitossomática, no qual o *S. mansoni* afeta o sistema nervoso, causando tetraparesia (ausência dos movimentos dos membros inferiores e superiores) e perda da sensibilidade. O teste de ELISA apresentou IgG positivo para *S. mansoni*, praziquantel foi utilizado para combater a infecção e fisioterapia para reabilitação dos movimentos, havendo uma melhora na sensibilidade dos membros.

Atualmente o praziquantel é o único medicamento capaz de eliminar os vermes adultos do organismo do hospedeiro. Contudo, este fármaco não protege contra possíveis reinfecções, por isso a importância de desenvolver novas drogas e uma vacina eficaz. Vários antígenos extraídos do *S. mansoni* têm sido utilizados para o desenvolvimento de vacinas, dos quais, três estão na fase de testes clínicos: Sm-TSP-2, rSm14/GLA-SE e Sm-p80 (LANGENBERG *et al.*, 2020). Com a finalidade de obter indivíduos para testar a eficácia das vacinas em estágio clínico, bem como para melhor caracterizar a resposta imune humana contra este parasito, estes autores utilizaram o método de infecção humana controlada. Nesse estudo 17 voluntários foram infectados com diferentes quantidades de cercarias macho. Após algumas semanas, o antígeno anódico circundante, específico em infecções por *Schistosoma*, se apresentou em seu ápice em 82% dos voluntários e 100% dos indivíduos infectados apresentaram soro conversão e produção de citocinas específicas através das células TCD4+. Terminados os testes, todos os voluntários foram curados com praziquantel.

f) *Giardia lamblia*

A *Giardia lambia* é um protozoário flagelado responsável por infectar milhares de pessoas, sobretudo crianças, em diversas regiões do mundo; sendo a única espécie do gênero

Giardia que infecta humanos, podendo acometer outros mamíferos, como cães e gatos (NEVES, 2016). A *G. lamblia* é classificada em oito grupos genéticos distintos (assembleias) de A a H, onde apenas as assembleias A e B são infectantes para humanos. No entanto, um estudo com 44 crianças infectadas genotipadas revelou que 15 delas apresentaram a assembleia E, sugerindo um novo ciclo antropozoonótico (FANTINATTI *et al.*, 2016).

A transmissão ocorre com a ingestão de cistos a partir da água, alimentos ou das próprias mãos contaminadas, e a instalação da *Giardia* no intestino do hospedeiro pode desencadear diarreias agudas ou persistentes, acompanhadas de má absorção de nutrientes e perda de peso, contudo, a maioria dos casos é assintomática (NEVES, 2016). Recentemente, um estudo revelou em cortes histológicos a presença de trofozoítos de *G. lamblia* aderidos ao epitélio que reveste o pâncreas de um homem de 67 anos com o diagnóstico de adenocarcinoma. Essa rara coincidência também ocorreu em outros três estudos (HURNÍK, *et al*., 2019).

O tratamento tradicional para a giardíase se dá com a utilização do metronidazol, droga derivada dos 5-nitroimidazóis, apresentando eficácia de 80 a 95% nos humanos tratados (NEVES, 2016). Apesar da considerável eficácia do metronidazol, a giardíase refratária a esse tratamento tem sido observada por décadas em diversas regiões e com prevalência variante. O desenvolvimento de resistência da *Giardia* aos medicamentos vem sendo demonstrada em laboratório, sendo esta induzida por meio da exposição de trofozoítos suscetíveis a concentrações progressivamente crescentes da droga ao longo de vários meses (LALLE & HANEVIK, 2018). Em estudo realizado em Cuba, de 456 indivíduos infectados pela *G. lambia* e tratados com metronidazol, 46% apresentaram infecção refratária ao tratamento, já a terapia combinada de secnidazol e mebendazol foi eficiente para 100 de 115 indivíduos, enquanto que os 15 restantes foram curados com o antibiótico quinacrina (CAÑETE *et al*., 2020). Requena-Méndez (2017) também observou a eficácia da quinacrina no tratamento da giardíase refratária, onde enquanto 14 de 71 pacientes (20%) apresentou resistência ao metronidazol, 100% deles foram tratados com quinacrina.

Embora ainda não exista vacina contra a *G. lamblia*, existem estudos promissores que buscam antígenos imunogênicos para desenvolver uma vacina segura, que promova proteção contra as duas assembleias que infectam o homem. O estudo realizado por Davids *et al*. (2019) utilizou várias técnicas para identificar proteínas de superfície celular e selecionar aquelas com pouca semelhança com proteínas humanas, uma vez que essas são priorizadas para vacinas. Das proteínas identificadas, o estudo selecionou quatro que mostraram potencial imunogênico em

camundongos e humanos infectados, sendo elas α1-giardina, α11-giardina, proteína-1 semelhante à uridina fosforilase e proteína 21.1 (GL50803_27925).

g) *Entamoeba histolytica*

A *Entamoeba histolytica* é o protozoário causador da amebíase, sendo responsável por aproximadamente 100.000 mortes anualmente, e a segunda maior causa de morte por parasitoses (NEVES, 2016). Apresenta potencial patogênico variado e virulência diferenciada, sendo esta relacionada a vários fatores como a microbiota bacteriana do intestino do homem, que cria condições que facilitam a sua propagação através de uma associação sinérgica, uma vez que esse protozoário consome bactérias por fagocitose (BÄR *et al*., 2015; IYER, 2019). A amebíase pode ser sintomática ou assintomática, intestinal ou extraintestinal, sendo a última mais rara. Apesar de 80 a 90% dos infectados não desenvolverem sintomas, os infectados podem desenvolver diarreia, desconforto abdominal, disenteria com muco ou sangue, cólicas intensas, náuseas, vômitos, febre e, em casos mais graves, desidratação. A *E. histolytica* também pode se localizar e formar abscessos em outras partes do corpo como cérebro, pulmões e fígado, caracterizando a amebíase extraintestinal (NEVES, 2016).

Quadros clínicos atípicos vem sendo descritos na literatura. Goh e Marrone (2013) relataram um raro caso de meningoencefalite causada por *E. histolytica* em um adolescente de 16 anos. O mesmo também apresentou gastroenterite aguda, bronquiolite e desidratação grave. O diagnóstico foi realizado através de montagem molhada direta do liquido cefalorraquidiano, que revelou a presença de trofozoítos de *E. histolytica*. O tratamento foi feito com doses intravenosas de metronidazol, ficando o paciente curado sem sequelas. Neuville *et al.* (2020) descreveram lesão cerebral hemorrágica em um homem de 52 anos. A biópsia realizada durante cirurgia revelou a presença de trofozoítos de *E. histolytica* na área de necrose observada, levando ao diagnóstico de um abscesso cerebral amebiano. Caso semelhante foi relatado por Bauddh *et al*. (2020) em um estudo de caso de um homem de 22 anos com abscesso cerebral e hepático. Uma rara amebíase pleuropulmonar primária foi diagnosticada em um homem de 24 anos com Síndrome de Down. A investigação do caso revelou a presença de cistos e trofozoítos de *E. histolytica* no líquido pleural (ZAKARIA *et al.*, 2016).

O tratamento para amebíase, como descreve Neves (2016), consiste em amebicidas que atuam diretamente na luz intestinal, nos tecidos ou em ambos, sendo o metronidazol o fármaco

atualmente mais usado e recomendado no tratamento da amebíase. Entretanto, estudos mais antigos já demonstram o desenvolvimento da resistência da *E. histolytica* ao metronidazol, envolvendo uma elevação acentuada da superóxido dismutase nas cepas resistentes (SAMARAWICKREMA, 1997). Tratamentos alternativos com extratos de plantas têm sido alvo de estudos. A atividade antiprotozoária contra *E. histolytica* e *G. lamblia* utilizando quatro diferentes tipos de méis (*Ziziphus spina-christi, Acacia nilotica, Acacia seyal e Cucurbita maxima*) e o método de sub-cultura evidenciou que todos os méis testados inibiram o crescimento dos trofozoítos. O nível de inibição variou de acordo com as concentrações testadas e os tempos de incubação (MOHAMMED *et al*., 2017).

Existe pesquisa envolvendo o desenvolvimento de vacinas evidencia a eficácia do uso da subunidade de Gal-lectina como imunógeno contra a infecção experimental por *E. histolytica* em babuínos. O estudo partiu da infecção intestinal por *E. histolytica* em primatas e observou que a vacina de peptídeo sintético intranasal à base de Gal-lectina foi eficaz, de acordo com os intervalos de imunização e períodos de observação (ABDALLA *et al.*, 2012). Min *et al*. (2016) demonstraram o efeito imunizante da subunidade intermediária da lectina Gal/GalNAc recombinante, gerando eficaz imunidade humoral contra os abscessos hepáticos amebianos, por intermédio da participação de células Th2.

4. CONCLUSÃO

Enfermidades parasitárias ainda são relevantes no mundo nas regiões mais afetadas pelas Doenças Negligenciadas. No Brasil, elas são endêmicas principalmente em regiões como o Nordeste, incluindo o Estado de Pernambuco, causando forte impacto na saúde da população e nos gastos do Sistema Único de Saúde, incluindo custos com medicamentos, consultas e internações.

Projetos como o descrito aqui, enfatizando a prevenção e controle das enteroparasitoses, possuem, portanto, o enorme potencial de contribuir para a diminuição dos gastos em saúde pública, além de aumentar a produtividade econômica da população atualmente afetada por tais infecções. Além disso, os projetos de extensão universitária têm propiciado a inserção dos alunos nas comunidades próximas ou assistidas pela Universidade, direta ou indiretamente. Os estudantes realizaram ações educativas e de promoção à saúde, conhecendo a realidade local, as necessidades de saúde coletiva e a integralidade da assistência à saúde.

Ao fim dos projetos, pôde-se observar o amadurecimento dos estudantes, permitindo a eles uma vivência mais profunda da realidade e um contato maior com a população, resultando no desenvolvimento da sensibilidade desses alunos, melhorando sua relação humana, habilidades interpessoais e de comunicação. A extensão se constitui, assim, em um importante aliado junto às ferramentas científicas e tecnológicas de práticas de saúde.

5. REFERÊNCIAS

ABDALLA, M.D. *et al.* Efficacy of gal-lectin subunit vaccine against experimental *Entamoeba histolytica* infection and colitis in baboons (*Papio* sp.). Vaccine, v. 30, p. 3068, 2012.

ADEGNIKA, A.A. *et al.* Update on treatment and resistance of human trichuriasis. Current Tropical Medicine Reports, v. 2, p. 218, 2015.

ARAÚJO, E.H.P. & GUIMARÃES, S.S. Obstrução nasolacrimal em criança: *Ascaris lumbricoides* como uma causa incomum. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, v. 63, p. 391, 2000.

BANERJEE, T. *et al.* Ovicidal and larvicidal effects of extracts from leaves of *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Wall.ex Nees against field isolates of human hookworm (*Ancylostoma duodenale*). Journal of Ethnopharmacology, v. 235, p. 489, 2019.

BÄR, A.K. *et al*. The interplay of host microbiota and parasitic protozoans at mucosal interfaces: implications for the outcomes of infections and diseases. PLoS Neglected Tropical Diseases, v. 9, e0004176, 2015.

BAUDDH, N.K. *et al.* Metastatic amebic brain abscess: a rare presentation. Tropical Parasitology, v. 10, p. 47, 2020.

BISCEGLI, T.S. *et al.* Estado nutricional e prevalência de enteroparasitoses em crianças matriculadas em creche. Revista Paulista Pediatria, v. 27 , p. 289, 2009.

BRAGA, F.R. *et al.* Observação in vitro da ação dos isolados fúngicos *Duddingtonia flagrans*, *Monacrosporium thaumasium* e *Verticillium chlamydosporium* sobre ovos de *Ascaris lumbricoides* (Lineu, 1758). Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 40, p. 356, 2007.

CAÑETE, R. *et al.* 5-Nitroimidazole refractory giardiasis is common in Matanzas, Cuba and effectively treated by secnidazole plus high-dose mebendazole or quinacrine: a prospective observational cohort study. Clinical Microbiology and Infection, v. 26, 1092.e1, 2020.

CULQUICONDOR, M. *et al.* Efecto antiparasitario in vitro del extracto atanólico de las semillas de *Cucurbita ficifolia* Bouché (calabaza) en *Ascaris lumbricoides*. TCC (Graduação) - Curso de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímica, Universidad Inca Garcilaso de la Vega, v. 1, 2018.

DAVIDS, B.J. *et al.* Identification of conserved candidate vaccine antigens in the surface proteome of *Giardia lamblia*. Infection and immunity, v. 87, e00219, 2019.

DORIA, K.G. *et al.* Síndrome disentérico, insuficiencia cardiaca y anemia grave por tricuriasis. Presentación de un caso y revisión bibliográfica. Acta Pediátrica de México, v. 39, p. 185, 2018.

FANTINATTI, M. *et al.* Identification of *Giardia lamblia* assemblage e in humans points to a new anthropozoonotic cycle. The Journal of Infectious Diseases, v. 214, p. 1256, 2016.

FONSECA, E.O.L. *et al.* Prevalência e fatores associados às geo-helmintíases em crianças residentes em municípios com baixo IDH no Norte e Nordeste brasileiros. Cadernos de Saúde Pública, v. 26, p. 143, 2010.

FURTADO, L.F.V. *et al.* Egg genotyping reveals the possibility of patent *Ancylostoma caninum* infection in human intestine. Scientific Reports, v.10, p. 3006, 2020.

FURTADO, L.F.V. *et al.* First identification of the benzimidazole resistance-associated F200Y SNP in the beta-tubulin gene in *Ascaris lumbricoides*. Plos One, v. 14, n. 10, 2019.

GOH, L.M.L. & MARRONE, J.R. *Entamoeba histolytica* meningoencephalitis diagnosed by trophozoites in cerebrospinal fluid. New microbes and new infections, v. 1, p. 16, 2013.

GOMEZ-PUERTA, L.A. *et al.* Experimental porcine cysticercosis using infected beetles with *Taenia solium* eggs. Acta Tropica, v. 183, p. 92, 2018.

HOTEZ, P. *et al.* Advancing a vaccine to prevent hookworm disease and anemia. Vaccine, v. 34, p. 3001, 2016.

HURNÍK, P. *et al*. Another case of coincidental Giardia infection and pancreatic cancer. Parasitology International, v. 71, p. 160, 2019.

IYER, L.R. *et al.* Phagocytosis of gut bacteria by *Entamoeba histolytica.* Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, v. 9, p. 34, 2019.

LALLE, M. & HANEVIK, K. Treatment-refractory giardiasis: challenges and solutions. Infection and drug resistance, v. 11, p. 1921, 2018.

LANGENBERG, M.C.C. *et al.* A controlled human *Schistosoma mansoni* infection model to advance novel drugs, vaccines and diagnostics. Nature Medicine, v. 26, p. 326, 2020.

LOYO, R.M. & BARBOSA, C.S. Bioindicadores para avaliação do risco potencial de transmissão da esquistossomose no açude Apipucos, Pernambuco. Ambiente & Água - An Interdisciplinary Journal of Applied Science, v. 11, p. 156, 2016.

MAGANIRA, J.D. *et al.* Validation of droplet digital polymerase chain reaction for the detection and absolute quantification of *Taenia solium* eggs in spiked soil samples. Acta Tropica, v. 200, p. 105175, 2019.

MIN, X. *et al.* Evaluation of the c-terminal fragment of *Entamoeba histolytica* gal/galNAc lectin intermediate subunit as a vaccine candidate against amebic liver abscess. PLOS Neglected Tropical Diseases, v. 10, e0004419, 2016.

MOHAMMADZADEH, I. *et al*. Exposure to *Ascaris lumbricoides* infection and risk of childhood asthma in north of Iran. Infection, v. 47, p. 991, 2019.

MOHAMMED, S.E.A. *et al.* In vitro activity of some natural honeys against *Entamoeba histolytica* and *Giardia lamblia* trophozoites. Saudi Journal of Biological Sciences, v. 26, p. 238, 2019.

NEUVILLE, M. *et al.* An atypical hemorrhagic lesion of the brain. Clinical Infectious Diseases, v. 71, p. 693, 2020.

NEVES, D.P. Parasitologia Humana, 13. ed. São Paulo: Atheneu, 2016.

OKELLO, A.L. & THOMAS, L.F. Human taeniasis: current insights into prevention and management strategies in endemic countries. Risk Management and Healthcare Policy, v. 10, p. 107, 2017.

OLIVEIRA, L.S. *et al.* Schistosomal myeloradiculopathy um a non-endemic area. Revista Paulista de Pediatria, v. 38, p. 1, 2020.

PEDRAZZANI, E.S. *et al.* Aspectos educacionais da intervenção em helmintoses intestinais, no Subdistrito de Santa Eudóxia, Município de São Carlos - SP. Cadernos de Saúde Pública, v. 6, p. 74, 1990.

PERNAMBUCO. Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco. Projeto Sanar - Doenças Negligenciadas. Portal Saúde PE. Recife, 2011. Disponível em: http://portal.saude.pe.gov.br/programas-e-acoes/controle-dedoencas/projetosanardoencas-negligenciadas/ Acesso em: 19 ago. 2020.

PINHEIRO, D.S. *et al.* Avaliação do nível de controle glicêmico dos pacientes diabéticos tipo 2 atendidos em um Hospital Universitário. Revista da Universidade Vale do Rio Verde, v. 10, p. 03, 2012.

REQUENA-MÉNDEZ, A. *et al.* The use of quinacrine in nitroimidazole-resistant *Giardia duodenalis*: an old drug for an emerging problem. The Journal of Infectious Diseases, v. 215, p. 946, 2017.

RODRIGUES, J.A. *et al.* Infecção por helmintos gastrintestinais: perfil de crianças em escola públicas e privadas no sertão paraibano. Revista Newslab, v. 186, p. 128, 2013.

RONQUILLO, A.C. *et al. Ancylostoma duodenale* as a cause of upper gastrointestinal bleeding: a case report. The Brazilian Journal of Infectious Diseases, v. 23, p. 471, 2019.

ROQUE, F.C. *et al.* Parasitos Intestinais: Prevalência em Escolas da Periferia de Porto Alegre – RS. Revista Newslab, v. 69, p. 152, 2005.

SAMARAWICKREMA, N.A. *et al.* Involvement of superoxide dismutase and pyruvate: ferredoxin oxidoreductase in mechanisms of metronidazole resistance in *Entamoeba histolytica*. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, v. 40, p. 833, 1997.

SCHCOLNIK-CABRERA, A. *et al.* In Vitro employment of recombinant *Taenia solium* calreticulin as a novel strategy against breast and ovarian cancer stem-like cells. Archives of Medical Research, v. 51, p. 65, 2020.

SOLANO, D. *et al.* Molecular analyses reveal two geographic and genetic lineages for tapeworms, *Taenia solium* and *Taenia saginata*, from Ecuador using mitochondrial DNA. Experimental Parasitology, v. 171, p. 49, 2016.

STEPHENSON, L.S. *et al.* The public health significance of *Trichuris trichiura*. Parasitology, v. 121, S73, 2000.

TERRA, M.R. *et al.* Levantamento epidemiológico de esquistossomose mansoni em Londrina-PR. Revista Uningá, v. 55, p. 208, 2018.

TOLEDO, R.C.C. *et al.* Complexo teníase-cisticercose: uma revisão. Higiene Alimentar, v. 32, p. 30, 2018.

TURNER, H.C. & BUNDY, D.A.P. Programmatic implications of the TUMIKIA trial on community-wide treatment for soil-transmitted helminths: further health economic analyses needed before a change in policy. Parasites & Vectors, v. 13, p. 1, 2020.

World Health Organization (WHO). Deworming for health and development: Report of the third global meeting of the partners for parasite control. Geneva: World Health Organization; 2005. Disponível em https://apps.who.int/iris/handle/10665/69005. Acesso em: 21 ago. 2020.

World Health Organization (WHO). Entre las enfermidades tropicales desatendidas figuran las seguintes. 2010. Disponível em: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr60/es/index1.html. Acesso em: 21 ago. 2020.

YU, H.J. *et al.* Biliary taeniasis with cholecystitis: an unusual case of *Taenia solium* infection with a literature review. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 100, p. 135, 2019.

ZAKARIA, A. *et al.* Primary pulmonary amebiasis complicated with multicystic empyema. Case Reports in Pulmonology, v. 2016, p. 8709347, 2016.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 27

GIARDIA LAMBLIA: ASPECTOS ETIOLÓGICOS E CLÍNICOS

Mariana R Rodrigues[1], Raquel A. Monteiro[1]

[1] Discente de Biomedicina, Universidade Católica de Brasília, Brasília/DF.

Palavras-chave: *Parasitoses; Giardíase; Protozoário.*

1. INTRODUÇÃO

Os principais fatores de risco associados às infecções parasitárias são: precárias condições sanitárias, tratamento insuficiente de água, elevado índice de aglomeração de pessoas, uso inadequado do solo e contaminação de alimentos. 47% de brasileiros ainda não possuem acesso a rede de esgoto e, além disso, quase 35 milhões não têm acesso a água tratada no país, o que torna o Brasil propício a grande incidência de casos de giardíase (BORGES *et al.*, 2011; SNIS, 2019).

De acordo com a OMS, estima-se que 400 milhões de indivíduos estejam infectados por *G. lamblia* no mundo, um protozoário pertencente à classe *Zoomastigophorea*, ordem *Diplomonada* e família *Hexamitidae*, que causa uma infecção intestinal e costuma durar de 14 a 60 dias, mas a depender da condição imune do hospedeiro e da carga parasitária, pode haver evolução para uma forma subaguda ou crônica. É adquirida através de contaminação fecal-oral tanto por humanos, quanto por animais selvagens e domésticos que ingerem os cistos, dos quais irão emergir trofozoítos e fixar-se ao duodeno. O método diagnóstico mais comum é o exame parasitológico de fezes (EPF), mas testes imunológicos também são efetuados com menor frequência. O tratamento é realizado com derivados de nitroimidazólicos, hidrocloreto de quinacrina ou nitazoxanida em alguns poucos casos recentes (REY, 2010).

O presente estudo tem como objetivo evidenciar as principais características morfológicas, clínicas e diagnósticas da giardíase, destacando também a importância desta patologia para a comunidade médica e os tratamentos indicados.

2. MÉTODO

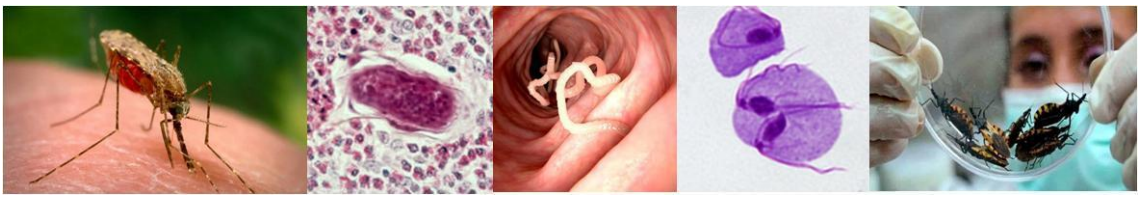
Ao elaborar esta revisão foram utilizados dados qualitativos e quantitativos de artigos, pesquisas científicas, livros e dados da OMS do período de 2000 a 2020, disponíveis na Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO), PubMed, e acervo digital da Universidade Católica de Brasília.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Taxonomia, morfologia e ciclo de vida

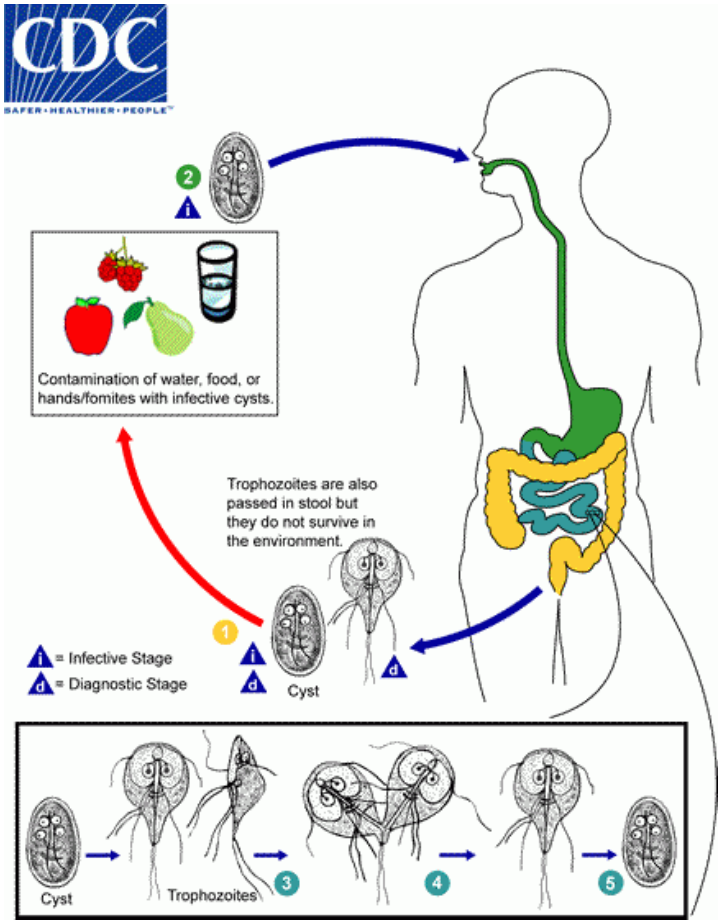
A *Giardia lamblia* é um protozoário pertencente à classe *Zoomastigophorea*, ordem *Diplomonada* e família *Hexamitidae*, e possui duas formas de vida: trofozoítos e cistos. Os trofozoítos, encontrados no hospedeiro e principalmente em fezes líquidas, são a forma móvel do parasito. Estes possuem quatro pares de flagelos, simetria bilateral com contorno piriforme e disco adesivo em sua região ventral, o que permite melhor aderência à parede intestinal do hospedeiro. O parasito nesta forma mede cerca de 10 a 20 µm de comprimento e 5 a 15 µm de largura. Já os cistos podem ser encontrados no meio ambiente e em fezes sólidas, já que é a forma infectante e resistente, podendo sobreviver em condições de aquecimento, desidratação e exposição prolongada às fezes (ANKARKLEV *et al.*, 2010; CAVALINI & ZAPPA, 2011; GIL, 2016; REY, 2010; REY, 2001; TORTORA *et al.*, 2012).

Estes possuem forma oval e medem cerca de 10 µm de comprimento e 7 µm de largura. Em sua parede há a presença de glicoproteínas, o que o torna aderente às superfícies. Em seu interior, podem ser encontrados de dois a quatro núcleos, corpos basais, corpos medianos, grânulos de glicogênio e flagelos axonêmicos. Ao desprender-se da mucosa intestinal, os trofozoítos migram para a porção distal do intestino delgado, onde alguns passam pelo processo de encistamento, influenciado por alterações no ambiente, como mudança de pH e escassez de nutrientes necessários para a sobrevivência do trofozoíto. Finalizando o ciclo (Figura 1), são eliminados trofozoítos e cistos nas fezes, de maneira



intercalada, mas também podendo ser eliminados simultaneamente (ANKARKLEV *et al.*, 2010; CAVALINI & ZAPPA, 2011; CDC, 2017; GIL, 2016; REY, 2010; REY, 2001; TORTORA *et al.*, 2012).

Figura 1. Imagem do ciclo de vida da *Giardia lamblia*



Legenda: 1. Os cistos são resistentes e podem sobreviver vários meses em água fria. A infecção ocorre pela ingestão de cistos em água contaminada, alimentos, ou pela via fecal-oral (mãos ou fômites) 2. No intestino delgado, a excistação libera trofozoítos (cada cisto produz dois trofozoítos) 3. Os trofozoítos se multiplicam por fissão binária longitudinal, permanecendo no lúmen do intestino delgado proximal, onde podem ser livres ou presos à mucosa por um disco de sucção ventral. 4. A encistação ocorre quando os parasitas transitam em direção ao cólon. O cisto é o estágio mais comumente encontrado nas fezes não diarreicas 5. Como os cistos são infecciosos quando eliminados nas fezes ou logo depois, a transmissão de pessoa para pessoa é possível. Embora os animais estejam infectados com *Giardia*, sua importância como reservatório não é clara. **Fonte:** Center for Disease Control and Prevention, 2017.

3.2. Patogenia

Além da inflamação local, sua patogenia também envolve o fato da colonização no epitélio intestinal interferir na absorção de nutrientes, principalmente gorduras e vitaminas,

podendo levar a um quadro de desnutrição. A aderência do parasito ao epitélio torna-se mais fácil uma vez que o mesmo possui em sua região ventral um disco adesivo. Quanto maior a carga parasitária, menor será a absorção de nutrientes, principalmente vitaminas e gorduras, o que pode causar esteatorreia e até mesmo desnutrição em infecções severas, causando assim, a longo prazo a síndrome de má absorção, sendo essa a maior preocupação clínica, principalmente em crianças em fase de desenvolvimento (GIL, 2016; SANTANA *et al.*, 2014).

3.3. Aspectos Clínicos e Imunológicos

A maioria dos casos permanecem assintomáticos. Mas em outros, após o período de incubação, que costuma durar de uma a três semanas, pode haver o surgimento súbito ou gradual de sintomas como diarreia intercalada com fezes sólidas e presença de cólicas abdominais. Em alguns casos apresenta esteatorreia com odor fétido, perda ponderal, enterite e palidez facial, caracterizando a síndrome de má absorção. Os sintomas são consequências da irritação e inflamação local na mucosa intestinal, o que causa dificuldade em absorver os nutrientes, principalmente gorduras, vitaminas e minerais (REY, 2010; REY, 2001; ROSTRÖM-LINDQUIST *et al.*, 2006; SANTANA *et al.*, 2014; TORTORA *et al.*, 2012).

Os sintomas tendem a durar de 14 a 60 dias, mas podem evoluir para um quadro crônico, onde apresentam-se de forma contínua ou episódica. Esta cronicidade deve-se principalmente à carga parasitária e condição imune do hospedeiro, sendo mais comum em crianças em fase de desenvolvimento, podendo evoluir para hemorragia retal e fenômenos alérgicos (SANTANA *et al.*, 2014).

Ainda não é esclarecido perfeitamente como a resposta imune à giardíase ocorre nos seres humanos. Mas sabe-se que a inflamação e resposta inata iniciam-se no intestino delgado, onde o muco e produtos antimicrobianos protegem a parede intestinal, evitando assim um contato imediato entre parasito e epitélio, sendo de extrema importância nesta fase as Células de Paneth, que liberam substâncias antimicrobianas. Além do muco intestinal que protege as células de forma mecânica, uma microbiota residente saudável e equilibrada também revela grande importância no início da resposta imunológica, já que algumas bactérias aderidas ao epitélio ocupam o espaço que os trofozoítos poderiam alocar-se, dificultando assim sua adesão (ROSTRÖM-LINDQUIST *et al.*, 2006).

Assim como em outras infecções, a princípio, células dendríticas e macrófagos mostram-se eficientes no primeiro contato com o parasito. Macrófagos fagocitam os trofozoítos e elimina-os através de um mecanismo oxidativo. Estudos sugerem que a deficiência e depleção de células T $CD4^+$ influenciam na evolução do quadro clínico, sendo essas de extrema importância para controle da infecção através da produção de IFN-g. Apesar da Interleucina-8 (IL-8) ser muito encontrada em processos infecciosos intestinais, esta citocina não é encontrada em altos níveis em infecções por *G. lamblia.* Além destes mecanismos, há a presença de IgG, IgM e IgA anti-*Giardia,* e também mobilização de granulócitos para o intestino delgado (GIL, 2016; PEDROSO & AMARANTE, 2006; ROSTRÖM-LINDQUIST *et al.*, 2006).

É importante ressaltar que a condição imunológica do hospedeiro influenciará na evolução clínica da infecção. Isto mostra que deve haver uma atenção redobrada à pacientes que possuem doenças imunossupressoras, como a Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida, ou pacientes que estão passando por tratamentos que afetam a qualidade da resposta imune do mesmo, como quimioterapia. Além destas condições, indivíduos que já estão em quadro de desnutrição tornam-se mais vulneráveis a infecções severas e crônicas, podendo ser vista esta evolução principalmente em crianças que vivem em condição de miséria (DESPOMMIER *et al.*, 2017).

3.4. Diagnóstico

Apesar do exame a fresco ser o mais usual, alguns autores defendem que não é o mais confiável por ser pouco sensível, tendo testes imunológicos como opção, sendo o último mais caro e pouco utilizado. O conteúdo duodenal aspirado por meio de sonda também possibilita a visualização das formas vegetativas (REY, 2010; REY, 2001; SANTANA *et al.*, 2014).

O exame a fresco é principalmente indicado em regiões não muito desenvolvidas, já que possui baixo custo. É um procedimento simples e consiste na observação de lâminas contendo fezes não fixadas, solução salina a 0,85% e iodo, permitindo visualizar melhor trofozoítos (Figura 2), principalmente em fezes diarreicas. Já para fezes sólidas, o método mais indicado é o Faust e colaboradores, onde se mostra mais sensível para a visualização de cistos (Figura 3). Para a realização deste exame, o paciente deve ser orientado corretamente quanto à coleta e transporte do material, já que às vezes há a eliminação intermitente dos

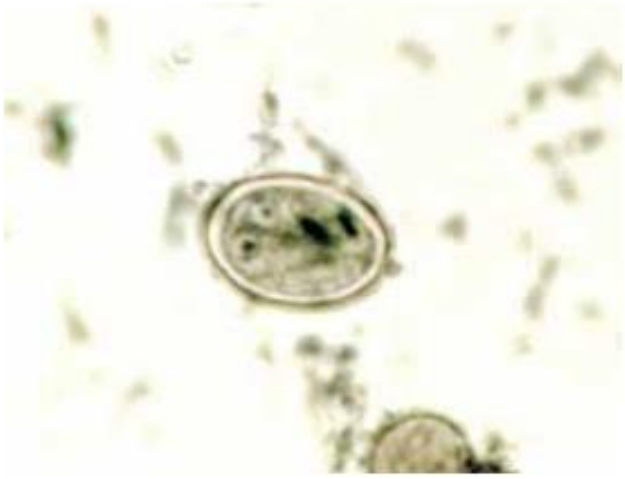
cistos, a coleta de amostras múltiplas pode auxiliar no diagnóstico, evitando assim um falso negativo (MACHADO *et al.*, 2001; MIDLEJ *et al.*, 2016; PEDROSO & AMARANTE, 2006).

O método imunoenzimático para detecção do coproantígeno específico para *G. lamblia* (GSA65) é um método qualitativo, que se mostrou específico e sensível para o diagnóstico de giardíase por volta dos anos 2000 (MACHADO *et al.*, 2001).

Figura 2. Trofozoítos de *G. lamblia*

Legenda: trofozoítos em cultura Courtesy D. Lindmark. **Fonte:** Despommier *et al*., 2017.

Figura 3. Cistos de *G. lamblia*



Legenda: cistos de *G. lamblia* com dois núcleos aparentes. **Fonte:** Despommier *et al*., 2017.

3.5. Tratamento

O tratamento (Tabela 1 e Tabela 2) é realizado com derivados de nitroimidazólicos ou hidrocloreto de quinacrina, e nitazoxanida em alguns poucos casos recentes (REY, 2010; REY, 2001).

Tabela 1. Posologia do tratamento para adultos

Medicamento	Posologia	Duração de Tratamento
Metronidazol	250 mg - 2 a 3 vezes ao dia, via oral.	10 dias
Ornidazol	500 mg via oral (1,5g).	Dose única
Tinidazol	500 mg via oral (2g).	Dose única
Nimorazol	250 mg - 2 vezes ao dia, via oral.	6 dias

Fonte: REY, 2010.

Tabela 2. Posologia do tratamento para crianças

Medicamento	Posologia	Duração de Tratamento
Metronidazol	15 – 20 mg /Kg por dia, via oral em forma líquida	5 dias
Ornidazol	Até 1 ano de idade: ¼ do comprimido de 500 mg por dia via oral; 1 a 6 anos de idade: ½ comprimido duas vezes por dia via oral; 7 a 12 anos de idade: ¾ do comprimido duas vezes ao dia via oral.	5 dias
Tinidazol	50 – 60 mg /Kg por dia, via oral	5 dias
Nimorazol	25 mg /Kg por dia via oral	5 dias

Fonte: REY, 2010.

3.6. Profilaxia

Boas práticas higiênicas são essenciais para conter a disseminação da infecção. Sendo assim, a educação sanitária é de extrema importância para conscientização da população. Além disto, a forma mais eficaz é evitar a contaminação de alimentos e água através da filtração ou fervura de água e higienização dos alimentos, já que o cisto é resistente ao cloro (PEDROSO & AMARANTE, 2006; SANTANA *et al.*, 2014).

4. CONCLUSÃO

Apesar da maioria dos casos serem assintomáticos, é necessário olhar mais criticamente para casos de infecções por *Giardia lamblia*, já que esta possui alta predominância não somente no Brasil, mas em outras regiões do mundo, principalmente em países que ainda estão em processo de desenvolvimento ou em condições de miséria, já que precárias condições sanitárias são determinantes na maioria das parasitoses. De acordo com a OMS, estima-se que 400 milhões de indivíduos estejam infectados por *G. lamblia* no mundo, destacando a importância clínica da mesma.

5. REFERÊNCIAS

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

BORGES, W.F. *et. al.* Parasitos intestinais: elevada prevalência de *Giardia lamblia* em pacientes atendidos pelo serviço público de saúde da região sudeste de Goiás, Brasil. Revista UFG, v. 40, p. 149, 2011.

CAVALINI, P.P. & ZAPPA, V. Giardíase felina- revisão de literatura. Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária. v. 9, n. 16, 2011.

DESPOMMIER, D.D. *et. al.* Parasitic Diseases. 6ª ed, New York, 2017.

(SNIS) Diagnóstico dos serviços de água e esgoto-2018. Sistema Nacional de Informações Sobre Saneamento, v.24, 2019.

CDC. Giardiasis. Center Disease Control and Prevention, 2017.

GIL, F.F. Perfil bioquímico, hematológico e imunologico de gerbils (*Meriones unguiculatus*) experimentalmente infectados por *Giardia lamblia*. Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, 2016.

MACHADO, R.L.D. *et.al.* Comparação de quatro métodos laboratoriais para diagnóstico da *Giardia lamblia* em fezes de crianças residentes em Belém, Pará. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 34, n. 1, 2001.

MIDLEJ, V. *et.al.* The endomembrane system of *Giardia intestinalis.* INTECHOPEN, c. 6, p. 87, 2016.

PEDROSO, R.F. & AMARANTE, M.K. Giardíase: aspectos parasitológicos e imunológicos. Revista Biosaúde, Londrina, v. 8, p. 61, 2006.

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

REY, L. Parasitologia. 3ª ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2001.

ROSTRÖM-LINDQUIST, K. *et. al.* Giardia Immunity- an update. Trends in Parasitology, v. 22, p. 26, 2006.

SANTANA, L.A. *et. al.* Atualidades sobre giardíase. Jornal Brasileiro de Medicina, v. 102, p. 7, 2014.

TORTORA, G.J. *et. al.* Microbiologia. 10ª ed, Porto Alegre, 2012.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 28

LARVA MIGRANS CUTÂNEA RELACIONADA À INFECÇÃO POR BUNOSTOMUM PHLEBOTOMUM: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Kayo R D Almeida[1], Luis E B Ferreira[2]

[1] Discente de Medicina, Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Santa Cruz, Ilhéus/BA.
[2] Discente de Medicina Veterinária, Departamento de Ciências Agrárias e Ambientas, Universidade Estadual de Santa Cruz, Ilhéus/BA.

Palavras-chave: *Parasitologia; Larva migrans; Ancylostomatoidea.*

1. INTRODUÇÃO

Hodiernamente, com o aumento da atividade pecuária combinada com a precarização sanitária tem aumentado a incidência de doenças infecciosas causadas por bactérias, vírus e protozoários e helmintos, sendo que estas podem ser transmitidas aos seres humanos (SEIMENIS, 2008), ocorrendo, dessa forma, as zoonoses (BROWN, 2003).

O *Bunostomum phlebotomum* (RAILLIET, 1900) é um parasita hematófago de bovinos e bubalinos que pode erroneamente parasitar o ser humano, tornando-o de grande importância para a saúde pública. É encontrado em áreas quentes e úmidas em todo o mundo (WILLIAMS *et al*., 2008) e o Brasil, por apresentar as condições favoráveis para o desenvolvimento do parasita, faz com este seja frequentemente encontrado em rebanhos jovens em todo quase todo país.

Nesses animais, o *B. phlebotomum* pode causar graves patologias como dilaceração de mucosa, edemas, ulcerações, necrose tecidual e em casos avançados a morte do animal (BATAIER *et al.*, 2008). Nos seres humanos, as larvas de *B. phelobotomum* no terceiro estágio de desenvolvimento (L3) podem penetrar a pele causando a larva migrans cutânea (MAYHEW, 1947).

O objetivo deste estudo é analisar as características morfológicas e taxonômicas do *Bunostomum phelobotomum*, bem como seu ciclo biológico e o desenvolvimento patológico nos seres humanos enquanto Larva migrans cutânea, além de pontuações clínicas sobre a sintomatologia da doença e seu tratamento.

2. MÉTODO

O presente estudo se trata de uma revisão da literatura de caráter amplo. Para responder a questão norteadora do estudo "Quais as relações do *Bunostomum phelobotomum* com a Larva migrans cutânea em humanos?" foi acessada a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e na biblioteca SciELO – *Scientific Eletronic Library Online*, utilizando os descritores "Larva AND migrans AND cutânea OR *Bunostomum phelobotomum*", foram reunidos e comparados os diferentes dados encontrados nas fontes de consulta, no interesse de correlacionar o parasito com a Larva migrans cutânea, além da sintomatologia da infestação, tratamento e medidas profiláticas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. *Bunostomum phelobotomum*: morfologia, classificação e ciclo biológico

É um verme grande tendo em média de 1 a 3 cm, robusto de coloração branco-acinzentado, são curvados dorsalmente apresentando uma cápsula semirretangular, com uma abertura anterodorsal e nela há dois pares de lancetas pequenas na base. A extremidade anterior tem a forma de gancho que auxilia na fixação. Os machos apresentam bolsa copuladora bem desenvolvida com uma bifurcação dorsal com dois espículos longos e delgados enquanto as fêmeas apresentam abertura vulvar anterior ao meio do corpo. (MONTEIRO, 2017; PINTO, 1938).

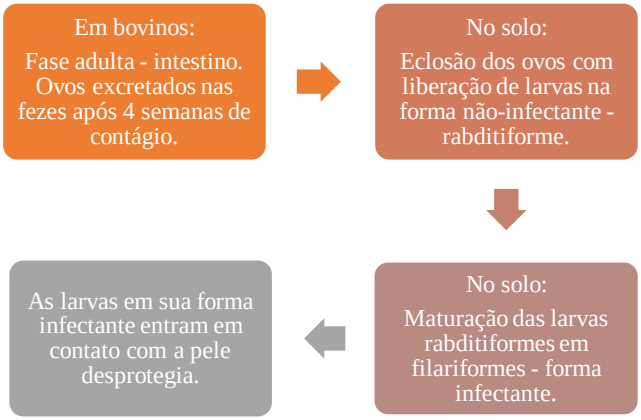
A espécie *Bunostomum phlebotomum* pertence ao gênero Bunostomum pertencente ao filo Nemathelminthes, a classe Nematoda, a família *Ancylostomatidae*. No gênero *Bunostomum sp.* também é encontrada a espécie *Bunostomum trigonocephalum* (FORTES, 2004).

A presença de *B. phlebotomum* é maior em animais mais jovens (GUIMARÃES *et al.*, 1975). Segundo Roberts *et al.* (1952), os animais desenvolvem alguma resistência a partir do

quinto mês de idade, no entanto, em animais mais velhos, ainda é encontrado mesmo que com baixa frequência.

O hospedeiro natural do *Bunostomum phlebotomum* é o gado bovino (MEOTTI, 2014). Nestes animais, o parasito habita, enquanto adulto, em seus intestinos delgados, de forma quase sempre assintomática, onde produz ovos que são excretados com as fezes. Em solos, preferencialmente arenosos, quentes, úmidos e com sombra, os ovos se chocam, onde nascem as larvas em sua forma rabditiforme, não-infectante, seguindo um ciclo biológico bem específico (Figura 1). Ao se transformarem em filariformes, as larvas assumem sua forma infectante. A partir disso, o contato da pele humana com a terra infestada de larvas filariformes leva à infecção (TORRES-GUERRERO *et al.*, 2012; ESCALANTE & ROSAS, 2000).

Figura 1. Esquema do ciclo biológico do *Bunostomum phlebotomum* até sua penetração na pele humana



Fonte: elaborado pelo autor, 2020.

3.2. Larva migrans cutânea: conceito, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento

A Larva Migrans Cutânea (LMC), ou popularmente "bicho geográfico", é uma das mais frequentes infestações cutâneas em países tropicais e a dermatose mais comum associada a turistas que visitam áreas tropicais (VELHO *et al.*, 2003; HOCHEDEZ & CAUMES, 2007). É endêmica de toda a América Latina, o Caribe, o sudeste dos Estados Unidos, a África subsaariana e o sudeste Asiático (TORRES-GUERRERO *et al.*, 2012).

A LMC, também chamada de dermatite verminosa serpiginosa, é causada pela penetração de larvas de ancilostomídeos na pele humana, com a infestação ocorrendo após o

contato com o solo contaminado com fezes dos hospedeiros normais, que geralmente são cães e gatos, mas, como já dito, no caso do *B. phlebotomum*, é o gado bovino (MEOTTI, 2014).

Considerando que no ser humano a infecção é autolimitada e as larvas não são capazes de se desenvolver, o homem é considerado hospedeiro acidental no ciclo biológico deste parasita (HEUKELBACH *et al.*, 2003). Como descrito previamente, nos hospedeiros normais, o parasita consegue habitar o intestino. Diferentemente, no homem, as larvas são incapazes de alcançar o intestino e chegarem à fase adulta, dessa forma, permanecem ainda em sua capa basal, na epiderme humana, próximo ao seu sítio de entrada, por conta de não apresentarem colagenases específicas necessárias para penetração na derme humana (TORRES-GUERRERO *et al.*, 2012; GALARZA *et al*., 2009). Na pele, as larvas migram de 2 milímetros a 2 centímetros todos os dias, especialmente durante a noite, o que gera trajetos sinuosos, ligeiramente elevados, e eritematosos na pele, o que explica seu nome popular: "bicho geográfico" (ESCALANTE & ROSAS, 2000; MEOTTI, 2014).

As áreas mais comumente afetadas pela LMC são os pés (Figura 2), as pernas, as mãos, as costas e as nádegas, em razão de serem as áreas mais frequentemente em contato descoberto com o solo. (ESCALANTE & ROSAS, 2000). O diagnóstico pode ser realizado de forma clínica, uma vez que as o trajeto sinuoso, eritematoso e ligeiramente elevado é bastante característico dessa infecção (VELHO *et al*., 2003; GALARZA *et al*., 2009).

A lesão tem seu aparecimento, em média, a partir de um a cinco dias após a exposição ao parasito, com duração de quatro a oito semanas, mas, raramente, pode permanecer por até seis meses. Em alguns casos, pode ser observado edema na área afetada (GARCIA-FERNANDEZ & CALDERON, 2014). Tal lesão é caracterizada por intenso prurido e sensação desconfortável da larva se arrastando pela pele. Episódios de dor também podem ser relatados (GALARZA *et al.*, 2009; VELHO *et al*, 2003). Já a eosinofilia é relatada em cerca de 30% dos casos (CARDOSO *et al*., 2020).

As complicações mais frequentes da LMC são as reações alérgicas, locais ou sistêmicas, e, sobretudo, as infecções bacterianas secundárias (ALCAIN *et al.*, 2018). Dentro do diagnóstico diferencial, deve-se considerar larva migrans visceral, escabiose, miíase, larva currens, fitofotodermatoses, impetigo e eritema crônico migratório da doença de Lyme (VELHO *et al*., 2003; ALCAIN *et al*., 2018).

Figura 2. Imagem de um pé humano com sinal clássico de Larva migrans cutânea

Fonte: TORRES-GUERRERO *et al*, 2012.

O tratamento pode ser realizado com albendazol em dose de 15 mg/Kg/dia por três dias. Também é efetivo o uso de ivermectina em uma única dose de 200 g/Kg, podendo a dose ser repetida em uma semana dependendo da evolução da doença. Se o número de lesões for reduzido e localizado, o tratamento tópico com tiabendazol 5% em pomada pode ser administrado. Menos frequentemente, a crioterapia é utilizada (CARDOSO *et al.*, 2020). Os sintomas costumam deixar de ser relatados cerca de 48 horas após o início do tratamento (VELHO *et al.*, 2003).

A melhor forma de prevenção para a LMC é usar calçados protetores quando em contato com terra de áreas endêmicas, especialmente praias ou zonas rurais, bem como não se deitar no solo com a pele desprotegida (HOCHEDEZ & CAUMES, 2007).

4. CONCLUSÃO

Embora de fácil prevenção, a Larva Migrans Cutânea (LMC) continua sendo uma doença de grande manifestação clínica em países tropicais, especialmente devido a uma ausência de educação em saúde referente ao tema. Sobretudo, população carentes de regiões endêmicas desconhecem a importância de medidas profiláticas, que, no caso da LMC, corresponde ao uso de calçados quando em contato com a terra (HEUKELBACH *et al.*, 2003); em tais áreas é imprescindível a educação em saúde para as populações locais acerca da LMC e de sua prevenção.

5. REFERÊNCIAS

ALCAIN, M. *et al*. Larva migrans cutânea. Revista Argentina de Dermatologia, v. 99, p. 77, 2018.

BATAIER, M.N. *et al*. Bunostomiase. Revista Cientifica de Medicina Veterinária, v. 66, p. 1679, 2008.

BROWN, C. Virchow revisited: emerging zoonoses. ASM News-American Society for Microbiology, v. 69, p. 493, 2003.

CARDOSO, A.B.C. *et al*. Update on parasitic dermatoses. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 95, p. 1, 2020.

ESCALANTE, E. & ROSAS, N. Larva migrans cutânea. Revista de Dermatología Peruana, v. 10, p. 97. 2000.

FORTES, E. Parasitologia veterinária. Parasitologia Veterinária. 2004. p. 607-607.

GARCIA-FERNANDEZ, L. & CALDERON, M. Larva migrans cutánea tras un viaje al Caribe. Revista Chilena de Infectologia, v. 31, p. 346, 2014.

GALARZA, C. *et al*. Larva migrans cutánea simulando herpes zoster. Dermatología Peruana, v. 19, p. 58. 2009.

GUIMARÃES, M. P. *et al*. Intensidade parasitária por nematóides no tubo digestivo de bezerros em diferentes faixas etárias. Arquivos da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, v. 27, p. 67, 1975.

HEUKELBACH, J. *et al*. Ectoparasitoses e saúde pública no Brasil: desafios para controle. Cadernos de Saúde Pública, v. 19, p. 1535, 2003.

HOCHEDEZ, P. & CAUMES, E. Hookworm-Related Cutaneous Larva Migrans. Journal of Travel Medicine, v. 14, p. 326, 2007.

MAYHEW, R.L. Creeping eruption caused by the larvae of the cattle hookworm Bunostomum phlebotomum. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, v. 66, p. 12, 1947.

MEOTTI, C.D. *et al.* Cutaneous larva migrans on the scalp: atypical presentation of a common disease. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 89, p. 332, 2014.

MONTEIRO, S.G. Parasitologia na medicina veterinária. – 2. ed. – Rio de Janeiro: Roca, 2017.370 p. il.

PINTO, C. Sobre os gêneros "Bunostomum" Railliet, 1902 e "Bustomum" Lane, 1917 (Nematoda-Ancylostomidae). Revista da Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de São Paulo, v. 1, n. 1, p. 3-17, 1938.

RAILLIET, A. Trématodes hépatiques des oiseaux. Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie. v. 52, p. 239, 1900.

ROBERTS, F.H.S. *et al*. The epidemiology of parasitic gastro-enteritis of cattle. Australian Journal of Agricultural Research, v. 3, p. 187, 1952.

SEIMENIS, A.M. The spread of zoonoses and other infectious diseases through the international trade of animals and animal products. Veterinaria Italiana, v. 44, p. 591, 2008.

TORRES-GUERRERO, E. *et al*. Larva migrans. Una revisión. Revista Chilena de Dermatología, v. 29, p. 124, 2012.

VELHO, P.E.N.F. *et al.* Larva migrans: a case report and review. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 45, p. 167, 2003

WILLIAMS, J.C. *et al*. Experimental and natural infection of calves with Bunostomum phlebotomum. Veterinary parasitology, v. 13, p. 225, 2008.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 29

TRYPANOSOMA CRUZI: MECANISMOS DE EVASÃO AO SISTEMA IMUNOLÓGICO DO HOSPEDEIRO MEDIADO POR PROTEÍNAS

Bruna J D De Lucena[1], Sarah V G de Sousa[1] , Sarana de Fátima Ferreira dos Santos[1], Nicholas Morais Bezerra[2]

[1] Discente de Biomedicina, Universidade Potiguar-UnP, Mossoró/RN.
[2] Docente da Escola da Saúde, Universidade Potiguar-UnP, Mossoró/RN.

Palavras-chave: *Sintomatologia; Trypanosoma cruzi; Trans-sialidases.*

1. INTRODUÇÃO

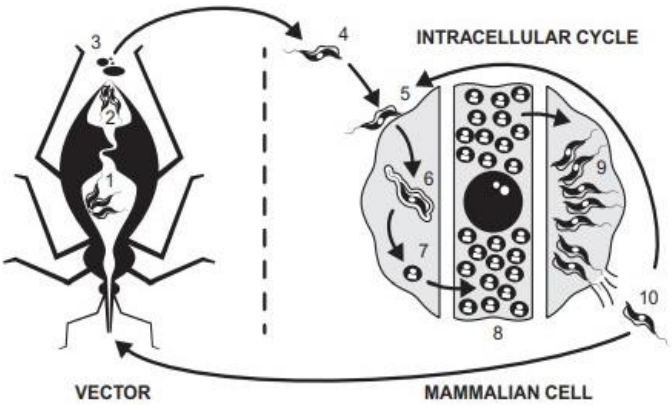
O parasita *Trypanosoma cruzi* e suas outras espécies são parasitas do reino protista, cinetoplastídeos de mamíferos que possuem hospedeiros discordantes e presentes em diversas regiões geográficas. O *Trypanosoma cruzi* é um parasita intracelular obrigatório que provoca a doença de Chagas ou tripanossomíase americana em animais vertebrados, incluindo os seres humanos. Entretanto, o ciclo de vida deste parasita envolve duas fases nomeadas como epimastigota e amastigota, a fase epimastigota ocorre no intestino dos seus vetores, os insetos, enquanto que a fase amastigota se sucede de forma intracelular em profusas células (BRADWELL *et al.*, 2018).

A doença de Chagas é considerada endêmica na América Latina, além de ser negligenciada e mais difundida em regiões tropicais. As regiões endêmicas geralmente são localizadas nos trópicos e a principal forma de transmissão é a vetorial, também podendo sobrevir por transplantes de órgãos/sangue, oral, vertical e acidental. Hodiernamente, estima-se que exista cerca de 6 a 7 milhões de pessoas cronicamente infectadas (CABELLO *et al.*, 2019). O ciclo de vida do *Trypanosoma cruzi* envolve a presença de um triatomíneo hematófago invertebrado, mais especificamente um *Triatoma infestans*, popularmente chamado de Barbeiro, considerado como o principal vetor da doença de Chagas.

No trato digestivo dos triatomas, é visualizada a versão epimastigota não infecciosa, e na porção final do intestino está presente a forma tripomastigota metacíclico infeccioso (CABELLO *et al.*, 2019). A infecção do mamífero ocorre após o contato com as formas metacíclicas infecciosas que são eliminadas através das fezes do vetor, podendo penetrar nas mucosas através de mãos contaminadas, ou, por meio de microlesões, inclusive no orifício da picada (CABELLO *et al.*, 2019).

O ciclo de vida do *Trypanosoma cruzi* é considerado digenético, por compreender fases de evolução no hospedeiro invertebrado (vetor), assim como em um hospedeiro mamífero. Atualmente, existem cerca de 100 espécies de treatomíneos que se alimentam de sangue e são capazes de transportar o *T. cruzi*. Ademais, mamíferos selvagens, domésticos, além dos humanos podem servir como hospedeiros para o parasita. As epimastigotas, são formas replicativas flageladas delgadas que se conectam ao lúmen do trato digestivo do inseto, se replicam no intestino médio anterior e segregam-se em tripomastigotas metacíclicos no intestino, capazes de invadir uma grande variedade de células não-fagocíticas e mononucleares. Ao atingir a célula hospedeira, ocorre a conversão na forma amastigota intracelular que se multiplica no citoplasma da célula infectada por vários dias. Ulteriormente, os parasitas se modificam em tripomastigotas metacíclicos que lesionam a célula hospedeira (Figura 1), liberando os parasitas que atingem a corrente sanguínea infectando novas células e órgãos como o coração, tubo digestivo e sistema nervoso, (COSTALES, 2017; BRADWELL *et al.*, 2018).

Figura 1. Ciclo de vida resumido do *Trypanosoma cruzi*



Legenda: (1) epimastigota, (2-6) tripomastigotas metaciclícas, (7 e 8) amastigota, representa a forma reprodutiva na célula infectada do hospedeiro mamífero e (9 e 10) tripomastigota. **Fonte:** COSTALES, 2017.

As formas amastigotas são resistentes a depuração imunomediada, assim como ao tratamento medicamentoso, constatando que se aproveita dos mecanismos de prevenção imune, facilitando sua sobrevivência e adaptação a diversos estressores no ambiente. Todavia as formas amastigotas denotam sua plasticidade de crescimento, esses achados representam pontos importantes com relação a persistência do parasita, capacidade de sobrevivência em diversos ambientes metabólicos, tratamento utilizado e a eficácia do mesmo (DUMOULIN & BURLEIGH, 2018).

Os passos da interação entre *Trypanosoma cruzi* e as células hospedeiras podem ser divididos em três etapas: primeiro a adesão e reconhecimento, segundo a sinalização e terceiro a invasão. A primeira etapa de adesão compreende o reconhecimento de moléculas atadas na superfície do parasita e células do hospedeiro. Podendo utilizar de dois mecanismos, a penetração ativa (geralmente visualizado em formas metacíclicas, por sua grande motilidade e capacidade de atravessar facilmente a superfície celular) ou fagocitose. Seguidamente da adesão, que é um processo que depende dos receptores de membrana. Após a sinalização, algumas proteases como cruzipain, oligopeptidase B e Tc80, atuam no processo de invasão e infecção da célula, além de outras moléculas (SOUZA *et al.*, 2017).

A doença de Chagas dispõe-se de três fases clínicas: a fase aguda caracterizada por possuir baixa mortalidade e comumente apresenta-se assintomática; fase crônica assintomática capaz de durar anos e fase crônica sintomática que pode levar ao desenvolvimento de cardiomiopatia inflamatória, mega síndromes gastrointestinais, dentre outras características. Atualmente, o Nifurtimox e Benznidazol são os principais medicamentos utilizados durante o tratamento. Os pacientes na fase indeterminada são assintomáticos, onde cerca de 20 a 40% evoluem para o quadro clínico crônico. Modelos experimentais de infecção por *T. cruzi* demonstra que o parasita possui meios de esquivar-se das defesas imunológicas, enquanto que estudos genômicos desvendaram genes e proteínas dedicados a esse objetivo (BRADWELL *et al.*, 2018; GAMBOA *et al.*, 2019).

A doença de Chagas é comumente silenciosa na maioria dos infectados, calcula-se que mais de 95% dos casos agudos não é diagnosticado. Durante a fase crônica assintomática ou indeterminada ao menos metade dos pacientes não demonstram sinais da doença ou lesões viscerais detectáveis em exames de rotina. Com a evolução para a forma crônica, o tratamento dependerá do tempo decorrido da transição aguda/crônica sintomática ou determinada. O óbito é raro na fase aguda, contudo é mais comum durante o estágio crônico sintomático em pacientes

com graves lesões cardíacas (RASSI *et al.*, 2017). Uma análise realizada na população brasileira concluiu que a maioria dos pacientes relata relembrar da picada por um inseto triatomíneo, segundo a pesquisa a hipertensão é a característica mais frequente, cerca de 21,6% dos 171 pacientes a apresentaram. Em seguida, a comorbidade mais comum foi a dislipidemia de 20,5% (RIBEIRO *et al.*, 2019).

O *Trypanosoma cruzi* apresenta uma ampla variabilidade genômica, assim como diferentes unidades de digitação discreta (DTU), a variação genética do parasita e do hospedeiro podem ser as causas das manifestações clínicas irregulares. A presença de cepas de *T. cruzi* intervém na patogenicidade da doença. Cepas letais, como a Y, estão mais presentes em infecções agudas, enquanto que cepas de VFRA são mais frequentes em infecções crônicas. Em um estudo clínico utilizando camundongos, notou-se que os camundongos contaminados com a cepa Y chegavam a óbito após 30 dias, uma vez que a cepa produz níveis elevados de parasitemia e reprodução em macrófagos e miócitos. Contudo, os camundongos infectados com a estirpe VFRA sobreviveram por meses. Essa agressividade está relacionada a presença de proteínas específicas nas cepas (CABELLO *et al.*, 2019).

A capacidade de infectar células nucleadas de qualquer tecido, assim como suas variadas formas infecciosas caracterizam um poderoso mecanismo de manutenção do *Trypanosoma cruzi*. O *T. cruzi* possui inúmeros reservatórios resultado da sua plasticidade biológica, heterogeneidade, bioquímica e molecularidade. Atualmente, as subpopulações do *Trypanosoma cruzi* são subdividas em sete unidades taxonômicas ou DTUs, tendo TcI, TcII, TcIII, TcIV, TcV, TcVI e Tcbat (JANSEN *et al.*, 2018; SANTANA *et al.*, 2019; LIDANI *et al.*, 2019).

O objetivo do presente trabalho é investigar os mecanismos de escape e invasão realizados pelo *Trypanosoma cruzi* no sistema imunológico de hospedeiros infectados, assim como a presença de proteínas responsáveis pelo aumento da infectividade e evolução da doença de Chagas. Construindo a partir dos mecanismos de proteínas patogênicas, uma análise de novos métodos de tratamento e desenvolvimento de vacinas.

2. MÉTODO

A presente revisão integrativa foi realizada com a coleta de materiais em artigos, revistas e capítulos de livros disponíveis nas bases de dados SciELo, ScienceDirect, PubMed e BVSalud., utilizando os descritores *Trypanosoma cruzi*; *proteins*; e *immune system*. A busca

foi feita aplicando os operadores booleanos AND e OR. Para facilitar a seleção, foi utilizado o filtro de publicações escritas nos últimos cinco anos, os resultados foram respectivamente para o descritor *Trypanosoma cruzi* 2.985 (PubMed), 690 (SciELO), 3.940 (ScienceDirect) e 4.606 (Bvsalud). Para o descritor *proteins* foi utilizado o operador booleano AND em conjunto com *Trypanosoma cruzi* e os resultados foram 1.141 (PubMed), 32 (SciELO), 2.609 (ScienceDirect) e 4.606 (Bvsalud). Por último, o descritor imune system foi associado ao operador OR e os resultados obtidos foram 185.848 (PubMed), 83 (SciELO), 1.766 (ScienceDirect) e 956 (Bvsalud). Os resultados foram analisados e selecionados de acordo com sua afinidade com a temática.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Resposta imunológica do hospedeiro diante a invasão por *Trypanosoma cruzi*

A defesa inicia-se quando células apresentadoras de antígeno (THCs) apresentam uma porção do antígeno em conjunto com uma molécula classe II de histocompatibilidade (MHC II) na superfície e estas moléculas são reconhecidas através das células T auxiliares. Após, sucede-se a atuação das citocinas liberadas para ativar células B e T citotóxicas (CTCs). A resposta imunológica mediada por células T e B pode seguir duas linhas: a primeira é a partir das células T citotóxicas que eliminam células infectadas de forma intracelular, onde o agente etiológico permanece inacessível ao anticorpo, realizando a lise a partir de um epítopo (parte de um antígeno) ligada a molécula classe I de histocompatibilidade (MHC I). A segunda linha de ação do sistema imune é a resposta humoral, realizada por células imunológicas do tipo B (linfócitos B), que são responsáveis pela produção de anticorpos circulantes e podem conectar-se a antígenos da infecção (ROYERO *et al.*, 2019).

Essa ação é realizada a partir de diversos anticorpos, citocinas tipo I e ativação de células T CD8+ que operam o reconhecimento celular de células infectadas pelo parasita. Segundo análises, o sistema imune controla o crescimento elevado de parasitas no hospedeiro, contudo, os parasitas são beneficiados, uma vez que eles estendem a coexistência com o hospedeiro. O efeito sinérgico limita a reprodução parasitária e impede que o mesmo destrua seu habitat, ampliando as oportunidades de transmissão para outro vetor. Essa vantagem evolutiva permite que o *Trypanosoma cruzi* fique fixo no ecossistema e coexistindo com os humanos (ROYERO *et al.*, 2019).

A maioria dos casos de pacientes infectados por *Trypanosoma cruzi* permanece na forma assintomática por um longo período. Contudo, a interação entre o parasita e o hospedeiro pode influenciar a evolução e gravidade da forma sintomática crônica. O sistema imunológico desempenha a importante função de proteção contra invasores, de forma que o sistema complemento atua como primeira linha de defesa, possibilitando a opsionização, inflamação, eliminação de complexos imunes e lise celular. Durante a invasão por *T. cruzi*, o sistema complemento é notável para o controle da parasitemia e subsequentemente pode manipular e contribuir para a evolução ou gravidade da patologia, graças a seu efeito pró-inflamatório (LIDANI *et al.*, 2017).

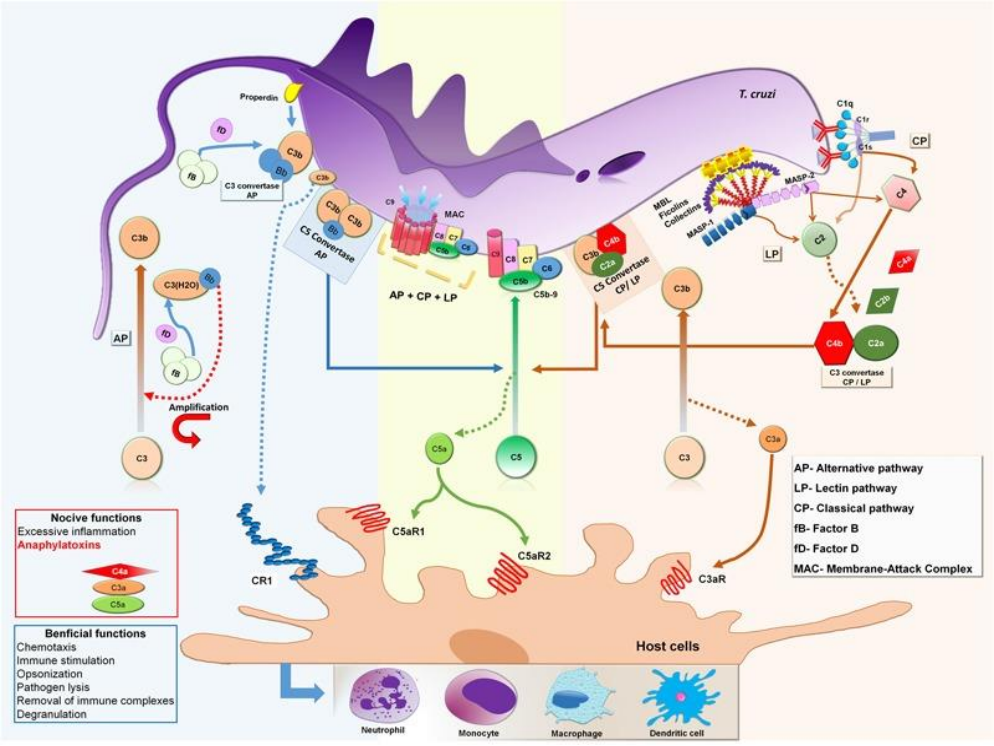
A ativação do sistema complemento através da lectina e alternativa resulta na reação proteolítica e como consequência um efeito lítico, garantindo o sucesso da infecção e provavelmente doença de Chagas crônica. O sistema completo dispõe-se de mais de 35 proteínas receptoras e reguladoras na membrana plasmática e celular que podem ser ativadas através das vias lectina (LP), clássica (PC) e alternativa (AP) gerando respostas como a inflamação, fagocitose e lise de invasores. A iniciação indesejável desse sistema pode resultar em inflamação e lesões teciduais, sendo necessário moléculas reguladoras para manter a homeostase. As proteínas inibidoras ligadas a membrana (CR1, CD59, CD46, DAF ou CD55 e outras) desregulam a ativação do sistema complemento, evitando a lise não desejada de células hospedeiras (LIDANI *et al.*, 2017 & TOLOZA & FERREIRA, 2017).

Assim como, diversas proteínas reguladoras no plasma (Fator H, Fator I, C1-INH, C4BP e vitronectina) que controla componentes e complexos solúveis. A ativação do sistema complemento em excesso ou de forma defeituosa pode induzir a patogenia de doenças autoimune, inflamatórias crônicas e infecciosas. Cerca de 40 proteínas pertencentes ao sistema complemento circulam no sangue, plasma ou superfícies celulares. A interação do sistema complemento contra o parasita *T. cruzi* é crucial para a resposta imune, entretanto, essa interação acontece principalmente nas formas epimastigotas e tripomastigotas, porém somente as formas não infecciosas epimastigotas são vulneráveis a lise pelo sistema complemento (LIDANI *et al.*, 2017 & TOLOZA & FERREIRA, 2017).

Contudo, determinadas cepas de tripomastigotas metacíclicos também se mostraram suscetíveis a morte *in vitro*. As formas epimastigotas são reconhecidas pela lectina ligadora de manose (MBL), ficolinas, C3, C1q, LP, AP. A C3 formada pode ser clivada em C3a e C3b, que clivam C5 em C5a C5b, seguidamente C5b chama C6, C7 e C8 construindo o complexo C5b-

8, de forma que as moléculas de C9 polimerizam (Figura 2), originando o MAC e induzindo a lise das epimastigotas (LIDANI *et al.*, 2017 & TOLOZA & FERREIRA, 2017).

Figura 2. Representação da ativação do sistema complemento por formas epimastigotas do *Trypanosoma cruzi*



Legenda: O reconhecimento é realizado através da MBL e ficolinas que se ligam em glicoproteínas e carboidratos da superfície de epimastigotas, dando início ao LP. A ativação de MASP-1 e MASP-2 resulta na clivagem de C4 em C4a, C4b e C2 em C2a e C2b, originado a C3 convertase. Na presença de anticorpos contra *T. cruzi* a C1q realiza o reconhecimento, ligando-se a IgM e IgG na dimensão do parasita, iniciando a PC. As interligações e alterações entre C5, LP, CL e AP segregam C5 em C5a e C5b, o C5b conjuga-se com C6 formando o complexo C5b6 e atrai C7, finalizando com complexo que possui como alvo a membrana (mC5b-7). A intercalação na superfície acontece com após a ligação de C8 (C5b-8) e 12-18 copias de C9 polimerizam formando o ataque a membrana (MAC) persuadindo a lise do alvo. A partir da ativação dessas distintas vias pequenos fragmentos de moléculas de C4a C3a e C5a formados atuam com medidas anafilatoxinas, estimulando e ativando células inflamatórias como neutrófilos, monócitos e macrófagos. **Fonte:** LIDANI *et al.*, 2017.

Entretanto, durante a infecção por *T. cruzi* a atuação do sistema complemento pode ser comprometida no nível C3 da convertase através de proteínas reguladoras provenientes das formas tripomastigotas que provocam a abolição da via final (MAC). O mecanismo de escape do *T. cruzi* da lise do complemento propicia a infecção de células e disseminação nos tecidos, resultando na doença de Chagas crônica. O escape do *T. cruzi* pode estar relacionado a presença de proteínas como TcCRT, TcCRP, TcCRIT, gp58/68 e T-DAF podendo inibir distintas etapas das vias clássica (CP, acionada pelo antígeno e reconhecidos por C1q), alternativa (AP, ativada

por superfícies microbiana) e lectina (LP, resposta à manose por meio de MBL, ficolinas e colinas como CL-11), (LIDANI *et al.*, 2017; TOLOZA & FERREIRA, 2017; ACEVEDO *et al.*, 2018).

3.2. Resposta imunológica de células T CD8+ e funcionalidade das citocinas contra a doença de Chagas

A doença de Chagas provocada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* tem evolução está interligada a heterogeneidade do parasita e ao sistema imune do hospedeiro. As células T CD8+ específicas para patógenos são essenciais para a resistência a protozoários. Contudo, a resposta imune com queda de células T CD8+ ou deficiência de β2-microglobulina beneficiam a replicação do parasita. De forma que, as células T CD8+ controlam a carga de parasitose, impedindo o aumento da inflamação no coração (RODRÍGUEZ *et al.*, 2019). A resposta imunológica mediada por T CD8+ é volvida por alguns peptídeos imunodominantes, procedente de proteínas de superfície parasitaria como as trans-sialidases (TS) e amastigote 2 (ASP 2), que demonstram variabilidade na expressão de padrões nas respostas. Algumas características da reposta provocada pelas células T CD8+ específicas englobam a "indução lenta, imunodominância, alta competência funcional ou disfunção celular", variando de acordo com o ambiente de contaminação, tempo e situação do sistema imune (Tabela 1). Estudos e pesquisas utilizando camundongos e humanos, comprovam algumas diferenças de atuação das células T CD8+ (RODRÍGUEZ *et al.*, 2019).

Tabela 1. Tabela ilustrando resultados de estudos da atuação das células T CD8+ em camundongos e humanos infectados por *Trypanosoma cruzi* em distintos estágios

	Camundongos	**Humanos**
Relevância das células T CD8+ durante a infecção por *Trypanosoma cruzi*	A depleção/diminuição das células T CD8+ durante fase aguda e crônica, assim como deficiência da b2-microglubulina, beneficia a replicação parasitária, aumentando a suscetibilidade do hospedeiro a infecção grave. Também ocorreu um aumento da inflamação, concluindo que as células T CD8+ são essenciais para o controle de infecção, mesmo na fase crônica. Contudo, notou-se que não ocorre a exaustão das células T.	Pacientes com sangue transcriptomado total enriquecido com *genes* relacionados à citotoxicidade das células T NK e T CD8+, demonstram parasitismo controlado e menos lesões relacionadas a cardiomiopatia crônica de Chagas.

Fonte: PACK *et al.*, 2018; FERREIRA *et al.*, 2017.

A resposta mediada por T CD8+ também é influenciada por genes que estão relacionados ao desempenho das células T CD8+ e células Natural Killer (NK) (Tabela 2). Uma pesquisa realizada com sangue de 150 pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica (CCC), caracterizada por hipertrofia, fibrose e miocardite, onde 30 pacientes eram de controle, enquanto 120 estavam infectados com a doença de Chagas. Os pacientes estavam divididos em dois grupos CCC moderada e grave. O estudo revelou que os genes GZMB (codificação de granzima B), PRF1, GLNY (granulisina), KIR3DS1, KIR2DL4, KIR2DL1 e KIR2DL3 (receptores de imunoglobulina), KLRC2, KNGD2, KLRF1 e NKp80 (receptores de lectina de células assassinas) estão relacionados ao controle de células T CD8+ e NK. A pesquisa sugere que as células T CD8+ e NK citotóxicas podem apresentar um controle sobre o parasitismo que consequentemente é importante para a evolução e perigo clínico da patologia cardíaca. Contudo, estes resultados precisam ser validados de forma funcional em futuras pesquisas (FERREIRA *et al.,* 2016).

As citocinas IL-17 e a IL-17F estão associadas a resposta imunológica do hospedeiro, o grupo de IL-17 atua na defesa contra muitos invasores intracelulares. Os linfócitos T CD8+ possuem sua resposta citotóxica e sobrevivência controlada por citocinas, as citocinas sinalizadoras de IL-17RA ampara a imunidade das células CD8+. Estudos a partir de camundongos destacam o papel regulador das citocinas IL-17 e IL-17RA (Tabela 2) (BOARI *et al.,* 2018), assim como a citocina pleiotrópica IL-10 também possui funções imunorreguladoras que atuam em diversas células. Segundo estudos, a IL-10 desempenha um papel fundamental de estimular os linfócitos T CD8+. Esse conhecimento permite o entendimento da persistência de patógenos e o planejamento de forma racional da melhor estratégia profilática contra o *Trypanosoma cruzi*, assim como comprova a importância dessas citocinas durante a infecção de forma que a sua deficiência ou disfunção pode colaborar para casos mais graves da parasitose (MARTÍNEZ *et al.,* 2019).

Na imunidade, as células B são a principal fonte da citocina IL-17, responsável pela manutenção de mecanismos de proteção e resistência contra infecções, principalmente IL-17A e IL-17F, que medeiam a ativação de células imunológicas, de forma que ocorre uma resposta elevada do sistema imune no local. Além de ser responsável pela produção de neutrófilos gerando a indução de fatores de crescimento como G-CSF e GM-CSF e quimiotaxia de neutrófilos, assim como a secreção de quimiocinas (CXCL1, CXCL5 e CCL2), a Il-17 também produz a quimiocina CXCL10 que ativa células CD8+ e NK. Os macrófagos e monócitos

também podem ser ativados através da IL-17, melhorando o perfil intracelular e combate ao *Trypanosoma cruzi* (VESELY *et al.*, 2020).

Tabela 2. Tabela ilustrando resultados de estudos da ação das citocinas IL-17A, IL-17RA e IL-10 sobre o linfócito T CD8+ durante a infecção por *T. cruzi*

Citocina	Ação das citocinas
IL-17 e IL-17RA	A ausência das citocinas IL-17A e IL-17RA no decorrer da infecção pelo *Trypanosoma cruzi* resultou na elevação da carga parasitaria em tecidos e diminuição de células T CD8+ especificas para o *Trypanosoma cruzi*. Os camundongos com deficiência de IL-17RA expressaram disfunção celular. Enquanto que, o bloqueio de PD-L1 devolveu de forma parcial a resposta das células CD8+. A sinalização danificada de IL-17RA in vivo elevou a incidência de apoptose das células T CD8+, entretanto in vitro a IL-17A recombinada regulou a proteína BAD pro-apoptótica resultando na sobrevivência das células CD8+ ativada. De forma que a IL-17RA é extremamente necessária na manutenção celular (BOARI *et al.*, 2018).
IL-10	No modelo experimental utilizando camundongos com deficiência de IL-10 notou-se o aumento da morbidade e diminuição no controle parasitário em comparação com camundongos normais. De forma que, os modelos animais deficientes estavam mais suscetíveis a infecção, apresentando falha em aumentar o número de T CD8+, tendo potencial citotóxico in vivo baixo. Promovendo parâmetros de exaustão de células T. A IL-10 possui função estimuladora na infecção por *T. cruzi*, sua ausência afeta a sobrevivência e aumenta a expressão de PD-1 das células CD8+.

Fonte: BOARI *et al.*, 2018; MARTÍNEZ *et al.*, 2019.

Na infecção por *Trypanosoma cruzi* a citocina IL-17 gera a segregação em Th1 e presença de quimiocinas e receptores. Concluindo que a IL-17 desempenha um papel de proteção nas infecções por protozoários (Figura 3), através de mecanismos específicos, contudo a baixa produção ou deficiência na produção de IL-17 e IL-10 em conjunto com a elevada produção de IFN-γ e TNF por células mononucleares em pacientes chagásicos crônicos, demonstra um quadro clinico mais grave e função cardíaca conservada. A presença de polimorfismos nos genes responsáveis pela IL-17 também se correlaciona a segregação de mortalidade na doença de Chagas Crônica (VESELY *et al.*, 2020).

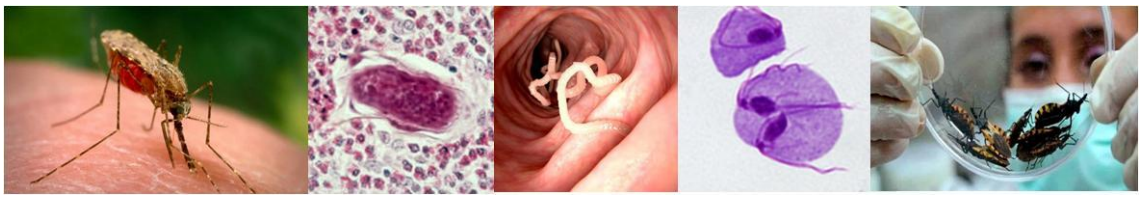
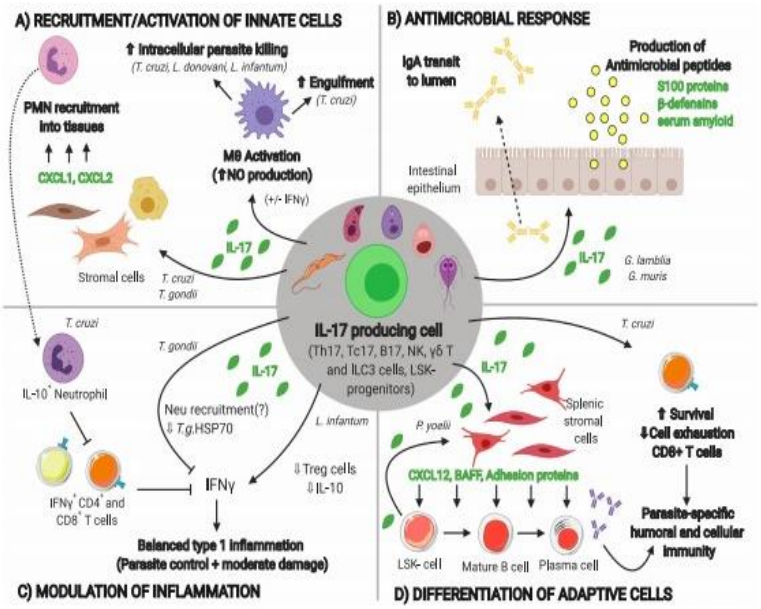


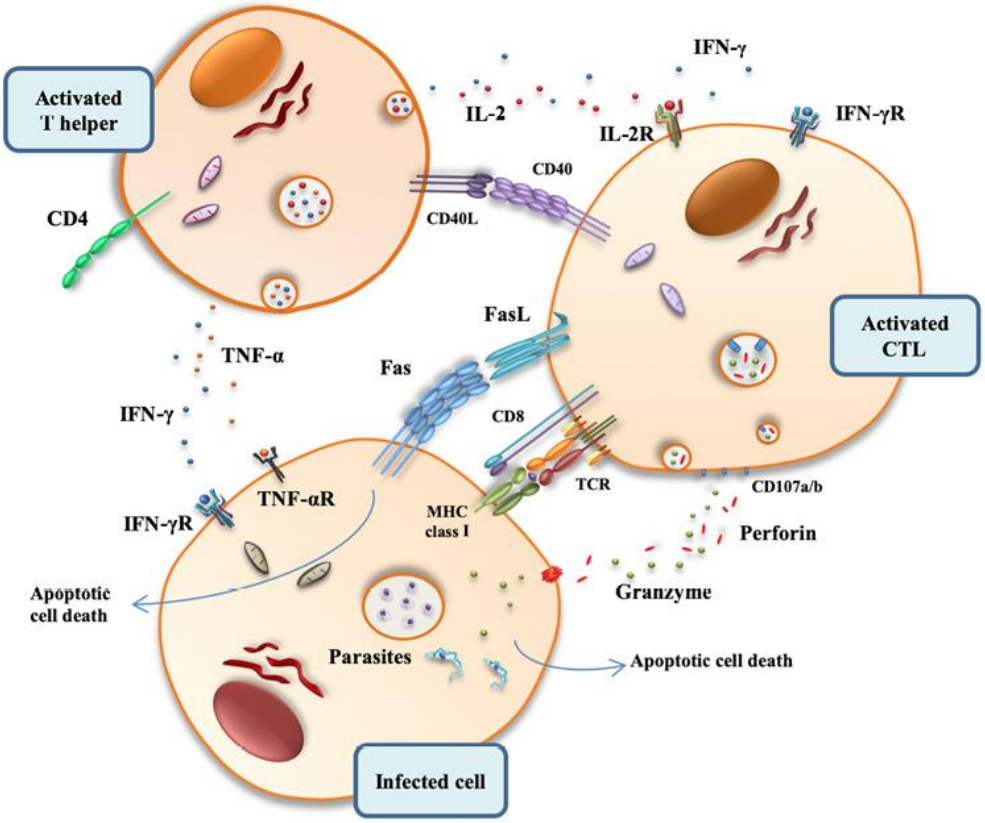
Figura 3. Ilustração dos mecanismos de IL-17 que conferem proteção ao hospedeiro infectado por *T. cruzi* e outras parasitoses



Legenda: A: recrutamento e ativação de células da imunidade inata, induzindo a liberação de quimiocinas que recrutam células polimorfonucleares (PMN) para os locais, controlando a disseminação do parasita. A IL-17 juntamente com IFNy ativa macrófagos que produzem óxido nítrico (NO) e atua na morte intracelular. B: resposta antimicrobiana. C: modulação da inflamação. A IL-17 possui a capacidade de regular respostas do tipo 1 mantendo a imunidade em homeostase e controlando a replicação parasitária, a presença de neutrófilos produtores de IL-10 controla a liberação de IFNy por T CD4+ e T CD8+. D: diferenciação de células imunes adaptativas. A IL-17 também provoca respostas humorais e tumorais, a produção da citocina por LSK que promovem a distinção em células B maduras. Além de, auxiliar a sobrevivência das células T CD8+ evitando sua exaustão, mantendo as funções citotóxicas específicas. **Fonte:** VESELY *et al.*, 2020.

Durante as infecções por *T. cruzi*, as células T CD8+ sofrem imunodominância. As células T produzem citocinas Th1, como IFN-γ, TNF-α, IL-2 e outras. As citocinas do tipo Th1 possuem ação antiparasitária, ativando macrófagos e impedindo a progressão da patologia (Figura 4). A apoptose celular ocorrente nas células imunes e perca de funcionalidade de linfócitos T e B pode gerar a exaustão celular. Em infecções crônicas como a provocada pelo *Trypanosoma cruzi*, pode ocorrer o processo de exaustão das células T. Esse processo afeta a funcionalidade das células T contra o parasita, o que pode dificultar o controle da infecção. O esgotamento da resposta imune celular pode ser revertido parcialmente através das terapias, contudo não soluciona as lesões e a parasitemia, de forma que moléculas ou receptores inibitórios regulam a função dos linfócitos (PÉREZ-ANTÓN *et al.*, 2019).

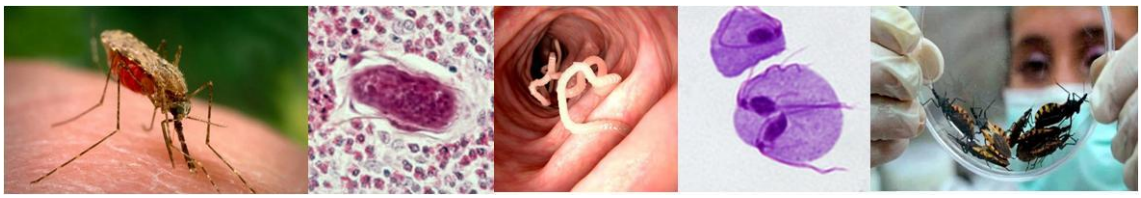
Figura 4. Representação da ação antiparasitária das células T, assim como os mecanismos de apoptose de moléculas citolíticas (perforina, granzima ou vias Fas e FasL)



Legenda: A: Granzima; B: Perforina; C: Fas; D: FasL. **Fonte:** ANTÓN *et al.*, 2019.

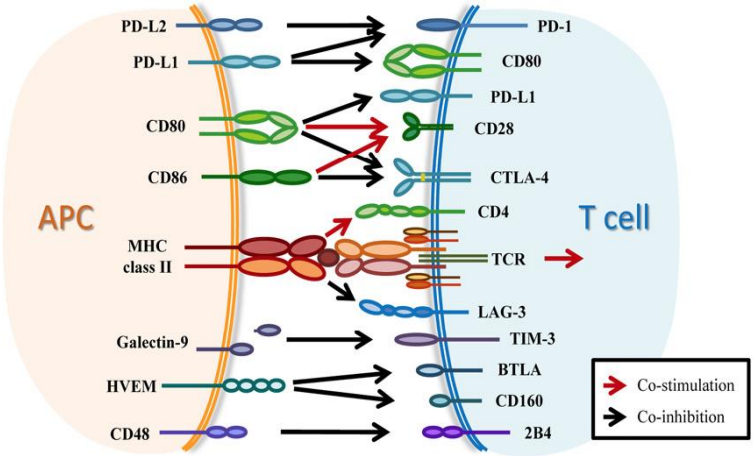
Os receptores inibitórios são responsáveis pela regulação a funcionalidade das células de defesa, incluindo os linfócitos T. Esses receptores possuem vias de sinalização que tem como finalidade a ativação celular, a regulação para manter a homeostase e a exaustão. Os principais receptores de células T são PD-1 (PD-L1 e PD-L2), CTLA-4, TIM-3, LAG-3, LIR-1, CD160 e 2B4, que se expressam na membrana celular, sendo expressos por células ativas. As vias podem ser co-inibitórias ou co-estimulatórias (Figura 5). Essas moléculas caracterizam a exaustão imune de acordo com a quantidade de vias ativadas e sua intensidade de expressão, essa sinalização atua ativando ou inibindo a funcionalidade das células T.

A perda da capacidade das células T é detectada pelo comprometimento da produção de IL-2, afetando o potencial linfoproliferativo, resultando na queda de moléculas como a TNF-α.



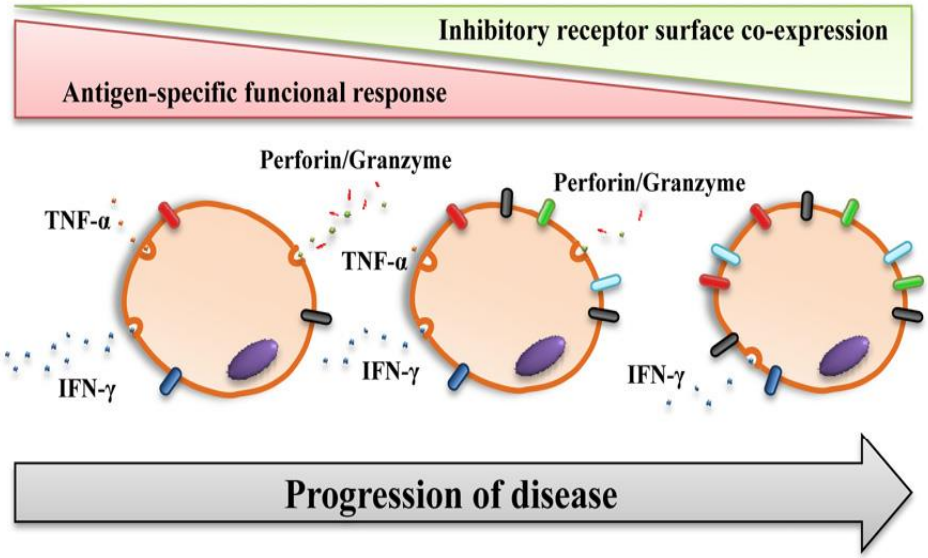
A exaustão celular (Figura 6) realiza a produção da citocina IFN-γ até os estágios de exaustão grave (ANTÓN *et al.*, 2019).

Figura 5. Principais vias de sinalização com suas moléculas correspondentes



Legenda: As setas em vermelho demonstram vias co-estimulatórias, enquanto que as setas pretas representam as vias co-inibitórias. **Fonte:** ANTÓN *et al.*, 2019.

Figura 6. Apresentação hipotética da exaustão celular



Legenda: 1: A exaustão inicia-se com a expressão de moléculas receptoras inibitórias que são elevadas gradualmente. 2: Aumento da presença de moléculas inibitórias expressa na célula. 3: A célula exausta diminui a capacidade funcional, perdendo a expressão de IL-2 (diminuição linfoproliferativa). Seguidamente, ocorre o comprometimento citotóxico e da produção de TNF-α, mantendo-se apenas a produção da citocina IFN-y. **Fonte:** ANTÓN *et al.*, 2019.

As células T CD8+, que possuem os receptores inibitórios PD-1, CTLA-4, TIM-3, CD160, 2B4 e LIR-1 na sua membrana, são mais visualizados na infecção crônica da doença de Chagas. O processo de exaustão das células T se relaciona com o fator multifuncional da célula CD8+, uma vez que pacientes com patologia assintomática apresentam uma elevada capacidade funcional das células T, enquanto que pacientes com quadros sintomáticos graves demonstram comprometimento da funcionalidade. Pesquisas realizadas utilizando camundongos infectados cronicamente com *Trypanosoma cruzi* observou que células T CD4+ e T CD8+ apresentam uma expressão elevada de PD-1 e PD-L1, sugerindo que a interação PD-1-PD-L1 protege o coração da excessiva resposta imunológica no coração (ANTÓN *et al.*, 2019; FONSECA *et al.*, 2018).

A inflamação cardíaca crônica no coração é relacionada a persistência parasitaria. Contudo, os medicamentos utilizados no tratamento da doença de Chagas não apresentam total eficiência na evolução dos pacientes para cardiomiopatia, embora o tratamento com benzonidazol reduza o nível de parasitas no sangue, ele não reduz as lesões cardíacas. Os camundongos infectados com *T. cruzi* possuem infiltração de leucócitos e aumento da mortalidade, caracterizada pela diminuição da frequência cardíaca e variabilidade da patologia local. Entretanto, camundongos tratados com anti-PD1, anti-PDL1 ou anti-PDL2 mostraram uma menor resposta inflamatória cardíaca, aumento da mortalidade de T. Cruzi e parasitemia reduzida, concluindo que a interação PD1 e PDL1 desempenha o papel de proteção do coração da infiltração celular, porém a persistência do parasita no local é um preço pago para evitar lesões graves (ANTÓN *et al.*, 2019; FONSECA *et al.*, 2018).

Em pacientes com doença de Chagas crônica, as células T efetoras de memória existentes (CD45RA+; CD45RO-; CD27+ e CD28+) são reduzidas, além da diminuição das células T de memória central (TCM; CD45RA-; CD45RO+; CD27+; CD28+ e CCE7+). A redução frequente das células CD8+ TSCM (CD45RA; CCR7+; CD28+; CD27+; CD95+ e CD127+) pode estar associada a um estágio grave da doença. As células TSCM são uma população de células T de memória duradoura, com capacidade de auto renovação e função multipotente de originar outros conjuntos de células memorais. De forma que, a redução dessas células com diversas funções efetoras e a dificuldade de renovação de células T podem estar interligados a doença de Chagas crônica (ANTÓN *et al.*, 2019).

No tratamento da infecção crônica foi observada uma redução na coexpressão de receptores inibitórios 2B4, TIM-3, PD-1 e CTLA-4 pelas células T CD8+ em pacientes

assintomáticos em tratamento, assim como a capacidade das células T CD8+ aumentam a expressão de moléculas citotóxicas (perforina e granzima) e Th1 (IFN-γ, TNF-α e IL-2) contra antígenos *T. cruzi*. As pesquisas sugerem que o tratamento antiparasitário diminui a exaustão celular das células CD8+, beneficiando a resposta imunológica, essas mudanças podem melhorar o controle da infecção e progressão da patologia.

Uma pesquisa realizada com benznidazol demonstra uma redução na expressão de receptores inibitórios, associado a melhora multifuncional de células T CD4+ e TCD8+, uma maior capacidade linfoproliferativa, elevando a produção de Th1 e TH17 (IL-17). As melhorias, embora não proporcionem uma cura integral para a doença de Chagas, permitem observar a redução da parasitose, melhor resposta imunológica e controle da exaustão celular. Em modelos experimentais de infecção crônica por *T. cruzi*, com o tratamento de PD-1 ocorreu a diminuição da parasitemia, em conjunto com níveis altos de imunoglobulina G1, associada a uma melhor proteção cardíaca, resultados do tratamento com 1-PDL1 (ANTÓN *et al.*, 2019; MATEUS *et al.*, 2017; VALLEJO *et al.*, 2016; FONSECA *et al.*, 2018).

3.3. O papel patogênico das proteínas presentes no *Trypanosoma cruzi* e o mecanismo de ação no hospedeiro vertebrado

O parasita *Trypanosoma cruzi* apresenta estratégias adaptativas de evasão ao sistema imune do hospedeiro, evitando a destruição e modificando respostas imunológicas. Entretanto, esses mecanismos são principalmente visualizados nas formas infecciosas tripomastigotas e amastigotas, enquanto as formas não infectantes do *T. cruzi* são mais sensíveis ao sistema imunológico, incluindo o sistema complemento. As principais barreiras do hospedeiro contra invasão de microrganismos é a imunidade inata, sistema complemento e imunidade adaptativa (ACEVEDO *et al.*, 2018; TOLOZA *et al.*, 2017).

As formas infecciosas de *Trypanosoma cruzi* expressam, em sua constituição, proteínas capazes de auxiliar sua sobrevivência no hospedeiro. A maioria dessas proteínas atuam inibindo ou confundindo o sistema imune. Embora existam muitas pesquisas acerca do assunto, os fatores que influenciam no sucesso ou falha do sistema imune do hospedeiro ainda não são totalmente compreendidos, levantando a necessidade de mais pesquisas (ACEVEDO *et al.*, 2018; TOLOZA *et al.*, 2017).

As TS constituem uma superfamília de proteínas codificadas por 1430 genes, sendo que 15 genes foram classificados como ativos e mais de 700 genes denominados inativos, os demais

foram nomeados como pseudogenes. As proteínas TS foram divididas em TS ativas do grupo I e TS inativos dos grupos II e VIII. A proteína TS está presente na forma tripomastigota metacíclica sintetizando o ácido siálico (AS), uma vez que o *T. cruzi* é incapaz de realizar esse mecanismo sem o auxílio dessa fundamental proteína. Através de uma única ação enzimática a TS possui a combinação de AS, lectinas, sialidase e sialiltransferase responsáveis por seu papel multifuncional. As TS sintetizam resíduos de AS presente nas células hospedeiras (NARDY *et al.*, 2016; CAMPETELLA *et al.*, 2020).

Entretanto, ao invés de apenas realizar a hidrolise desses resíduos, as TS são capazes de catalisar dando origem a um glicotopo SAa2-3BGalp equivalente a proteínas do tipo mucina presentes na membrana do parasita. A presença dessas proteínas de superfície contendo AS é essencial para a sobrevivência do parasita, oferecendo proteção e aumento da infecciosidade das formas tripomastigotas. Outro benefício das TS para o parasita é que sua presença na corrente sanguínea permite que o *T. cruzi* manipule a sialilação, de forma que assuma controle também sobre distintas propriedades celulares, abrangendo as células endoteliais, timócitos, plaquetas, linfócitos e eritrócitos (NARDY *et al.*, 2016; CAMPETELLA *et al.*, 2020).

A modificação realizada no sialilglicofenótipo através das TS está relacionada com a perda de função imune, aumento da suscetibilidade à infecção e aumento da patogenia da doença. O conjunto de características tornam as proteínas TS alvo de pesquisas e desenvolvimento de futuras vacinas ou tratamentos promissores. As TSs tripomastigotas desempenham diversos efeitos patogênicos que podem desencadear distúrbios hematológicos e a diminuição da resposta imune (NARDY *et al.*, 2016; CAMPETELLA *et al.*, 2020).

Estudos mostram que a quantidade de expressão de TS na superfície parasitária ou liberada está correlacionada ao grau de patogênese do *T. cruzi* no hospedeiro mamífero. É válido ressaltar que a patogenia da cepa de *T. cruzi* e a expressão das proteínas TS estão relacionadas. As TS podem estimular a apoptose de timócitos CD4+ e CD8+ imaturos, além de alterar a sialilação de células T CD8+ efetoras, prejudicando sua função citotóxica e auxiliando a sobrevivência e persistência do *T. cruzi*. Em resumo as TSs de *T. cruzi* desempenham o papel de adesão e invasão das células hospedeiras e proteção contra o sistema imune, incluindo a fuga do vacúolo parasitófago para o citoplasma onde ocorre a diferenciação e replicação (Tabela 3). A presença de TS desencadeia trombocitopenia, mudanças na histoarquitetura de timo, baço e gânglios (NARDY *et al.*, 2016; CAMPETELLA *et al.*, 2020).

Tabela 3. Tabela demonstrando de forma resumida as principais proteínas ou grupos proteicos relacionados ao aumento da patogenicidade do *Trypanosoma cruzi*

Proteína	Patogenia e mecanismo de ação
Trans-sialidases (Tc-aTS e Tc-iTS)	O *Trypanosoma cruzi* aproveita-se do ácido siálico presente na superfície celular das células do hospedeiro que participam na regulação da resposta imune. As TS atuam transferindo o ácido siálico para sua superfície de glicoconjugados, afetando a atuação do sistema imunológico. As TS também proporcionam proteção contra a morte pelo sistema complemento, auxilia na fuga do *T. cruzi* do vacúolo parasitóforo, auxilia a invasão e adesão celular, além de interferir na secreção de citocinas e processo de sinalização, montando um complexo mecanismo de escape (NARDY *et al.*, 2016 & LIMA *et al.*, 2017).
P21	A proteína P21 é visualizada em todos os estágios de evolução do *T. cruzi*. Esta proteína atua na invasão das células do hospedeiro, sua sobrevivência dentro da célula e na modulação do sistema imune, além de estar relacionada a diminuição de vasos sanguíneos, gerando a hipótese de que o efeito antiangiogênico pode gerar anormalidades vasculares e isquemia focal presente na cardiomiopatia crônica. Além de, alterar o padrão das citocinas e sua atuação imunológica. Estudos sugerem que a proteína P21 controla a proliferação do parasita, auxiliando a sobrevivência do mesmo no hospedeiro infectado (BRANDÁN *et al.*, 2019 & TEIXEIRA *et al.*, 2019).
Mucinas (TcMUC I, TcMUC II, TcMUC III)	São glicoproteínas presentes na superfície do *Trypanosoma cruzi* capazes de se relacionar com as células dos mamíferos. As mucinas são fundamentais para atuar na proteção do parasita, sua infectividade e modulação do sistema imune do hospedeiro durante todo o ciclo de vida do *T. cruzi* (PECH-CANUL *et al.*, 2017).
Amastinas	São pequenas proteínas transmembranares que possuem funcionalidade no tráfego de íons através da membrana, além de δ-amastina assumir o fundamental papel de atuar na diferenciação de *T. cruzi* e auxiliar na sobrevivência do parasita em seu estágio intracelular (PECH-CANUL *et al.*, 2017).
Cruzipain	A proteína Cruzipain é encontrada principalmente nas formas epimastigotas e amastigotas, contudo, nas tripomastigotas é visualizada somente na região flagelar. Estudos sugerem que a proteína Cruzipain é fundamental para a sobrevivência do parasita e estimula uma forte reposta do sistema imunológico em hospedeiros mamíferos infectados (PECH-CANUL *et al.*, 2017).
Calreticulina (TcCRT)	A proteína calreticulina é expressa principalmente nas formas tripomastigotas infecciosas, aumentando a patogenicidade do parasita desde os estágios iniciais da parasitemia. O TcCRT está relacionado a internalização do *T. cruzi* em células alvo e desempenha um importante papel na modulação do sistema complemento do hospedeiro inativando C1, lectina de ligação à manose (MBL) e ficolinas que são receptores no reconhecimento do sistema complemento. Em resumo a TcCRT ou TcCalr modula as interações essenciais entre o parasita e o hospedeiro, aumentando a infectividade do *T. cruzi* (TOLOZA *et al.*, 2020 & LIDANI *et al.*, 2017).

Fonte: elaborado pelo autor, 2020.

Estudos recentes sugerem que a proteína P21 controla a replicação do parasita, além de atuar na evasão de células e auxiliar na persistência parasitaria, controlando a parasitemia,

mantendo-a baixa ou ausente, tornando a presença de *T. cruzi* imperceptível ao sistema imunológico. A P21 utiliza de diversos métodos para encarcerar o *T. cruzi* na célula hospedeira, iniciando um estágio latente (Tabela 2). Ao ser exposto a ambientes de estresse ocorre a produção elevada de P21 que evitando a ação do sistema imune, assim como a proteína é capaz de controlar a produção de citocinas e o processo inflamatório, demonstrando que P21 de *T. cruzi* está relacionada a progressão da doença para CCC e pode ser um alvo para a ação de tratamentos antagonistas do P21 (MARTINS *et al.*, 2020; PÉREZ-BRANDÁN *et al.*, 2019; TEIXEIRA *et al.*, 2019).

O *Trypanosoma cruzi* possui, em sua superfície, diversas moléculas do tipo mucina. Essas proteínas características, distribuídas pelo corpo, flagelo e bolsa celular, possuem a importante função de proteção, infectividade e modulação da reposta imunológica do hospedeiro. Essas proteínas são divididas em duas famílias TcMUC e TcSMUG, contudo as proteínas TcMUC são dividias em TcMUC I e II restritas aos estágios amastigota e tripomastigota, enquanto que TcMUCIII é expresso somente nas formas tripomastigotas. Estudos mostram que as mucinas são responsáveis pela grande variação da superfície celular parasitária, além de inibir a produção de citocinas através dos linfócitos T CD4+ e modular a funcionalidade das células dendríticas, por meio da interação mucinas sialiladas com Siglec-E (PECH-CANUL *et al.*, 2017; FONSECA *et al.*, 2019).

As proteínas amastinas são moléculas transmembranas presentes no *Trypanosoma cruzi*, que se dividem em dois grupos nomeados β- e δ-amastinas. As proteínas δ-amastina desenvolvem o fundamental papel de realizar a diferenciação de *T. cruzi*, sendo responsáveis pela sobrevivência do parasita no meio intracelular, além de realizar transporte de nutrientes e participar na modulação da sinalização celular do hospedeiro. A amastina é uma das proteínas fundamentais expressas no *T. cruzi* (PECH-CANUL *et al.*, 2017; SLATHIA & SHARMA *et al.*, 2018).

As proteases cruzipain são visualizadas em todos os estágios do *T. cruzi* e estudos recentes sugerem seu papel na internalização, invasão e replicação do parasita (Tabela 3). As proteínas cruzipain constituem um importante mecanismo de virulência do *Trypanosoma cruzi*, atuando na nutrição, diferenciação e infectividade. Além de ser processada no *T. cruzi* a cruzipain também é armazenada em reservossomos (PECH-CANUL *et al.*, 2017; MOREIRA *et al.*, 2017).

Por último, a proteína calreticulina é multifuncional na interação hospedeiro-parasita e atua enganando ou evitando a resposta imunológica do sistema imune (Tabela 3), sendo um dos principais fatores de virulência que aumenta a infectividade do *Trypanosoma cruzi*, facilitando a instalação da infecção aguda e posterior evolução para o quadro crônico. A TcCalr possui capacidade antiangiogênicas e imunogênicas. A proteína ainda participa do processo de invasão e modulação do sistema imune adaptativo e natural, inclusive inibindo as vias clássica e lectina do sistema complemento (GONZÁLEZ *et al.*, 2018; TOLOZA *et al.*, 2020).

Os esforços dos pesquisadores estão focados na busca por fármacos mais eficientes no tratamento da doença de Chagas, assim como no desenvolvimento e pesquisa de vacinas profiláticas e terapêuticas. Contudo, nenhuma vacina até o momento teve o avanço necessário, mas as vacinas contendo subunidades são as mais cogitadas. Entretanto, a vacina ideal para o parasita *T. cruzi* deve ter capacidade imunogênica, atuar em todas as etapas do *T. cruzi*, ser expressa nas distintas cepas do parasita e ser uma molécula capaz de estimular anticorpos (BIVONA *et al.*, 2020).

Uma das principais proteínas estudadas como alvo para vacinas é a cruzipain uma vez que a mesma está expressa em todas as fases do *T. cruzi* e possui importantes mecanismos de escape, além de atuar na invasão e sobrevivência dos parasitas no meio intracelular. Estudos realizados demonstram que a resposta imunológica do hospedeiro estimulada através dessas vacinas apresenta a presença de anticorpos específicos contra a cruzipain (IgG2a) capazes de bloquear o desenvolvimento da infecção *in vitro* (BIVONA *et al.*, 2020). Alguns fatores a tornam um alvo promissor para vacinas, o primeiro é que a cruzipain apresenta um papel altamente imunogênico na infecção natural, além de estar presente em todas as fases de evolução do parasita e em cepas. Outro fator é sua associação a mecanismos de imunoescape (BIVONA *et al.*, 2020).

Estudos recentes demonstram que camundongos imunizados com cruzipain ou em conjunto apresentam parasitemia reduzida, aumento de sobrevivência quando comparado com camundongos não imunizados e vacinas desenvolvidas com cruzipain evitaram danos graves ligados a forma crônica da doença Crônica. O desenvolvimento de vacinas e medicamentos para a doença de Chagas enfrenta desafios imunológicos, tornando evidente a necessidade de pesquisas profundas para o desenvolvimento de uma vacina profilática ou terapêutica eficaz e segura (BIVONA *et al.*, 2020).

4. CONCLUSÃO

Em conclusão, observa-se que a doença de Chagas possui grande impacto na saúde pública, uma vez que a mesma abrange diversas regiões. Inicialmente o paciente apresenta a forma assintomática, posteriormente evoluindo para quadros crônicos, principalmente gerando a CCC. Os principais mecanismos de escape do parasita *Trypanosoma cruzi* envolvem a fuga do sistema imunológico e imunodominância, caracterizada pela presença de proteínas que atuam na proteção, infectividade, sobrevivência e persistência do parasita.

Algumas das proteínas responsáveis por essas características foram citadas no presente capítulo: as mucinas, que atuam de forma essencial na proteção e modulação do sistema imune durante todo o ciclo do *T. cruzi*; as amastinas que desempenham a função de garantir a sobrevivência do parasita em sua forma intracelular e diferenciando sua morfologia no decorrer dos estágios; a proteína cruzipain que desperta uma forte resposta imunológica no hospedeiro, dando origem a inflamação. Por último, tem-se a proteína calreticulina que aumenta a infectividade desde os estágios iniciais do *T. cruzi* e modula a ação do sistema complemento. Estas e outras proteínas são essenciais para o sucesso da infecção e parasitemia no hospedeiro, estando intimamente relacionada ao agravamento do quadro clinico do paciente agudo ou crônico.

A Doença de Chagas pertence ao grupo de doenças negligenciadas, reforçando a necessidade da realização de mais estudos e pesquisas voltadas para a temática. Atualmente, a ciência está focada do desenvolvimento de medicamentos e vacinas profiláticas ou terapêuticas para o tratamento da patologia. Contudo, devido a diversos mecanismos imunológicos e uma variedade de cepas de *T. cruzi*, o desenvolvimento de uma vacina eficaz e segura para essas características é comprometida. No entanto, as vacinas como perfil de controle da doença de Chagas desempenhariam um importante impacto na saúde pública.

5. REFERÊNCIAS

ACEVEDO, G.R. *et al*. The Unsolved Jigsaw Puzzle of the Immune Response in Chagas Disease. Frontiers in Immunology, v. 9, p. 1929, 2018.

BIVONA, A.E. *et al*. Chagas disease vaccine design: the search for an efficient *Trypanosoma cruzi* immune-mediated control. Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease, v. 1866, p. 165658, 2020.

BOARI, J.T. *et al*. IL-17RA-Signaling Modulates CD8+ T Cell Survival and Exhaustion During *Trypanosoma cruzi* Infection. Frontiers in Immunology, v. 9, p. 1, 2018.

BRADWELL, K.R. *et al*. Genomic comparison of Trypanosoma conorhini and Trypanosoma rangeli to *Trypanosoma cruzi* strains of high and low virulence. Biomed Central (BMC) Genomics, v. 19, p. 2, 2018.

CABELLO, A.H. *et al*. Comparative proteomic analysis of trypomastigotes from *Trypanosoma cruzi* strains with different pathogenicity. Infection, Genetics and Evolution, v. 76, p. 104041, 2019.

PECH-CANUL, A.C. *et al*. A Brief View of the Surface Membrane Proteins from *Trypanosoma cruzi*. Journal of parasitology research, v. 2017, p. 3751403, 2017.

CAMPETELLA, O. *et al*. Parasite-host glycan interactions during *Trypanosoma cruzi* infection: trans-Sialidase rides the show. Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease, v. 1866, p. 2, 2020.

COSTALES, J.A. Cell invasion by *Trypanosoma cruzi* and the type I interferon response. American Trypanosomiasis Chagas Disease, v. 2, p. 605, 2017.

DUMOULIN, P.C. & BURLEIGH B.A. Stress-Induced Proliferation and Cell Cycle Plasticity of Intracellular *Trypanosoma cruzi* Amastigotes. American society for microbiology, v. 9, p. 1, 2018.

FONSECA, R. *et al*. Programmed Cell Death Protein 1–PDL1 Interaction Prevents Heart Damage in Chronic *Trypanosoma cruzi* Infection. Frontiers in Immunology, v. 9, p. 997, 2018.

FERREIRA, B.L. *et al*. *Trypanosoma cruzi*: single cell live imaging inside infected tissues. Cellular microbiology, v. 18, p. 783, 2016.

GAMBOA, L.R. *et al*. *Trypanosoma cruzi* infection associated with atypical clinical manifestation during the acute phase of the Chagas disease. Parasites & Vectors, v. 12, p. 506, 2019.

GONZÁLEZ, A. *et al*. Variable numbers of calreticulin genes in *Trypanosoma cruzi* correlate with atypical morphology and protein expression. Immunobiology, v. 223, p. 802, 2018.

JANSEN, A.M. *et al*. *Trypanosoma cruzi* transmission in the wild and its most important reservoir hosts in Brazil. Parasites & Vectors, v. 11, p. 502, 2018.

LIDANI, K.C. *et al*. Chagas Disease: From Discovery to a Worldwide Health Problem. Frontiers in Public Health, v. 7, p. 166, 2019.

LIDANNI, K. *et al*. The Complement System: A Prey of *Trypanosoma cruzi*. Frontiers in Microbiology, v. 8, p. 607, 2017.

MARTÍNEZ, A.M. *et al*. IL-10 participates in the expansion and functional activation of CD8+ T cells during acute infection with *Trypanosoma cruzi*. Journal of Leukocyte Biology, v. 105, p. 163, 2019.

MARTINS, F.A. *et al*. The recombinant form of *Trypanosoma cruzi* P21 controls infection by modulating host immune response. Frontiers in Immunology, v. 11, p. 1010, 2020.

MATEUS, J. *et al*. Antiparasitic Treatment Induces an Improved CD8 + T Cell Response in Chronic Chagasic Patients. Journal of Immunology, v. 198, p. 3170, 2017.

MOREIRA, C.M. *et al*. Knockout of the gamma subunit of the AP-1 adaptor complex in the human parasite *Trypanosoma cruzi* impairs infectivity and differentiation and prevents the maturation and targeting of the major protease cruzipain. Plos one, v. 12, p. 1, 2017.

NARDY, A.F. *et al*. Role of *Trypanosoma cruzi* Trans-sialidase on the Escape from Host Immune Surveillance. Frontiers in Microbiology, v. 7, p. 348, 2016.

PACK, A.D. *et al*. Highly competent, non-exhausted CD8+ T cells continue to tightly control pathogen load throughout chronic *Trypanosoma cruzi* infection. Plos pathogens, v. 14, p. 1, 2016.

PÉREZ-ANTÓN, E. *et al*. T-cell exhaustion process during chronic infection caused by intracellular trypanosomatids. Ars Pharmaceutica (Internet), v. 60, p. 65, 2019. Acesso em: 25 ago 2020.

PÉREZ BRANDÁN., C. *et al*. Evaluation of pathogen P21 protein as a potential modulator of the protective immunity induced by *Trypanosoma cruzi* attenuated parasites. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 114, p. 1, 2019.

RIBEIRO, A.R. *et al*. Biological and molecular characterization of *Trypanosoma cruzi* strains from four states of Brazil. American Society of Tropical Medicine and Hygiene, v. 98, p. 453, 2018.

RODRÍGUEZ, E.V. *et al*. Understanding CD8+T cell immunity to *Trypanosoma cruzi* and how to improve it. Trends in Parasitology, v. 35, p. 899, 2019.

SANTANA, R.A. *et al*. Oral Transmission of *Trypanosoma cruzi*, Brazilian Amazon. Emerging Infectious Diseases, v. 25, p. 132, 2019.

SLATHIA, P.S & SHARMA P. Conserved epitopes in variants of amastin protein of *Trypanosoma cruzi* for vaccine design: A bioinformatics approach. Microbial Pathogenesis, v. 125, p. 423, 2018.

SOUZA, W. *et al*. Ultraestrutura de *Trypanosoma cruzi* e sua interação com células hospedeiras American Trypanosomiasis Chagas Disease, v. 2, p. 401, 2017.

VALLEJO, A. *et al*. Changes in the immune response after treatment with benznidazole versus no treatment in patients with chronic indeterminate Chagas disease. Acta Tropica, v. 125, p. 423, 2016.

TEIXEIRA, T.L. *et al*. Experimental evidences that P21 protein controls *Trypanosoma cruzi* replication and modulates the pathogenesis of infection. Microbial Pathogenesis, v. 135, p. 1, 2019.

TOLOZA, G.R. *et al*. *Trypanosoma cruzi* calreticulina: evasão imune, infectividade e tumorigênese. Trends in Parasitology, v. 36, p. 368, 2020.

TOLOZA, G.R & FERREIRA, F. *Trypanosoma cruzi* evades the complement system as an efficient strategy to survive in the mammalian host: the specific roles of host/parasite molecules and *Trypanosoma cruzi* calreticulin. Frontiers in Microbiology, v. 8, p. 1667, 2017.

VEGA-ROYERO, S.P. & SIBONA, G.J. Modelado matemático de la respuesta inmune a la tripanosomiasis chagásica. Ciencia en Desarrollo, v. 10, p. 177, 2019. Acesso em: 25 ago 2020.

VESELY, M.C. *et al*. Interleukin-17 mediated immunity during infections with Trypanosoma cruzi and other protozoans. Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Diseases, v. 1866, p. 165706, 2020.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 30

EPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL NOS ANOS DE 2015 A 2017

Awdrey Gois[1], Bruno Milagres[2], Giovanna Ribeiro[1], Isabella Cavalcante[1]

[1] Discente de Biomedicina, Centro Universitário de Brasília, Brasília/DF.
[2] Docente do Departamento de Biomedicina, Centro Universitário de Brasília, Brasília/DF.

Palavras-chave: *Leishmania chagasi; Saúde Pública; Epidemiologia Descritiva.*

1. INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Visceral (LV) é uma parasitose ocasionada pela *Leishmania chagasi*, que é transmitida para humanos em sua forma amastigota, através da hematofagia do flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis*, vulgarmente conhecido como mosquito-palha. A doença afeta mamíferos, silvestres e domésticos, sendo classificada como uma antropozoonose. Todavia, alguns animais podem servir de reservatório, como raposas (*Lycalopex vetulus e Cerdocyon thous*) e marsupiais (*Didelphis albiventris*) no meio silvestre, e cães no ambiente urbano (BRASIL, 2014b; BRASIL, 2019).

Seu acometimento é sistêmico, com uma evolução crônica e grave, afetando principalmente órgãos como baço, medula óssea e fígado, apresentando sinais clínicos como hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia, febre, palidez e emagrecimento. Logo a suspeita clínica de Leishmaniose Visceral deve ser levantada quando houver a presença de febre e esplenomegalia associados ou não a uma hepatomegalia (BRASIL, 2014b; BRASIL, 2016).

Já o diagnóstico laboratorial pode ser realizado de forma direta ou indireta, a partir da visualização direta do parasita, dos diagnósticos moleculares ou das análises sorológicas. Em infecções assintomáticas, o diagnóstico deve ser realizado através da coleta de sangue para sorologias que irão detectar anticorpos anti-*Leishmania*. Dentre estas, estão a reação de imunofluorescência indireta (RIFI) e o teste imunoenzimático (ELISA), classificando-se

como o padrão-ouro. Outro diagnóstico realizado é a intradermorreação de Montenegro reativa, uma reação de hipersensibilidade tardia (BRASIL, 2016).

O objetivo deste trabalho foi realizar o estudo epidemiológico de tempo, pessoa e lugar da Leishmaniose Visceral no Brasil.

2. MÉTODO

Os recursos utilizados para a realização deste estudo descritivo foram baseados nas informações de 2015 a 2017, presentes em artigos da SciELO, em sites do Ministério da Saúde (MS), da Fundação Oswaldo Cruz e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

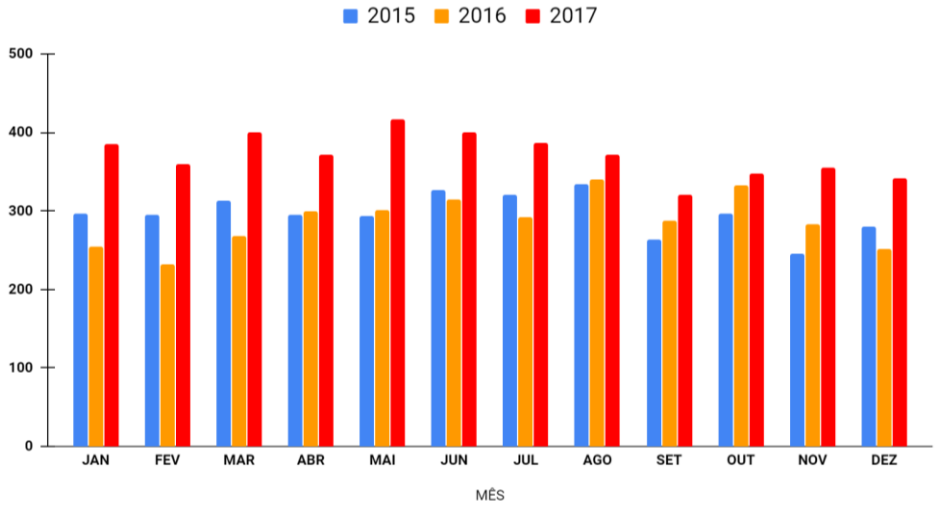
No Brasil, no período entre 2015 e 2017, a média de casos de Leishmaniose Visceral por ano é de 3.143. Essa, é caracterizada por não apresentar sazonalidade, conforme representado no Gráfico 1, e por ser uma doença endêmica, possuindo o número de casos novos em progresso. Entretanto, no ano de 2016, houve um regresso em algumas unidades federais, principalmente na região Nordeste, devido ao elevado número de casos de microcefalia relacionado ao surto de zika vírus no fim de 2015. A partir deste evento, houve uma maior precaução da população com a utilização de medidas preventivas como, por exemplo, o uso de repelentes contra o mosquito *Aedes aegypti*, interferindo indiretamente na prevenção contra o *Lutzomyia longipalpis* (BRASIL, 2017c; BRASIL, 2018a).

A Leishmaniose é considerada uma zoonose de animais silvestres, na qual o ser humano, hospedeiro acidental, pode adquirir a infecção ao invadir florestas que têm reservatórios naturais das variadas espécies de leishmanias e seus vetores. Estes locais, na atualidade, limitam-se à Floresta Amazônica, Mata Atlântica e ao Cerrado (AFONSO, 2013).

Inicialmente a doença se restringia a áreas rurais e a pequenas áreas urbanas e, no presente, situa-se em expansão para os grandes centros. As alterações ambientais, decorrentes dos desmatamentos, queimadas e mudanças climáticas, por exemplo, levaram a uma adaptabilidade dos parasitas, dos vetores e dos reservatórios, que buscam novos locais e condições de sobrevivência, favorecendo a aproximação destes às cidades. Desta forma, os flebotomíneos instituem ciclos de transmissão próximos ao homem, elevando a quantidade

de casos que também se associa ao fluxo migratório (AFONSO, 2013; BRASIL, 2014a; ROCHA & CELLA, 2017).

Gráfico 1. Casos confirmados de Leishmaniose Visceral no Brasil por mês nos anos de 2015 a 2017



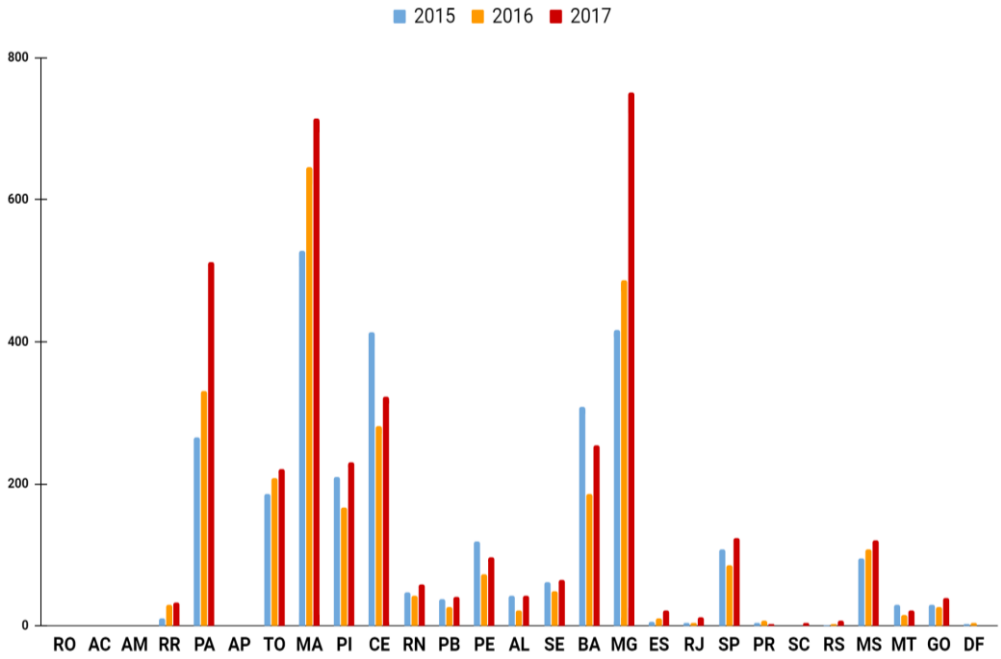
Fonte: adaptado de SINAN/SVS/MS (BRASIL, 2017b).

Em virtude dessa proximidade desencadeada pela ação antrópica, um novo ciclo de transmissão é estabelecido, no qual o ser humano deixa de ser um hospedeiro acidental, por estar em estreita aproximação com a cadeia parasita-vetor-reservatório, resultando em alterações ecoepidemiológicas (AFONSO, 2013).

As modificações no meio proporcionaram o crescente número de pessoas expostas e/ou infectadas e, consequentemente, criaram condições para o aparecimento de surtos, que podem ser agravados em situações de pobreza, devido à falta de acesso à informação, ao sanitarismo e à saúde (AFONSO, 2013).

No continente latino-americano, a enfermidade foi verificada em 12 países, onde 96% dos casos em 2017 ocorreram no território brasileiro, sugerindo uma maior vigilância e, consequentemente, um maior diagnóstico da doença. Porém, o clima e a vegetação, com abundância de matéria orgânica, acabam auxiliando na proliferação do flebótomo, fazendo com que aumente o número de casos ao encontrar reservatórios propícios no ambiente. A partir do Gráfico 2, é possível observar que a infecção atinge todas as regiões do Brasil, estando presente em 22 estados e no Distrito Federal (AFONSO, 2013; OPA/OMS, 2018).

Gráfico 2. Casos confirmados de Leishmaniose Visceral no Brasil por UF de 2015 a 2017



Fonte: adaptado de SINAN/SVS/MS (BRASIL, 2018a).

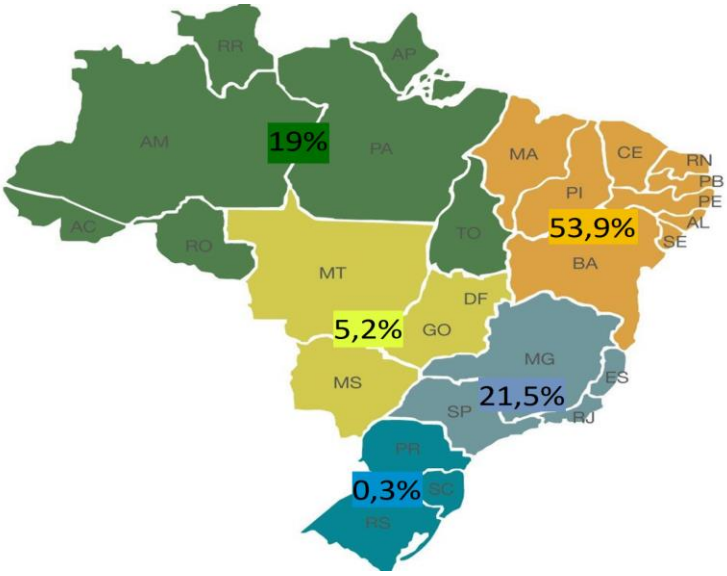
A existência do flebotomíneo foi registrada em todos os estados das regiões do Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul, além dos estados do Pará, Roraima e Rondônia. Porém, a ausência de registros do vetor nos demais estados não exclui a possibilidade de infecção, podendo não ter havido a notificação ou diagnóstico da doença. Devido a isto, conclui-se que a doença apresenta diferentes condições geográficas e sociais (AFONSO, 2013; BRASIL, 2018a).

A maior prevalência na região Nordeste, como evidenciado no Gráfico 3, pode ser atribuída à associação dos casos confirmados de Leishmaniose com a presença do vetor na região. Associado às informações do Gráfico 2, Minas Gerais lidera a prevalência de casos no Brasil e acaba ganhando um destaque na região sudeste, sendo a segunda região com maior prevalência (AFONSO, 2013; BRASIL, 2018a).

Períodos de chuvas seguidos de estações secas favorecem, respectivamente, a proliferação do vetor e a contaminação pela leishmania, pois na fase larvária o mosquito-palha tem seu desenvolvimento em locais terrestres úmidos, ricos em matéria orgânica e de baixa incidência de luz. O metabolismo do vetor reduz ao se deparar com alterações bruscas de temperatura, como as ocorrentes na região Sul, e com climas muito quentes e secos, vistos

no Centro-Oeste, sendo que esses fatores justificam a menor incidência desta patologia nessas regiões (MENDES *et al*., 2015; DOS REIS *et al*., 2019).

Gráfico 3. Casos confirmados no Brasil por região de 2015 a 2017



Fonte: adaptado de SINAN/SVS/MS (BRASIL, 2017b).

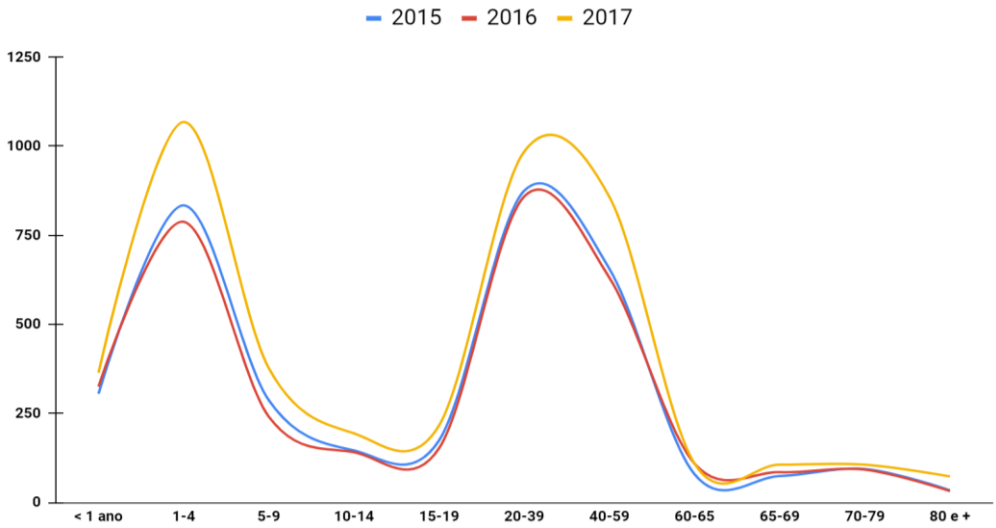
Já os parasitas têm seu ciclo de vida intensificado por temperatura maior àquelas necessárias ao flebotomíneo. O aumento desta eleva a quantidade de vetores adultos e, consequentemente, o contato vetor-hospedeiro e a disseminação da doença, relacionando-se assim com a alta porcentagem de casos notados no Nordeste. Assim, por essa região ser muito quente, há uma menor utilização de vestimentas, fazendo com que exista uma maior taxa de contração da doença devido a maior área de exposição corporal, na qual o mosquito pode realizar a hematofagia no hospedeiro (COSTA *et al*., 1990; DOS REIS *et al*., 2019).

Embasado nisso, a leishmaniose é uma doença que acomete pessoas de todas as idades no Brasil. Entretanto, na maior parte das áreas endêmicas, há duas faixas etárias em destaque: crianças com menos de 10 anos e adultos entre 20 e 59 anos, como é observado no Gráfico 4 (GONTIJO & MELLO, 2004).

A assiduidade em crianças menores de 10 anos é averiguada devido à maior suscetibilidade apresentada em razão da imaturidade imunológica celular. Essa vulnerabilidade pode ser intensificada pela desnutrição, fator muito presente em áreas endêmicas, como o Nordeste, e pela maior exposição ao vetor no peridomicílio. Outros

estudos, demonstram que 41,9% dos casos estão nessa faixa etária, sendo possível a comprovação dos argumentos citados (BRASIL, 2016).

Gráfico 4. Faixa etária acometida pela Leishmaniose Visceral de 2015 a 2017



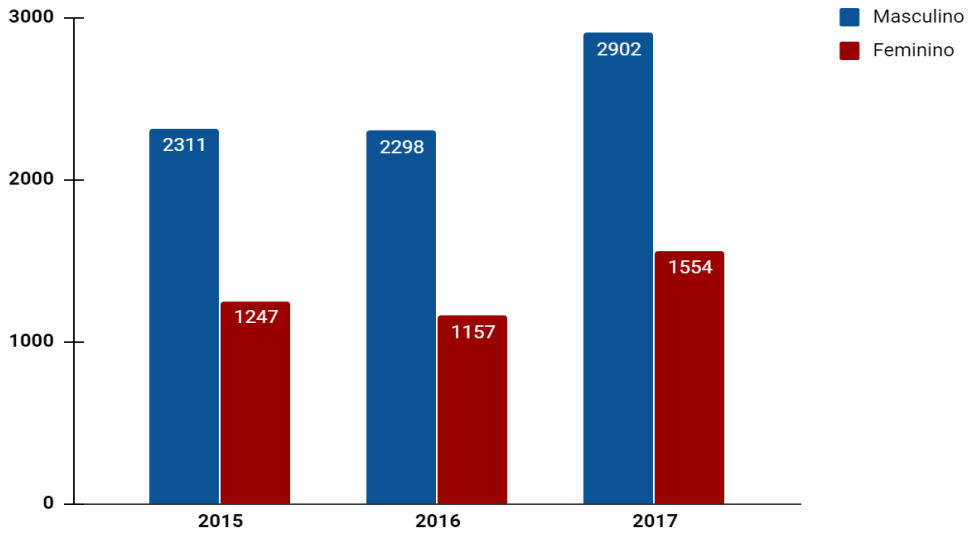
Fonte: adaptado dos dados do SINAN/SVS/MS (BRASIL, 2017b).

Já a prevalência na faixa etária entre 20 e 59 anos ocorre porque este intervalo de idade é um dos principais responsáveis pela economia produtiva brasileira. Com isso, a população trabalhadora fica mais predisposta à infecção em razão da localidade ambiental do trabalho. Empresas e atividades próximas a regiões de lagos, rios e florestas, expõem esses trabalhadores à presença do mosquito e, consequentemente, à patologia. Desta forma, este fator possui uma correlação com número de casos de Leishmaniose ser superior em homens, pois há um predomínio do sexo masculino no mercado de trabalho. Esta proeminência em homens (cerca de 62,8% dos casos) pode ser visível abaixo, no Gráfico 5 (IBGE s/d; BROLEZI *et al.*, 2014; ROCHA & CELLA, 2017).

Devido à estereótipos de gêneros advindos da cultura patriarcal, os homens associam a preocupação com a saúde à costumes femininos, classificando como desnecessário. Em virtude deste não reconhecimento do impacto que uma patologia pode causar em sua condição biológica e de uma insignificante busca aos serviços de saúde, em determinadas situações, há uma prevalência de casos na porção masculina (BROLEZI *et al.*, 2014; BRASIL, 2014a).

O predomínio nas pessoas com menos de 10 anos e do sexo masculino também pode estar relacionado ao fato de que, no Brasil, temperaturas elevadas são costumeiras, como dito anteriormente. Com isso, crianças e homens não costumam utilizar camiseta, havendo uma maior área corporal de exposição para o mosquito o infectar (COSTA *et al.*, 1990).

Gráfico 5. Comparação entre sexo feminino e masculino nos anos de 2015 a 2017 no Brasil



Fonte: adaptado de SINAN/SVS/MS (BRASIL, 2017b).

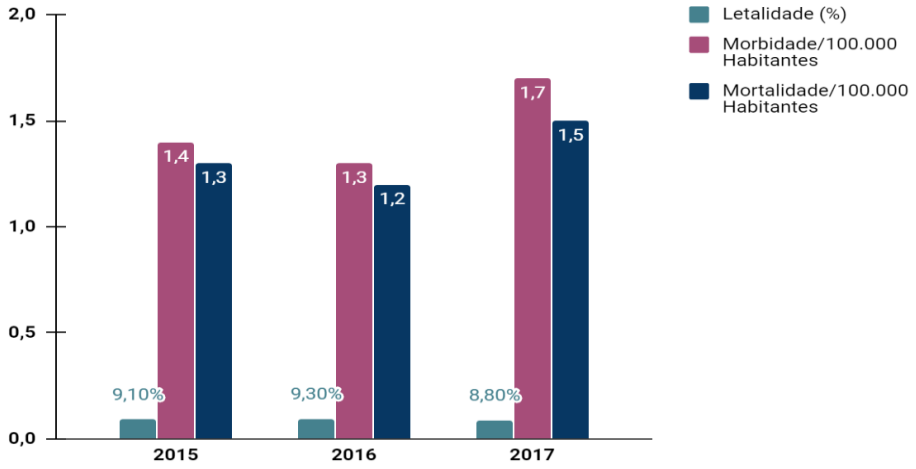
Por ser uma doença que está acometendo uma vasta parcela da população, a Leishmaniose é considerada grave e de alta importância para a saúde pública. De acordo com o MS, no ano de 2015, 2016 e 2017 houveram 267, 262 e 327 óbitos, respectivamente, e a partir disso e dos dados da população total e de doentes em cada ano, foram calculadas a morbidade, a mortalidade e a letalidade, apresentando os seguintes valores (Gráfico 6) (BRASIL, 2017b; BRASIL, 2018b).

Em relação a 2015, houve um decréscimo da morbidade e da mortalidade em 2016, pois ocorreu a diminuição de casos de 2.927 para 2.808, decorrentes da prevenção contra o zika vírus. Já a letalidade, calculada pelo quociente entre o número de óbitos e a quantidade de doentes, apresentou um pequeno aumento em sua taxa em 2016, pois as mortes mantiveram-se praticamente constantes e houve uma menor quantidade de casos, elevando o valor de óbitos entre os doentes (BRASIL, 2017b; BRASIL, 2018b).

Entretanto em 2017, é observado o aumento da morbidade e mortalidade em virtude da maior quantidade de doentes (3.694) e de óbitos (327), decorrentes da falta de informação da população sobre a doença, o que influencia diretamente na letalidade (BRASIL, 2017b; BRASIL, 2018b).

Ademais, os índices de letalidade e mortalidade podem estar correlacionados com a infecção simultânea do vírus da imunodeficiência humana (HIV) associado a *Leishmania chagasi*. O HIV compromete o sistema imune, afetando órgãos como o fígado, baço, medula óssea e tecidos linfóides causando uma depleção na resposta celular. Deste modo, ao apresentar sinais clínicos da Leishmaniose, um soropositivo pode apresentar quadros mais graves da doença, com potencial progressão a óbito (AFONSO, 2013; BRASIL, 2017a).

Gráfico 6. Taxas de Morbidade, Mortalidade e Letalidade da Leishmaniose Visceral nos anos de 2015 a 2017 no Brasil



Fonte: adaptado de SINAN/SVS/MS (BRASIL, 2017b; BRASIL, 2018; IBGE, 2019).

Outro fator de destaque é que a Leishmaniose possui duas formas clínicas: assintomática e sintomática. Assim, sabendo que o predomínio de soros positivos são pessoas do sexo masculino, a forma sintomática e, consequentemente, mais grave da doença (por estar associada ao HIV) pode ser diagnosticada predominantemente em homens, elevando o valor de morbidade do sexo masculino. Porém, este alto índice também é resultado da ausência de buscas, pelos homens, à serviços de saúde, tendo como consequência um agravo sintomático (AFONSO, 2013; BRASIL, 2017a).

4. CONCLUSÃO

A partir dos argumentos supracitados é possível concluir que a leishmaniose é uma doença que está se agravando no decorrer dos anos e na maioria dos estados, devido a diversos fatores ambientais. Logo, é importante a intervenção do MS para intensificar campanhas relacionadas ao uso de repelentes e, também, implementar ações de conscientização, dos cidadãos, a respeito da enfermidade (ações preventivas e controle) e do seu perfil epidemiológico.

Em contrapartida, o governo deve implementar medidas de atenuação dos vetores da leishmaniose através de fumacê em horários compatíveis com os hábitos do mosquito (crepuscular e noturno). Ademais, é fundamental que o Estado financie pesquisas e investigações, com maior enfoque na análise do perfil epidemiológico desta patologia, para que exista a capacidade de elaboração de uma vacina contra a LV, uma forma de prevenção específica e prática.

Além disso, por esta patologia estar associada diretamente com animais domésticos e silvestres, é de extrema relevância a compreensão, pela população, do manejo adequado dos animais infectados e de seus habitats, evitando, dessa forma, uma maior proliferação do flebótomo e possibilitando uma diminuição dos riscos de uma possível infecção. A comunidade poderá obter esse entendimento através de propagandas interativas e anúncios publicados nas redes sociais, desenvolvidos pelo MS, que serão de fácil compreensão e expostos nos horários que atinjam o grupo de risco.

Por fim, é de demasiada importância que o MS realize vigilâncias ativas, nas quais há a explicação para a sociedade de medidas profiláticas para minimizarem os casos de leishmaniose. Dentre estas precauções, estão a utilização de repelente e a retirada de acúmulos de matéria orgânica que podem ser encontrados onde há árvores frutíferas, pois são neles que os mosquitos se abrigam. Caso existam animais domésticos, também é essencial a realização de exames sorológicos para concluir se o animal contraiu leishmaniose.

A partir da convergência entre todas essas medidas, espera-se a diminuição de casos apresentados na sociedade brasileira devido a conscientização e prevenção da população a respeito da leishmaniose.

5. REFERÊNCIAS

AFONSO, M.M. dos S. Estudos sobre *Lutzomyia (Lutzomyia) longipalpis*: hábitos alimentares, infecção natural por *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* e correlação com a expansão da leishmaniose visceral. 2013. xix,152p. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 2013.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Casos confirmados de Leishmaniose Visceral, Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2017. 2018a. Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/ novembro/12/LV-Casos.pdf. Acesso em: 02 abr. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Leishmaniose Visceral: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. 2019. Disponível em: http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/leishmaniose-visceral. Acesso em: 2 abr. 2020.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Óbitos de Leishmaniose Visceral, Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 2000 - 2017. 2018b. Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/ novembro/12/LV-obitos.pdf. Acesso em: 2 abr. 2020.

BRASIL. Fundação Oswaldo Cruz. Ministério da Saúde. Perfil da situação de saúde do homem no Brasil. 2014a. Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/21/ CNSH-DOC-Perfil-da-Situa----o-de-Sa--de-do-Homem-no-Brasil.pdf. Acesso em: 3 mai. 2020.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral. 2014b. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_ vigilancia_controle_leishmaniose_visceral_1edicao.pdf. Acesso em: 11 abr. 2020.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Guia de vigilância em saúde. 2016. Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/novembro/18/Guia-LV-2016.pdf. Acesso em: 11 abr. 2020.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico HIV/Aids 2017. 2017a. Disponível em: http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico -hivaids-2017. Acesso em: 5 mai. 2020.

BRASIL. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Dados Epidemiológicos Sinan. 2017b. Disponível em: http://www.portalsinan.saude.gov.br/dados-epidemiologicos-sinan. Acesso em: 2 abr. 2020.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Vírus Zika no Brasil: a resposta do SUS. 2017c. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/virus_zika_brasil_resposta_ sus.pdf. Acesso em: 18 abr. 2020.

BROLEZI, E. *et al*. As principais causas de adoecimento e morte em homens no Brasil. 2014. Curso de Enfermagem Centro Universitário Amparense (UNIFIA), São Paulo, 2014.

COSTA, C. *et al*. Epidemia de leishmaniose visceral no Estado do Piauí, Brasil, 1980-1986. Revista de Saúde Pública, v. 24, p. 361, 1990.

DOS REIS, L.L. *et al*. Leishmaniose visceral e sua relação com fatores climático e ambientais no Estado do Tocantins, Brasil, 2007 a 2014. Cadernos de Saúde Pública. v. 35, p. 1, 2019.

GONTIJO, C. & MELO, M. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. Revista Brasileira de Epidemiológica. v. 7, p. 338, 2004.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Mercado e força de trabalho: população economicamente ativa. s/d. Disponível em: https://seriesestatisticas.ibge.gov.br/series.aspx?no=7&op =0&vcodigo =PD295&t=sexo. Acesso em: 7 mai. 2020.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação. 2019. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao//index.html. Acesso em: 2 abr. 2020.

MENDES, C. *et al*. Impacto das mudanças climáticas sobre a leishmaniose no Brasil. 2015. Instituto de Ciências Sociais Aplicadas, Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Minas Gerais, 2015.

OPAS/OMS. Organização Pan-Americana da Saúde. Organização Mundial da Saúde. Leishmanioses: Informe Epidemiológico das Américas. 2018. Disponível em: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/ handle/123456789/34857/LeishReport6_por.pdf ?sequence=5. Acesso em: 7 mai. 2020.

ROCHA, A. & CELLA, W. Perfil epidemiológico de pacientes acometidos por leishmaniose tegumentar americana no município de Tefé, estado do Amazonas, no período de 2007 a 2013. 2017. Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas, Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Amazonas, 2017.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 31

SITUAÇÃO DA RESISTÊNCIA AOS ACARICIDAS QUÍMICOS NO CARRAPATO *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus*

Inês dos S Pereira[1], Ially de A Moura[1], Giancarlo B Ribeiro[1], Luis E M Faria[1], Gilberto dos S L Junior[1], Wendell M de S Perinotto[2]

[1] Mestrandos do curso de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia.
[2] Docente do curso de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia.

Palavras-chave: *Carrapato dos Bovinos; Carrapaticidas; Diagnóstico de Resistência.*

1. INTRODUÇÃO

O carrapato *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus* é considerado um dos principais ectoparasitos dos bovinos criados em regiões de clima tropical e subtropical, como se observa em vários países da América do Norte, América Central, América do Sul, África Subsaariana, Europa Ocidental, Sudeste Asiático e partes costeiras da Austrália (ALI *et al*., 2016; GARCIA *et al*., 2019; BRITO *et al*., 2019; MARQUES *et al*., 2020).

Esta importância está relacionada com o hábito alimentar hematófago do carrapato, responsável por danos diretos e indiretos aos animais, que consequentemente geram elevados prejuízos econômicos à cadeia produtiva (ANDREOTTI *et al*., 2019). Também é o responsável por transmitir os hemoparasitos *Babesia bovis*, *Babesia bigemina* e *Anaplasma marginale*, que são responsáveis por sérios prejuízos à pecuária (BRITO *et al*., 2019).

O controle convencional de *R. microplus* é baseado no uso de acaricidas sintéticos, cujos principais grupos químicos utilizados são organofosforados, piretroides, formamidínicos, fenilpirazoles, lactonas macrocíclicas, benzoilfeniluréias e thiazolinas (ANDREOTTI, 2010; HIGA *et al*., 2019). No entanto, ao longo das últimas décadas, o uso indiscriminado tem acelerado a seleção de populações de carrapatos resistentes, sendo observado essa resistência em diferentes estados brasileiros (BRITO *et al*., 2011; HIGA *et al.*, 2016; REGINATO *et al.*,

2017; VILELA *et al.*, 2020) bem como, em outros países aos diferentes grupos de acaricidas químicos disponíveis no mercado (BARRERO *et al.*, 2017; VUDRIKO *et al.*, 2018; HIGA *et al.*, 2020; KUMAR *et al.*, 2020).

O diagnóstico da resistência parasitária é feito através de testes laboratoriais como os bioensaios *in vitro* (teste do pacote de larvas, teste de imersão de larvas e teste de imersão de adultos) (SHAW, 1966; FAO, 2004), além de técnicas moleculares, que permitem identificar se as populações são susceptíveis ou resistentes com mais agilidade, e até mesmo antecipar o estabelecimento da resistência (THOMAS *et al.*, 2020).

Esta revisão tem como objetivo abordar aspectos relacionados à importância do carrapato dos bovinos e a situação atual da resistência de *R. microplus* às diferentes bases químicas disponíveis no mercado, por meio de resultados encontrados por bioensaios e testes moleculares.

2. MÉTODO

Foi realizada uma pesquisa na literatura disponível sobre trabalhos relacionados com resistência aos carrapaticidas em populações de *R. microplus* no Brasil e no mundo. Os artigos científicos foram pesquisados nas bases de dados eletrônicos *PubMed*, *Web of Science* e *Science Direct*, utilizando-se os termos *Rhipicephalus microplus*, acaricides, resistance e sensitivity e suas combinações adicionando a palavra "AND". Além disso, também foi feita a pesquisa nas bases Scielo e Google acadêmico utilizando-se os termos *Rhipicephalus microplus*, acaricidas, resistência, sensibilidade e biocarrapaticidograma.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Importância do carrapato R*hipicephalus* (*boophilus*) *microplus* na produção de bovinos

O carrapato *R. microplus* (Acari: Ixodidae) está disseminado mundialmente nos rebanhos bovinos, principalmente, em regiões de clima tropical e subtropical (ALI *et al.*, 2016; BRITO *et al.*, 2019; GARCIA *et al.*, 2019). Nas Américas, se observam variáveis climáticas que conferem alta adequação para *R. microplus*. A América do Norte e América do Sul – no Brasil (centro, oeste, sul) –, Uruguai (norte), Argentina (norte, leste) e na América Central,

México, e o sul dos EUA, além alta adequação em grande parte da África Subsaariana, exceto para o interior da África do Sul e Botsuana, Europa Ocidental, Sudeste Asiático e partes costeiras da Austrália também tiveram alta adequação especialmente dentro da área de calibração (MARQUES *et al*., 2020).

Rhipicephalus microplus é um dos parasitos que causa maiores prejuízos diretos e indiretos à pecuária nacional, cujo valor anual gira em torno de R$ 9 bilhões (ANDREOTTI *et al*., 2019), e pode atingir US$ 18,7 bilhões de prejuízo globalmente (CASTRO-JANER, 1997). Os prejuízos causados são atribuídos à perda de peso dos animais, redução da produção de leite, descarte do leite devido à presença de resíduos de produtos químicos, danos na qualidade do couro, além dos gastos com o controle de *R. microplus* e do risco de contaminação ambiental em função do mau uso desses produtos (GARCIA *et al*., 2019).

Rhipicephalus microplus é também responsável por transmitir os agentes causadores da Tristeza Parasitária Bovina (TPB), uma importante doença parasitária, que gera sérios prejuízos à pecuária. Os agentes etiológicos da TPB transmitidos pelos carrapatos são os protozoários *Babesia bovis* e *B. bigemina*, e a bactéria *Anaplasma marginale*, que são hemoparasitos que acometem bovinos em todo o mundo, principalmente em rebanhos taurinos ou com alta porcentagem de sangue *Bos taurus* (BRITO *et al*., 2019).

3.2. Controle químico do carrapato *Rhipicephalus microplus*

As classes químicas de acaricidas disponíveis no mercado para controle de *R. microplus* são os organofosforados, piretroides sintéticos, formamidinas, fenilpirazoles, lactonas macrocíclicas, benzoilfeniluréias e tiazolinas.

Os organofosforados são derivados do ácido fosfórico, sendo a classe acaricida mais antiga ainda em uso no país. Surgiram em substituição aos organoclorados e possuem boa eficácia no controle de artrópodes e baixa toxicidade (FURLONG & MARTINS, 2000; GUINATI *et al.*, 2014). Seu mecanismo de ação está ligado à inibição da enzima acetilcolinesterase (AchE), está enzima é responsável pela hidrólise do neurotransmissor acetilcolina (BARILLI *et al*., 2019).

Inseridos no mercado brasileiro em 1977, os piretroides foram comercializados inicialmente como o composto piretrina, derivado de neurotoxinas produzidas por plantas do gênero *Chrysanthemum*. Em virtude da sua baixa estabilidade e curto período de ação, o

composto piretrina foi substituído pelos piretroides sintéticos (GALLO *et al.*, 2002; GUINATI *et al*., 2014).

Os piretroides atuam sobre os neurônios dos invertebrados, ligando-se a proteínas específicas dos canais de Na^+, localizadas nas membranas dos neurônios, impedindo, assim, o fechamento desses canais (GUINATI *et al.*, 2014; BARILLI *et al.*, 2019). A abertura permanente desses canais e o influxo continuo de Na^+, leva a hiperexcitação e a morte do parasito (NARAHASHI *et al.*, 2007).

As formamidinas foram inseridas no mercado na década de 70, a fim de amenizar os crescentes casos de resistência aos organofosforados. Esta classe destacou-se por apresentar menor toxicidade para os animais e homem, além de possuir poder residual maior, permitindo intervalos de aplicação do produto mais espaçados. Outro ponto positivo é o menor período de carência, tanto para bovinos de leite (24 horas) e corte (14 dias) (HIGA *et al.*, 2019).

De acordo com Gallo *et al*. (2002) e Barilli *et al*. (2019), as formamidinas atuam como agonista do neurotransmissor octopamina. As moléculas dessa base química, por mimetizar a ação da octopamina, ligam-se a isoforma Gs, que por sua vez, possui função estimulatória. A ligação entre a molécula da formamidina e a proteína Gs, promove a ativação da enzima adenilato ciclase, que é responsável por catalisar adenosina monofosfato cíclico (AMPc). A presença exacerbada de AMPc, leva a hiperestimulação das sinapses octopaminérgicas, resultando na disfunção dos mecanismos mediados pela proteína G. O parasito pode apresentar sinais como tremores, convulsão e morte (ABBAS *et al.*, 2014; JONSSON *et al*., 2018).

Os fenilpirazoles foram inseridos no mercado nacional na década de 1990, sendo o fipronil o principal acaricida representante dessa base química. O mecanismo de ação dos fenilpirazoles está relacionado com o ácido gama-aminobutírico (GABA), agindo como antagonista desse importante neurotransmissor. O GABA é um neurotransmissor inibitório, responsável pelo estado de repouso do sistema nervoso central (SNC), após o impulso nervoso. As moléculas do acaricida se ligam aos canais de cloro (Cl^-) mediados pelo GABA e impedem a repolarização do neurônio, provocando a interrupção do estimulo nervoso, levando a hiperexcitação do SNC e consequentemente tremores, convulsões e morte do parasito (GALLO *et al*., 2002; BARILLI *et al*., 2019).

As lactonas macrocíclicas foram responsáveis por uma revolução no mercado de antiparasitários, sendo utilizada para o controle de ecto e endoparasitos. No Brasil, sua comercialização foi iniciada a partir de 1979 (PÉREZ-COGOLLO *et al*., 2018; HIGA *et al*.,

2019). As moléculas desta classe são obtidas a partir do processo de fermentação de *Streptomyces avermitilis*, e, como subprodutos deste processo, destacam-se quatro principais compostos, são elas abamectina, ivermectina, doramectina e moxidectina (VAZ JUNIOR & POHL, 2018).

A classe das lactonas macrocíclicas é conhecida por sua ação agonista ao neurotransmissor GABA, atuando sobre as junções glutaminérgicas do parasito (BARILLI *et al*., 2019). Esse acaricida promove o aumento da permeabilidade da membrana plasmática da célula nervosa, para maior influxo de íons de Cl^-, com consequente bloqueio do impulso nervoso, seguido por paralisia e morte do carrapato (GALLO *et al*., 2002; RODRÍGUEZ-VIVAS *et al*., 2010). Fisiologicamente, a ligação entre o GABA e seu receptor é reversível, no entanto, a ligação com a molécula acaricida agonista é irreversível (WOLSTENHOLME, 2010).

Além da ação sobre o GABA, outros estudos demonstram os efeitos das lactonas macrocíclicas sobre o neurotransmissor glutamato, seja na potencialização de sua ação ou na ativação dos canais de Glutamato de Sódio (GluCls), acarretando na paralisia e morte do parasito (WOLSTENHOLME, 2012).

As benzoilfeniluréias são conhecidas como reguladores do crescimento, ao contrário da maioria das classes acaricidas que possuem ação neurotóxica (BARILLI *et al*., 2019). Este grupo de acaricidas tem o fluazuron como a principal molécula utilizada comercialmente. Atuam sobre a síntese de quitina, inibindo a formação deste polissacarídeo, fundamental para a composição do exoesqueleto dos artrópodes (GAUDÊNCIO *et al*., 2016). A especificidade do acaricida em atuar sobre o desenvolvimento do carrapato reduz os efeitos indesejados de toxicidade para os organismos não alvos (HIGA *et al*., 2019).

As benzoilfeniluréias possuem duas principais formas de ação, sendo elas, a hormonal e a inibição da síntese de quitina (GAUDÊNCIO *et al*., 2016). As moléculas com ação hormonal se ligam aos sítios de ligação do hormônio responsável pelo crescimento do parasito e esse desequilíbrio hormonal pode suprimir os estágios da embriogênese, reduzir a emergência de larvas e até mesmo morte por inanição (GALLO *et al*., 2002; OLIVEIRA *et al*., 2013). A inibição da síntese de quitina ocorre pela supressão da enzima quitina sintase. A enzima uma vez inibida, impede a produção de quitina e consequentemente formação de uma nova cutícula do parasito, acarretando na morte do mesmo (COHEN, 2001; OLIVEIRA *et al*., 2013; AZUMA *et al*., 2015).

A thiazolina era pouco utilizada até a década de 70 e então foi relançada no mercado nacional em associação aos piretroides sintéticos. Sua utilização é feita nas formas de pulverização ou imersão. Essa classe não possui restrição de uso para animais em lactação e seu período de carência para abate é de apenas três dias (ANDREOTTI, 2010; HIGA *et al.*, 2019).

3.3. Mecanismo de ação da resistência aos acaricidas

A resistência desenvolvida pelos carrapatos a diferentes classes de acaricidas é consequência do uso massivo e indiscriminado dessas classes ao longo dos anos. Essa prática culmina no que é chamado de pressão de seleção, ou seja, morte das cepas susceptíveis e seleção de cepas cada vez mais resistentes (FURLONG & MARTINS, 2000). Estudos recentes revelam graus diferentes de resistência a todas as classes comerciais. Todavia, os fatores envolvidos no mecanismo de resistência ainda não são totalmente compreendidos (ANDREOTTI, 2010).

Os principais mecanismos relacionados à resistência acaricida são: diminuição da penetração da droga na cutícula com consequente menor absorção do acaricida, resistência metabólica e insensibilidade do sítio alvo (FIDELIS JÚNIOR *et al*., 2014). A resistência metabólica é o aumento da capacidade do parasito em detoxificar a molécula acaricida, através de enzimas capazes de oxidar, hidrolisar e conjugar o substrato. Dentre as principais enzimas envolvidas nesse processo estão monooxigenases citocromo P450, esterases, glutationa-S-transferases (GSTs) e transportadores ABC (KLAFKE, 2008; VAZ JUNIOR & POHL, 2018). A resistência ligada à insensibilidade do sítio de ação ocorre devido mutações nas proteínas que formam os receptores, alterando a capacidade da molécula acaricida de se ligar ao sítio de ação específico.

O mecanismo de resistência aos organofosforados está relacionado com a diminuição da sensibilidade da AchE a molécula do fármaco (GUERRERO *et al*., 2012). Segundo Faza *et al*. (2013), existe um gene semidominante, expresso por cepas de *R. microplus*, responsável pela resistência aos organofosforados. As cepas homozigotas apresentam maior grau de resistência e os heterozigotos possuem resistência moderada.

Segundo Klafke (2008), dois tipos de mecanismos de resistência estão associados aos piretroides. Uma delas é a insensibilidade do sítio de ação, que é decorrente de mutações que impossibilitam a ligação da molécula acaricida. E o outro mecanismo está relacionado com a

detoxificação do acaricida, realizada pelas enzimas esterases e citocromo P450 (GUERRERO *et al.*, 2012).

Para Jonsson *et al*. (2018), a resistência às formamidinas é decorrente do aumento da atividade de enzimas esterases e GSTs, que promovem a detoxificação da molécula acaricida. As mutações que causam insensibilidade nos receptores da octopamina e estão relacionadas à resistência desenvolvida por *R. microplus* (FIDELIS JÚNIOR *et al*., 2014).

O mecanismo de resistência às lactonas macrocíclicas tem sido abordado sobre algumas moléculas do grupo, como por exemplo, a ivermectina, que de acordo com Gall *et al*. (2018), a detoxificação dessa molécula foi mediada por proteínas transportadores ABC, seguido pelas enzimas esterases, GSTs e citocromo P450. Segundo Lovis *et al*. (2013a) e Abbas *et al*. (2014), alterações nos canais de GluCls e GABA, também são apontados como mecanismo de resistência desenvolvido por *R. microplus*.

A resistência de *R. microplus* aos fenilpirazoles ainda não está bem elucidada. Estudo realizado por Miller *et al.* (2013) demostrou elevada atividade de enzimas esterases, em cepas resistentes ao acaricida. Castro-Janer *et al*. (2019), identificaram o primeiro caso de resistência ao fipronil ligado a mutações nos canais de Cl^- mediados pelo GABA.

3.4. Métodos utilizados para detecção de populações de *R. microplus* resistentes aos acaricidas

3.4.1. Testes *in vitro*

Os testes *in vitro* são uma das ferramentas mais importantes para o monitoramento da resistência aos acaricidas nas propriedades criadoras de gado bovino para corte, no Brasil. Os testes utilizados para essa finalidade atualmente são: o Teste de Imersão de Adultos (AIT), Teste de Pacote de Larvas (LPT) e o Teste de Imersão de Larvas (AIT) (SHAW, 1966; FAO, 2004).

O AIT consiste em um bioensaio que permite identificar a eficácia relativa dessas formulações sobre o carrapato. Esse teste, que foi descrito por Drummond *et al.* (1973), avalia a reprodução estimada das fêmeas ingurgitadas. Por ser um teste simples, é recomendado de forma preliminar para a detecção da resistência, principalmente durante surtos (FAO, 2004).

Apesar de simples, alguns autores defendem que o AIT não seria capaz de determinar se uma população de carrapatos é ou não susceptível aos acaricidas (JONSSON *et al.*, 2007).

No entanto, Higa *et al*. (2016), ao compararem os resultados do LPT com a AIT, perceberam que não houveram diferenças significativas entre os resultados sobre a resistência apresentados pelos dois testes.

No AIT as próprias teleóginas são utilizadas nos testes. Porém, no LPT e LIT, como o próprio nome da técnica diz, é o estágio de vida larval desse parasito que é utilizado nos testes. Essas larvas que eclodiram entre o 14º e o 21º dia são selecionadas (SHAW, 1966).

As condições ambientais de temperatura e umidade relativa do ar para a manutenção das larvas em laboratório são de 27 a 28°C e de 80 a 90%, respectivamente. De maneira geral, essas larvas são obtidas por meio da ovipostura das fêmeas ingurgitadas e devem ser devidamente acondicionadas no laboratório (FAO, 2004). As recomendações apontam que o tempo entre a coleta e a utilização das fêmeas deve ser de 45 dias para não afetar os testes (FAO, 2004).

O LPT é o teste recomendado pela FAO e a exposição ao produto ocorre quando as larvas são colocadas sobre o filtro de papel impregnado com o acaricida. O tempo estimado para a realização desse teste é de seis semanas. Além de permitir o monitoramento da resistência, serve também para auxiliar na escolha do acaricida nos programas de controle dentro da propriedade. Entretanto, esse teste precisa de modificações para determinar a eficácia para Amitraz e não pode ser utilizado para o Fluazuron (FAO, 2004).

O LIT foi descrito por Shaw (1966). O papel filtro na placa de Petri é embebido com o acaricida; em seguida as larvas são depositadas sobre o papel e o acaricida é depositado sobre as larvas; então, uma nova folha de papel filme é depositada sobre a larvas e novamente o papel filme é embebido com o acaricida. As larvas ficam 10 minutos em imersão e depois são retiradas. Mendes *et al*. (2013a), demonstraram que o LIT é uma ferramenta que possibilita a identificação da resistência ao Amitraz.

3.4.2. Testes Moleculares

As técnicas de PCR (Reação em cadeia da polimerase) estão em desenvolvimento para esclarecer a relação entre as informações genéticas e os fenótipos da resistência para carrapatos (DEEPAK *et al*., 2007), possibilitando a identificação da amplificação e hiperexpressão de enzimas e de substituições pontuais de nucleotídeos que podem reduzir a afinidade dos acaricidas aos sítios de ação (BRITO *et al*., 2017; KLAFKE *et al*., 2019).

As técnicas moleculares permitem identificar se as populações são susceptíveis ou resistentes com mais agilidade do que as técnicas *in vitro*. Além disso, as técnicas moleculares possibilitam, até mesmo, antecipar o estabelecimento da resistência, cujas informações podem ser obtidas dias após a coleta dos carrapatos (THOMAS *et al.*, 2020). Com a identificação das mutações é possível produzir marcadores moleculares para a detecção e o monitoramento da resistência (KUMAR *et al.*, 2019). O objetivo das pesquisas moleculares é desenvolver testes capazes de genotipar rapidamente carrapatos individuais para obter um perfil abrangente da susceptibilidade a vários pesticidas (FOIL *et al.*, 2004).

O aumento da síntese das esterases é um mecanismo de resistência verificado para os organofosforados, e o uso da qPCR (reação em cadeia da polimerase em tempo real) pode descriminar populações susceptíveis e resistentes (BRITO *et al.*, 2017).

As mutações dos canais de sódio nos carrapatos resistentes aos piretroides, que são associados a diferentes genótipos, podem ser sequenciados e confirmados através da qPCR (ARAFA *et al.*, 2020). Essa técnica auxilia nas investigações sobre as mutações que podem ocorrer em diferentes populações de carrapatos (DOMINGUES *et al.*, 2012; KLAFKE *et al.*, 2019; ARAFA *et al.*, 2020; THOMAS *et al.*, 2020). Estes ensaios baseados na PCR podem ser realizados em carrapatos individuais em qualquer estágio da vida e os resultados estão disponíveis em poucas horas (FOIL *et al.*, 2004).

Apesar dos avanços nas pesquisas já indicarem a possibilidade do desenvolvimento de testes com maior precisão, agilidade para o diagnóstico da resistência e permitir a escolha de tratamentos mais eficazes, os testes *in vitro* ainda são a realidade e, apesar das suas limitações, são capazes de identificar as populações que já são resistentes aos acaricidas.

3.5. Situação da resistência de populações de *R. microplus* aos acaricidas

3.5.1. A situação da resistência de *R. microplus* em nível mundial

A resistência aos acaricidas em populações de *R. microplus* é considerada um problema global. Na Índia, Kumar *et al.* (2020) verificaram resistência a quase todas as classes de acaricidas avaliadas (piretroides sintéticos, organofosforados, formamidinas, lactonas macrociclicas e fipronil) em populações de *R. microplus.* No México, Higa *et al.* (2020) identificaram diferentes níveis de eficácia utilizando piretroides (Cipermetrina) e amidinas (Formamidina) com valores entre 26,2% e 93,3%, respectivamente, além da resistência contra

a associação entre organofosforados, piretroides, citronela e butóxido de piperonil, que apresentou eficácia de 62,1%.

Em Uganda, na África, a resistência múltipla aos acaricidas está comprometendo a produtividade da bovinocultura, levando ao desenvolvimento de projetos para o controle dos carrapatos com a utilização de estratégias de manejo da resistência aos acaricidas, como rotação de acaricidas baseada em evidências. Esse projeto teve boa aceitação por parte dos produtores e técnicos envolvidos (VUDRIKO *et al*., 2018). Pesquisas de genotipagem estão em desenvolvimento na África do Sul, como é o caso do Zimbábue, para esclarecer quais as substituições de nucleotídeos ocorrem nesse país além de demonstrar a presença da múltipla resistência (SUNGIRAI *et al*., 2018).

Na Nova Caledônia, a resistência também está presente para deltametrina e amitraz como foi descrito por Petermann *et al*. (2016). Na Austrália as pesquisas com o *R. microplus* com técnicas moleculares tem demonstrado a importância dessas tecnologias para compreender o processo evolutivo relacionado a resistência aos acaricidas (BARRERO *et al*., 2017). *R. microplus* está amplamente distribuído no mundo e, como uma das ferramentas de controle é a utilização dos carrapaticidas, a resistência é um problema enfrentado nos programas de controles. Salientando a possibilidade da seleção de vias não específicas de resistência em populações que já apresentam a múltipla resistência que podem contribuir para a resistência a outras classes de acaricidas (RECK *et al*., 2014).

3.5.2. A situação da resistência de *R. microplus* no Brasil

De modo geral, os dados sobre a resistência em diferentes regiões do Brasil ainda são escassos. Entretanto, com os estudos presentes até o momento, é possível inferir que já existe resistência a todas as classes de acaricidas disponíveis (HIGA *et al*., 2015), visto que a produção de bovinos de corte enfrenta o problema da resistência nos diferentes Estados. O desenvolvimento da resistência pode ser ocasionado e até mesmo acelerado com a implementação de tratamentos dos animais sem a observação dos devidos critérios, utilizando momentos de manejo do rebanho, como as vacinações anuais, para realizar tratamentos para ecto e endoparasitas (CRUZ *et al*., 2015).

3.5.3. A situação da resistência de *R. microplus* no Sul do Brasil

A baixa eficácia dos acaricidas em decorrência da resistência é um problema enfrentado em todos os estados do Sul do país. No Paraná, já foram detectadas populações resistentes ao amitraz, fipronil, Clorpirifós e Coumafós (LOVIS *et al.*, 2013b; MENDES *et al.*, 2013a). Em Santa Catarina, Pazinato *et al*. (2014), utilizou o AIT e chegou à conclusão que já existem populações resistentes ao amitraz, cipermetrina + clorpirifós, + citronela, diazinon, clorpirifós + diclorvós + butóxido de piperonila e acipermetrina.

No Rio Grande do Sul, o acaricida de sexta geração, o fluaruzon, já apresenta populações resistentes no estado do Rio Grande do Sul. Segundo Reck *et al*. (2014) essa classe de acaricida não apresentava histórico de resistência até a cepa Jaguar ser diagnosticada como resistente tanto no AIT, quanto no ensaio que simulava de forma artificial as condições de campo. Esse foi o primeiro relato de resistência ao fluazuron no Brasil. As populações com baixa eficácia ao fipronil também estão presentes no estado (LOVIS *et al*., 2013b; CASTRO-JANER *et al*., 2015). Enquanto que a resistência ao amitraz foi diagnóticada por Lovis *et al.* (2013b) e Machado *et al.* (2014), a resistência aos piretroides sintéticos cipermetrina, deltametrina e flumetrina tem uma ampla ocorrência no estado (LOVIS *et al*., 2013b; MENDES *et al*., 2013b; MACHADO *et al*., 2014; REGINATO *et al*., 2017). Lovis *et al*. (2013b), em teste *in vitro* identificou a resistência ao clorpirifós, coumafós e ivermectina. A resistência à associação dos organofosforados foi estabelecida com a AIT cipermetrina + clorpirifós + citronela, cipermetrina + diclorvós, clorpirifós + cipermetrina e ethion + clorpirifós + alfa-cipermetrina (MACHADO *et al*., 2014; REGINATO *et al*., 2017). O quadro de resistência apresentado na região sul é preocupante, dada a presença de muitas populações de carrapatos que apresentam múltiplas resistências.

3.5.4. A situação da resistência de *R. microplus* no Sudeste do Brasil

Na região sudeste, no estado de Minas Gerais, a resistência a clorpirifós foi identificada por Domingues *et al*. (2015) e Lovis *et al.* (2013b) e ao Coumafós (LOVIS *et al*., 2013b). A resistência à cipermetrina e organosfosforados foi estudada por Domingues *et al*. (2012). Faza *et al.* (2013) demonstraram a baixa eficácia dos organofosforados com variação entre 40,66% e 59,34%, enquanto que para o piretroide, a susceptibilidade foi de 0%. Com o AIT Higa *et al*. (2016) identificaram a presença de resistência em Minas Gerais à cipermetrina, alfa-cipermetrina, DDVP + clorfenvinfós, DDVP + clorpirifós e formamidinas.

No estado de São Paulo, Castro-Janer *et al*. (2015) e Lovis *et al*. (2013b) identificaram a resistência ao fipronil e a baixa eficácia à ivermectina foi avaliada por Cruz *et al.* (2015). Assim como, Klafke *et al.* (2006), utilizando o teste *in vitro* LIT verificou a presença da resistência à ivermectina. Higa *et al*. (2016), demonstraram a resistência à alfa-cipermetrina (54,36%) e ao amitraz (89,48%) no estado de São Paulo. Lovis *et al*. (2013b), utilizando o AIT identificaram a resistência às populações de carrapatos para cipermetrina, colmafós, clorpirifós.

No Espírito Santo, Higa *et al*. (2016) encontraram populações de *R. microplus* resistentes ao DDVP + Clorpirifós e Formamidinas e Lovis *et al*. (2013b), verificaram a resistência ao fipronil, clorpirifós e coumafós.

A atual situação da resistência aos acaricidas no Sudeste é preocupante, pois já existem populações de carrapatos que apresentam múltiplas resistências, fator que dificulta ainda mais o controle do carrapato bovino.

3.5.5. A situação da resistência de *R. microplus* no Centro-Oeste do Brasil

No Mato Grosso, Higa *et al*. (2016) determinaram baixos níveis de eficácia da alfa-cipermetrina (68,70%), deltametrina (47,84%), e diferentes níveis de susceptibilidade para diclorvós + cipermetrina, cipermetrina + clorpirifós + citronela e DDVP + clorpirifós. Similarmente, Eckstein *et al*. (2016), encontraram populações resistentes a cipermetrina com níveis de eficácia de 22,97%, ao triclorfon com 83,45% e ao amitraz com 72,33%.

No Mato Grosso do Sul, foi demonstrada a resistência aos organofosforados em populações de *R. microplus* por Gomes *et al.* (2011), ao fipronil por Castro-Janer *et al*. (2015), a cipermetrina, deltametrina, amitraz, formamidina, diclorvós + chlorfenvinphos e diclorvós + clorpirifós por Andreotti *et al*. (2011) e Higa *et al*. (2016). Lovis *et al*. (2013b) também demonstraram a resistência ao fipronil, amitraz, clorpirifós e colmafós. No Distrito Federal, Higa *et al*. (2016) verificaram população de *R. microplus* resistentes à alfa-cipermetrina.

3.5.6. A situação da resistência de *R. microplus* no Nordeste do Brasil

Na região nordeste, Raynal *et al*. (2013), com o AIT identificou a resistência à cipermetrina, deltametrina, amitraz, fipronil, diclorvós + clorpirifós e diclorvós + cipermetrina. Com baixa sensibilidade aos organofosforados, com eficiência de 23,18%, e aos piretroides que apresentou 12,67% de eficiência para cipermetrina e 11,13% para a deltametrina. Posteriormente, Raynal *et al*. (2018) seguindo a mesma metodologia, mas em diferentes regiões

da Bahia, não apenas na região centro-norte, identificaram a resistência para os mesmos princípios ativos.

Já a situação do Ceará foi apresentada por Higa *et al*. (2016), que realizaram o primeiro relato de resistência aos carrapaticidas no estado, usaram o IAT e os carrapatos apresentaram susceptibilidade à alfa-cipermetrina (54,68%), cipermetrina (77,89%), deltametrina (82,98%), formamidina (57,08%), diclorvós + cipermetrina (89,25%), cipermetrina + clorpirifós (78,92%) e ethion + cipermetrina (79,47%).

A situação da resistência na Paraíba foi demonstrada por Vilela *et al*. (2020), que analisaram os carrapaticidas cipermetrina, clorpirifós, ivermectina e fipronil, verificando-se a presença de populações de *R. microplus* resistentes a pelo menos um dos princípios ativo em todas as propriedades avaliadas. No entanto, no referido estudo, os autores verificaram que o fipronil foi o único carrapaticida eficaz em todas as propriedades.

Em Pernambuco, Santana *et al*. (2013), verificaram resistência em populações de *R. microplus* para cipermetrina em 13 das 14 propriedades e para o amitraz em 12 das 14 localidades estudadas.

3.5.7. A situação da resistência de *R. microplus* no Norte do Brasil

A situação de Rondônia, no norte do país, evidência a eficácia aos acaricidas Cipermetrina (48,35%), Deltametrina (61,22%), Cipermetrina + Diclorvós (98,91%), Cipermetrina + clorpirifós+ citronela (72,41%) e Amitraz (51,35%) (BRITO *et al.*, 2011).

A identificação da resistência é restrita aos locais de estudos, principalmente as propriedades, mas isso não significa que não existe a resistência em outros locais e, por isso, essas investigações são importantes (KLAFKE *et al*., 2006).

Para isso é importante desenvolver estratégias regionais para controlar *R. microplus* (VILELA *et al.*, 2020), manter o nível baixo de infestação dos animais e reduzir a ocorrência de doenças (MARTINS *et al*., 2020), além do controle da transmissão de doenças transmitidas com a utilização de tratamento com acaricidas de eficácia comprovada (RODRIGUES *et al.*, 2018).

Apesar do problema global da resistência, as ações adotadas devem ser direcionadas para cada propriedade identificando as necessidades e desafios de cada região. O enriquecimento dos bancos de informações genéticos pode contribuir para acelerar o

desenvolvimento dos processos evolutivos das populações resistentes e construção das alternativas para o diagnóstico e controle de *R. microplus* (BARRERO *et al*., 2017).

4. CONCLUSÃO

O carrapato *R. microplus* vêm causando sérios prejuízos para a cadeia produtiva da bovinocultura, seja no âmbito nacional ou internacional, e os acaricidas são a alternativa de escolha para o controle desse ectoparasito. No entanto, as práticas de manejo inadequadas adotadas ao longo dos anos aceleraram a seleção de indivíduos resistentes. De tal modo que os efeitos dessas práticas resultaram em populações resistentes a mais de um acaricida, tornando a escolha do acaricida uma tarefa importante para realizar um tratamento eficiente do ponto de vista sanitário e econômico.

Diante do cenário apresentado no Brasil, os testes de sensibilidade aos carrapaticidas são os primeiros passos dentro de um planejamento estratégico para o controle dos carrapatos. Apesar do avanço dos testes moleculares, os testes *in vitro* continuam sendo ferramentas importantes na escolha dos acaricidas nos programas de controle.

Com essa informação à disposição, é possível estabelecer protocolos que atendam as particularidades de cada localidade, respeitando os momentos do ano mais indicados para os tratamentos, quando os animais apresentariam infestações que mereçam ser tratadas e, assim, reduzir a exposição dos carrapatos aos tratamentos, para então prolongar a eficiência dos acaricidas.

5. REFERÊNCIAS

ABBAS, R.Z. *et al*. Acaricide resistance in cattle ticks and approaches to its management: the state of play. Veterinary Parasitology, v. 203, p. 6, 2014.

ALI, A. *et al*. Revision of two distinct species of *Rhipicephalus: R. microplus* and *R. australis*. Ciência Rural. v. 46, p. 1240, 2016.

ANDREOTTI, R. *et al*. Biologia e importância do carrapato *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. (Ed.). Carrapatos na cadeia produtiva de bovinos. Brasília, DF: Embrapa, p. 240, 2019.

ANDREOTTI, R. *et al.* Acaricide resistance of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* in state of Mato Grosso do Sul, Brazil. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 20, p. 127, 2011.

ANDREOTTI, R. Situação atual da resistência do carrapato-do-boi *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus* aos acaricidas no Brasil. 2. Ed. Campo Grande, MS: Embrapa Gado de Corte, 2010, 36p.

ARAFA, W.M. *et al*. Detection of single nucleotide polymorphism in the para-sodium channel gene of Rhipicephalus annulatus populations from Egypt resistant to deltamethrin. Ticks and Tick-Borne Diseases, v.11, 101488, 2020.

AZUMA, K. *et al*. Chitin, chitosan, and its derivatives for wound healing: old and new materials. Journal of Functional Biomaterials, v. 6, p. 104, 2015.

BARILLI, D.R. *et al*. Modos de ação dos inseticidas comerciais. In: BUSOLI, A. C. *et al.* Tópicos em Entomologia Agrícola - VII. Editora: Jaboticabal, 2019, 232p.

BARRERO, R.A. *et al.* Gene-enriched draft genome of the cattle tick *Rhipicephalus microplus*: assembly by the hybrid Pacific Biosciences/Illumina approach enabled analysis of the highly repetitive genome. International Journal for Parasitology, v. 47, p. 569, 2017.

BRITO, L.G. *et al*. 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. 1, p. 1, 2011.

BRITO, L.G. *et al*. Molecular quantitative assay for esterase-mediated organophosphate resistance in *Rhipicephalus microplus*. Ticks and Tick-Borne Diseases, v. 8, p. 725, 2017.

BRITO, L.G. *et al.* Transmissão congênita de *Babesia bovis* e *Anaplasma marginale* na epidemiologia da tristeza parasitária bovina. Belém, PA: Embrapa, 2019, 18p.

CASTRO-JANER, E. *et al*. Cross-resistance between fipronil and lindane in *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus.* Veterinary Parasitology, v. 210, p. 77, 2015.

CASTRO-JANER, E. *et al*. Mutations in *Rhipicephalus microplus* GABA gated chloride channel gene associated with fipronil resistance. Ticks and Tick-Borne Diseases, v. 10, p. 761, 2019.

CASTRO-JANER, J. Sustainable tick and tickborne disease control in livestock improvement in developing countries. Veterinary Parasitology. v. 71, p. 77, 1997.

COHEN, E. Chitin synthesis and inhibition: a revisit. Pest Management Science, v. 57, p. 946, 2001.

CRUZ, B.C. *et al.* Susceptibility of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* to ivermectin (200, 500 and 630µg/kg) in field studies in Brazil. Veterinary Parasitology, v.207, p.309, 2015.

DEEPAK, S.A. *et al.* Real-Time PCR: revolutionizing detection and expression analysis of genes. Current Genomics, v. 8, p. 234, 2007.

DOMINGUES, L.N. *et al.* Survey of pyrethroid and organophosphate resistance in Brazilian field populations of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*: Detection of C190A mutation in domain II of the para-type sodium channel gene. Veterinary Parasitology, v. 189, p. 327, 2012.

DRUMMOND, R.O. *et al*. *Boophilus annulatus* and *B. microplus*: laboratory tests of insecticides. Journal of Economic Entomology, v. 66, p. 130, 1973.

ECKSTEIN, C. *et al*. *In vitro* efficacy of commercial acaricides indicate resistant populations of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* in northern region of Mato Grosso. Scientific Electronic Archives, v. 9, p. 5, 2016.

FAO, 2004. Resistance Management and Integrated Parasite Control in Ruminants – Guidelines, Module 1 – Ticks: Acaricide Resistance: Diagnosis, Management and Prevention. Food and Agriculture Organization, Animal Production and Health Division, Rome, p. 53.

FAZA, A.P. *et al.* A new approach to characterization of the resistance of populations of *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae) to organophosphate and pyrethroid in the state of Minas Gerais, Brazil. Experimental Parasitology, v. 134, p. 519, 2013.

FIDELIS JÚNIOR, O. *et al*. Resistência do *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* aos carrapaticidas: revisão de literatura. Nucleus Animalium, v. 6, p. 99, 2014.

FOIL, L.D. *et al.* Factors that influence the prevalence of acaricide resistance and tick-borne diseases. Veterinary Parasitology, v. 125, p. 163, 2004.

FURLONG, J. & MARTINS, J.R.S. Resistência dos carrapatos aos carrapaticidas. Juiz de Fora, MG: Embrapa Gado de Leite, 2000, 25p.

GALL, V.L. *et al*. Detoxification mechanisms involved in ivermectin resistance in the cattle tick, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus.* Scientific Reports, v. 8, p. 1, 2018.

GALLO, D. *et al.* Manual de entomologia agrícola. Piracicaba: FEALQ, 2002, 920p.

GARCIA, M. *et al*. Biologia e importância do carrapato *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. In: ANDREOTTI, R. *et al*. Carrapatos na cadeia produtiva de bovinos. Brasília, DF: Embrapa, 2019. 240p.

GAUDÊNCIO, F. *et al.* Alterations in the oxidative metabolism of Rhipicephalus (Boophilus) microplus ticks in response to exposure to the insect growth regulator fluazuron. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 25, p. 54, 2016.

GOMES, A. *et al.* Suscetibilidade de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* a carrapaticidas em Mato Grosso do Sul, Brasil. Ciência Rural, v. 41, p. 1447, 2011.

GUERRERO, F.D. *et al*. Acaricide resistance mechanisms in *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 21, p. 1, 2012.

GUINATI, B.G.S. *et al.* Inseticidas Domésticos-composição química, riscos e precauções na sua manipulação. Revista de Ciências Ambientais e Saúde, v. 41, n. 1, p. 86-94, 2014.

HIGA, L.O.S. *et al.* Acaricide resistance status of the *Rhipicephalus microplus* in Brazil: A Literature Overview. Medicinal Chemistry, v. 5, p. 326, 2015.

HIGA, L.O.S. *et al.* Evaluation of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae) resistance to different acaricide formulations using samples from Brazilian properties. Brazilian Journal of Veterinary Parasitology, v. 25, p. 163, 2016.

HIGA, L.O.S. *et al*. Evidence of acaricide resistance in different life stages of Amblyomma mixtum and Rhipicephalus microplus (Acari: Ixodidae) collected from the same farm in the state of Veracruz, Mexico. Preventive Veterinary Medicine, v. 174, p. 104837, 2020.

HIGA, L. *et al*. In: ANDREOTTI, R. et al. Carrapatos na cadeia produtiva de bovinos. Brasília, DF: Embrapa, 2019, 240p.

JONSSON, N.N. *et al.* Critical evaluation of the modified-adult immersion test with discriminating dose bioassay for Boophilus microplus using American and Australian isolates. Veterinary Parasitology, v. 146, p. 307, 2007.

JONSSON, N.N. *et al*. Molecular biology of amitraz resistance in cattle ticks of the genus *Rhipicephalus*. Frontiers in Bioscience, v. 23, p. 796, 2018.

KLAFKE, G.M. *et al*. Applicability of in vitro bioassays for the diagnosis of ivermectin resistance in *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae). Veterinary Parasitology, v. 184, p. 212, 2012.

KLAFKE, G.M. *et al.* Larval immersion tests with ivermectin in populations of the cattle tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae) from state of Sao Paulo, Brazil. Veterinary Parasitology, v. 142, p. 386, 2006.

KLAFKE, G.M. *et al.* High-resolution melt (HRM) analysis for detection of SNPs associated with pyrethroid resistance in the southern cattle fever tick, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae). International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance, v. 9, p. 100, 2019.

KUMAR, R. *et al*. Menace of acaricide resistance in cattle tick, Rhipicephalus microplus in India: Status and possible mitigation strategies. Veterinary Parasitology, v. 278, p. 108993, 2020.

KUMAR, R. *et al.* Molecular markers and their application in the monitoring of acaricide resistance in *Rhipicephalus microplus*. Experimental and Applied Acarology, v. 78, p. 149, 2019.

LOVIS, L. *et al.* Determination of acaricide resistance in *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae) field populations of Argentina, South Africa, and Australia with the larval tarsal test. Journal of Medical Entomology, v. 50, p. 326, 2013a.

LOVIS, L. *et al.* Use of the larval tarsal test to determine acaricide resistance in *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* brazilian field populations. Veterinary Parasitology, v. 191, p. 323, 2013b.

MACHADO, F.A. *et al. Rhipicephalus (Boophilus) microplus* in the western-central region of Rio Grande do Sul, Brazil: multiresistant tick. Brazilian Journal of Veterinary Parasitology, v. 23, p. 337, 2014.

MARQUES, R. *et al*. Climate change implications for the distribution of the *babesiosis* and *anaplasmosis* tick vector, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. Veterinary Research, v. 51, p. 81, 2020.

MARTINS, K.R. *et al.* Correlation between Rhipicephalus microplus ticks and Anaplasma marginale infection in various cattle breeds in Brazil. Experimental and Applied Acarology, 2020.

MENDES, E.C. *et al*. Diagnosis of amitraz resistance in Brazilian populations of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae) with larval immersion test. Experimental and Applied Acarology, v.61, p.357, 2013a.

MENDES, M.C. *et al.* Characterization of the pyrethroid resistance profile of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* populations from the states of Rio Grande do Sul and Mato Grosso do Sul, Brazil. Brazilian Journal of Veterinary Parasitology, v.22, p.379, 2013b.

MILLER R.J. *et al.* First report of fipronil resistance in *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* of Mexico. Veterinary Parasitology. v. 191, p. 97, 2013.

NARAHASHI, T. *et al.* Differential actions of insecticides on target sites: basis for selective toxicity. Human & Experimental Toxicology, v. 26, p. 361, 2007.

OLIVEIRA, P.R. *et al.* Fluazuron-induced morphophysiological changes in the cuticle formation and midgut of Rhipicephalus sanguineus Latreille, 1806 (Acari: Ixodidae) nymphs. Parasitology Research, v. 112, p. 45, 2013.

PAZINATO, R. *et al.* Antiparasitic Resistance of Different Populations of ticks (*Rhipicephalus microplus*) in the Western of Santa Catarina State, Brazil. Acta Scientiae Veterinariae, v. 42, p. 1, 2014.

PÉREZ-COGOLLO, L.C. *et al*. Toxicidad y efectos adversos de las lactonas macrocíclicas sobre los escarabajos estercoleros: una revisión. Revista Mexicana de Biodiversidade, v. 89, p. 1293, 2018.

PETERMANN, J. *et al*. Survey of cattle tick, Riphicephalus (Boophilus) microplus, resistance to amitraz and deltamethrin in New Caledonia. Veterinary Parasitology, v. 217, p. 64, 2016.

RAYNAL, J.T. *et al.* Acaricides efficiency on *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* from Bahia state North-Central region. Brazilian Journal of Veterinary Parasitology, v. 22, p. 71, 2013.

RAYNAL, J.T. *et al*. Avaliação da eficiência de acaricidas sobre *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* no estado da Bahia. Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia, v. 12, p. 1, 2018.

RECK, J. *et al*. First report of fluazuron resistance in *Rhipicephalus microplus*: A field tick population resistant to six classes of acaricides. Veterinary Parasitology, v. 201, p. 128, 2014.

REGINATO, C.Z. *et al*. Efficacy of commercial synthetic pyrethroids and organophosphates associations used to control *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* in Southern Brazil. Brazilian Journal of Veterinary Parasitology, v. 26, p. 500, 2017.

RODRIGUES, V.S. *et al*. Efficacy profile of cypermethrin and chlorpyrifos based acaricides on *Rhipicephalus microplus* control on cattle in the rearing phase, naturally infested and exposed to tick fever agents in central Brazil. Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports, v. 12, p. 43, 2018.

RODRÍGUEZ-VIVAS, R.I. *et al*. Uso de lactonas macrocíclicas para el control de la garrapata *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* en el ganado bovino. Archivos de Medicina Veterinária, v. 42, p. 115, 2010.

SANTANA, B.B. *et al*. Evaluation of the efficacy of cypermethrin and amitraz against *Rhipicephalus (Boophilus) microplu*s, in the State of Pernambuco, Brazil. Arquivos Do Instituto Biológico, v. 82, p. 1, 2015.

SANTOS, T.R.B. *et al*. Comparison of three larval bioassays to evaluate susceptibility of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* to amitraz. Brazilian Journal of Veterinary Parasitology, v. 22, p. 495, 2013.

SHAW, R.D. Culture of an organophosphorus-resistant strain of *Boophilus microplus* (Can.) and an assessment of its resistance spectrum. Bulletin of Entomological Research, v. 56, p. 389, 1966.

SUNGIRAI, M. *et al*. Genotyping acaricide resistance profiles of *Rhipicephalus microplus* tick populations from communal land areas of Zimbabwe. Ticks and Tick-Borne Diseases, v. 9, p. 2, 2018.

THOMAS, D.B. *et al*. Tracking the increase of acaricide resistance in an invasive population of cattle fever ticks (Acari: Ixodidae) and implementation of Real-Time PCR Assays to rapidly genotype resistance mutations. Annals of the Entomological Society of America, v. 113, p. 298, 2020.

VAZ JUNIOR, I.S. & POHL, P.C. Método de controle de carrapatos com inibidores de transportadores ABC. Depositante: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. BR 102016016452-4 A2. Deposito: 15 de maio 2016. Concessão: 06 de fev. de 2018. Disponível em:< https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/172595/001060720.pdf?sequence=1>. Acesso em: 7 set. 2020.

VILELA, V.L.R. *et al*. Multiple acaricide-resistant Rhipicephalus microplus in the semi-arid region of Paraíba state, Brazil. Ticks and Tick-borne Diseases, v. 11, p. 1, 2020.

VUDRIKO, P. *et al*. Evidence-based tick acaricide resistance intervention strategy in Uganda: Concept and feedback of farmers and stakeholders. Ticks and Tick-Borne Diseases, v. 9, p. 254, 2018.

WOLSTENHOLME, A.J. Glutamate-gated chloride channels. Journal of Biological Chemistry, v. 287, p. 40232, 2012.

WOLSTENHOLME, A.J. Recent progress in understanding the interaction between avermectins and ligand-gated ion channels: putting the pests to sleep. Invertebrate Neuroscience, v. 10, p. 5, 2010.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 32

UTILIZAÇÃO DE FEZES ARTIFICIAIS DURANTE O ENSINO DOS EXAMES PARASITOLÓGICOS DE FEZES

Gabriela A Seoanes[1], Gabriela V Comodo[1], Maysa S dos Santos[1], Juliana Q Reimão[2]

[1] Discente de Medicina, Faculdade de Medicina de Jundiaí, Jundiaí/SP.
[2] Docente do Departamento de Morfologia e Patologia Básica, Faculdade de Medicina de Jundiaí, Jundiaí/SP.

Palavras-chave: *Diagnóstico; Materiais de Ensino; Parasitologia.*

1. INTRODUÇÃO

Durante a graduação de Medicina, algumas habilidades são fundamentais e devem ser desenvolvidas. Dentre elas, destaca-se a capacidade de diagnosticar e tratar corretamente as principais doenças do ser humano (BRASIL, 2001).

As doenças parasitárias consistem em um dos principais problemas de saúde que afetam a população brasileira, sendo responsáveis por mais de 72 mil mortes decorrentes de protozoários, helmintos e artrópodes no período de 2006 a 2012 (BRASIL, 2017). Desse modo, é muito importante que os futuros médicos conheçam tanto as doenças parasitárias, quanto os métodos disponíveis para a realização do diagnóstico destas enfermidades.

Dentre as principais técnicas empregadas no diagnóstico de parasitoses, encontra-se o exame parasitológico de fezes (EPF). Após a coleta, o material fecal pode ser submetido ao diagnóstico laboratorial na forma de espécime fresco ou preservado. O espécime fresco permite tanto a avaliação macroscópica, quanto a avaliação parasitológica, enquanto o preservado permite apenas o exame parasitológico (CARLI, 2007).

O exame macroscópico sempre antecede o microscópico e permite avaliar a consistência, odor, cor, presença ou ausência de sangue, de muco, de proglotes, de vermes adultos ou de outras características anormais. O mesmo pode ser realizado pela simples

observação ou com o auxílio do processo de tamisação, que consiste em emulsionar as fezes com água e coar a emulsão com peneira metálica sob água corrente. Este processo é vantajoso para a demonstração e a colheita de pequenos helmintos, de proglotes e de escólices (CARLI, 2007).

O exame direto a fresco do material fecal consiste em pesquisar completamente e sistematicamente os esfregaços. Os esfregaços de fezes frescas e não fixados devem ser preparados com soluções salinas e de iodo; os preservados em formalina não necessitam da adição da solução salina. Algumas colorações temporárias podem ser utilizadas para auxiliar na localização e identificação de protozoários, sendo desnecessários esses corantes para pesquisa de helmintos (CARLI, 2007).

Técnicas de concentração são utilizadas para aumentar o número de cistos, oocistos, ovos ou larvas, eliminar a maioria dos detritos fecais e apresentar os parasitas em um estado inalterado. Essas técnicas podem empregar o princípio de sedimentação ou flutuação e podem ser subdivididas em: flutuação simples, centrífugo-flutuação; sedimentação simples (Hoffman, Pons e Janner ou Lutz) e centrífugo-sedimentação. O método de Baermann-Moraes e Rugai, por sua vez, permite a concentração de larvas de helmintos por migração ativa devido ao hidrotropismo e termotropismo destas larvas (CARLI, 2007).

A criação de materiais didáticos que abordem o diagnóstico parasitológico é útil, na medida em que estes materiais ilustram a aula teórica e possibilitam a execução das técnicas estudadas. Devido ao desconforto e ao risco biológico inerentes às amostras de fezes, uma alternativa para demonstrar as técnicas de EPF durante as aulas práticas de Parasitologia na Graduação é a realização de simulações. A simulação é utilizada com o objetivo de substituir ou amplificar experiências reais, através da reprodução guiada, segura e interativa destas experiências, de modo a evocar aspectos substanciais do mundo real. Na área da saúde, a simulação é considerada uma forma eficaz de ensino. Tais metodologias são capazes de integrar a teoria e a prática de modo a possibilitar uma aprendizagem mais significativa (BETTEGA *et al.*, 2019; DA SILVA *et al.*, 2005).

Desse modo, o objetivo do presente estudo consiste em realizar a simulação de algumas das principais técnicas empregadas no diagnóstico de parasitoses intestinais, como Hoffman, Pons e Janner (HPJ) ou Lutz, Rugai e tamisação, usando material alternativo, com o intuito de substituir as amostras biológicas, bem como avaliar a contribuição desta atividade prática de

simulação no processo ensino-aprendizagem de Parasitologia para estudantes de Graduação em Medicina.

2. MÉTODO

O presente estudo é do tipo descritivo com abordagem quantitativa e qualitativa, cujo público alvo foi composto por graduandos de Medicina da Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ). A amostra incluiu 20 estudantes que cursavam o início do 2° ano e que não tiveram contato prévio com a disciplina de Parasitologia, e 19 estudantes do 3º e 4° ano que já tiveram contato prévio com a disciplina, que aceitaram participar da pesquisa, e tinham mais de 18 anos. O estudo foi iniciado apenas após a apreciação e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMJ. Foi solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos estudantes que participaram da pesquisa. Ademais, declarou-se sigilo e confidencialidade dos dados coletados, que foram anonimizados.

A aula prática teve duração total de aproximadamente uma hora e meia e foram assim organizadas: as turmas se dividiram, por afinidade, em subgrupos de no máximo cinco componentes, os quais receberam os roteiros sobre as técnicas, obtidos a partir dos livros referência, bem como um "kit completo" contendo os materiais necessários para simular os métodos de Rugai, HPJ ou Lutz e tamisação (Figura 1).

Figura 1. Técnica de HPJ ou Lutz, Técnica de Rugai e técnica de Tamisação, respectivamente simuladas com o material alternativo

Fonte: elaborado pelo autor, 2020.

Para simular as amostras de fezes formadas ou diarreicas a serem analisadas, diferentes misturas contendo argila, areia, pó de café e água foram utilizadas (Figura 2 A e B). Para simular proglotes de tênia foram utilizados pedaços de macarrão, do tipo talharim, pré-cozido (Figura 2 C).

Figura 2. (A) Material necessário para a produção das fezes artificiais, (B) material utilizado para substituir as fezes dos métodos diagnósticos e (C) macarrão tipo talharim cozido para simular proglotes de *Taenia*

Fonte: elaborado pelo autor, 2020.

De forma demonstrativa, para consolidar a aula prática, estruturas parasitárias, frequentemente encontradas pelas técnicas (ovos e larvas de helmintos e trofozoítos e cistos de protozoários), foram apresentadas posteriormente ao microscópio óptico usando o acervo de lâminas permanentes do laboratório.

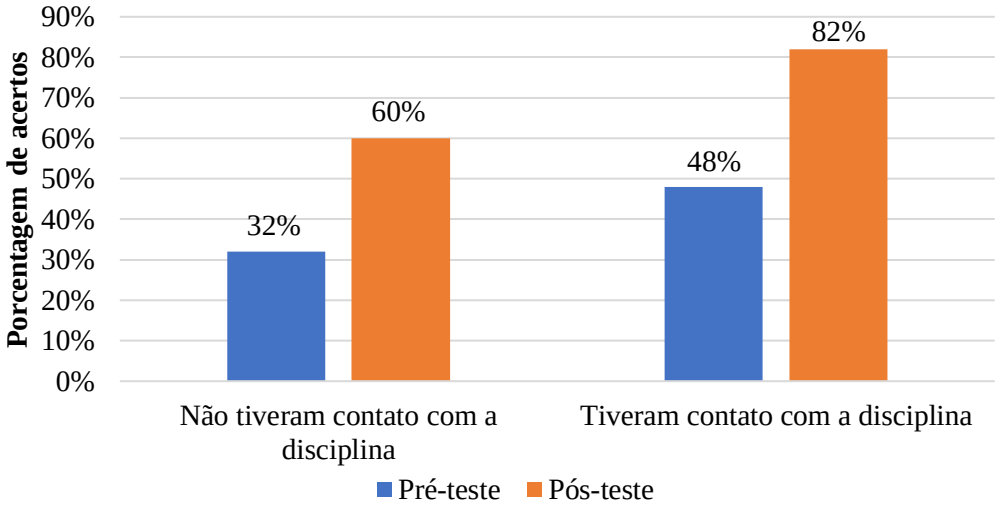
Antes da aula prática, os estudantes foram submetidos a um pré-teste, contendo seis questões de múltipla escolha, para avaliar o conhecimento prévio deles sobre as técnicas diagnósticas em Parasitologia como sedimentação espontânea (HPJ ou Lutz – duas questões), técnica para pesquisa de larvas de helmintos (Rugai - duas questões) e técnica para pesquisa de estruturas macroscópicas (tamisação – duas questões). Foram elaborados dois pré-testes diferentes com nível de dificuldade e conteúdo equivalentes. Em um primeiro momento, alguns alunos realizaram a forma “A” enquanto o restante realizou a forma “B”. Ao término da atividade prática, os estudantes fizeram o pós-teste, ou seja, os alunos que realizaram a forma “A” do pré-teste fizeram a forma “B” que serviu como pós-teste e vice-versa. As respostas foram caracterizadas em corretas ou incorretas para efeito de análise. O nível de acerto nas questões do pré-teste e pós-teste foi comparado. As questões do pré-teste e pós-teste sobre a simulação dos exames de fezes foram elaboradas pelas autoras.

A opinião dos estudantes sobre a atividade de simulação dos exames de fezes foi analisada através de questionário semiestruturado aplicado ao final da atividade, abordando o material didático utilizado na aula prática (materiais empregados e roteiro) com relação à facilidade ou dificuldade de execução e aproveitamento da atividade.

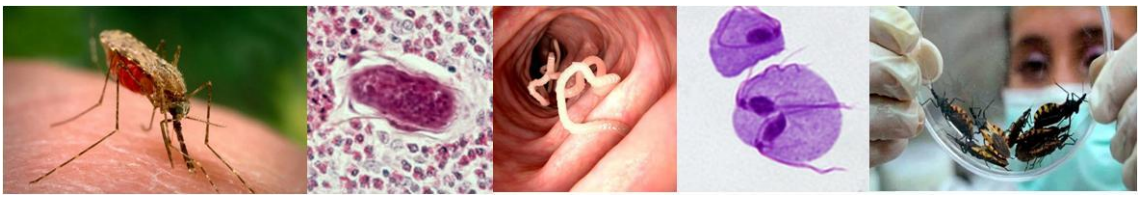
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No dia da atividade, os alunos foram deixados à vontade para formar grupos por afinidade (com no máximo de cinco alunos/grupo) e foram aplicados pré e pós testes, antes e após a atividade prática. A partir da análise da porcentagem de acerto antes e após a realização da atividade, houve um aumento da capacidade de responder corretamente às questões do teste, tanto pelos alunos que ainda não tiveram contato com a disciplina (alunos que ingressaram no segundo ano), bem como pelos alunos que já tiveram contato com a disciplina (alunos do terceiro e quarto anos) (Figura 3). Observou-se um aumento de 28% e 34% de acerto em relação aos alunos que não tiveram contato e aqueles que já tiveram contato com a disciplina, respectivamente.

Figura 3. Porcentagem de acerto antes e após a realização da atividade prática

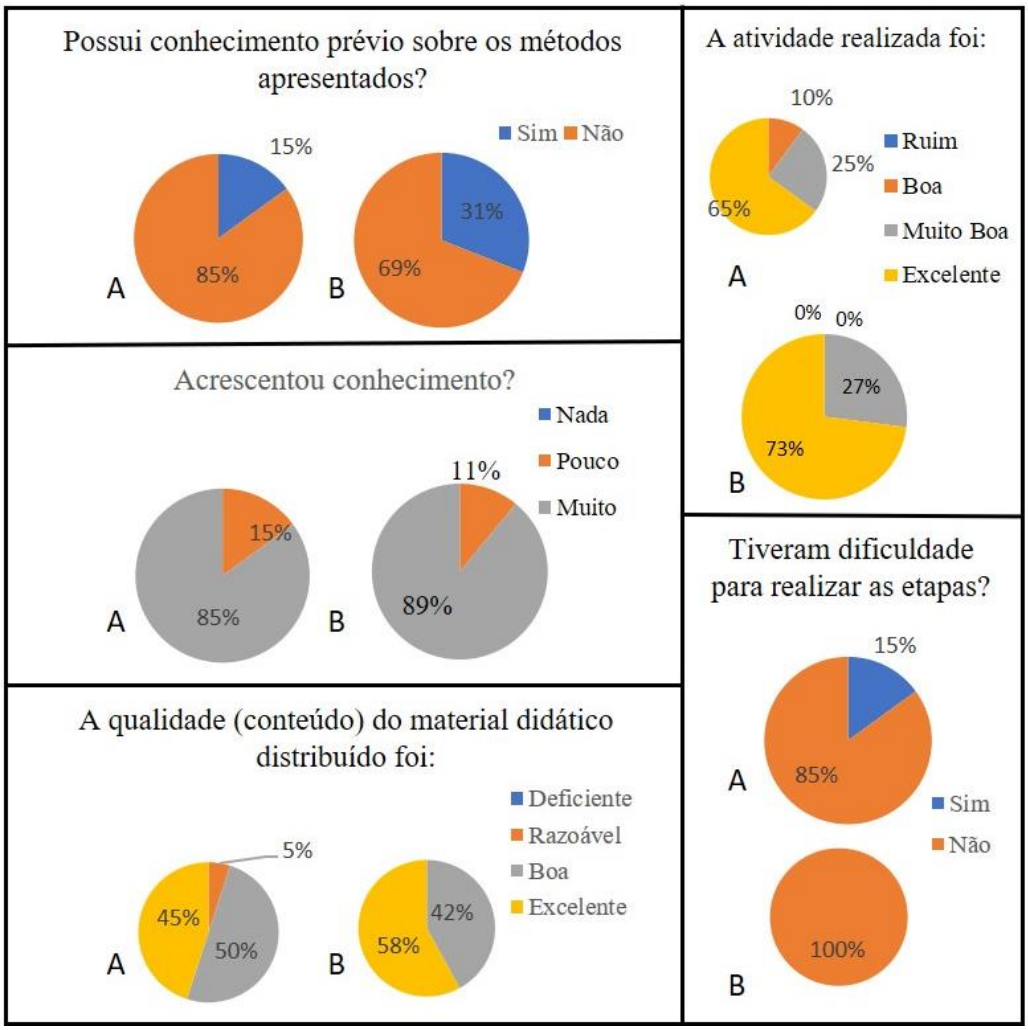


Fonte: elaborado pelo autor, 2020.



Após a realização da simulação dos métodos diagnósticos, os voluntários preencheram um questionário de opinião, onde foi possível perceber que 100% dos alunos que tiveram ou não contato prévio com a disciplina (n=39) responderam que gostaram da atividade, que o roteiro ajudou na execução das etapas, que sentiram mais facilidade em responder o pós-teste do que o pré-teste, que recomendariam este tipo de aula no curso de Medicina. Também acharam que a atividade acrescentou algum conhecimento que poderia ter aplicação futura na profissão, e tiveram a oportunidade de reformular conceitos e pontos de vista que tinham sobre o assunto. Os resultados referentes à opinião dos alunos sobre diferentes parâmetros, conforme preenchido por eles no questionário de opinião, estão indicados na Figura 4.

Figura 4. Opinião dos alunos sobre a atividade de simulação dos métodos diagnósticos



Legenda: Os gráficos da esquerda se referem às respostas dadas pelos alunos que não tiveram contato prévio com a Parasitologia na graduação, enquanto os gráficos à direita são referentes aos alunos que já tiveram contato com a disciplina. **Fonte:** elaborado pelo autor, 2020.

No espaço aberto para críticas, sugestões e elogios, ao final do questionário de opinião, muitos alunos parabenizaram a iniciativa e criatividade e a descreveram como sendo interessante, proveitosa e esclarecedora. Alguns voluntários afirmaram que o aprendizado sobre a técnica foi maior quando praticada e que, com a realização prática, as etapas do processo puderam ser melhor entendidas. Além disso, alguns sugeriram que o roteiro fosse mais detalhado ou então que houvesse uma explicação breve e geral sobre cada experimento antes do início das atividades.

Durante a atividade prática, os alunos foram observados e foi possível perceber que o material que simulou as fezes despertou muita curiosidade nos alunos, já que muitos cheiravam e perguntavam do que era feito. Além disso, notou-se que os grupos maiores (cinco alunos) tiveram mais dificuldades para realizar as etapas do que os grupos menores (dois ou três alunos). Foi possível notar também que a maioria dos alunos apenas lia o texto do roteiro quando as imagens não eram suficientes para o entendimento de alguma etapa da técnica. Apesar destes fatores, houveram poucas dúvidas durante a atividade e todos os alunos conseguiram realizar com sucesso os três métodos propostos (Figura 5).

Figura 5. Foto dos alunos realizando a atividade de métodos diagnóstico

Fonte: elaborado pelo autor, 2020.

Foi possível perceber que mesmo utilizando fezes artificiais, o processo, as etapas e os resultados da simulação se mantiveram semelhantes à técnica real, cumprindo, assim, o objetivo de facilitar o entendimento e a memorização destes métodos diagnósticos. Esta observação foi corroborada pela opinião dos alunos de que a atividade teria acrescentado conhecimento que poderia ser utilizado na prática médica. Além disso, houve melhora no percentual de acertos no pré-teste em relação ao pós-teste. 100% dos voluntários responderam que gostaram da atividade e recomendaram este tipo de atividade no curso de Medicina.

Observou-se ainda que, para aqueles que já possuíam conhecimento prévio sobre os métodos diagnósticos abordados, a atividade se tornou mais proveitosa e com melhores resultados.

Os alunos que já cursaram a disciplina tiveram um desempenho 50% melhor no pré-teste do que os demais, mas apenas 31% deles afirmaram ter conhecimento prévio sobre os métodos abordados. Na FMJ, os métodos diagnósticos foram abordados apenas em aulas teóricas durante o ano letivo, devido à dificuldade em manipular fezes e ao risco biológico inerente a esta atividade prática.

Diante desses dados e desta consideração, pode-se inferir que apesar dos alunos do terceiro e quarto anos terem alcançado um rendimento satisfatório nos pré-testes de ambas as atividades, uma aula prática, como a desenvolvida no presente trabalho, que abordasse os métodos de EPF, poderia aumentar o percentual de alunos que afirmam ter tido contato prévio com esse conteúdo e dessa maneira proporcionar uma melhor sedimentação do tema. Isso se torna ainda mais claro quando, no questionário de opinião alguns voluntários, foi afirmado que a técnica foi melhor aprendida quando praticada e que, com a realização prática, as etapas do processo puderam ser melhores entendidas.

Além disso, a maioria dos alunos afirmou que não precisou ou precisou de poucas intervenções dos monitores/professores, corroborando com a ideia de que os professores devem assumir uma postura de “tutor”, de modo a respeitar o processo ativo de aprendizado do aluno. Sendo assim, o professor deve estar disponível para sanar dúvidas e orientar o aluno na busca de seu próprio conhecimento (VASCONCELOS *et al*., 2003).

A realização da simulação das técnicas de HPJ ou Lutz, Rugai e tamisação, sem a necessidade de automação e aparelhagem sofisticadas e sem a utilização de material fecal, se mostrou, portanto, muito vantajosa na medida em que permite que esta atividade seja realizada em qualquer instituição de ensino, sem depender de grande investimento financeiro e com

isenção do desconforto e do risco biológico que a amostra de fezes traria (MONTENEGRO *et al*., 2017).

Sugere-se, como levantado pelos próprios alunos, que o professor realize uma breve explicação sobre cada método diagnóstico, direcionando e demostrando cada passo da atividade. Além disso, na observação do comportamento dos alunos, percebeu-se que eles se atentavam muito mais às imagens apresentadas no roteiro. Desta forma, seria interessante incrementar o roteiro com mais imagens em detrimento aos textos.

Quanto às limitações do presente estudo, pode-se citar o número restritos de participantes, fato que ocorreu devido à disponibilidade restrita dos estudantes de Medicina. Durante a concepção do projeto, muitos alunos demonstraram interesse em participar, mas parte deles não pode estar presente na data e horários agendados. Apesar das pesquisadoras terem oferecido uma data e um horário acessível à maioria dos alunos, uma grande parte não pode estar presente devido às atividades curriculares e extracurriculares dos quais muitos fazem parte. Sugere-se, desse modo, que para próximos estudos um número maior de voluntários faça parte da amostra e que seja realizada a avaliação da evolução de cada voluntário no pré e pós-teste, possibilitando assim fazer uma análise individual da porcentagem de acertos antes e após a realização da atividade.

4. CONCLUSÃO

A simulação dos métodos diagnósticos com a substituição do material biológico por materiais alternativos, se mostrou de grande valor para o ensino de Parasitologia no curso de Medicina, de modo a favorecer a compreensão e a aprendizagem das técnicas pelos graduandos. Além disso, esta permitiu a realização prática dos principais exames parasitológicos sem a necessidade de grandes tecnologias e sem o desconforto e o risco biológico que a manipulação das fezes traz.

5. REFERÊNCIAS

BETTEGA, A.L *et al.* Simulador de dreno de tórax: desenvolvimento de modelo de baixo custo para capacitação de médicos e estudantes de medicina. Revista do Colégio de Cirurgiões**.**, v. 46, e2011, 2019.

BRASIL. Ministério da Educação. Conselho Nacional de Educação. Câmara de Educação Superior. Resolução CNE/CES nº4 de 7 de novembro de 2001. Institui diretrizes curriculares nacionais do curso de graduação em Medicina. Diário Oficial da União. Brasília, 9 nov. 2001; Seção 1, p.38. Disponível em: <http://portal.mec.gov.br/cne/arquivos/pdf/CES04.pdf>. Acesso em: 30 mai. 2017.

BRASIL. Sistema de informação sobre a mortalidade. Tabulação de Causa Múltipla. Disponível em: <http://www2.aids.gov.br/cgi/tabcgi.exe?caumul/caumul.def>. Acesso em: 30 mai. 2017.

CARLI, G.A. Parasitologia Clínica: Seleção de Métodos e Técnicas de Laboratório para o diagnóstico das parasitoses humanas. Atheneu, v. 2, p. 944, 2007.

DA SILVA, L.L.C. *et al.* Simulação de técnicas diagnósticas laboratoriais como estratégia para a melhoria do processo ensino-aprendizagem em parasitologia para graduação em Ciências Biológicas. Disponível em: <www.prac.ufpb.br/enex/XVENID/Monitoria%202012/CCS/27.docx>. Acesso em: 3 mai. 2017.

MONTENEGRO, L. *et al.* Produção de modelos didáticos: relato de atividades. Disponível em: <http://www.revistaea.org/pf.php?idartigo=1290>. Acesso em: 3 mai. 2017.

VASCONCELOS, C. *et al*. Teorias de aprendizagem e o ensino/aprendizagem das ciências: da instrução à aprendizagem. Psicologia Escolar e Educacional, v. 7, p. 11, 2003.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 33

ASCARIDÍASE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Suzana S Vasconcelos[1], Danilo J S Moreira[1], Juliana B Fonseca[1], Karoline Rossi[1], Vinícius F L Oliveira[1], Viviane C C Francisco[2]

[1] Discente de medicina, Universidade Federal do Amapá, Amapá/AP.
[2] Docente, Universidade Federal do Amapá, Amapá/AP.

Palavras-chave: *Ascaridíase; Sinais e Sintomas; Diagnóstico.*

1. INTRODUÇÃO

A ascaridíase é uma verminose decorrente da infecção pelo *Ascaris lumbricoides*, nematódeo cilíndrico que infecta cerca de 1 bilhão de pessoas no mundo anualmente, levando a morte de mais de 60 mil dos infectados (DONINI, 2015; GALGAMUWA *et al*., 2018). A ascaridíase possui relatos de ocorrência em todo o mundo, porém é mais relatada em regiões tropicais e subdesenvolvidas, estando presente em países do Leste Asiático, África e América Latina (EMANEH *et al*., 2015; GALGAMUWA *et al*., 2018; SHIRAHO *et al*., 2016). A incidência da doença está diretamente ligada a condições precárias de higiene pessoal e coletiva, ausência de saneamento básico e reaproveitamento da matéria orgânica de fezes humanas, como esterco em plantações (DONINI, 2015; GALGAMUWA *et al*., 2018; SHIRAHO *et al*., 2016).

A infecção pelo *Ascaris lumbricoides* é fecal-oral, ou seja, por meio da ingestão de ovos do verme contidos em água e alimentos contaminados (EMANEH *et al*., 2015; GALGAMUWA *et al*., 2018; SHIRAHO *et al*., 2016). No intestino delgado, os ovos germinam e a larvas seguem pelos vasos da mucosa entérica, chegando ao fígado e pulmão dentro de sete dias (EMANEH *et al*., 2015). No pulmão, as larvas danificam o tecido alveolar e se desenvolvem, de forma que são expectoradas eventualmente e engolidas, chegando ao trato gastrointestinal pela segunda vez, onde, em cerca de 20 dias, os vermes se tornam adultos (MARMO *et al.*, 2016; EMANEH *et al*., 2015).

Com a presença de ambos os sexos de lombrigas no trato intestinal, as fêmeas do *Ascaris lumbricoides* podem produzir cerca de 240 mil ovos diariamente, que serão liberados pelas fezes do paciente com Ascaridíase (EMANEH *et al.*, 2015). Os ovos, se liberados em um ambiente úmido, bem aquecido e ao abrigo da luz solar podem evoluir para a forma infectante a partir de duas semanas, permanecendo viáveis por cerca de 1 ano e 5 meses (DONINI, 2015). O ser humano, ao entrar em contato com os ovos na forma infectante, reinicia o ciclo da ascaridíase (MARMO *et al*., 2016; ALMEIDA *et al.*, 2020). A suscetibilidade a ascaridíase é universal, porém a incidência é maior sobre a população pediátrica, que tem como desvantagem o sistema imune adquirido menos eficiente e maior contato com o solo (GALGAMUWA *et al.*, 2018).

Nesse contexto, o objetivo desse estudo é detalhar as principais manifestações clínicas, complicações associadas, métodos para o diagnóstico e tratamentos disponíveis para a ascaridíase.

2. MÉTODO

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados científicos SciELO, Bvsalud e PubMed, nas quais foi usada a palavra-chave: "*Ascaris Lumbricoides*".

Na plataforma SciELO, utilizou-se os seguintes filtros: últimos cinco anos; idiomas inglês, português e espanhol, o que resultou em 63 artigos, sendo selecionados seis. Já na base de dados Bvsalud foram adicionados como critérios de inclusão: últimos cinco anos; texto completo nos idiomas inglês, português e espanhol e tipo de estudo (relato de caso, ensaio clínico controlado, revisão sistemática e avaliação econômica em saúde), obtendo-se 136 textos, em que foram escolhidos 14. Por fim, na PubMed foram selecionados os filtros: últimos cinco anos; texto completo e grátis; idiomas inglês, português e espanhol, dessa maneira levando à 450 arquivos, dos quais foram usados 16, para a construção deste trabalho.

Realizou-se a pesquisa nas bases de dados mencionadas a fim de listar os trabalhos relacionados a Ascaridíase existentes na literatura e relevantes. Então a partir da leitura dos trabalhos encontrados, descartou-se as produções que não atendiam ao tema do capítulo, levando a uma coletânea de 34 arquivos usados como referências bibliográficas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Manifestações clínicas e complicações associadas

Dentre os sinais e sintomas relatados em pacientes com Ascaridíase mais comuns, a dor abdominal foi a mais presente, sendo contabilizada em 19 produções (55,88%). Em seguida, os mais frequentes foram vômitos (38,23%), desnutrição (20,58%), febre (20,58%), icterícia (17,64%), diarreia (14,70%), distensão abdominal (14,70%), taquicardia (11,76%), anorexia (11,76%), fraqueza (11,76%), anemia (8,82%), ausência de evacuações (8,82%), desequilíbrio hidroeletrolítico (8,82%), astenia (8,82%), mal-estar geral (8,82%), dispneia (8,82%) e cólica biliar (8,82%). Alguns achados tiveram apenas uma menção na literatura selecionada, incluindo: inchaço, abdome agudo obstrutivo, oligúria, falta de apetite, artralgia, dor de cabeça, vermelhidão da pele e da faringe, conjuntivite, hipoxemia, fadiga e cãibras musculares.

Acerca das complicações que podem surgir, 28 das 34 produções (82,35%) relatam pelo menos uma complicação decorrente do quadro de ascaridíase, sendo obstrução intestinal a mais citada, havendo 13 menções (38,23%). As demais complicações que podem ser evidenciadas incluem pancreatite (11,28%), colangite (28,57%), colecistite (25%), apendicite (21,42%), Sindrome de Löeffler (17,85%), obstrução das vias biliares (17,85%), volvo intestinal (10,71%), peritonite (10,71%), deficiência no desenvolvimento cognitivo (10,71%), abscesso hepático (10,71%), deficiência no desenvolvimento físico (7,14%), perfuração Intestinal (7,14%), intussuscepção (7,14%), pneumonite (7,14%), ascaridíase biliar (7,14%) e obstrução dos ductos pancreáticos (7,14%). Outros achados com menor constatação estão apresentados no quadro 1.

Quadro 1. Complicações com menor constatação nas literaturas revisadas

Complicações	Referências
Ascaridíase gástrica, ascaridíase hepatobiliar, ascaridíase pancreática	KHUROO *et al.*, 2016
Ascaridíase do ducto pancreático	SHARMA & SOMANI, 2017
Abscesso pancreático, cirrose hepática, coledolitíase, hepatolitíase e estenose do ducto biliar comum.	RIVADENEIRA *et al.*, 2018
Eritema nodoso, urticária	LÓPEZ *et al.*, 2016
Atelectasia, lesões pulmonares, lesões hepáticas, dilatação das vias biliares, choque cardiorrespiratório.	GARAY, 2019
Obstrução da saída gástrica	ALEXAKIS, 2017
Choque hipovolêmico	CHIAPPE *et al.*, 2016
Necrose intestinal	ANDRADE *et al.*, 2015
Sangramento gastrointestinal, anemia microcítica hipocrômica	WALTER *et al.*, 2015
Obstrução das vias aéreas	GEHLOT *et al.*, 2017
Hepatomegalia, sepse	ALMEIDA *et al.*, 2020

Aglomerados de *Ascaris lumbricoides* no intestino delgado podem causar dor abdominal, necrose intestinal, diminuição da luz intestinal e consequentemente causar distúrbio hidroeletrolítico, vômitos e constipação (ANDRADE *et al.*, 2015; DONINI, 2015). A desnutrição, fraqueza e astenia podem estar associadas ao aumento de vermes no organismo humano, os quais se alimentam de micronutrientes no intestino, levando ao quadro mencionado (MBANGA *et al.*, 2019; MOLINA *et al.*, 2018).

Acredita-se que a icterícia possa ocorrer como resultado da obstrução das vias biliares intra e/ou extra-hepáticas pelo parasita *Ascaris lumbricoides* causando aumento nos níveis de bilirrubina (CASTILLO *et al.*, 2018; CHOI & SEO, 2017). Quando esse parasita está na fase adulta ou na fase larval, ele pode migrar erraticamente pelo organismo humano. Eventualmente, pode haver a invasão das vias biliares, evento que ocasiona forte cólica biliar (DONINI, 2015). Em alguns casos o parasita pode causar dano direto ao tecido, ocasionando anemia (GARAY *et al.*, 2019; HOSSAIN *et al.*, 2019).

As migrações erráticas do parasita podem causar também pancreatite, caracterizada por uma lesão e inflamação do pâncreas (DONINI, 2015). Essas migrações erráticas também podem causar colangite, coleciste e apendicite, que ocorre devido inflamações e obstrução pelo parasita *Ascaris lumbricoides* nas vias biliares, ducto cístico e apêndice, respectivamente (ALMEIDA *et al.*, 2020; DONINI, 2015; TSUYUZAKI, 2018; WALTER *et al.*, 2015).

A Ascaridíase Hepatobiliar e pancreática é causada pela invasão e migração do helminto *Ascaris lumbricoides* no trato biliar, fígado e pâncreas. Pacientes com essas complicações podem apresentar cólica biliar, estenose biliar, colangite, colecistite, hepatomegalia, abscessos hepáticos, pancreatite aguda, cirrose e lesão hepática (GARAY *et al.*, 2019; KHUROO *et al.*, 2016; RIVADENEIRA *et al.*, 2020). Além disso, os parasitas podem se alojar nos ductos, ficando presos e morrendo. Isso pode gerar hepatolitíase. A ascaridíase hepatobiliar e pancreática também são fatores etiológicos para o desenvolvimento de doenças biliares, pancreatite aguda e abscessos hepáticos (GARAY *et al.*, 2019; KHUROO *et al.*, 2016; RIVADENEIRA *et al.*, 2020).

A pancreatite aguda ocasionada pelo parasita *Ascaris lumbricoides*, apesar de ser rara, pode ser ocasionada por mecanismos de invasão do ducto biliar e ducto pancreático pelo parasita, seguida pelo aparecimento de manifestações clínicas, como: dor abdominal epigástrica irradiada para a região posterior, náuseas, mal-estar, vômitos, distensão do abdome, icterícia,

aumento da frequência cardíaca, taquipneia, hipotensão, febre e cãibras musculares. (CASTILLO *et al*., 2018; SOMANI *et al.*, 2016).

Síndrome de Löeffler é caracterizada pelo acúmulo de eosinófilos no pulmão devido a infecção pelo parasita, especificamente em sua fase larval (DONINI, 2015; GEHLOT *et al.*, 2017; POLIAKOV *et al.*, 2019). Isso ocorre durante a migração do verme pelo pulmão, podendo gerar lesão do parênquima pulmonar e, consequentemente, desenvolvimento de processos inflamatórios acompanhados por febre, dispneia, tosse e estertores brônquicos – devido à presença de exsudatos nos bronquíolos e alvéolos – e broncoespasmo – devido à reação de hipersensibilidade (DONINI, 2015; GEHLOT *et al.*, 2017; POLIAKOV *et al.*, 2019).

Um grande número desse parasita no trato digestivo pode originar quadros de obstrução intestinal e das vias biliares (CHIAPPE *et al.*, 2016). Em pacientes adultos com obstrução intestinal as manifestações costumam ser: cólica abdominal com irradiação para todo o abdome, vômito, náuseas, falta de apetite, sinais de desidratação e oclusão abdominal aguda (CHIAPPE *et al.*, 2016; GUEVARA-ALMEIDA *et al.*, 2019).

O volvo intestinal também pode ser uma complicação decorrente de um emaranhado de parasitas, que podem torcer uma alça do intestino, causando obstrução intestinal e até mesmo infarto no mesentério (ANDRADE *et al.*, 2015; DONINI, 2015). Pode haver também intussuscepção, no qual o intestino se invagina devido ao parasita, tendo como consequência o quadro de obstrução intestinal (ANDRADE *et al.*, 2015; RIVADENEIRA *et al.*, 2018).

Ascaridíase biliar é a instalação do parasita no trato biliar, sendo normalmente caracterizada como uma cólica biliar ou como colecistite aguda, acompanhada de dor abdominal, febre, icterícia, anorexia, náuseas, vômito, hiporexia e astenia (SOMANI et al., 2017; RIVADENEIRA *et al.*, 2018). Em alguns casos o paciente pode apresentar abdome volumoso, hepatomegalia, abscesso hepático e perfuração do ducto hepático pelo *Ascaris lumbricoides*, além do risco de evoluir a sepse (ALMEIDA *et al.*, 2020; GHOSH *et al.*, 2018).

O eritema nodoso pode ter associação com o *Ascaris lumbricoides*. Seu aparecimento é simétrico, com nós eritematosos sensíveis nos membros extensores e na face, pode ser acompanhado de outros sinais e sintomas como urticária, febre, vômitos, astenia, artralgia, tosse e conjuntivite (LÓPEZ *et al.*, 2016; QUALIZZA *et al., 2018*).

Obstrução de saída gástrica e dos ductos pancreáticos podem ocorrer devido ao número elevado de helmintos e até mesmo pode ocasionar dilatação das vias biliares (ALEXAKIS, 2017; GALGAMUWA *et al.*, 2018; GARAY *et al.*, 2019). A obstrução gástrica por *Ascaris*

lumbricoides pode causar dor abdominal, sensibilidade no epigástrio, dilatação do estômago, espessamento da parede pilórica e da parte superior do duodeno, obstrução no lúmen do duodeno, distensão da vesícula biliar e do ducto biliar, distensão limítrofe dos ductos intra-hepáticos, temperatura corporal alta, taquicardia e icterícia obstrutiva (ALEXAKIS, 2017).

O verme se alimenta dos nutrientes do organismo humano, explicando o quadro de anemia, desnutrição, mal-estar, anorexia, febre, vômito, diarreia e desequilíbrio eletrolítico. Essas manifestações podem contribuir para o estabelecimento de choque cardiorrespiratório e hipovolêmico (CHIAPPE *et al.*, 2016; DONINI, 2015; GARAY *et al.*, 2019). Em alguns casos pode ocorrer sangramento gastrointestinal devido a perfuração ocasionada pelo parasita (WALTER *et al.*, 2015).

3.2. Diagnóstico

Quantos aos exames que podem ser úteis para o diagnóstico da doença, 20 trabalhos (55,88%) destacam opções a serem utilizadas. A mais destacada foi a radiografia (68,42%), seguida pela ultrassonografia (47,36%), hemograma (42,10%), tomografia computadorizada (42,10%), colangiopancreatografia (15,78%), endoscopia (10,52%), creatinina (10,52%), ureia (10,52%), exame de fezes (10,52%), ultrassonografia endoscópica (10,52%) e ionograma (10,52%). Outros exames citados foram: ressonância magnética, biópsia da pele, testes virológicos, cultura de fezes, cultura de urina, hepatograma, estado ácido-base, ecocardiograma, eletrocardiograma, colangiografia e bilirrubina direta. Além disso, 15,78% das produções destacam a realização do exame físico para o diagnóstico.

A realização do exame físico contribui para suspeitar-se da presença de Ascaridíase, visto que podem haver achados clínicos frequentemente relacionados à doença, como a distensão abdominal associada a dor, desidratação e palidez (ALMEIDA *et al.*, 2020; RAMÍREZ-RIVERA *et al.*, 2018). Apesar disso, o fato de a maior parte dos pacientes serem assintomáticos (CHIAPPE *et al.*, 2016; GUEVARA-ALMEIDA *et al.*, 2019) diminui a utilidade do exame físico.

A radiografia abdominal constitui-se como um exame de grande valia para o diagnóstico da doença, permitindo a visualização do verme no intestino, a qual fica mais acurada com o uso de contrastes (DONINI, 2015), assim como a constatação de sinais de obstrução intestinal – como por exemplo, alças intestinais distendidas (ALMEIDA *et al.*, 2020; GUEVARA-

ALMEIDA *et al.*, 2019). A ultrassonografia também permite observar o parasita, incluindo sua movimentação do intestino do paciente, assim como sinais de obstrução intestinal e dilatação do ducto e vesícula biliar (GUEVARA-ALMEIDA *et al.*, 2019; JAHA-ISMAILI *et al.*, 2018; MARMO *et al.*, 2016; SOMANI *et al.*, 2017). Além desses exames, pode-se utilizar a endoscopia digestiva alta e ultrassonografia endoscópica para constatar a presença do *A. lumbricoides* no intestino (KOBAYASHI & TSUYUZAKI, 2018; POLIAKOV *et al.*, 2019) e a ecocardiografia transtorácica no coração e artérias pulmonares (GARAY *et al.*, 2019).

Para suspeita de Ascaridíase Biliar, os exames de colangiopancreatografia por ressonância magnética, colangiografia e ultrassonografia endoscópica são úteis para avaliar a presença do parasita nas estruturas biliares (DUEÑAS *et al.*, 2018; SOMANI *et al.*, 2017). Quanto ao uso da tomografia computadorizada, Almeida *et al*. (2020) relatam o caso de uma paciente com Ascaridíase, no qual o exame constatou hepatomegalia discreta e sinais de abscesso hepático, indicando a utilidade do procedimento para detectar complicações da doença. Ademais, assim como a ressonância magnética, pode também ser útil para identificar vermes nas estruturas biliares e no fígado, apesar de serem pouco utilizados (CONTERNO *et al.*, 2020; RIVADENEIRA *et al.*, 2018).

O exame de fezes possibilita a observação dos ovos do parasita na amostra (ALMEIDA *et al.*, 2020; DONINI, 2015; KOBAYASHI & TSUYUZAKI, 2018), podendo ser feita pela técnica de Kato (DONINI, 2015).

Exames como hemograma, radiografia do tórax, creatinina, eletrocardiograma, ionograma, bilirrubina direta, hepatograma e estado ácido-base, mencionados durante a conduta para pacientes com ascaridíase, se mostram importantes para o monitoramento da vitalidade do paciente. Um hemograma, por exemplo, pode indicar diminuição plaquetária e eosinofilia. Além disso, a identificação de distúrbios eletrolíticos por meio do ionograma possibilita o início da reposição de eletrólitos e fluidos corporais (ALMEIDA *et al.*, 2020; CHIAPPE *et al.*, 2016; GARAY *et al.*, 2019; GUEVARA-ALMEIDA *et al.*, 2019; LÓPEZ *et al.*, 2016; MARMO *et al.*, 2016; RAMÍREZ-RIVERA *et al.*, 2018).

López *et al.* (2016) relatam a realização de biópsia para avaliação de nódulos dolorosos presentes na pele do paciente infectado por *A. lumbricoides*, testes virológicos para HIV, Citomegalovírus, Epstein Barr Vírus, Herpesvírus, cultura de fezes e cultura de urina.

3.3. Tratamento disponível

Sobre o tratamento, 26 produções (76,47%) destacaram terapêuticas para a doença. A administração de medicamentos foi a conduta mais relatada (24 produções), incluindo: albendazol (66,66%), mebendazol (54,16%), pamoato de pirantel (25%), piperazina (20,83%), ivermectina (12,5%), metronizadol (12,5%) levamisol (8,33%), analgésicos (8,33%), nitazoxamida (8,33%), praziquantel (4,16%), ampicilina (4,16%), amicacina (4,16%), niclosamida (4,16%), cefalexina (4,16%), cefotaxima (4,16%), vancomicina (4,16%) e ceftriaxona (4,16%). Os procedimentos cirúrgicos aparecem logo em seguida, contabilizando-se um total de 10 produções que falam sobre. Dentre os principais, tem-se: laparotomia (60%), ressecção intestinal (40%), enterotomia (40%), enterostomia (20%), renastomose (10%) e colecistectomia (10%). As demais medidas terapêuticas mencionadas foram uso de sonda nasogástrica, hidratação intravenosa e cateterismo cardíaco.

O albendazol é a droga de primeira escolha, recomendando-se administrar 400 mg em dose única. As drogas de segunda escolham por sua vez incluem o mebendazol (100 mg, duas vezes ao dia, por três dias, ou 500 mg em dose única) e a ivermectina (100 µg/Kg à 200 µg/Kg dose única). Para gestantes, recomenda-se a piperazina (50 mg/Kg/dia por cinco dias ou 75 mg/Kg uma dose) ou o pamoato de pirantel (11 mg/Kg até um máximo de 1 g, administrado em dose única). Outros medicamentos alternativos são a nitazoxanida e o levamisol (CLAUS *et al.*, 2018; ALMEIDA *et al.*, 2020).

Pode-se usar os benzimidazóis, porém seu uso indiscriminado pode instigar a resistência por parte do parasita, tornando-os capazes de sobreviver à exposição a essa droga e contribuindo para a produção de descendentes resistentes (FURTADO *et al.*, 2019; KRÜCKEN *et al*., 2017; ZUCCHERATO *et al.*, 2018). Acredita-se que essa resistência está associada à ocorrência de polimorfismos de nucleotídeo único nos códons 167, 198 e 200 do gene da beta-tubulina de vários helmintos, inclusive do *A. lumbricoides* (FURTADO *et al.*, 2019; ZUCCHERATO *et al.*, 2018).

Para infecções nos organismos de indivíduos com ascaridíase pode-se completar o tratamento com um ou mais dos seguintes medicamentos, ampicilina, cefalexina, cefotaxima, ceftriaxona, analgésicos e vancomicina (ALEXAKIS, 2017; ALMEIDA *et al.*, 2020; RAMÍREZ-RIVERA *et al.*, 2018; LÓPEZ *et al.*, 2016). Em alguns pacientes com suspeita de

infecção por parasita, usa-se a amicacina, niclosamida, metronizadol, praziquantel (CONTERNO *et al.*, 2020; RAMÍREZ-RIVERA *et al.*, 2018).

O tratamento cirúrgico constitui a última escolha para a terapêutica do paciente, destinada apenas para casos de falha do tratamento clínico, quadros graves com risco eminente de morte e evolução dos sintomas junto com os achados encontrados no exame físico (ANDRADE *et al.*, 2015; CHIAPPE *et al.*, 2016; GUEVARA-ALMEIDA *et al.*, 2019). O tipo de cirurgia a ser realizada é determinado pelos achados intra-operatórios, incluindo recessecação intestinal, usada para casos de risco de morte e putrefação dos tecidos ou infarto intestinal. A enterostomia é usada quando houver perfuração do intestino, sendo feita apenas para fazer a remoção do parasita. Atualmente, a endoscopia tem sido uma possível ferramenta terapêutica para a remoção do verme (ANDRADE *et al.*, 2015; CHIAPPE *et al.*, 2016; GUEVARA-ALMEIDA *et al.*, 2019). A colecistectomia é uma técnica que visa a retirada da vesícula biliar, usada em casos de invasão pelo parasita na vesicular biliar (RIVADENEIRA *et al.*, 2018).

Em situações que oclusão intestinal, deve-se realizar o tratamento com antibióticos de amplo espectro, drenagem nasogástrica e administração de fluidos e eletrólitos intravenosos (ANDRADE *et al.*, 2015). Em casos que o parasita está dentro do ducto biliar, sua saída pela papila pode ocorrer através da estimulação por injeção endoscópica de contraste ou por cesta de balão de oclusão, devendo a remoção do verme deve ser completa, sem deixar resíduos que venham causar posterior obstrução (CASTILLO *et al.*, 2018; GAURAV *et al.*, 2018.).

4. CONCLUSÃO

A ascaridíase é ocasionada devido a infestação do helminto *Ascaris lumbricoides* no organismo. A contaminação por este patógeno se dá pela ingestão de seus ovos, os quais são geralmente encontrados no solo, água, alimentos e mãos que tiveram contato anterior com fezes humanas contaminadas. As larvas desse helminto são liberadas no intestino delgado do hospedeiro, podendo atravessá-lo até chegar aos vasos sanguíneos e linfáticos. Os principais sintomas apresentados devido a ascaridíase são febre, dor abdominal, diarreia, náuseas, vômito e tosse, podendo levar a complicações graves como a pneumonia e obstrução intestinal.

Para o diagnóstico, é necessária a realização de exames de fezes, onde são encontrados os ovos deste animal. O tratamento dessa verminose é feito com o uso de fármacos, conhecidos

como vermífugos, e, em casos mais graves, com antibióticos e cirurgias para desobstrução. Sua prevenção ocorre mediante ao seguimento de medidas de higiene básica, que compreendem ingerir somente água tratada, lavar bem frutas e legumes, lavar sempre as mãos antes de manipular ou ingerir alimentos e não defecar em locais que possam levar a contaminação de solo e água.

5. REFERÊNCIAS

ALEXAKIS, A.C. Ascaris lumbricoides roundworms visible on a plain non-contrast abdominal x-ray in a patient presenting with gastric outlet obstruction. Jornal Pan African Medical, v. 26, p. 184, 2017.

ALMEIDA, B.L. *et al.* Biliary ascariasis and severe bacterial outcomes: Report of three cases from a pediatric hospital in Brazil. Jornal Internacional de Doenças Infecciosas, v. 95, p. 115, 2020.

ANDRADE, A.M. *et al.* Intestinal Obstruction in a 3-year-old girl by Ascaris lumbricoides Infestation. Jornal Medicine (Baltimore), v. 94, e655, 2015.

CASTILLO, H.F.O. *et al.* Pancreatitis aguda por Ascaris Lumbricoides: presentación de un caso clinico. Revista de la Faculdade de Ciencias de la Salud, v. 12, p. 64, 2018.

CHIAPPE, A. *et al.* Obstrucción intestinal por Ascaris lumbricoides em um adulto mayor. Revista chilena de infectologia, v. 33, p. 572, 2016.

CHOI, J. & SEO, M. A case of biliary ascariasis in Korea. The Korean Journal of Parasitology, v. 55, p. 659, 2017.

CONTERNO, L.O. *et al*. Anthelmintic drugs for treating ascariasis. Cochrane Database of Systematic Reviews, v.4, 2020.

DONINI, A.G. Pseudoobstrucción intestinal por *Ascaris lumbricoides*. Medicina Legal de Costa Rica, v. 32, p. 173, 2015.

DUEÑAS, R. *et al.* Ascariasis biliar: caso clínico pediátrico reportado em hospital general Enrique Garcés. Revista ecuatoriana de pediatría, v. 19, p. 58, 2018.

EMAMEH, R. Z. et al. *Ascaris lumbricoides* β carbonic anhydrase: a potential target enzyme for treatment of ascariasis. Parasites Vectors, v. 8, n. 479, 2015.

FURTADO, L.F.V. *et al.* First identification of the benzimidazole resistance-associated F200Y SNP in the beta-tubulin gene in Ascaris lumbricoides. PLOS ONE, v. 14, e0224108, 2019.

GALGAMUWA, L.S. *et al.* Prevalence and intensity of Ascaris lumbricoides infections in relation to undernutrition among children in a tea plantation community, Sri Lanka: a cross-sectional study. BMC Pediatrics, v. 18, p. 13, 2018

GARAY, N. *et al.* Ascaris Lumbricoides: complicationes cardíacas y resolución quirúrgica de urgencia. Pediatria (Asunción), v. 46, p. 118, 2019.

GAURAV, G. *et al.* Ascariasis diagnosed by wireless capsule endoscopy. Clinical Gastroenterology and Hepatology, v. 16, p. 23, 2018.

GEHLOT, R. *et al.* Post extubation bronchospasm in an undiagnosed case of ascariasis: anaesthetic challenges. Journal of Clinical and Diagnostic Research, v. 11, UD01, 2017.

GHOSH, G. Ascariasis diagnosed by wireless capsule endoscopy. Clin Gastroenterol Hepatol. v.16, n.6, jun. 2018.

GUEVARA-ALMEIDA, Y. *et al.* Obstrucción intestinal por Áscaris lumbricoides. Archivo Médico de Camagüey, v. 23, p. 508, 2019.

HOSSAIN, S. *et al.* Ascaris lumbricoides infection: Still a threat for iron deficiency anaemia in 2-year-old Bangladeshi slum-dwelling children. Revista Cientifica Salud Uninorte, v. 34, p. 819, 2019.

JAHA-ISMAILI, V. *et al.* Gallbladder ascariasis in Kosovo – focus on ultrasound and conservative therapy: a case series. Journal of Medical Case Reports, v. 12, p. 8, 2018.

KHUROO, M.S. *et al*. Hepatobiliary and pancreatic ascariasis. World Journal of Gastroenterology, v. 22, p. 7507, 2016.

KOBAYASHI, Y. & TSUYUZAKI, J. Ascaris lumbricoides discharge from the mouth. Case Reports in Gastroenterology, v. 12, p. 153, 2018.

KRÜCKEN, J. *et al.* Reduced efficacy of albendazole against Ascaris lumbricoides in Rwandan schoolchildren. International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistence, v. 7, p. 262, 2017.

LÓPEZ, A.M. *et al.* Eritema nudoso associado parasitismo por Ascaris lumbricoides. Presentación de caso. Revista Habanera de Ciências Médicas, v. 15, p. 934, 2016.

MARMO, G. *et al.* Ascaris lumbricoides: uma causa de pancreatitis aguda. Archivos de pediatria del Uruguay, v. 87, p. 33, 2016.

MBANGA, C.M. *et al.* Small bowel obstruction complicating an *Ascaris lumbricoides* infestation in a 4-year-old male: a case report. Journal of Medical Case Reports, v. 13, 2019.

MOLINA, G.A. *et al.* Ascaris lumbricoides and its almost deadly complication. Journal of Surgical Case Reports, v. 10, p. 1, 2018.

POLIAKOV, P.P. *et al.* Detection of Ascaris lumbricoides by Capsule Endoscopy. Journal Balkan Medical, v. 36, p. 143, 2019.

QUALIZZA, R. *et al.* A case of atopic dermatitis caused by Ascaris lumbricoides infection. Journal Clinical and Molecular Allergy, v. 16, p. 10, 2018.

RAMÍREZ-RIVERA, J.I. *et al.* Obstrucción intestinal por áscaris lumbricoides em um niño de 6 años. Reporte de um caso. Revista Salud Uninorte, v. 34, p. 819, 2018.

RIVADENEIRA, J.D.D. Ascariasis biliar: caso clínico pediátrico reportado en hospital general enrique garcés. Revista Ecuatoriana de Pediatría, v. 19, p. 58, 2018.

SHARMA, M. & SOMANI, P. A rare etiology of idiopathic acute pancreatitis. Saudi Journal Gastroenterology, v. 23, p. 307, 2017.

SHIRAHO, E. A. *et al*. Development of a loop mediated isothermal amplification for diagnosis of ascaris lumbricoides in fecal samples. Journal of Parasitology Research, v. 1, E7, 2016.

SOMANI, P. *et al*. Endoscopic ultrasound appearance of dead *Ascaris lumbricoides* in the biliary tract. Endoscopy, v. 49, E275, 2017.

SOMANI, P. *et al.* Endoscopic ultrasound imaging of pancreatic duct ascariasis. Endoscopy, v. 48, E33, 2016.

WALTER, B.M. *et al.* Ascaris lumbricoides causing obscure gastrointestinal bleeding detected by double-balloon enteroscopy. Endoscopy, v. 47, E354, 2015.

ZUCCHERATO, L.W. *et al.* PCR-RFLP screening of polymorphisms associated with benzimidazole resistance in *Necator americanus* and *Ascaris lumbricoides* from different geographical regions in Brazil. Journal PLOS Neglected Tropical Diseases, v. 12, e0006766, 2018.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 34

A ANÁLISE DA EXPERIMENTAÇÃO *in silico, in vitro* E *in vivo* DE FÁRMACOS PROMISSORES AO REPOSICIONAMENTO NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Nicole Melo Calixto[1], Jean Colacite[2]

[1] Licenciada em Ciências Biológicas pelo IF Goiano – Campus Ceres e Discente do curso de Medicina da Universidad Privada del Este – Sede Ciudad del Este.
[2] Mestre em Análises Clínicas e Coordenador do curso de Farmácia do Centro Universitário União das Américas – UNIAMERICA.

Palavras-chave: *Redirecionamento de fármacos; Descoberta de anti-leishmanioses; Reutilização fármacos aprovados.*

1. INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma Doença Tropical Negligenciada (DTN) causada por *Leishmania* spp, sendo que as espécies patógenas para seres humanos são *L. donovani*, *L. tropica*, *L. aethiopica*, *L. major*, *L. infantum*, *L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. braziliensis* e *L. guyanensis*. Epidemiologicamente, em 2018 foram registrados cerca de 253 mil casos de leishmaniose cutânea (LC) e 17 mil casos de leishmaniose visceral (LV), distribuídos demograficamente nas regiões da África, Américas, Mediterrâneo Oriental, Europa, Sudeste da Ásia e Pacífico Ocidental (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). No Brasil, em 2018 foram registrados cerca de 16 mil casos de LC e 3 mil casos de LV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

A leishmaniose é uma enfermidade infecciosa de transmissão zoonótica ou antroponótica entre o mosquito vetor e um reservatório, sendo mamífero. Esse ciclo de vida contém dois estágios, sendo o primeiro estágio o mosquito flebotomíneos injetam o estádio

infeccioso da *Leishamania*, que são as promastigotas, durante o período de alimentação por sucção do sangue (ANVERSA *et al*., 2018; BURZA *et al.*, 2018; MCGWIRE & SATOSKAR, 2014; PACE, 2014).

No segundo estágio, os promastigotas que atingem a corrente sanguínea são fagocitados por macrófagos e células dendríticas. Durante a fagocitose, os promastigotas alojam-se em vacúolos parasitóforos que fundem com lisossomos para formar fagolisossomos, resultando na transformação dos parasitos em estádio de amastigotas, posteriormente sofrem replicação e consequentemente a carga parasitária aumenta, interrompendo fisicamente macrófagos hospedeiros infectados, entregando amastigotas extracelulares em tecido circundante onde são fagocitados novamente por macrófagos não infectados, tornando assim um ciclo vicioso (ANVERSA *et al.*, 2018; BURZA *et al.*, 2018; MCGWIRE & SATOSKAR, 2014; PACE, 2014).

Os parasitas e células fagocitárias infectadas podem metastatizar dentro da pele e/ou órgãos viscerais. O controle da infecção do hospedeiro é uma interação complexa de fatores imunes e adaptativos que não são complemente conhecidos (MCGWIRE & SATOSKAR, 2014). Entretanto, existem hipóteses sobre os mecanismos de patogenicidades sugerem que proteínas citoplasmáticas, denominadas de "patoantígenos", que protegem não apenas parasitos em si, mas também células hospedeiras infectadas de citólise prematura. Todavia, essas hipóteses de imunopatogencidade não foram totalmente elucidadas, para comprovação teórica e experimental (CHANG *et al.*, 2003).

Outro fator determinante do tipo síndrome clínica da leishmaniose é a espécie de parasito infectante, como: leishmaniose cutânea (causada por *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. guyanensis*, *L. panamensis* e *L. braziliensis*), leishmaniose muco-cutânea (causada por *L. braziliensis*) e leishmaniose visceral (causada por *L. donovani*, *L. infantum* e *L. tropica*) (ANVERSA *et al*., 2018; MCGWIRE & SATOSKAR, 2014; PACE, 2014).

Para tratamento, o grupo farmacológico recomendado são antimoniais pentavalentes, anfotericina B, paromomicina, isetionato de pentamidina, miltefosina, cetoconazol, fluconazol e itraconazol. A escolha do esquema terapêutico depende do tipo de síndrome clínica e as preferências para tratamento são frequentemente orientadas pelas práticas regionais. Entretanto, por conta toxicidade (como náusea, vômito, severa diarreia, nefrites hemorrágicas, tromboflebite, hepatites, anorexia, mialgia, artralgia e bradicardia sinusal), via de administração (exemplo: os antimoniais pentavalentes são administrados por via de infiltração intralesional),

alto custo e surgimento de linhagens resistentes, está tornando os fármacos cada vez mais ineficazes ao tratamento. Por conta desses fatores, é necessário urgentemente desenvolver novas estratégias terapêuticas para reduzir os problemas do atual tratamento (GHORBANI & FARHOUDI, 2018).

Para reverter essas dificuldades, é necessário pesquisa e desenvolvimento (P&D) de novos fármacos anti-leishmaniose. Todavia, essa estratégia é considerada demorada (estimado entre 10-17 anos), arriscada (por conta dos baixos índices de aprovação dos compostos) e alto custo (estimados em milhões de dólares), sendo que todos esses fatores estão inter-relacionados. Por essas razões, as indústrias farmacêuticas apresentam pouco interesse em desenvolver e produzir novos fármacos para DTNs, porque economicamente contêm baixo retorno comercial e lucrativo (ASHBURN& THOR, 2004; BRAGA, 2019; CHARLTON *et al.*, 2018; DE OLIVEIRA & LANG, 2018; LEE *et al*., 2012; WILLIAMS *et al*., 2015).

Para superar essas limitações, tem sido proposto o reposicionamento de fármacos aprovados, para uso clínico em humanos. Essa estratégia inclui a reformulação de fármacos e/ou a identificação de novas indicações fármacos aprovados para tratamento de outras doenças, exemplares como anfotericina (com indicação original para infecções fúngicas e redirecionada para leishmaniose), aspirina (com indicação original para anti-inflamatório e nova indicação antiplaquetário) e zidovudina (com indicação original para câncer e redirecionada para HIV/AIDS) (ASHBURN & THOR, 2004; BRAGA, 2019; CHARLTON *et al.*, 2018; DE OLIVEIRA & LANG, 2018; LEE *et al*., 2012; PADHY & GUPTA, 2011; WILLIAMS *et al.*, 2015).

Através dessa estratégia, é permitido diminuir gastos de tempo (estima-se 3 a 12 anos) e dinheiro para P&D de novos compostos. Além disso, é possível reduzir riscos nas fases clínicas por disponibilizarem dados sobre a toxicidade, segurança, farmacocinética e intervalo de doses viáveis do candidato ao reposicionamento (ASHBURN &THOR, 2004; PADHY & GUPTA, 2011).

Para obter esses candidatos, a metodologia de pesquisa usada inclui análises *in vitro* e *in vivo*, bem como abordagens da bioinformática orientadas por bases de dados, para aprimorar seleção por alvos terapêuticos para testar os compostos de interesse. Adicionalmente, a estratégia permite avaliar as potenciais interações existentes fora do alvo do fármaco, disponibilizando informações sobre os efeitos colaterais do candidato (ANDRADE-NETO *et al.*, 2018; LAW *et al*., 2014; VON EICHBORN *et al.*, 2011; YANG *et al.*, 2016). Sendo assim,

é permitido viabilizar a identificação de “novos” fármacos para tratamento das DTNs, pois acelera o processo de descoberta de compostos com custos relativamente reduzidos. Fatores muito importantes para que seja viável tanto para indústria farmacêutica quanto para centros acadêmicos, consigam pesquisar fármacos promissores para terapêuticas dessas doenças (CHARLTON *et al.*, 2018; EKINS *et al.*, 2011).

Diante dessas circunstancias, esse trabalho tem objetivo de revisar os resultados de análises *in silico*, *in vitro* e *in vivo* de fármacos aprovados, como candidatos para o reposicionamento para tratamento da leishmaniose.

2. MÉTODO

Foi realizado uma revisão sistemática de literatura científica relacionada ao reposicionamento de fármacos aprovados contra o metabolismo da *Leishmania*. O estudo teve foco nas análises *in silico*, *in vitro* e *in vivo*, publicadas entre período de 2010-2020.

2.1. Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão para as publicações consideradas no estudo foram o idioma (artigos em inglês), o desenho de estudo (registros de estudos experimentais *in silico*, *in vitro* e *in vivo*), trabalhos publicados nos últimos dez anos e com dados explícitos sobre fármacos aprovados que conferiram resultados significativos na inibição no metabolismo do parasito.

Foram excluídos artigos que analisaram fármacos com *status* em fases clínicas (I, II, III ou IV), investigação e reprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA), informações disponibilizadas na base de dados PubChem.

2.2. Estratégia de busca bibliográfica

Realizou-se a busca nas bases de dados PubMed e Science Direct, com a finalidade de identificar os estudos a ser incluídos.

Para a busca na PubMed utilizou-se a seguinte estratégia [(*drug repurposing leishmaniasis* OR *anti-protozoan drug discovery* OR *anti-leishmaniasis repositioning*) AND *in silico* AND *in vitro*], que foram selecionados em base as revisões sistemáticas prévias sobre

reposicionamento de fármacos. Na Science Direct foi usado a seguinte estratégia de busca, empregando os descritores: "*drug repurposing*", "*in silico", "in vitro"* e *"leishmaniasis".*

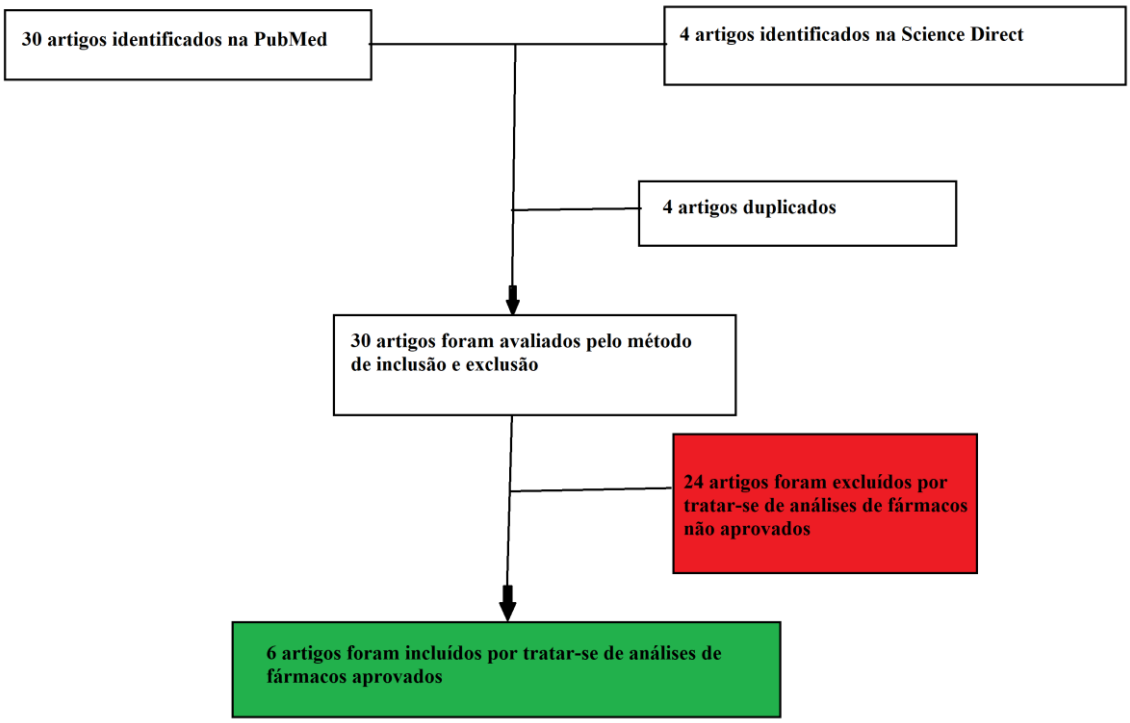
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Artigos publicados identificados

Na estratégia de pesquisa foram identificados 30 artigos, sendo divididos em 30 artigos na PubMed e 04 artigos na Science Direct, dentro desses resultados quatro artigos foram duplicados, ou seja, identificados em ambas bases de dados.

Diante das publicações identificadas, foram somente incluídos 06 artigos que cumpriram os critérios de inclusão, os quais foram admitidos para revisão. Na Figura 1 mostra o fluxograma da seleção dos estudos incluídos e excluídos.

Figura 1. Fluxograma das publicações incluídas na presente revisão



Fonte: elaborado pelo autor, 2020.

3.2. Candidatos com potencial anti-leishmaniose

Foram revisados 20 fármacos com potencial de redirecionar para tratamento da leishmaniose. Na tabela 1, são fornecidas informações sobre esses compostos. Além disso, a seguir são discutidos sobre os resultados destes estudos.

Tabela 1. Dados sobre o nome, indicação, tipo de análise e referências sobre os compostos testados contra metabolismo da *Leishmania.*

Nome do fármaco	Categoria(s) do fármaco	Tipo(s) de análise(s) contra *Leishmania*	Referência
Sunitib Sorafenibe Lapatinibe	anticancerígeno	*in vitro* e *in vivo*	Sanderson *et al.*(2014)
Econazol Bifonazol Clotrimazol	antifúngico	*in vitro*	Mesquita *et al.* (2014)
Dronedarone Amiodarona	antiarrítmico	*in vitro*	Benaim *et al.* (2014)
Acarbose Miglitol	agente para Diabetes Mellitus	*in silico* e *in vitro*	Chávez-Fumagalli *et al.* (2018)
Polysin Saframicina A Cefarantina Aciglut Ácido 2-oxopropanoico Tiabendazol Sulfacetamida Nadide Lonidamine	anti-protozoário anticancerígeno anti-infeccioso antibacteriano antibacteriano antiparasitário antibacteriano antiparasitário anticancerígeno e antitripassonomal	*in silico*	Silva *et al.* (2015)
Butenafina	antifúngico	*in vitro*	Bezerra-Souza *et al.* (2016)

Fonte: elaborado pelo autor, 2020.

Dentre os 19 fármacos com potencial anti-leishmaniose, pode-se perceber uma variedade de classes de anticancerígenos, antifúngicos, antiarrítmicos, agentes de Diabetes Mellitus, anti-protozoário, anti-infeccioso, antiparasitário, antibacteriano e antitripassonomal.

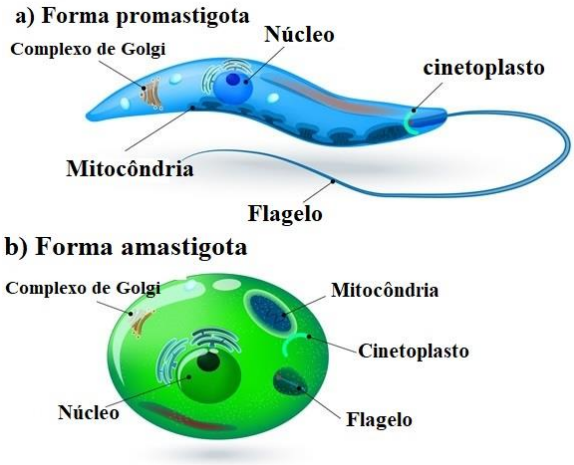
3.3. Análises *in vitro* e *in vivo* com fármacos anticancerígenos

Os fármacos sunitib, sorafenibe e lapatinibe são aprovados para inibir a tirosina quinasa em células cancerígenas, esta família de alvos proteicos são responsáveis pela ativação e

inibição de vias de transdução de sinal do sistema imunológico (SANDERSON & YARDLEY; CROFT, 2014).

Em testes *in vitro*, os compostos foram avaliados contra amastigotas (Figura 2) da *L. donovani*, obtendo mortalidade IC_{50} (do inglês - *inhibitory concentration in* 50%) nos valores de 1.1, 3.7 e 2.5 µM, respectivamente. Sendo considerados níveis potencialmente similares ao miltefosina de IC_{50} 1.0 µM, valor relatado como não tóxico a células mamíferas (SANDERSON & YARDLEY; CROFT, 2014).

Figura 2. Morfologia dos estádios promastigotas e amastigotas testados contra fármacos dos estudos revisados



Fonte: adaptado de News Medical.net, 2020

Complementarmente, avaliou-se *in vivo*, os compostos citados em uma concentração 50 mg/kg/dia, durante 7-11 dias. Os resultados demonstraram que houve uma redução de carga parasitária de amastigotas de 41% para sunitib, 36% para sorafenibe e 30% para lapatinibe, comparada ao grupo controle não tratados (SANDERSON & YARDLEY; CROFT, 2014).

3.4. Análises *in vitro* com fármacos antifúngicos

Os fármacos econazol, bifonazol e clotrimazol foram submetidos em análises sobre o mecanismo de morte do parasito, através da permeabilidade de membrana plasmática de espécies reativas ao oxigênio (ROS – traduzido do inglês *Reactive Oxygen Species*) e potencial de membrana mitocondrial (MESQUITA *et al*., 2014).

Neste caso, o estudo foi realizado contra *Leishmania (L.) infantum chagasi* que constatou que os três fármacos apresentaram atividade contra os exemplares promastigotas com valor de IC_{50} em um intervalo de 2-8 μM. Além disso, somente econazol foi eficaz contra amastigotas intracelulares com valor de IC_{50} de 11 μM, sendo uma eficiência similar na análise *in vitro* da miltefosina (MESQUITA *et al*., 2014).

Esse estudo demonstrou que os fármacos apresentam considerável interferência na permeabilidade da membrana plasmática do parasito. Com destaque para o econazol que envolveu fortemente na permeabilização da membrana de promastigotas, sobrecarregando o mecanismo de regulação de ROS, consequentemente contribuindo para a morte dos parasitos (MESQUITA *et al.*, 2014).

Foi evidenciado que o econazol um efeito contra a regulação de ROS tanto nos promastigotas como amastigotas, através do uso de sonda fluorescente, avaliou-se que houve rápida alteração na permeabilidade, fluidez e integridade da membrana plasmática. Enquanto, o bifonazol e clotrimazol induziram uma evolução progressiva e lenta alteração na permeabilidade da membrana (MESQUITA *et al.*, 2014).

Os resultados comprovaram que o econazol apresenta um alto potencial de inibir mais rapidamente a regulação do ROS. Entretanto, tanto o econazol como o bifonazol e clotrimazol devem ser também considerados para futuros ensaios experimentais, para analisar si os resultados da comparação de efeitos são similares em outras análises.

Em outro estudo, foi analisado que a butenafina eliminou as formas promastigotas de *L. amazonensis* e *L. brasiliensis*, com EC_{50} (do inglês - *Estimated Concentration in* 50%) de 34.10 ± 3.76 e 81.25 ± 10.24 μM, respectivamente. Similarmente, a miltefosina também eliminou as formas promastigotas em valor EC_{50} de 77,32 ± 6,78 e 61,43 ± 9,37 μM, respectivamente (BEZERRA-SOUZA *et al.*, 2016).

Nesse estudo, foram avaliados também as alterações morfológicas induzidas pela butenafina, na qual demonstrou que os exemplares promastigotas tratados tornaram-se morfologicamente redondo. O citoplasma e organelas apresentaram degeneração morfológica, especificamente observaram que as mitocôndrias foram fragmentados *(BEZERRA-SOUZA et al.*, 2016).

Adicionalmente, no estudo avaliou citoxicidade desse fármaco em macrófagos peritoneal infectados com amastigotas, com valor EC_{50} 29.81 ± 7.34 μM para *L. amazonensis* e 38.43 ± 7.81 μM para *L. braziliensis*. Os resultados demonstraram que o índice de infecção

diminui em 50% nessas concentrações e ambas as espécies. Adicionalmente, não houve alteração significativa de nitrato (NO) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2), sugerindo que a butenafina teve efeito direto nas formas amastigotas (BEZERRA-SOUZA *et al.*, 2016).

Visto que a butenafina em concentrações similares ao miltefosina (sendo o fármaco padrão para análises), conseguiu efeitos de danificar a morfologia da membrana e mitocôndrias, sendo ações importantes frente as formas promastigotas e amastigotas. Além disso, não houve citoxicidade alterada em macrófagos infectados o que sugere que esse fármaco apresenta um alto potencial como candidato em análises *in vivo*.

3.5. Análises *in silico* e *in vitro* com fármacos atuantes como agentes para Diabetes de Mellitus

Na análise quimiogenômica, os fármacos acarbose e miglitol apresentaram potencial de atuar contra o alvo proteico glicosidase, sendo uma enzima associada a biossíntese da N-glucano no metabolismo da *Leishmania*. Através desses resultados, o fármaco miglitol foi selecionado para ser testado contra exemplares promastigotas e amastigotas das espécies *L. amazonensis* e *L. infantum*. Os resultados mostraram que o fármaco contém valores de IC_{50} de 0,88 ± 0,22 e 0,45 ± 0,11 µg / mL, respectivamente para cada espécie em estádios promastigotas, e de 1,34 ± 0,16 e 0,79 ± 0,25 µg / mL, respectivamente, contra os amastigotas (CHÁVEZ-FUMAGALLI *et al*., 2019).

Sugere-se que novos estudos sejam realizados com os respectivos fármacos aplicando diferentes metodologias, pensando em melhorar os resultados apresentados. Estudos com a acarbose faz-se necessário também para uma avaliação da classe e também uma comparação entre os fármacos.

3.6. Análise *in vitro* com fármaco atuante como antiarrítmico

Os fármacos dronedarone e amiodarona foram testados contra estádios promastigotas e amastigotas intracelulares de *L. mexicana*. O estudo levou em consideração os resultados atividade anti-protozoário que o fármaco apresentou contra *Trypanosoma cruzi*, o agente causador da doença de Chagas. A amiodarona funciona interrompendo a homeostase do Ca^2 intracelular do parasita e inibindo a biossíntese do esterol de membrana (ergosterol) (BENAIM *et al.*, 2014).

Em comparação, a dronedarone apresentou resultados mais promissores em concentração > 0,25 µM (IC_{50} calculado foi de 115 nM) com um efeito inibitório no crescimento de promastigotas, em contrapartida amiodarona necessitou de uma concentração de IC_{50} de ~ 900 nM, para produzir um resultado semelhante. Em amastigotas intracelulares a dronedarone causou inibição em IC_{50} calculado de 0,65 nM, adicionalmente observou-se que a célula hospedeira não sofreu danos nessa concentração. Enquanto que novamente amiodarona necessitou de IC_{50} de 8 nM para apresentar resultados semelhantes (BENAIM *et al.*, 2014).

O IC_{50} obtido com a dronedarone em amastigotas é uma concentração menor comparado ao nível de plasma de 0,2 µM na dosagem terapêutica normal, por este considera-se um índice terapêutico promissor (BENAIM *et al.*, 2014).

Além disso, o estudo constatou que dronedarone também afeta homeostase do Ca^2 intracelular, esse processo foi permitido através do colapso rápido do potencial de membrana mitocondrial e induzindo uma alcalinização de acidocalcisomas a uma taxa mais rápida do que a observada com amiodarona. Complementarmente, foi evidenciado que esse fármaco inibe a oxidosqualeno ciclase, uma enzima importante na biossíntese de ergosterol, sendo uma via metabólica importante para sobrevivência do parasito (BENAIM *et al.*, 2014).

Vale ressaltar, que os dois fármacos apresentaram resultados promissores na inibição do crescimento de formas promastigotas e amastigotas intracelulares da *L. mexicana*. Entretanto, foi evidenciado que a dronedarone apresentou mais eficiência, em concentrações menores do que amiodarona, sem causar danos as células do hospedeiro, sendo um fator extremamente importante para elencar a necessidade de novos testes com dronedarone. Além disso, é válido também repetir novos testes com amiodarona e adicionalmente avaliar esses compostos em outras espécies do gênero da *Leishmania*.

3.7. Análises *in silico* com fármacos atuantes como anticancerígenos, anti-infecciosos e antiparasitários

Foram identificados 9 alvos proteicos do metabolismo energético da *Leishmania*, dos quais interagem com 9 inibidores. A estratégia de pesquisa empregada foi baseada no princípio de similaridades de alvos, no qual cada comando foi comparado à similaridade de enzimas do metabolismo do parasito com alvos proteicos do fármaco, o método de avaliação de similaridades entre alvos foi o *expectation value* (*E-value*) de 1*E*-5 (SILVA **et al**., 2015). Na

tabela 2, apresenta as informações sobre os nomes dos fármacos, nomes dos alvos com similaridade no metabolismo do parasito, nomes dos alvos dos fármacos e *E-value*.

Tabela 1. Descrição dos resultados sobre associação entre alvo-fármaco

Nome do fármaco	Alvos do metabolismo da *Leishmania*	Identidade do (*E-value)*
Polysin	Fosfofrutocinase dependente de ATP	Fosfofrutocinase dependente de pirofosfato ($2.00E-06$)
Saframicina A	Gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase	Gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase, músculo ($2E-91$)
Cefarantina	Tripanotiona redutase	Glutationa redutase, mitocondrial ($6E-65$)
Aciglut	Aspartato aminotransferase, putativo	Aspartato aminotransferase, mitocôndria ($8E-89$)
Ácido 2-oxopropanoico	Piruvato quinase	Piruvato quinase ($1.00E-117$)
Tiabendazol	NADH-dependente fumarato redutase	Fumarato redutase subunidade de flavoproteína ($2.00E-13$)
Sulfacetamida	Fosfomanose isomerase	Manose-6-fosfato Isomerase ($3E-59$)
Nadide	Glicerol-3-fosfato desidrogenase	Glicerol-3-fosfato desidrogenase [NAD^+], Citoplasmático ($2E-31$)
Lonidamine	Hexoquinase, putativo	Hexoquinase D ($3E-54$)

Fonte: Adaptado de Silva *et al.*, 2015.

Apesar da análise *in silico* seja cientificamente validado, somente este teste é insuficiente para confirmar atividade anti-leishmaniose desses fármacos. Portanto, é necessário a complementação de testes *in vitro* e *in vivo* para revelar atividade desses compostos contra exemplares promastigotas e amastigotas da *Leishmania*.

4. CONCLUSÃO

Os fármacos revisados demonstraram potencial para o redirecionamento no tratamento da leishmaniose. Mesmo que os resultados sejam promissores, vale ressaltar que a maioria das metodologias destes estudos iniciaram na análise *in vitro*, sendo pesquisas sustentadas por hipóteses de alvos de fármacos similares estruturalmente e funcionalmente com enzimas atuantes no metabolismo da *Leishmania*. Entretanto, iniciar com a experimentação *in vitro* inviabiliza analisar a nível molecular a ligação específica entre o fármaco e alvo de interesse.

Neste caso, torna-se importante que experimentação seja iniciada pela análise *in silico*, pois esse teste fornece informações valiosas sobre as potenciais ligações moleculares entre o alvo e fármaco, interações fora do alvo do fármaco. Assim permitindo avaliar os efeitos colaterais e identificar compostos candidatos ao reposicionamento. Através desses resultados, aumenta a probabilidade de sucesso durante os testes *in vitro* e *in vivo*, diminuindo riscos de falhas e permitindo a racionalização do uso de animais em experimentação.

Contudo, sugere-se que os fármacos com maior sucesso nesses estudos devem ser submetidos em mais testes específicos para confirmação ao reposicionamento da leishmaniose.

5. REFERÊNCIAS

ANDRADE-NETO, V.V. *et al*. Leishmaniasis treatment: Update of possibilities for drug repurposing. Frontiers in Bioscience - Landmark, v. 23, p. 967, 2018.

ANVERSA, L.S. *et al*. Human leishmaniasis in Brazil: A general review. Revista da Associação Medica Brasileira, v. 64, p. 281, 2018.

ASHBURN, T.T. & THOR, K.B. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. Nature reviews. Drug discovery, v. 3, p. 673, 2004.

BEZERRA-SOUZA, A. *et al*. The antifungal compound butenafine eliminates promastigote and amastigote forms of *Leishmania (Leishmania) amazonensis* and *Leishmania (Viannia) braziliensis*. Parasitology International, v. 65, p. 702, 2016.

BRAGA, S.S. Multi-target drugs active against leishmaniasis: A paradigm of drug repurposing. European Journal of Medicinal Chemistry, v. 183, p. 111660, 2019.

BURZA, S. *et al*. Leishmaniasis. The Lancet, v. 392, p. 951, 2018.

CHANG, K.P. *et al*. Leishmania model for microbial virulence: The relevance of parasite multiplication and pathoantigenicity. Acta Tropica, v. 85, p. 375, 2003.

CHARLTON, R.L. *et al*. Repurposing as a strategy for the discovery of new anti-leishmaniasis: The-state-of-the-art. Parasitology, v. 145, p. 219, 2018.

CHÁVEZ-FUMAGALLI, M.A. *et al*. In silico Leishmania proteome mining applied to identify drug target potential to be used to treat against visceral and tegumentary leishmaniasis. Journal of Molecular Graphics and Modelling, v. 87, p. 89, 2019.

DE OLIVEIRA, E.A.M. & LANG, K.L. Drug repositioning: Concept, classification, methodology, and importance in rare/orphans and neglected diseases. Journal of Applied Pharmaceutical Science, v. 8, p. 157, 2018.

EKINS, S. *et al*. In silico repositioning of approved drugs for rare and neglected diseases. Drug Discovery Today, v. 16, p. 298, 2011.

GHORBANI, M. & FARHOUDI, R. Leishmaniasis in humans: Drug or vaccine therapy? Drug Design, Development and Therapy, v. 12, p. 25, 2018.

LAW, V. *et al*. DrugBank 4.0: Shedding new light on drug metabolism. Nucleic Acids Research, v. 42, D1091, 2014.

LEE, H. *et al*. Rational drug repositioning guided by an integrated pharmacological network of protein, disease and drug. BMC Systems Biology, v. 6, p. 80, 2012.

MCGWIRE, B.S. & SATOSKAR, A.R. Leishmaniasis: Clinical syndromes and treatment. QJM: An International Journal of Medicine, v. 107, p. 7, 2014.

MESQUITA, J.T. *et al*. Activity of imidazole compounds on Leishmania (L.) infantum chagasi: Reactive oxygen species induced by econazole. Molecular and Cellular Biochemistry, v. 389, p. 293, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Vigilância em Saúde no Brasil 2003|2019. n. 50, 2019.

PACE, D. Leishmaniasis. Journal of Infection, v. 69, p. S10, 2014.

PADHY, B.M. & GUPTA, Y.K. Drug repositioning: Re-investigating existing drugs for new therapeutic indications. Journal of Postgraduate Medicine, v. 57, p. 153, 2011.

SANDERSON, L. *et al*. Activity of anti-cancer protein kinase inhibitors against Leishmania spp. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, v. 69, p. 1888, 2014.

SILVA, L.A. *et al*. In Silico Search of Energy Metabolism Inhibitors for Alternative Leishmaniasis Treatments. BioMed Research International, v. 2015, p. 965725, 2015.

VON EICHBORN, J. *et al*. PROMISCUOUS: A database for network-based drug-repositioning. Nucleic Acids Research, v. 39, D1060, 2011.

WILLIAMS, K. *et al*. Cheaper faster drug development validated by the repositioning of drugs against neglected tropical diseases. Journal of the Royal Society Interface, v. 12, p. 1, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global leishmaniasis surveillance, 2017–2018, and first report on 5 additional indicators. p. 265, 2020.

YANG, H. *et al*. Therapeutic target database update 2016: Enriched resource for bench to clinical drug target and targeted pathway information. Nucleic Acids Research, v. 44, D1069, 2016.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 35

MIELOENCEFALITE PROTOZOÁRIA EQUINA

Vinicius T P Oliveira[1], Luis E M Faria[2], Gilberto S Lima-Junior[2], Inês S Pereira[2], Ially A Moura[2], Giancarlo B Ribeiro[2], Ana Paula C Peixoto[3], Wendell M S Perinotto[3]

[1] Médico Veterinário egresso da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Cruz das Almas/BA.
[2] Mestrandos do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Cruz das Almas/BA.
[3] Docentes do Centro de Ciências Agrárias, Ambientais e Biológicas da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Cruz das Almas/BA.

Palavras-chave: *Equinos; Neospora sp.; Sarcocystis neurona.*

1. INTRODUÇÃO

A mieloencefalite protozoária equina (EPM) é uma importante doença neurológica de equídeos, causada pela infecção de coccídeos das espécies *Sarcocystis neurona* e *Neospora hughesi*, que acometem o sistema nervoso central (SNC) desses animais de forma focal ou multifocal, provocando uma série de sinais clínicos inespecíficos, associados à função motora (REED *et al*., 2016).

A transmissão da EPM envolve participação de diferentes tipos de hospedeiros durante o ciclo de vida tanto de *S. neurona*, quanto de *N. hughesi*. Os gambás (*Didelphis* spp.) atuam como hospedeiros definitivos, abrigando o parasito durante a fase sexuada, após sua contaminação pela ingestão de merozoítos presentes no tecido muscular dos hospedeiros intermediários, responsáveis pela fase assexuada. Devido à complexidade da cadeia epidemiológica da EPM, ainda é pouco esclarecida quais hospedeiros atuam na transmissão de *N. hughesi* para os equinos (HOWE *et al*., 2014).

O diagnóstico clínico dos animais acometidos pela EPM é dificultado por não haver alterações na bioquímica sérica, bem como modificações hematológicas e no líquor que deduzam a instalação da doença (DUBEY *et al*., 2015). Assim, diversos testes sorológicos e

moleculares têm sido empregados para auxiliar o diagnóstico, além de serem utilizados em levantamentos soroepidemiológicos, como *Western Blot* (WR), ensaios de imunoadsorção enzimática (ELISAs) e reação de imunofluorescência indireta (RIFI), para monitorar a distribuição do agente. O teste de reação em cadeia de polimerase (PCR) possibilita a identificação da espécie, mas apesar da alta especificidade apresenta uma baixa sensibilidade (MARSH *et al*., 1996; DUBEY *et al*., 2015).

A disponibilidade de drogas com efeito terapêutico para EPM permite estabelecer um tratamento mais rápido, podendo se obter taxas superiores a 50% de efetividade em alguns casos (DUBEY *et al*., 2015). Drogas como sulfonamidas e pirimetaminas podem ser utilizadas, porém os efeitos terapêuticos dependem de uma utilização mais prolongada, durante no mínimo de três meses (HOWE *et al*., 2014). O tratamento com ponozuril ou diclazuril, entretanto, exige um período mais curto, durante no mínimo 28 dias (DUBEY *et al*., 2015). Além disso, convém-se implementar o tratamento de suporte durante o período inicial, com o uso de anti-inflamatórios não esteroidais, devido às características inflamatórias da doença (PUSTERLA & TOBIN, 2017).

O objetivo desse estudo foi descrever os aspectos biológicos e clínicos da mieloencefalite protozoária equina por meio de revisão de literatura com intuito de auxiliar médicos veterinários, estudantes e profissionais que atuam na área de sanidade equina.

2. MÉTODO

Foi realizada uma pesquisa na literatura disponível sobre trabalhos relacionados com mieloencefalite protozoária equina no Brasil e no mundo. Os artigos científicos foram pesquisados nas bases de dados eletrônicos *PubMed*, *Web of Science* e *Science Direct*, utilizando-se os termos *equine protozoal* myeloencephalitis, *Sarcocystis neurona*, *Neospora hughesi*. Além disso, também foi feita a pesquisa nas bases Scielo e Google acadêmico utilizando-se os termos mieloencefalite protozoária equina, *Sarcocystis neurona*, *Neospora hughesi* e EPM.

3.1. Etiologia

3.1.1. *Sarcocystis neurona*

Sarcocystis neurona é um protozoário coccídeo pertencente à família Sarcocystidae com capacidade de parasitar uma grande quantidade de hospedeiros vertebrados, sendo o principal agente etiológico da EPM (BLAZEJEWSKI *et al*., 2015).

O ciclo de vida de *S. neurona* envolve a participação de dois tipos de hospedeiros diferentes: intermediário e definitivo. Duas espécies de gambás são reconhecidamente hospedeiros definitivos, a espécie *Didelphis albiventris* (gambá-de-orelha-branca) distribui-se em países da América do Sul, e *D. virginiana* (gambá-da-virgínia) na América do Norte (DUBEY *et al.*, 2015). Quanto ao hospedeiro intermediário, sabe-se que diversas espécies possuem capacidade de perpetuar a transmissão do coccídeo, como guaxinins, gambás, gatos e lontras (GONDIM *et al.*, 2004).

Os equídeos se infectam após ingestão de alimento ou água contaminados por fezes contendo esporocistos de *S. neurona* (REED *et al.*, 2016). Apesar de serem caracterizados como hospedeiros acidentais, os cavalos podem atuar como hospedeiros intermediários por já ter sido verificado a presença de sarcocistos de *S. neurona* na musculatura de potros (MULLANEY *et al*., 2005).

Quanto a transmissão de *S. neurona* entre cavalos, sugere-se que pode haver transmissão vertical devido à presença de anticorpos anti-*Sarcocystis neurona* em potros recém-nascidos, sem haver ingestão de colostro, oriundos de éguas com baixa titulação, sendo assim sugestivo a transmissão vertical como uma possível correlação a resposta humoral das éguas com a não transmissão do parasito (PIVOTO *et al*., 2014). Mas segundo Dubey *et al.* (2015) essa observação precisa de confirmação, pois estudos atuais revelam que é incomum a transmissão tranplacentária ou lactogênica.

3.1.2. *Neospora* spp.

Protozoários coccídeos do gênero *Neospora* spp., outro membro da família Sarcocystidae, também têm sido apontados como causadores primários da EPM (DUBEY *et al*., 1988; DUBEY *et al*., 2002; MULLER *et al*., 2002; GOODSWEN *et al*., 2013). A espécie *N. hughesi* é identificado como um agente etiológico da doença (VARDELEON *et al*., 2001).

Já a espécie *N. caninum*, associa-se a doenças reprodutivas, como aborto e mortalidade neonatal (PITEL *et al*., 2003).

O ciclo de vida e a caracterização das formas de transmissão de *N. hughesi* não estão totalmente elucidados, sendo o cavalo único hospedeiro reconhecido atualmente (ANTONELLO *et al*., 2012; REED *et al*., 2016; HOWE *et al*., 2014). Estudos realizados por Pusterla *et al*. (2011) demonstraram uma possível infecção transplacentária de *N. hughesi*, após uma investigação de anticorpos pré-colostrais de potros cuja mãe apresentava-se naturalmente infectada, sugerindo uma possível transmissão vertical do parasito. Antonello *et al*. (2012) e Pivoto *et al*. (2014) observaram anticorpos anti-*Neospora* spp. em amostras pré-colostrais de potros. Devido ao tipo de placenta dos equinos, sugere-se uma exposição intrauterina ao patógeno (COOK *et al*., 2001).

3.2. Epidemiologia

O primeiro relato da mieloencefalite protozoária equina ocorreu em 1970, por Rooney *et al*. (1970) com base em 52 casos, denominando-a de mielite segmentar. Alguns anos depois, Cusick *et al*. (1974) descreveram os sinais clínicos e lesões macroscópicas da doença, fornecendo ilustrações do protozoário responsável e denominando-o, na ocasião, de *Toxoplasma gondii*. Após a reavaliação dos casos descritos por Cusick *et al*. (1974), o trabalho realizado por Dubbey (1976) demonstrou que, de fato, não se tratava de *T. gondii* e sim uma espécie desconhecida de *Sarcocystis* sp.

Em 1991, a espécie *Sarcocystis neurona* foi primeiramente proposta como agente causador da EPM, após isolamento em um cavalo (DUBBEY *et al*., 1991). No Brasil, o primeiro relatado foi feito por Barros *et al*. (1986), num cavalo com 10 anos de idade, oriundo da região Sul do país.

O primeiro caso de neosporose equina foi relatado por Dubey e Porterfield (1990) a partir da presença de taquizoítos de *N. caninum* no pulmão de um feto abortado, demonstrando que a transmissão pela via placentária poderia ser uma via de infecção. Sinais neurológicos e problemas visuais foram descritos por Lindsay *et al*. (1996) em um potro com neosporose neonatal. No mesmo ano, Daft *et al*. (1996) diagnosticaram neosporose em uma égua com 19 anos de idade que apresentava alteração de comportamento, paresia de membros pélvicos e disfagia. Foram observadas lesões no SNC, nervos periféricos e miocárdio. A espécie *N.*

hughesi foi proposta por Marsh *et al*. (1998), com base nas diferenças estruturais e moleculares entre *N. caninum*, após o isolamento do parasito em amostras de cérebro e medula espinhal, provenientes de um cavalo adulto com grave incoordenação motora.

Os fatores de risco associados à EPM envolvem a precocidade dos animais e a exposição a condições estressantes. Pesquisa realizada em 10 centros, localizados nos Estados Unidos e Canadá, com dados *post mortem* de 364 animais, demonstrou que a maioria dos casos (61,8%) ocorreu em cavalos na faixa etária de quatro anos ou menos, enquanto que 19,8% dos casos foram de cavalos acima de oito anos (FAYER *et al.*, 1990).

Morley *et al*. (2008) descreveram que cavalos atletas tem maior probabilidade de adquirir a doença comparados com cavalos utilizados para lazer. Os autores justificaram que os cavalos atletas são mais sujeitos ao estresse em decorrência de viagens constantes.

A soroprevalência de *S. neurona* está diretamente relacionada com a presença dos gambás, hospedeiros definitivos (ZANATTO *et al*., 2006). Nos Estados Unidos, a soroprevalência varia de acordo com a região do país e a estação climática, variando de 15 a 89% (BENTZ *et al*., 1997; TILLOTSON *et al*., 1999). Na América do Sul, a soroprevalência variou de 35,5 a 35,6 % no Brasil e Argentina, respectivamente (DUBEY *et al*., 1999a; DUBEY *et al*., 1999b). Pesquisas realizadas no Brasil corroboraram a diferença conforme a região, com o estado de Roraima apresentando uma soroprevalência de 43,2% (SPOHR *et al.*, 2018), Rio de Janeiro com 8,75% (STELMANN, 2014) e 37,7% no Rio Grande do Sul (PIVOTO *et al.*, 2014). Em estudo realizado por Hoane *et al*. (2006), que pesquisaram a soroprevalência em 10 estados brasileiros, verificou-se positividade em 69,6% do total de amostras coletadas (978), sendo maior que em outras pesquisas realizadas. A justificativa apontada deveu-se às diferenças nas características dos animais pesquisados, principalmente, pela menor idade nos estudos anteriores.

Até o momento, doenças neurológicas causadas por *N. hughesi* foram detectadas somente nos Estados Unidos (CHEADLE *et al*., 1999). A possibilidade de reação cruzada entre *N. caninum* e *N. hughesi*, comprovada por Gondim *et al*. (2009), nos testes de soroprevalência podem gerar resultados incertos.

Hoane *et al*. (2006) encontraram soroprevalência de 2,5% para *Neospora* spp. do total de amostras coletadas (978) em 10 estados brasileiros (Tabela 1).

Tabela 1. Soroprevalência de *Neospora* spp. no Brasil

Estado	N (Amostral)	Prevalência (%)	Método de Diagnostico	Referências
BA, GO, MG, MS, MT, PR, SC, SP, RO RS	956	2,5	ELISA	Hoane *et al.* (2006)
PR	17	47	RIFI	Locatelli-Dittrich *et al.*, (2006a)
RS	116	13,8	RIFI	Toscan *et al.*, (2010)
PR	97	14,4	RIFI	Villalobos *et al.*, (2012)
RS	181	21,5	ELISA	Pivoto *et al.*, (2014)
SC	112	25,71	RIFI	Abreu *et al.*, (2014)
RR	303	26,7	RIFI	Spohr *et al.*, (2018)

Legenda: RIFI= Reação de imunofluorescência indireta; ELISA= Teste de imunoenzimático. **Fonte**: elaborado pelo autor, 2020.

No estado de Santa Catarina, Abreu *et al.* (2014) correlacionaram a soropositividade para *N. caninum* de éguas que apresentavam problemas reprodutivos à presença de cães positivos com a prevalência do parasito nas propriedades. Foi observada uma positividade 25,71% das éguas assim como uma correlação positiva da presença de cães infectados, demonstrando assim que o canino nas propriedades é um fator de risco.

3.3. Fisiopatogenia

A susceptibilidade dos equinos em desenvolver a EPM após infecção por *S. neurona* ou *N. hughesi* ainda não foi completamente estabelecida, já que nem todos os animais infectados serão clinicamente afetados (REED *et al.*, 2016). Assim, modelos animais têm sido utilizados para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da doença. Em estudo realizado por Saville *et al*. (2001), utilizou-se um modelo de estresse de transporte em cavalos, com posterior exposição imediata à esporocistos de *S. neurona*. Todos os animais apresentaram sinais clínicos da EPM nove dias pós-exposição, porém, não foi possível identificar a presença do parasito nos tecidos coletados.

Sarcocystis neurona possui capacidade de infectar células leucocitárias, que denota potencial de escape do sistema imunológico dos hospedeiros, podendo, desta forma, migrar para o SNC e prosseguir seu processo de multiplicação (LINDSAY *et al.*, 2006). Esquizontes podem ser encontrados parasitando células do SNC, como neurônios, macrófagos, células gitter e micróglia (RADOSTITS *et al.*, 2002). Como consequência da multiplicação, células inflamatórias (linfócitos, neutrófilos e eosinófilos) são acionadas para o local, provocando uma inflamação não purulenta. Macroscopicamente, verifica-se, nas lesões agudas, focos

hemorrágicos distribuídos de forma aleatória. Já nas lesões subagudas e crônicas, evidenciam-se áreas de descoloração que podem variar de claras a escuras e focos de malácia. Microscopicamente, as lesões predominantes são áreas multifocais para área coalescentes de hemorragia, inflamação não supurativa e focos de necrose sendo bem visível o acúmulo de células mononucleares nas áreas afetadas, principalmente nas meninges (DUBEY *et al.*, 2015).

A patogenia da neosporose equina ainda não está totalmente elucidada (TOSCAN *et al*., 2010). No hospedeiro intermediário, a principal forma de *N. caninum*, que leva a sintomatologia aguda, são os taquizoítos (GOODSWEN *et al*., 2013). Na fase aguda da infecção, possivelmente os taquizoítos modulam as funções das células hospedeira, possibilitando a ocorrência da doença (BOOTHROYD & DUBREMETZ, 2008). A diferenciação de taquizoítos para bradizoítos é devida a resposta imune do hospedeiro contra o parasito (MILLER *et al*., 2009). Animais soropositivos para *Neospora* spp. podem permanecer assintomáticos, não sendo claro como estes evoluem para um quadro sintomático (LOCATELLI-DITTRICH *et al*., 2006).

N. caninum tem sido mais associado a equinos com problemas reprodutivos (VILLALOBOS *et al*., 2006) mesmo não sabendo a patogênese dos problemas reprodutivos desse parasito na espécie equina (HOANE *et al*., 2006). Pitel *et al*. (2003) relatam que éguas com histórico de abortos apresentam uma maior soropositividade para *Neospora* spp. se comparada com as sem histórico. Já *N. hughesi* está principalmente associada à enfermidade neurológica (PITEL *et al*., 2003.)

3.4. Sinais clínicos

A mieloencefalite protozoária equina apresenta-se clinicamente de forma aguda ou crônica, onde os sinais neurológicos aparecem insidiosamente devido às lesões focais ou multifocais no cérebro, tronco encefálico e medula espinhal (REED *et al.*, 2016). A evolução do quadro clínico costuma ser progressiva, podendo estabilizar por um período de tempo ou mesmo progredir rapidamente para quadros mais graves (HOWE *et al.*, 2014; DUBEY *et al*., 2015). Devido ao comprometimento tanto na substância branca como na cinzenta, os sinais clínicos apresentam-se de maneira inespecífica (REED *et al*., 2016).

Nos animais que apresentam a forma aguda, verifica-se uma atrofia assimétrica muscular conjuntamente com fraqueza muscular, atingindo especialmente o músculo glúteo e quadríceps, provocando alterações de marcha que podem ser confundidas com claudicação

ortopédica (DUBEY *et al*., 2015). Nestes casos, a substância cinzenta que inerva a musculatura esquelética é a região afetada pelo processo patológico (DUBEY *et al*., 2015). Quando a substância branca é afetada sinais como ataxia e fraqueza dos membros caudais ao local da lesão são observados (HOWE *et al*., 2014; REED *et al*., 2016; DUBEY *et al*., 2015).

Em casos graves, os animais podem ter dificuldade de se levantar, deglutir e caminhar (REED *et al*., 2016). No exame neurológico é visto com mais frequência fraqueza, ataxia assimétrica, espasticidade envolvendo os quatro membros, áreas de hipoalgesia, hiperalgesia ou perda sensorial completa (HOWE *et al*., 2014; DUBEY *et al*., 2015).

Os sinais clínicos que podem estar associados a neosporose equina são cegueira, perda de peso, paralisia dos membros posteriores, incoordenação, ataxia e aborto (DAFT *et al*., 1996; MARSH *et al*., 1996; WALSH *et al*., 2000).

3.5. Diagnóstico

O diagnóstico *ante mortem* da EPM ainda é um desafio para a rotina clínica devido à ausência de sinais patognomônicos e dificuldades diante o processo imunopatológico. Isto porque a disseminação da exposição dos cavalos a *S. neurona* torna o diagnóstico sorológico inespecífico (FURR *et al*., 2011). Assim, não é incomum, em muitos casos, que o diagnóstico definitivo da doença dependa de achados patológicos *post mortem* (MITTELMAN *et al*., 2018). Diante da dificuldade em diagnosticar clinicamente a EPM, o desenvolvimento de testes moleculares e sorológicos permitiu, sob diferentes níveis, a diferenciação entre as demais doenças neurológicas e EPM.

O teste de reação em cadeia da polimerase (PCR) a partir do líquor possibilita, em nível molecular, identificar a espécie presente no material (DUBEY *et al*., 2015). No entanto, a sensibilidade do teste é relativamente baixa devido à ausência de merozoítos na amostra de líquor ou uma possível destruição das estruturas do seu DNA livre por enzimas (MARSH *et al*., 1996).

O primeiro teste sorológico desenvolvido com intuito de estabelecer um diagnóstico de EPM foi *Western blot* (WR), que foi capaz de detectar anticorpos anti-*S. neurona* (GRANSTROM *et al*., 1993). Apesar disso, as limitações do WR, que requer bastante trabalho e experiência para sua interpretação, tornaram sua utilização basicamente como ferramenta de pesquisa epidemiológica (DUBEY *et al*., 2015).

A Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) e a Aglutinação em Tubo foram testes desenvolvidos que, além de fornecerem informações qualitativas, oferecem também dados quantitativos através da titulação encontrada nos exames, mostrando assim o nível de exposição do animal aquele parasito (DUBEY *et al*., 2015). As limitações da realização da técnica de RIFI encontram-se na necessidade de material específico, pessoal qualificado e uma possível reação cruzada com a espécie não patogênica *S. fayeri* (SAVILLE *et al*., 2004b).

O ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA) foi desenvolvido como ferramenta de diagnóstico utilizando como base proteínas recombinantes em *Escherichia coli* (ELLISON *et al*., 2003; HOANE *et al*., 2005a; YEARGAN & HOWE, 2011). Atualmente são utilizados os seguintes antígenos no ELISA para casos suspeitos de EPM: SnSAG2, SnSAG4/3 (fusão dos antígenos SnSAG3 e SnSAG4) de *S. neurona* e NhSAG de *N. hughesi* (DUBEY *et al*., 2015). A proporção simples dos títulos finais do soro e do líquor é um método indicado para o diagnóstico a partir de ELISA, utilizando os antígenos SnSAG2 e SnSAG4/3. Proporções iguais ou inferiores a 1:100 foram sugestivas de produção intratecal de anticorpos contra *S. neurona* com 93% de sensibilidade e 83% de especificidade em 128 casos examinados (REED *et al*., 2013).

Apesar da viabilidade dos testes sorológicos, os resultados positivos geralmente não se traduzem em diagnósticos fidedignos (HOWE *et al*., 2014). Isto porque uma pequena parte dos cavalos infectados estão realmente clinicamente afetados pela EPM, mesmo com a detecção de anticorpos no líquor, já que há transferência passiva através da pela barreira hematoencefálica (GRANSTROM *et al*., 1992; SAVILLE *et al*., 2004). No entanto, os imunodiagnósticos melhoraram muito no decorrer do tempo devido ao desenvolvimento de ensaios semiquantitativos e métodos que identificam a produção de anticorpos no SNC, demostrando a infecção ativa do parasita (HOWE *et al*., 2014).

O Coeficiente de Goldman-Wintmer (valor C), índice de anticorpos específico para o antígeno baseado em algoritmos que utilizam títulos finais de anticorpos em amostras pareadas do soro e do LCR avaliando a quantidade de anticorpo especifica no LCR é maior do que a passagem passiva destes pela barreira hematoencefálica (DUBEY *et al*., 2015). Estudos realizados por Furr *et al*. (2011) usando o valor C em 29 casos clínicos através do SnSAG2 ELISA demostraram precisão nesse método de diagnóstico.

Devido ao alto grau de similaridade entre as espécies pode ocorrer a possibilidade de reação cruzada nos testes sorológicos como WR, ELISAs e RIFI (MARSH *et al*., 1998, WALSH *et al*., 2000, PACKHAM *et al*., 2002).

A confirmação do diagnóstico *post mortem* ocorre pelo isolamento do parasito em lesões situados no SNC. No entanto, a realização de tratamento prévio, sem diagnóstico confirmatório, com antiprotozoários pode impedir o isolamento do parasito (HOWE *et al*., 2014; PUSTERLA & TOBIN, 2017). Em cortes histológicos corados por hematoxilina e eosina, os estágios de *S. neurona* são difíceis de serem localizados (DUBEY *et al*., 2015).

Em virtude da dificuldade em estabelecer um diagnóstico clínico específico, algumas observações devem feitas quanto às doenças que possuem características similares à EPM, atribuindo, assim, um diagnóstico diferencial.

A mielopatia estenótica cervical provoca sinais de ataxia e fraqueza, sendo uma enfermidade causada pelo estreitamento do canal vertebral, que pode ser decorrente de uma má formação das vértebras cervicais, que leva a compressão medular. A manifestação clínica depende do grau de compressão medular, sendo os membros pélvicos os que apresentam um maior grau de ataxia, devido aos tratos proprioceptivos presentes na medula espinhal serem mais superficiais (NOUT & REED, 2003). No diagnóstico clínico, chama-se atenção a ausência de atrofia muscular focal (HOWE *et al*., 2014, REED *et al*., 2016).

Na doença neurológica causada pelo herpesvírus equino tipo 1 (EVH-1), encontram-se sinais clínicos de fraqueza e ataxia dos membros pélvicos, distensão da vesícula urinária, sem incontinência, retenção fecal, hiperalgesia perineal e paralisia da cauda. Pode ocorrer acometimento dos pares de nervos cranianos, sendo o VII e XII mais frequentemente envolvidos (HOWE *et al*., 2014; REED *et al*., 2016). Previamente aos sinais neurológicos, pode haver alterações respiratórias, surto de aborto na propriedade e hipertermia dos animais. Indica-se a identificação do agente viral através da técnica de PCR, devido sua alta sensibilidade e especificidade, realizado a partir de secreções respiratórias, por meio de swab nasal ou nasofaríngeo, ou sangue, em tubos com anticoagulante (LUNN *et al*., 2009).

A doença do neurônio motor pode apresentar sinais clínicos iniciais que se assemelham à EPM (HOWE *et al*., 2014). Caracteriza-se pela degeneração de neurônios da medula espinhal e dos núcleos motores do tronco cerebral, manifestando atrofia muscular progressiva e fraqueza intensa (AMORIM *et al*., 1996; HOWE *et al*., 2014; REED *et al*., 2016). Sua etiologia ainda não foi descoberta, mas se acredita que a sua causa base dá-se pelo desequilíbrio de substâncias

pró-oxidantes e oxidantes, como o cobre e ferro (VERHULST *et al*., 2001). O diagnóstico *post mortem*, com análises histopatológicas, confirma a degeneração e perda de corpos celulares no corno ventral da medula espinhal e no núcleo motor cerebral (MOHAMMED *et al*., 1994).

As lesões decorrentes de traumas também podem entrar como diagnóstico diferencial da EPM, sendo que os sinais clínicos bastante variáveis, a depender do grau e local da lesão, com alterações em um ou nos quatros membros (REED *et al*., 2016).

3.6. Tratamento

O tratamento de cavalos suspeitos de EPM deve ser instituído o mais rápido possível, podendo obter taxas de 70-75% de melhora nos sinais apresentados (DUBEY *et al*., 2015). As primeiras drogas utilizadas no tratamento destes parasitos foram instituídas logo após a descoberta da etiologia dessa enfermidade, em 1974. As sulfonamidas e pirimetaminas agem bloqueando as etapas sucessivas da síntese de folato do protozoário e na biossíntese de nucleotídeos de purina e pirimidina essenciais para vida do parasito (HOWE *et al*., 2014, DUBEY *et al*., 2015; REED *et al*., 2016). Esse bloqueio ocorre devido a competição da sulfonamida com o ácido para-aminobenzóico, inibindo a ação da di-hidropteroato sintetase e a pirimetamina tem ação na di-hidrofolato redutase, inibindo o metabolismo do folato (DUBEY *et al*., 2015).

A terapêutica preconizada é a dosagem de pirimetamina 1 mg/Kg e sulfdiazina 20 mg/Kg administrado uma vez por dia durante três meses (HOWE *et al*., 2014). O folato dietético interfere na captação da pirimetamina (BOGAN *et al*., 1984), não sendo indicada a ingestão de feno duas horas antes e após a administração do fármaco.

Um estudo feito por Clarke *et al*., (1992) revelou que a administração de 1 mg/Kg uma vez ao dia, atinge após 4 a 6 horas, a concentração de 0,02 a 0,10 µg/mL no LCR. O estudo pode ter sido subestimado, pois os animais tiveram livre acesso ao feno, podendo ter reduzido a biodisponibilidade do fármaco (BOGAN *et al*., 1984). De acordo com Pusterla e Tobin (2017) a terapêutica com a combinação de pirimetamina e sulfadiazina tem certas limitações, uma delas é a concentração ideal para resultados positivos. A meia vida destes fármacos é relativamente curta, sendo difícil manter as concentrações em níveis terapêuticos no SNC (BROWN *et al*., 1983), o período prolongado de tratamento pode ser um fator limitante, sendo, no mínimo, um período de 90 dias e podendo ser prolongado (DUBEY *et al*., 2015). Efeitos tóxicos podem ser

observados em alguns animais, raramente levando a um quadro grave, estes sinais estão correlacionados a inibição da síntese de folato podendo levar a anemia leve progressiva, leucopenia, anorexia, distúrbios intestinais, urticárias, perda fetal e efeitos teratogênicos (HOWE *et al*., 2014; DUBEY *et al*., 2015; REED *et al*., 2016).

O tratamento utilizando trimetropim associado com pirimetamina era utilizado, mas descobriu-se que a piramidina tem um melhor efeito na ação da di-hidrofolato redutase e a sua combinação só tinha como função diminuir o poder de ação da pirimetamina (PUSTERLA & TOBIN, 2017).

O grupo dos benzeno-acetonitrilo (Ponazuril e Diclazuril) é outra alternativa de terapêutica. Estas drogas são extremamente especificas a seres apicomplexos, agindo em organelas apicoplastos ou na função mitocondrial destes (HARDER & HABERKORN, 1989; MITCHELL *et al*., 2005). Estes fármacos possuem uma farmacocinética no organismo do equino consideravelmente boa, sendo bem absorvidos e uma meia vida de 48 a 96 horas (HACKSTEIN *et al*., 1995; FURR & KENNEDY, 2001).

A dose administrada de ponazuril e do diclazuril é de 5 mg/Kg e 1 mg/Kg, respectivamente durante no mínimo 28 dias (DUBEY *et al*., 2015). Um estudo realizado por Hunyadi *et al*. (2014) revelou que sendo administrado 0,5mg/Kg, se obteve níveis terapêuticos do fármaco no SNC impedindo o desenvolvimento de *S. neurona*. Para que esses fármacos atinjam níveis terapêuticos no SNC, o intervalo de tempo estimado é de sete dias após a primeira aplicação em doses recomendadas. Devido a isto, são recomendadas doses de ataque de até três vezes o recomendado para que a dose terapêutica esteja mais rapidamente disponível no SNC (DUBEY *et al* 2015; PUSTERLA & TOBIN, 2017).

Os benzeno-acetonitrilos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) obtiveram uma taxa de sucesso clínico de 62 a 67%, sendo esses valores referentes à melhora na pontuação neurológica em pelo menos um grau (em uma escala de 0 a 5) ou conversão para um *status* negativo no *Western blot* para anticorpos de *S. neurona* no soro e no LCR 90 dias após a interrupção do tratamento (FURR *et al*., 2001). A duração do tratamento pode variar de acordo com a melhora do quadro clínico do animal, algo que pode estar correlacionado ao seu déficit imunológico (REED *et al*., 2016, PUSTERLA & TOBIN 2017). De acordo com isso, a terapêutica instituída deve ser mantida enquanto os sinais clínicos persistirem, não sendo recomendado nesse período teste de anticorpos no sangue e no LCR (REED *et al*., 2016;

PUSTERLA & TOBIN 2017). Isso é devido aos anticorpos possuírem uma meia vida longa, podendo esses animais se tornarem positivos por um longo período (DUBEY *et al*., 2015).

De acordo com Dubey *et al*. (2015), animais tratados com ponazuril ou diclazuril tem que ser avaliados mensalmente para observar se houve melhoras clínicas, se ocorreu. Mas se os sinais são persistentes, mais um mês deve ser instituído ao tratamento. Segundo Pusterla e Tobin (2017) o risco de recaída é algo iminente, sendo observadas taxas de até 10% aproximadamente nos melhores protocolos instituídos. Os animais recidivantes respondem bem a uma nova terapia, sendo a única preocupação a escolha do protocolo terapêutico para que o mesmo não tenha uma segunda recaída (PUSTERLA & TOBIN, 2017).

O decoquinato, um anticoccidiano de ácido quinolino carbaxílico é utilizado para tratar coccidiose em aves domésticas, bovinos, ovinos e caprinos e está disponível para o tratamento da EPM associado com levamisol (ELLISSON & LINDSAY, 2012; DUBEY *et al*., 2015). Ellison e Lindsay (2012) testaram a eficiência deste composto de decoquinato com levamisol e obtiveram resultados positivos em 10 dias de tratamento.

O tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais tem significância devido as características inflamatórias da EPM. Podem ser administrados nos primeiros três a sete dias do início do tratamento com o antiprotozoário (REED *et al*., 2016; PUSTERLA & TOBIN 2017). Em animais que apresentam sinais neurológicos mais graves, com riscos de ficar em decúbito, a utilização de corticoides por um período curto pode ser instituída (0,1 mg/Kg de dexametasona uma ou duas vezes diariamente) e dimetilsulfóxido (1 g/Kg como solução a 10% por sonda nasogástrica uma ou duas vezes ao dia) (REED *et al*., 2016). A suplementação com vitamina E pode ser usada a fim de diminuir os danos oxidativos no SNC (PUSTERLA & TOBIN 2017). Esse efeito da vitamina E em equinos com EPM, foi discordado anteriormente por (DUBEY *et al*., 2015).

De acordo com Pusterla e Tobin (2017) a única alternativa para os animais que estiveram uma recaída após o protocolo instituído é renovar o tratamento em conjunto com um programa prático de manutenção terapêutica que normalmente é associação de uma ou mais terapias recomendadas.

3.7. Prevenção

Medidas profiláticas podem ser adotadas com o intuito de dificultar o contato dos equinos com o agente causador, sendo medida desafiadora devido à ampla distribuição dos agentes etiológicos, em diversas partes dos Estados Unidos e no Brasil (HOWE *et al*., 2014). O acesso de gambás e animais silvestres as instalações devem ser evitados, os grãos ou rações devem ser armazenados em locais onde roedores não tenham acesso e as forragens protegidas, evitando o contato de animais silvestres (HOWE *et al*., 2014; REED *et al*., 2016). Dubey *et al.* 2015 descrevem que a principal medida profilática é evitar a contaminação dos alimentos e da água com as fezes, pois os oocistos são resistentes a influências ambientais e aos desinfetantes mais comumente utilizados.

O uso intermitente de coccidiostáticos e coccidas pode ser usado como métodos de prevenção sendo relatado resultados positivos em diversos estudos como (FURR *et al* 2006; MACKAY *et al*., 2008). Métodos para o controle efetivo não foram determinados, sendo a imunização uma solução para evitar a alta incidência da EPM (HOWE *et al*., 2014). Saville *et al*. (2017) tentaram reproduzir uma vacina no ano de 2003 a 2004 através de *S. neurona* mortos, mas esta não foi eficiente em evitar a apresentação de sinais clínicos de animais infectados experimentalmente.

Assim, pela falta de medidas profiláticas efetivas como as vacinas, recomenda-se evitar o contato dos hospedeiros definitivos com alimentos ou água dos equinos. Além disso, o tratamento de animais doentes deve ser instituído o mais rápido possível, aumentando as chances de melhora do animal.

4. CONCLUSÃO

Apesar do aumento no número de estudos sobre a EPM nos últimos anos, muitas questões relacionadas à doença ainda não foram totalmente elucidadas. Portanto, tornam-se necessárias mais pesquisas sobre a relação de *S. neurona* e equinos, com intuito de elucidar aspectos como a natureza da resposta imune na proteção dos animais, a influência dos genótipos de *S. neurona* na infecção e a gravidade dos sinais clínicos, identificar se a coinfecção com outros patógenos pode ser um fator contribuinte em casos de EPM, aprofundar as investigações sobre *N. hughesi* como causa de EPM, buscar novos protocolos de tratamentos e a investigação

de vacinas. Para que então, possa se estabelecer diagnósticos precoces e precisos, abordagens preventivas e tratamentos mais eficazes.

5. REFERÊNCIAS

ABREU, R.A. *et al*. Association of antibodies against *Neospora caninum* in mares with reproductive problems and presence of seropositive dogs as a risk factor. Veterinary parasitology, v. 202, p. 128, 2014.

AMORIM, R.M. *et al*. Doença do neurônio motor dos equinos: relato dos primeiros casos na América do Sul. Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science, v. 33, p. 47, 1996.

ANTONELLO, A.M. *et al*. The importance of vertical transmission of *Neospora* sp. in naturally infected horses. Veterinary Parasitology, v. 187, p. 367, 2012.

BARROS, C.S.L. *et al*. Mieloencefalite eqüina por protozoário. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 6, p. 45, 1986.

BENTZ, B.G. *et al*. Seroprevalence of antibodies to *Sarcocystis neurona* in horses residing in a county of southeastern Pennsylvania. American Journal Veterinary Reseach., v. 210, p. 517, 1997.

BLAZEJEWSKI, T. *et al.* Systems-based analysis of the *Sarcocystis neurona* genome identifies pathways that contribute to a heteroxenous life cycle. MBio, v. 6, e02445, 2015.

BOGAN, J.A. *et al.* Effect of feeding on the fate of orally administered phenylbutazone, trimethoprim and sulphadiazine in the horse. Veterinary Record, v. 115, p. 599, 1984.

BOOTHROYD, J.C. & DUBREMETZ, J.F. Kiss and spit: the dual roles of Toxoplasmarhoptries. Nature Reviews Microbiology, v. 6, p. 79, 2008.

BROWN, M.P. *et al*. Trimethoprim-sulfadiazine in the horse: serum, synovial, peritoneal, and urine concentrations after single-dose intravenous administration. American journal of veterinary research, v. 44, p. 540, 1983.

CHEADLE, M.A. *et al*. Prevalence of antibodies to *Neospora* sp. in horses from Alabama and characterisation of an isolate recovered from a naturally infected horse [corrected]. International journal for parasitology, v. 29, p. 1537, 1999.

CLARKE, C.R. *et al*. Pharmacokinetics, penetration into cerebrospinal fluid, and hematologic effects after multiple oral administrations of pyrimethamine to horses. American Journal of Veterinary Research, v. 53, p. 2296, 1992.

COOK, A.G. *et al*. Interpretation of the detection of *Sarcocistis neurona* antibodies in the serum of Young horses. Veterinary Parasitology, v. 95, p. 187, 2001.

CUSICK, P.K. *et al*. Toxoplasmosis in two horses. Journal American Veterinary Medical Association, v. 164, p. 77, 1974.

DAFT, B.M. *et al*. *Neospora* encephalomyelitis and polyradiculoneuritis in an aged mare with Cushing's disease. Equine veterinary journal, v. 29, p. 240, 1997.

DUBEY, J.P. *et al*. A review of *Sarcocystis* of domestic animals and of other coccidia of cats and dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association, v. 169, p. 1061, 1976.

DUBEY, J.P. *et al*. Newly recognized fatal protozoan disease of dogs. Journal of American Veterinary Medical Association, v. 192, p. 1269, 1988.

DUBEY, J.P. & PORTERFIELD, M.L. *Neospora caninum* (Apicomplexa) in an aborted equine fetus. International Journal for Parasitology, v. 76, p.732, 1990.

DUBEY, J.P. *et al*. *Sarcocystis neurona* n. sp. (Protozoa: Apicomplexa), the etiologic agent of equine protozoal myeloencephalitis. The Journal of parasitology, p. 212, 1991.

DUBEY, J.P. *et al*. Prevalence of antibodies to *Sarcocystis neurona*, *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* in horses from Argentina. Veterinary Parasitology, v. 86, p. 59, 1999a.

DUBEY, J.P. *et al*. Serologic prevalence of *Sarcocystis neurona*, *Toxoplasma gondii*, and *Neospora caninum* in horses in Brazil. Journal of the American Veterinary Medical Association, v. 215, p. 970, 1999b.

DUBEY, J.P. *et al*. Redescription of *Neospora caninum* and its differentiation from related coccidia. International Journal for Parasitology, v. 32, p. 929, 2002.

DUBEY, J.P. *et al*. An update on *Sarcocystis neurona* infections in animals and equine protozoal myeloencephalitis (EPM). Veterinary Parasitology, v. 209, p. 1, 2015.

ELLISON, S.P., *et al*. Development of an ELISA to detect antibodies to r-SAG-1 in the horse. Journal of Applied Research in Veterinary Medicine, v. 1, p. 318–327, 2003.

ELLISON, S.P. & LINDSAY, D.S. Decoquinate combined with levamisole reduce the clinical signs and serum SAG 1, 5, 6 antibodies in horses with suspected equine protozoal myeloencephalitis. International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine, v. 10, p. 1, 2012.

FAYER, R. *et al*. Epidemiology of equine protozoal myeloencephalitis in North America based on histologically confirmed cases: a report. Journal of veterinary internal medicine, v. 4, p. 54, 1990.

FURR, M. & KENNEDY, T. Cerebrospinal fluid and serum concentrations of ponazuril in horses. Veterinary Therapeutics., v. 2, p. 232, 2001.

FURR, M. *et al*. Antibody coefficients for the diagnosis of equine protozoal myeloencephalitis. Journal Veterinary International Medical, v. 25, p. 138, 2011.

FURR, M. *et al*. Efficacy of ponazuril 15% oral paste as a treatment for equine protozoal myeloencephalitis. Veterinary Therapeutic., v. 2, p. 215, 2001.

FURR, M. *et al*. Prophylactic administration of ponazuril reduces clinical signs and delays seroconversion in horses challenged with *Sarcocystis neurona*. Journal Parasitology, v. 92, p. 637, 2006.

GONDIM, L.F. *et al*. Coyotes (*Canis latrans*) are definitive hosts of *Neospora caninum*. International Journal for Parasitology, v. 34, p. 159, 2004.

GONDIM, L.F.P. *et al*. Canine and bovine *Neospora caninum* control sera examined for cross-reactivity using *Neospora caninum* and *Neospora hughesi* indirect fluorescent antibody tests. Journal of Parasitology, v. 95, p. 86, 2009.

GOODSWEN, J.S. *et al*. A review of infection, genetics and evolution of *Neospora caninum*: from the past to the present. Infection Genetics. Evolution, v. 13, p. 133, 2013.

HACKSTEIN, J.H.P. *et al*. Parasitic apicomplexans harbor a chlorophyll a-D1 complex, the potential target for therapeutic triazines. Parasitology research, v. 81, p. 207, 1995.

HARDER, A. & HABERKORN, A. Possible mode of action of toltrazuril: studies on two Eimeria species and mammalian and Ascaris suumenzymes. Parasitology Reseach, v. 76, p. 8–12, 1989.

HOANE, J.S. *et al*. Prevalence of *Sarcocystis neurona* and *Neospora* spp. infection in horses from Brazil based on presence of serum antibodies to parasite surface antigen. Veterinary Parasitology, v. 136, p. 155, 2006.

HOWE, D.K. *et al*. Equine protozoal myeloencephalitis. Veterinary Clinics: Equine Practice, v. 30, p. 659, 2014.

HUNYADI, L. *et al*. Pharmacokinetics of a low dose and FDA-labeled dose of diclazuril administered orally as a pelleted topdressing in adult horses. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, v. 38, p. 243, 2015.

LINDSAY, D.S. *et al*. Penetration of equine leukocytes by merozoites of *Sarcocystis neurona*. Veterinary parasitology, v. 138, p. 371, 2006.

LOCATELLI-DITTRICH, R. *et al*. Neosporose eqüina – revisão. Archives of Veterinary Science, v. 11, p. 1, 2006.

LOCATELLI-DITTRICH, R. *et al*. Investigation of *Neospora* sp. and *Toxoplasma gondii* antibodies in mares and in precolostral foals from Parana state, Southern Brazil. Veterinary Parasitology, v. 135, p. 215, 2006a.

LUNN, D.P. *et al*. Equine Herpesvirus 1 Consensus Statement. Journal Veterinary International Medical, v. 23, p. 450, 2009.

MACKAY, R.J. *et al*. Effect of intermittent oral administration of ponazuril on experimental *Sarcocystis neurona* infection of horses. American Journal Veterinary Reseach, v. 69, p. 396, 2008.

MARSH, A.E. *et al*. Neosporosis as a cause of equine protozoal myeloencephalitis. Journal of American Veterinary Medical Association, v. 209, p. 1907-1913, 1996.

MARSH, A.E. *et al*. Description of a new *Neospora* species (Protozoa: Apicomplexa: Sarcocystidae). The Journal of Parasitology, v. 84, p. 983, 1998.

MILLER, C.M. *et al*. The immunobiology of the innate response to *Toxoplasma gondii*. International Journal for Parasitology, v. 39, p. 23, 2009.

MITCHELL, S.M. *et al*. The effects of ponazuril on development of apicomplexans in vitro. Journal of Eukaryotic Microbiology, v. 52, p. 231, 2005.

MITTELMAN, N.S. *et al.* Utility of C-reactive protein and serum amyloid A in the diagnosis of equine protozoal myeloencephalitis. Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 32, p. 1726, 2018.

MOHAMMED, H.O. *et al*. Epidemiology of equine motor neuron disease. Veterinary Research, v. 25, p. 275, 1994.

MORLEY, P.S. *et al*. Risk Factors for Owner-Reported Occurrence of Equine Protozoal Myeloencephalitis in the US Equine Population. Journal of veterinary internal medicine, v. 22, p. 616, 2008.

MULLANEY, T. *et al*. Evidence to support horses a natural intermediate host for *Sarcocystis neurona*. Veterinary Parasitology, v. 133, p. 27, 2005.

MULLER, N. *et al*. Applicatio of real-time fluorescent PCR for quantitative assessment of *Neospora caninum* infections in organotypic slice cultures of rat central nervous system tissue. Journal of Clinical Microbiology, v. 40, p. 252, 2002.

NOUT, Y.S. & REED, S.M. Cervical vertebral stenotic myelopathy. Equine Veterinary Education, v. 15, p. 212, 2003.

PACKHAM, A.E. *et al*. Qualitative evaluation of selective tests for detection of *Neospora hughesi* antibodies in serum and cerebrospinal fluid of experimentally infected horses. Journal of Parasitology, v. 88, p. 1239, 2002.

PITEL, P.H. *et al*. Investigation of *Neospora* sp. antibodies in aborted mares from Normandy, France. Veterinary Parasitology, v. 118, p. 1–6, 2003.

PIVOTO, F.L. *et al*. Serological status of mares in parturition and the levels of antibodies (IgG) against protozoan family Sarcocystidae from their pre colostral foals. Veterinary parasitology, v. 199, p. 107, 2014.

PUSTERLA, N. & TOBIN, T. Therapeutics for equine protozoal myeloencephalitis. Veterinary Clinics: Equine Practice, v. 33, p. 87, 2017.

PUSTERLA, N. *et al*. Endogenous Transplacental Transmission of *Neospora hughesi* in Naturally Infected Horses. Journal of Parasitology, v. 97, p. 281, 2011.

RADOSTITS, O.M. *et al*. Clínica Veterinária: Um Tratado de Doenças dos Bovinos, Ovinos, Suínos, Caprinos e Equinos, 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 1187, 2002.

REED, S.M. *et al*. Equine protozoal myeloencephalitis: an updated consensus statement with a focus on parasite biology, diagnosis, treatment, and prevention. Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 30, p. 491, 2016.

ROONEY, J.R. *et al*. Focal myelitis–encephalitis in horses. Cornell Veterinary, v. 50, p. 494, 1970.

SAVILLE, W.J. *et al.* Utilization of stress in the development of an equinemodel for equine protozoal myeloencephalitis. Veterinary Parasitology, v. 95, p. 211, 2001.

SAVILLE, W.J.A. *et al*. An equine protozoal myeloencephalitis challenge model testing a second transport after inoculation with *Sarcocystis neurona* sporocysts. Journal of Parasitology, v. 90, p. 1406, 2004.

SAVILLE, W.J.A. *et al*. Experimental infection of ponies with *Sarcocystis fayeri* and differentiation from *Sarcocystis neurona* infections in horses. Journal of Parasitology, v. 90, p. 1487, 2004b.

SAVILLE W.J.A. *et al*. Testing the *Sarcocystis neurona* vaccine using an equine protozoal myeloencephalitis challenge model. Veterinary Parasitology, v. 247, p. 37, 2017.

SPOHR, K.A.H. *et al*. Fatores de risco associados à prevalência de anticorpos anti-*Sarcocystis neurona*, *Neospora* spp. e *Toxoplasma gondii* em equinos de Roraima, Amazônia. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 38, p. 1337, 2018.

STELMANN, U.J.P. Fatores associados à infecção por *Sarcocystis neurona*, *Neospora* spp. e *Toxoplasma gondii* em equinos da microrregião serrana do estado do Rio de Janeiro. 2014. 119 f. Tese (Doutorado em Ciência, Tecnologia e Inovação Agropecuária) – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 2014.

TILLOTSON, K. *et al*. Seroprevalence of antibodies to *Sarcocystis neurona* in horses residing in northern Colorado. Journal. Equine Veterinary Science, v. 10, p. 122, 1999.

TOSCAN, G. *et al*. Equine neosporosis: occurrence of antibodies against *Neospora* spp. and association between the serological status of the mares and of their offspring. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 30, p. 641, 2010.

VARDELEON, D. *et al*. Prevalence of *Neospora hughesi* and *Sarcocystis neurona* antibodies in horses from various geographical locations. Veterinary Parasitology, v. 95, p. 273, 2001.

VERHULST, D. *et al*. Equine motor neuron disease and retinal degeneration. Equine Veterinary Education, v. 13, p. 59, 2001.

VILLALOBOS, E.M.C. *et al*. Association between the presence of serum antibodies against *Neospora* spp. and fetal loss in equines. Veterinary parasitology, v. 142, p. 372, 2006.

VILLALOBOS, E.M.C. *et al*. Detection of *Neospora* sp. antibodies in cart horses from urban areas of Curitiba, Southern Brazil. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária., v. 21, p. 68, 2012.

WALSH, C.P. *et al*. *Neospora hughesi*: Experimental infections in mice, gerbils and dogs. Veterinary Parasitology, v. 98, p. 119, 2000.

YEARGAN, M.R. & D.K. HOWE. Improved detection of equine antibodies against *Sarcocystis neurona* using polyvalent ELISAs based on the parasite SnSAG surface antigens. Veterinary Parasitology, v. 176, p. 16–22, 2011.

ZANATTO, R.M. *et al.* Mieloencenfalite protozoária equina. Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária, v. 6, p. 1, 2006.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 36

ASPECTOS DA CRIPTOSPORIDIOSE EM PACIENTES PORTADORES DA SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

Tatiane R X Amorim[1], Vitória O Brito[1], Leonardo F Da Silva[2]

[1] Discente de Biomedicina, Faculdade TECSOMA, Paracatu/MG.
[2] Docente do Departamento de Biomedicina, Faculdade TECSOMA, Paracatu/MG.

Palavras-chave: *Cryptosporidium; HIV; Imunocomprometidos.*

1. INTRODUÇÃO

A Criptosporidiose é uma doença parasitária causada por um protozoário do gênero *Cryptosporidium*, com característica cosmopolita, e intensa capacidade de infectar várias espécies de vertebrados. As espécies *C. hominis* e *C. parvum* são responsáveis por mais de 90% das infecções (BORGES *et al*., 2007).

A Criptosporidiose é uma doença parasitária que provoca uma infecção causada por um protozoário do gênero *Cryptosporidium*, pertencente ao filo Apicomplexa (BORGES *et al*., 2007).

O gênero *Cryptosporidium* foi originalmente descrito por Tyzzer em 1907. Ele observou que o parasita foi frequentemente encontrado em quantidade significativa nas glândulas gástricas de camundongos (*Mus musculus*), as quais continham estruturas semelhantes aos esporozoários do grupo dos Coccídeos. Com base no local no qual foi encontrado primordialmente, deu-se o nome de *Cryptosporidium muris* (TYZZER, 1910).

Inicialmente, o protozoário surgiu em animais e relacionou-se à patologia somente em 1955, quando foi encontrado em perus (PEREIRA, 2009). O primeiro caso de criptosporidiose associado ao homem foi em 1976 (NEVES *et al*., 2004).

Desde então, o acometimento patológico na população só aumentou. Na década de 80, com a instauração da AIDS em âmbito mundial, o gênero *Cryptosporidium* tornou-se mais

reconhecido, visto que grande número de pacientes portadores do vírus HIV, simultaneamente acometidos da criptosporidiose, apresentavam quadro de diarreia crônica. Consequentemente, o caso evoluiu para uma desidratação grave, além de baixa capacidade de absorção e perda de peso constante. Uma vez estabelecida a infecção, a severidade do quadro clínico resultava quase sempre em óbito (TZIPORI & WARD, 2002).

A transmissão ocorre por via fecal-oral, por fezes humanas ou de animais, da água de consumo (poços artesianos, cisternas, rede de distribuição), para recreação (piscinas, represas) e para irrigação e processamento de alimentos (frutas, verduras, sendo o mecanismo de transmissão influenciado pelo nível de contaminação ambiental, sobrevivência do oocisto às condições do meio (LIMA, STAMFORD, 2003; ROBERTSON *et al*., 1992) e a resistência do oocisto aos mais variados métodos usados em tratamentos da água (KORICH *et al.*, 1990), seja a cloração, a ozonização ou a incompleta remoção dos oocistos pelos métodos de filtração.

A possibilidade da infecção por *Cryptosporidium sp.* deve ser considerada em todos os pacientes imunocomprometidos que cursarem com diarreia prolongada. A terapia com azitromicina (antibiótico) é o tratamento de escolha atualmente, mostrando-se extremamente eficaz na resolução do quadro clínico. Apesar dos indivíduos imunossuprimidos ainda serem os mais afetados (HIV-SIDA, transplantados, insuficiência renal crônica, tratamento de câncer, leucemia), a terapia antirretroviral tem reduzido os quadros mais graves da doença, com melhoria da taxa de linfócitos T nos HIV positivos (PASQUALOTTO *et al.*, 2014).

O diagnóstico clínico não é suficiente para confirmar a doença, uma vez que os quadros clínicos são comuns aos de outras doenças infecciosas. Portanto, é necessário realizar o diagnóstico laboratorial pelo exame de fezes. São utilizados principalmente os métodos de concentração (ex: flutuação em solução saturada de açúcar) ou métodos de coloração (ex: Ziehl-Neelsen) na evidenciação dos oocistos (PASQUALOTTO *et al.*, 2014).

O objetivo desse estudo é levar mais informações sobre a Criptosporidiose e seus aspectos fisiológicos, bem como sua associação com pacientes portadores do vírus HIV e, dessa forma, conscientizar quanto à importância de uma visão e um cuidado maior com esses pacientes.

2. MÉTODO

O presente estudo se trata de uma revisão sistemática realizada nas bases de dados PubMed, SciELO e Web of Science, com os descritores "*Cryptosporidium*", "HIV/AIDS" e

“Imunodeficiência”, entre 2015 a 2020, com os descritores associados nos idiomas inglês e português, onde foram encontrados artigos relacionados à temática, os quais passaram pela análise dos autores.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A alta susceptibilidade de indivíduos portadores do HIV às infecções oportunistas é notória. Entre as parasitoses usualmente manifestadas nesse grupo em específico, a criptosporidiose ganha destaque. Diferentes espécies e subtipos de *Cryptosporidium* são relatados. Fatores como economia, com consequente acesso à terapia antirretroviral limitada e más condições de vida, estão intimamente ligados ao desenvolvimento e progressão da doença (SANNELLA *et al*., 2019).

As infecções parasitárias entéricas caracterizam um grande problema de saúde pública em países em desenvolvimento, tendo em vista a precariedade das condições de higiene, saneamento ambiental deficiente e acesso limitado à água potável. Esse cenário é muito comum no Brasil, onde o clima tropical torna-se outro fator favorável à disseminação de parasitas, pois estes encontram condições ideias de sobrevivência, aumentando sua prevalência e contaminando novos hospedeiros (BARCELOS *et al*., 2018).

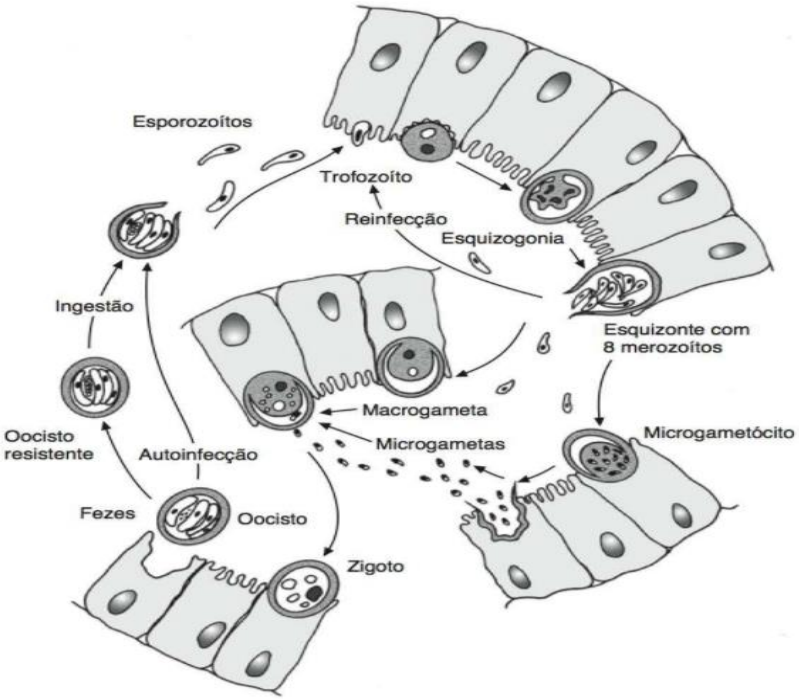
Cryptosporidium é um parasita que apresenta uma baixa especificidade em relação aos tipos de hospedeiros, os quais variam entre humanos, animais domésticos e selvagens. A forma exógena do parasita é altamente resistente ao meio ambiente e possui ciclo de vida monoxênico, podendo se propagar por autoinfecção. Além disso, é excretado em grande número nas fezes, apesar de ter uma baixa dose infecciosa. Tais características conferem maior nocividade a essa parasitose (SHIMELIS *et al*., 2016).

Devido à baixa exatidão de classificação quando o protozoário foi inicialmente descoberto, o autor acreditava que o parasita era extracelular e realizava a maior parte do seu desenvolvimento fixado na camada superficial do epitélio (TYZZER, 1910). Contudo, consta-se atualmente que o *Cryptosporidium* invade as células epiteliais do trato gastrointestinal, parasitando a parte externa do citoplasma celular. Além disso, esse organismo apresenta diversas variedades de formas endógenas, as quais podem ser encontradas nos tecidos, e formas exógenas, dispersas nas fezes e no meio ambiente na estrutura de oocistos, que por sua vez caracterizam-se como o estágio contaminante no ciclo parasitário (NEVES *et al*., 2004)

Os oocistos são redondos e medem de 4 µm a 6 µm de diâmetro. São excretados com as fezes já esporulado, apresentando, em seu interior, quatro esporozoítos (1 µm), sendo já infectante (BRASIL, 2010).

O ciclo biológico do *Cryptosporidium* tem início na ingestão dos oocistos que serão rompidos ao chegarem ao intestino, liberando quatro esporozoítos. Na reprodução assexuada, os esporozoítos invadem o interior das células intestinais e formam a célula meronte do tipo I, que irá liberar merozoítos. Esses merozoítos irão infectar novas células, dando continuidade ao ciclo. A reprodução sexuada ocorre através da célula meronte do tipo II, que também vai liberar merozoítos. Nesse caso, os merozoítos formarão gametócitos, os quais originarão gametas. Inicialmente, os gametócitos são indiferenciados e posteriormente se diferenciarão em microgameta (masculino) e macrogameta (feminino). Ambos se fundem para a formação do zigoto, o qual dará origem a um novo oocisto. Nesse processo, o oocisto pode ser formado com uma parede fina ou espessa. O oocisto de parede fina se rompe ainda no interior do corpo humano, portanto está associado a casos de autoinfecção. Por outro lado, o oocisto de parede espessa possui a resistência devida para sobreviver no ambiente externo (PUMIPUNTU & PIRATAE, 2018).

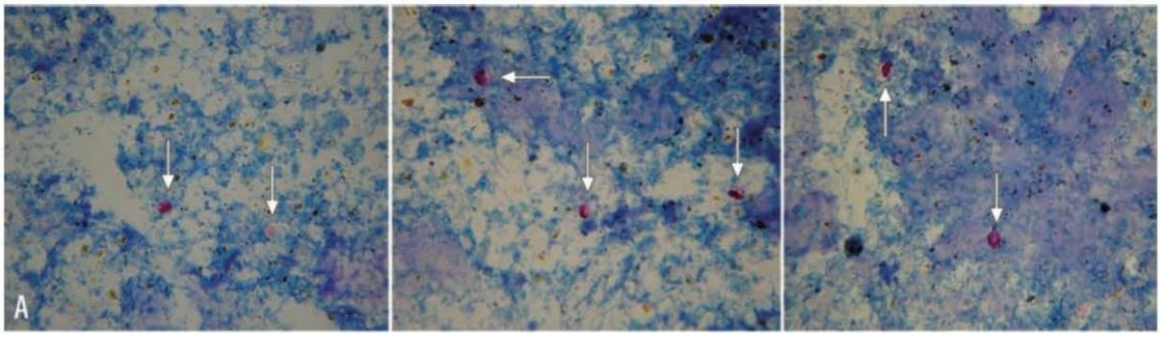
Figura 1. Ciclo vital do *Cryptosporidium parvum*



Fonte: FERREIRA, 2017.

Criptosporidiose, assim como outras infecções parasitárias em geral, tem como principais sintomas a gastroenterite e a desnutrição. Contudo, em pacientes imunocomprometidos esse quadro pode ser ainda mais preocupante. Estudos afirmam que 30–60% dos pacientes com AIDS em países desenvolvidos e 90% em países em desenvolvimento apresentam diarreia. Nesse caso, ocorrência de fezes diarreicas é um marcador de mau prognóstico. A evolução desse quadro pode levar a morbidade e mortalidade significativas (SHIMELIS *et al*., 2016).

Figura 2. Oocistos de Cryptosporidium recém-eliminados nas fezes em esfregaços corados com Kinyoun



Fonte: FERREIRA, 2017.

Em indivíduos imunodeprimidos, particularmente com infecção por HIV, ocasiona enterite grave, caracterizada por diarreia aquosa, acompanhada de dor abdominal, mal-estar, anorexia, náuseas, vômitos e febre. Esses pacientes podem desenvolver diarreia crônica e severa, acompanhada de desnutrição, desidratação e morte fulminante. (BRASIL, 2010).

Embora a incidência e o desenvolvimento da doença parasitária em associação ao HIV sejam mais favoráveis em regiões menos desenvolvidas, países desenvolvidos, como a França, também estão propensos à problemática. Em 2006, foi instaurada uma rede nacional de vigilância da criptosporidiose humana na França. Desde janeiro de 2015, estabelecimentos de saúde relatam os casos confirmados da doença no país. Entre 2015 e 2017 foram detectados 210 pacientes imunodeficientes infectados (COSTA *et al*., 2018).

De acordo com um estudo brasileiro que avaliou a ocorrência de parasitoses intestinais em pacientes com HIV/AIDS no estado de Goiás, avaliou-se que este grupo tem 11,42 vezes mais chance de desenvolver infecção parasitária do que indivíduos saudáveis. Ademais, o uso

de terapia antirretroviral proporcionou significativa melhora à resposta imunológica, além de retardar a progressão da doença e reduzir a ocorrência de infecções oportunistas (BARCELOS *et al*., 2018).

O vírus da imunodeficiência humana torna o sistema imunológico incapaz de exercer as funções de defesa contra agentes estranhos por meio da depleção dos linfócitos T CD4+. Consequentemente, a ocorrência de infecções oportunistas torna-se mais frequentes (ABANGE *et al*., 2020). Sendo assim, as parasitoses, incluindo a criptosporidiose, tendem a acometer pessoas portadoras do HIV, especialmente quando a contagem de células T CD4+ está abaixo de 200 células/µL (LAKSEMI *et al*., 2019).

A contagem de linfócitos T CD4+ é um marcador do estado imunológico de indivíduos portadores do HIV. Portanto, os níveis de células T CD4 + estão diretamente ligados à presença e ao curso das infecções oportunistas. Na maioria dos países africanos, o acesso à quantificação da carga viral é limitado e os níveis imunológicos de pacientes com HIV são constantemente monitorados a partir da contagem de células T CD4+. Essa medida também é usada como investigação da presença de infecções oportunistas e evolução do tratamento. A terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) tem como objetivo aumentar as células T CD4+ e, consequentemente, reestabelecer as funções imunológicas (UDEH *et al*., 2019).

Um estudo de 2020 realizado na Etiópia também afirmou que a carga da infecção está relacionada à proporção de células T CD4+. Etíopes portadores de HIV com baixa contagem de células T CD4+ (CD4+ < 200 células/mm^3) tinham 13,07 vezes mais probabilidade de infecção por *Cryptosporidium* quando comparados aqueles com alta contagem de células T CD4+ (CD4+ > 500 células/mm^3) (MOHEBALI *et al*., 2020).

A variação nas manifestações clínicas observadas em pacientes com HIV/AIDS pode ser atribuída à infecção por diferentes espécies, genótipos e subtipos de *Cryptosporidium*, bem como a diferentes locais de infecção (WANG *et al.*, 2018).

Novas técnicas de diagnóstico molecular e imunológico estão em desenvolvimento ou já disponíveis comercialmente. Métodos de triagem de alto rendimento para o desenvolvimento de novas terapêuticas ou reaproveitadas, bem como novas estratégias de manipulação genética de parasitas, oferecem esperança para melhorar as terapias de criptosporidiose humana. Esforços meticulosos por parte dos pesquisadores, bem como o apoio de governos e agências de financiamento, serão necessários para obter resultados duradouros neste campo (WANG *et al.*, 2018).

O diagnóstico consiste na identificação do oocisto do parasito através de exames de fezes. Biopsia intestinal, quando necessária. Também pode ser realizado pela detecção de antígeno nas fezes, através do ensaio imunoenzimático (ELISA) ou através de anticorpo monoclonal marcado com fluorescência (BRASIL, 2010).

Em todos os casos de HIV/AIDS, a realização da triagem parasitária de rotina por métodos sensíveis é de suma importância para controlar o tratamento precoce e específico (AKGÜL *et al*., 2018). O ELISA é a modalidade de maior sensibilidade para o diagnóstico da diarreia por *Cryptosporidium* (KANIYARAKKAL *et al.*, 2016).

A terapêutica constitui-se, basicamente, na reconstituição imunológica dos pacientes por meio da HAART. Estudos apontam considerável melhora do quadro de diarreia por *Cryptosporidium* nos casos estudados após administração de HAART (KANIYARAKKAL *et al*., 2016).

Esse tratamento ainda pode ser associado à profilaxia com Cotrimoxazol. Espera-se que com as amplas propriedades anti-infecciosas do fármaco em diversos tipos de protozoários, tenha-se efeito benéfico em criptosporídios. Sobretudo, a associação do Cotrimoxazol se mostra eficiente contra a prevalência da infecção em crianças infectadas pelo HIV (OYEDEJI *et al*., 2015).

Em estudos realizados em crianças portadoras do vírus, o tratamento anti-retroviral em combinação com Cotrimoxazol profilático reduz o risco de infecção parasitária. Todavia, as crianças em tratamento ainda abrigavam parasitas intestinais, tornando-se necessária a análise periódica de fezes deste grupo em específico (ABANGE *et al.*, 2020).

Para o tratamento é de grande importância a reidratação e correção de distúrbios hidroeletrolíticos, suplementação nutricional e agentes antidiarreicos, quando necessário. Em pacientes com imunodeficiência relacionada ao HIV, terapia com imunoglobulina hiperimune pode ser útil, associada com zidovudina (BRASIL, 2010).

A reconstituição imunitária promovida pela Terapia Antirretroviral (TARV) é fundamental. Dose alta de nitazoxanida (500 a 1000 mg, 2 vezes/dia, por 14 dias) foi em eficaz em adultos com uma contagem de CD4+ > 50 células/µL. Os sintomas diminuíram após a TARV em alguns pacientes. Também são indicadas medidas de suporte, reidratação oral e parenteral e hiper alimentação para pacientes imunocomprometidos (PEARSON, 2018).

4. CONCLUSÃO

Verifica-se, a partir do exposto acima, que o comprometimento da imunidade mediada por células T CD4+ pode limitar as defesas do hospedeiro contra patógenos oportunistas. A gravidade e a duração da doença são um reflexo da deficiência imunológica. Observou-se que a evolução do quadro diarreico proveniente da infecção pelo parasito *Cryptosporidium spp* nos pacientes imunocomprometidos está diretamente ligada aos baixos níveis de células T CD4+. Com isso, o vírus da imunodeficiência humana torna o sistema imunológico incapaz de exercer as funções de defesa contra agentes estranhos em virtude da depleção dos linfócitos.

Dessa forma, esse agente oportunista pode desenvolver alterações na mucosa do intestino delgado, que resulta na síndrome da má absorção, prolongando o quadro diarreico, concluindo que a melhor forma de tratamento seria reidratação e a reconstituição imunitária através da TARV. Isso confirma que há uma baixa oportunidade de infecção pelo parasita à medida que as células T CD4+ do paciente aumentam. A investigação profilática da presença de *Cryptosporidium* em pessoas imunocomprometidos é fundamental para evitar a evolução da doença, assim como suas complicações.

5. REFERÊNCIAS

ABANGE, W.B. *et al*. Intestinal Parasites Infections among HIV Infected Children Under Antiretrovirals Treatment in Yaounde, Cameroon. Journal of Tropical Pediatrics, v. 66, p. 178, 2020.

AKGÜL, Ö. *et al*. Detection of intestinal parasites with conventional and molecular methods in follow-up HIV/AIDS cases. Mikrobiyoloji bulteni, v. 52, p. 273, 2018.

BARCELOS, N.B. *et al*. Opportunistic and non-opportunistic intestinal parasites in HIV/AIDS patients in relation to their clinical and epidemiological status in a specialized medical service in Goiás, Brazil. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 60, e13, 2018.

BORGES, J.C.G. *et al*. Criptosporidiose: uma revisão sobre a sua implicação na conservação dos mamíferos aquáticos. Biota Neotropica, v. 7, p. 91, 2007.

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

COSTA, D. *et al*. Human cryptosporidiosis in immunodeficient patients in France (2015–2017). Experimental parasitology, v. 192, p. 108, 2018.

FERREIRA, M.U. Parasitologia contemporânea. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

KANIYARAKKAL, V. *et al*. Intestinal parasite profile in the stool of HIV positive patients in relation to immune status and comparison of various diagnostic techniques with special reference to Cryptosporidium at a tertiary care hospital in South India. Advances in medicine, v. 2016, p. 3564359, 2016.

KORICH, D.G. *et al*. Effects of ozone, chlorine dioxide, chlorine, and monochloramine on *Cryptosporidium parvum* oocyst viability. Applied and Environmental Microbiology, v. 56, p. 1423, 1990.

LAKSEMI, D.A. *et al*. Opportunistic parasitic infections in patients with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome: A review. Veterinary world, v. 13, p. 716, 2019.

LIMA, E.C. & STAMFORD, T.L.M. *Cryptosporidium spp*. no ambiente aquático: aspectos relevantes da disseminação e diagnóstico. Departamento de Nutrição, UFPE. Av. Professor Moraes Rego, 1235, 50670-420, Recife PE, 2003.

MOHEBALI, M. *et al*. Ambachew. Cryptosporidium infection among people living with HIV/AIDS in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. Pathogens and Global Health, v. 114, p. 183, 2020.

NEVES, D. *et al*. Parasitologia Humana. 11 ed. Atheneu. 2004.

OYEDEJI, O.A. *et al*. Intestinais parasitoses in HIV infected children in a Nigerian Tertiary Hospital. Journal of clinical and diagnostic research: Journal of clinical and diagnostic research, v. 9, SC01, 2015.

PASQUALOTTO, G.C. *et al*. Infecção por *Cryptosporidium* sp. - Relato de caso em criança recebendo tratamento para leucemia. In: IX Congresso Brasileiro de Oncologia Pediátrica, 2004.

PEARSON, D.R. Criptosporidiose. Manual MSD Versão para profissionais de saúde. 2018. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/protozo%C3%A1rios-e-microspor%C3%ADdios-intestinais/criptosporidiose>. Acesso em: 16 ago. 2020.

PEREIRA, J.T *et al*. *Cryptosporidium* spp.: para controlar é necessário conhecer. 2009. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Silvia_Osaki/publication/43248852_Crytosporidium_spp/links/00b4953863e8205035000000.pdf>. Acesso em: 17 ago. 2020.

PUMIPUNTU, N. & PIRATAE, S. Cryptosporidiosis: A zoonotic disease concern. Veterinary world, v. 11, p. 681, 2018.

ROBERTSON, L.J. *et al.* Survival of Cryptosporidium parvum oocysts under various environmental pressure. Applied and Environmental Microbiology, v. 58, p. 3494-, 1992.

SANNELLA, A.R. *et al.* A retrospective molecular study of Cryptosporidium species and genotypes in HIV-infected patients from Thailand. Parasites & vectors, v. 12, p. 1, 2019

SHIMELIS, T. *et al*. Cryptosporidium and other intestinal parasitic infections among HIV patients in southern Ethiopia: significance of improved HIV-related care. Parasites & vectors, v. 9, p. 270, 2016.

TYZZER, E.E. An extracellular coccidium, *Cryptosporidium muris* (GEN. ET. SP. NOV.), of the gastric glands of the common mouse. The Journal of Medical Research, v. 23, p. 487, 1910.

TZIPORI, S. & WARD, H. Cryptosporidiosis: biology, pathogenesis and disease. Microbes and Infection, v. 4, p. 1047, 2002.

UDEH, E.O. *et al*. Gastrointestinal parasitic infections and immunological status of HIV/AIDS coinfected individuals in Nigeria. Annals of Global Health, v. 85, p. 99, 2019.

WANG, R-J. *et al*. Widespread occurrence of Cryptosporidium infections in HIV/AIDS patients: epidemiology, clinical picture, diagnosis and therapy. Acta tropica, v. 187, p. 257, 2018.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 37

ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS PARA PARASITOSES NEGLIGENCIADAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Gabriela M Santos[1], Andressa L Cordeiro[1], Ana Carolina U Alencar[1], Cicero Paulo S Silva[3], Francisca B S Queiroz[4], Maria J Silva[4], Maria Aparecida M Farias[1], Maria Jose M Silva[1], Gabriela G Feitosa[1], Edna Mori[2], Fabíola F G Rodrigues[2]

[1] Graduação em Farmácia.
[2] Docentes do Curso de Farmácia na Universidade de Juazeiro do Norte.
[3] Graduação em Biomedicina.
[4] Discentes do curso de Farmácia da Universidade de Juazeiro do Norte.

Palavras-chave: *Parasitoses; Tratamento; Doenças negligenciadas.*

1. INTRODUÇÃO

As doenças tropicais negligenciadas (DTN's) são causadas por parasitas, bactérias, vírus ou fungos, sendo endêmicas em mais de 100 países incluindo o Brasil, onde a maior parte dos acometidos são aqueles das áreas de maior pobreza (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). São conhecidas desta forma por não receberem atenção científica apropriada e não despertar o entusiasmo das grandes indústrias farmacêuticas, dando seguimento ao ciclo da pobreza (SANTOS *et al*., 2017).

Essas doenças tanto predominam na pobreza como colaboram para sustentar a desigualdade, são exemplos: dengue, hanseníase, doença de Chagas, esquistossomose, leishmaniose, malária, entre outras (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

O desempenho das doenças infecciosas e parasitárias atua como indicador de desenvolvimento de uma região. Tal problemática é antiga, bem como os caminhos para avanço (SOUSA *et al*., 2020).

As opções terapêuticas atualmente disponíveis para essas doenças possuem limitações relacionadas a baixa eficácia, toxicidade e surgimento de cepas resistentes (DESSOY *et al.*,

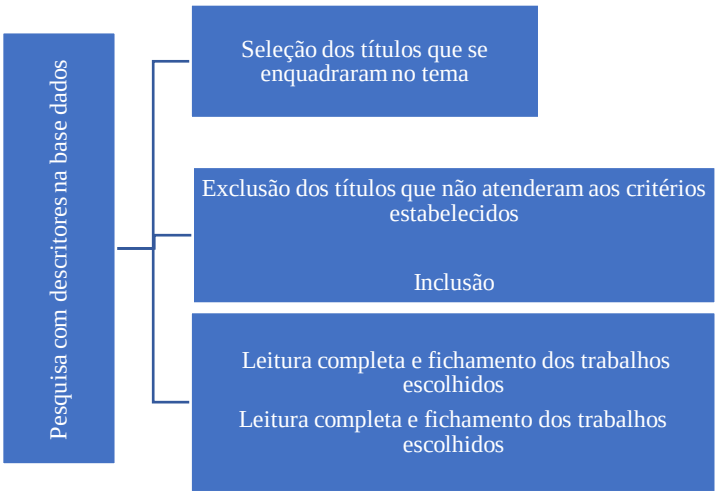
2013). De acordo com Santana (2017), há uma parcela de responsabilidade das indústrias farmacêuticas na falta de investimento em medicamentos para doenças da pobreza, e parte da responsabilidade dos governos que devem garantir o acesso a terapias para esse público.

Apesar dos avanços em saúde pública, muitos países ainda enfrentam constantemente agravos de saúde causados por parasitoses negligenciadas, sobretudo aqueles em desenvolvimento. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi conhecer e relatar estudos com novas propostas de tratamento para parasitoses que não possuem grande atenção do mercado farmacêutico.

2. MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura onde utilizou-se as bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Eletronic Library* (Scielo), National Library of medicine (Pubmed/NLM), e Google acadêmico, utilizando como critérios de inclusão trabalhos publicados nos últimos 10 anos em língua portuguesa que mostrassem estudos com alternativas de tratamentos para parasitoses negligenciadas, foram utilizados os descritores doenças negligenciadas e terapias. Os trabalhos foram avaliados de acordo com o Fluxograma 1.

Fluxograma 1. Analise dos trabalhos encontrados



Fonte: elaborado pelo autor, 2020.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados no total 22 artigos, sendo que 14 atenderam aos critérios de inclusão, onde todos apresentaram estudos *in vitro* e/ou *in vivo*. Já as linhas de pesquisa encontradas variaram entre sistemas para veiculação de compostos bioativos, utilização de extratos e compostos isolados de plantas medicinais, síntese de novos compostos e utilização de drogas já aprovadas para outras finalidades, sendo esta última o mais presente nos trabalhos mais recentes. Dentre as doenças mais apontadas nos trabalhos estão respectivamente a Doença de Chagas, Leishmaniose, esquistossomose e malária. O conteúdo dos trabalhos avaliados está disposto na Tabela 1.

Tabela 1. Revisão de literatura

Autor e ano	Título	Principais resultados	Base e dados
CUNHA, *et al*. 2011	A própolis no combate a tripanossomatídeos de importância médica: uma perspectiva terapêutica para doença de Chagas e leishmaniose	O trabalho relata o potencial medicinal da própolis, mostrando estudos realizados in vitro e in vivo para protozoários causadores da leishmaniose e doença de chagas. Em todos os testes para *T cruzi* houve redução da carga parasitária além de reforçar a hipótese do efeito modulador da planta sobre as células TCD4+ e TCD8. Nos testes *in vitro* com espécies de *Leishmania* observou-se redução da carga parasitária de promastigotas, já nos ensaios in vivo com camundongos, verificou-se a redução das lesões dos grupos tratados com extrato de própolis tanto por via oral como tópica, onde sugeriu-se também atividade imunomodulatória como a ativação dos macrófagos.	BVS
BASTOS, *et al.* 2012	O uso de porfirinas em terapia fotodinâmica no tratamento de leishmaniose cutânea	Os autores discorrem sobre o uso de porfirinas como terapia fotodinâmica no tratamento de *Leishmanioses*, as porfirinas são um grupo de moléculas fotossensibilizadoras estudadas em tratamentos oncológicos, doenças, como psoríase, e acne. Essas moléculas fazem com que determinadas células (infectadas) sejam destruídas ao ser expostas a fontes de luz, como laser, LED, entre outros. Estudos fotodinâmicos com o ALA, um precursor da protoporfirina IX em casos de LC atribuíram o efeito antiparasitário à morte de células hospedeiras. Novos estudos estão foram realizados com porfirinas catiônicas, onde se viu a morte celular tanto dos macrófagos, como das formas promastigotas de *Leishmania*. entretanto foi enfatizado que essa terapia não é acessível para grande parte dos acometidos com LC, necessitando de mais estudos.	Google acadêmico

BARCELLOS,2014	Potencialidade do uso de sistemas nanoestruturados contendo ácido ursólico para otimização da terapia da doença de chagas	O trabalho teve como objetivo desenvolver e caracterizar nanopartículas de policaprolactona, que é um poliéster biodegradável, para veiculação de ácido ursólico, um composto apontado com ação tripanocida. Foi visto, pelo método utilizado, que não houve citotoxicidade, entretanto, a formulação foi capaz de reduzir em 50% a viabilidade dos parasitas, demonstrando significativo potencial terapêutico.	Google acadêmico
CARRILHO, 2016	Otimização de compostos de quinolina para doenças negligenciadas bloqueio das vias de metabolização.	No estudo foram sintetizados novos compostos a partir de grupos farmacofóricos 8-aminoquinolina e tetraoxano para tratamento de malária e leishmaniose. Através de variações na cadeia lateral dessas moléculas, essas modificações tem como objetivo atuar na fase intracelular dessas parasitoses. Foi visto que esses compostos sofrem rápida metabolização, e que nos testes *in vitro* com *Plasmodium falciparum* não houve ação superior a artemisinina na fase sanguínea, mas apresentando maior efeito na fase hepática quando comparados com elevadas doses de primaquina.	Google acadêmico
BARBOSA, 2012	Busca por novos metalofármacos contra doenças negligenciadas (malária, doença de Chagas e leishmaniose)	Foram sintetizadas moléculas com o metal rutênio ligado a compostos com ação bioativa como aminoácidos, óxido nítrico, CO, e porfirinas, e outros com conhecida atividade antiparasitária, tais como lapachol e cloroquina difosfato, avaliando-se aspectos físico químicos de várias combinações do rutênio com os compostos citados, bem como ensaios biológicos com cepas dos protozoários causadores da doença de chagas, malária e da leishmaniose, onde viu-se que os compostos que se apresentaram mais ativos foram os que continham CO como ligante, porém, estes apresentaram alta toxicidade, foram identificados resultados promissores dessas substâncias contra a forma tripomastigota de *T. cruzi* que podem ter sua toxicidade reduzida em baixas concentrações.	Google acadêmico
FELICISSIMO, 2014	Avaliação do potencial da licochalcona A na terapia da esqutossomose in vitro e em modelo murino	O trabalho teve como objetivo avaliar o potencial esquitossomicida do composto flavonoide Lincochalcona A *in vivo* e obter mais informações da substância *in vitro*. Foram utilizados camundongos divididos em grupos: controle de infecção (não tratados) controle de tratamento (tratados com praziquantel – droga padrão) e outros com o composto estudado (LincoA). Foi visto que houve redução da carga parasitária, provocando ações como prejuízo na movimentação dos vermes, alterações tegumentares entre outras.	Google acadêmico

FIUZA (2018)	Identificação de novos compostos inibidores da biossíntese de ergosterol como potenciais à fármacos para terapia da doença de Chagas	O trabalho teve como objetivo identificar ação de novos inibidores de ergosterol sobre o *T. cruzi*, *in vitro*, *in silico* e *in vivo*, onde foram selecionadas 100 moléculas, sendo que cinco destas apresentaram ação tripanossomicida e apenas um apresentou melhor ação *in vitro*, sendo semelhante aos fármacos utilizados no tratamento padrão da doença de chagas, entretanto não foi capaz de elevar a sobrevida dos animais nos testes *in vivo*.	Google acadêmico
ALVES, 2019	Anfotericina B convencional associada ao ácido gálico e ao ácido elágico em formulação tópica para terapia antileishmania	O estudo investigou a associação entre a anfotericina B convencional com ácido gálico ou elágico em uma formulação tópica para tratamento de leishmaniose cutânea em camundongos, os ativos foram testados veiculados em gel individualmente e em conjunto contendo anfotericina B + ácido gálico e Anfotericina B + ácido elágico. As associações mostraram efeitos mais promissores, na redução da parasitemia na lesão, e ativação da resposta imune, onde os percentuais de parasitemia se mantiveram reduzidos mesmo 14 dias após o término do tratamento.	Google academico
LUEHRING, 2012	Avaliação da terapia de combinação do itraconazol e benznidazol no tratamento da Doença de Chagas experimental	O estudo teve como objetivo avaliar a associação entre benznidazol e itraconazol no tratamento da Doença de Chagas experimental em camundongos, onde os animais foram divididos em grupos para tratamento em monoterapia de cada um dos fármacos e em associação. Foi observado que a associação teve melhor efeito quando comparado com a monoterapia, sendo também capaz de prevenir lesões cardíacas na fase crônica da infecção mesmo quando não há redução da parasitemia.	Google academico
CARNEIRO, 2019	Interferência das terapias com doxiciclina e benznidazol nos parâmetros fisiológicos e inflamatórios cardíacos na infecção experimental por *Trypanosoma cruzi*	O estudo avaliou os efeitos da doxiciclina em monoterapia e associada ao benznidazol no tratamento da infeção aguda e crônica por *T. cruzi* experimental. A terapia associada mostrou-se parcialmente promissora quando administrada no início da infecção melhorando também alguns parâmetros ecocardiográficos.	Google academico
XAVIER *et al* (2020)	H1-antihistamines as antischistosomal drugs: *in vitro* and *in vivo* studies.	Tratou-se de um estudo *in vitro* e *in vivo* onde partir do fenótipo do parasita foi descoberto que os anti-histamínicos H1 sendo eles desloratadina, rupatadina, prometazina e a cinarizina demostraram atividade redutora da carga dos vermes adultos e jovens em diferentes concentrações no intervalo de 72 horas. Comparado com o grupo controle, a prometazina e cinarizina demostraram, neste estudo maior potência em uma concentração de 50 µM.	PUBMED

ROQUINE *et al* (2019)	Promethazine exhibits antiparasitic properties *in vitro* and Reduces worm burden, egg production, hepatomegaly, and splenomegaly in a schistosomiasis animal model.	Um ensaio *in vitro* constatou que a prometazina, um anti-histamínico H1 de primeira geração, tem atividade sobre o *Schistosoma mansoni* em um modelo de roedor infectado por esquistossomas e, neste ensaio, a prometazina foi exposta aos parasita em várias concentrações mantido por 72h, foi avaliado que a prometazina promovem aos esquistossomo alterações morfológicas ruptura do tegumento ao longo de toda superfície do corpo do parasita, desintegração dos tubérculos descamação, erupção e inchaço, foram também observado contrações espasmódicas reduzindo a atividade motora, foram se contorcendo ficando em forma de um nó solto, por conta da sua atividade colinérgica promoveram, nos vermes, a separação do acoplamento do verme macho e fêmeas individuais por enfraquecimento motor. A prometazina mostrou uma redução significativa na carga de ovos em diferente estagio, pelo método Kato-Katz foram analisadas amostra de fezes com inúmeros ovos expostos a prometazina o qual teve uma redução acentuada de ovos imaturos sem vida.	PUBMED
LAGO, *et al.* (2019)	A fenotípica de anti-inflamatórios não esteroidais identificou o ácido mefenâmico como um medicamento para o tratamento da esquistossomose	Trata-se de um estudo *in vitro* e *in vivo* com camundongos submetidos a infecção por *Schistosoma mansoni* pela veia porta, após 42 dias da infecção considerados *ex vivo*. Neste estudo foram rastreados 73 AINES de diferentes classes aderindo as suas fenotipagem, e foi observado, dentre as drogas rastreadas, cinco fármacos mostraram efeito esquistossomicida sendo eles: ácido mefenâmico, ácido tolfenânico, ácido meclofemânico, celecoxibe e diclofenaco as drogas foram testadas em concentrações Letal de 50% (LC_{50}), os medicamentos que mais mostraram atividade segundo o estudo foram os fenamatos (ácido mefenâmico, ácido tolfenâmico e ácido meclofenâmico) o diclofenaco e celecoxibes apresentaram uma atividade moderada. O ácido mefenâmico mostrou neste estudo uma redução significativa no número de parasitas e ovos melhorando a esplenomegalia e hepatomegalia nos ratos tratado com ácido mefenâmico.	PUBMED
GUERRA *et al* (2019)	*In vitro* and *in vivo* studies of spironolactone as an antischistosomal drug capable of clinical repurposing	A espironolactona, diurético poupador de potássio, mostrou em um estudo *in vitro* e *in vivo* e *ex vivo* em camundongo infectado por esquistossomose atividade anti-esquistossomocida reduzindo a carga do verme e o número de ovos imaturos, melhorando as patologias do fígado e baço provocado pelo o parasita instalados neste órgão, a espironolactona em concentração LC_{50} altera a morfologia no tegumento do parasita adulto e jovem reduzindo assim a carga do verme.	PUBMED

De acordo com Fiusa (2018), o apoio financeiro para controle e eliminação dessas doenças, bem como pesquisa e desenvolvimento ainda são insuficientes. Por sua vez, Barbosa (2012), relata que as doenças tropicais negligenciadas não possuem tratamentos eficazes, ainda que muitas pesquisas se engajem na procura de novos fármacos pouco se reverte em instrumentos terapêuticos. Entretanto, os governos de países com população afetada por estas doenças têm buscado formas para resolver ou minimizar o problema.

Para Luehring (2012), se encontra aberta uma área de estudo para avalição de drogas que já existem no mercado bem como possíveis combinações farmacológicas, já Carrilho (2016) traz à tona que há um atual desafio para desenvolvimento de novos fármacos que sejam acessíveis e que evitem o aparecimento de cepas resistentes.

Em seus estudos Barcellos (2014), Felicissimo (2014) e Alves (2019), ressaltam o papel de produtos advindos de fontes naturais, na busca pela melhoria da ação, redução da resistência parasitária e toxicidade das terapias atualmente disponíveis.

4. CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos pode-se observar que há o interesse de se obter novas terapias que venham somar ao tratamento de parasitoses negligenciadas, entretanto com pouca inovação terapêutica, e remanejamento de opções já existentes.

5. REFERÊNCIAS

ALVES, M.M.M. Anfotericina b convencional associada ao ácido gálico e ao ácido elágico em formulação tópica para terapia antileishmania. 101 f. Tese (Doutorado em Ciência Animal) - Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2019.

BARBOSA, M.I.F. Busca por novos metalofármacos contra doenças negligenciadas (Malária, Doença de Chagas e Leishmaniose). 315 f. Tese (Doutorado em Ciências) -Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2012.

BARCELLOS, J.P.A. Potencialidade do uso de sistemas nanoestruturados contendo ácido ursólico para a otimização da terapia da Doença de Chagas. 25 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) -Faculdade de Ciências Farmacêutica de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

BASTOS, M.M. *et al.* O uso de porfirinas em terapia fotodinâmica no tratamento de leishmaniose cutânea. Revista Virtual de Química, v. 4, p. 257, 2012.

CARNEIRO, A.C.A. Interferência das terapias com doxiciclina e benznidazol nos parâmetros fisiológicos e inflamatórios cardíacos na infecção experimental por *trypanosoma cruzi*. 82 f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) – Instituto de Ciências exatas e biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto, 2019.

CARRILHO, C.N. Otimização de compostos de quinolina para Doenças Negligenciadas Bloqueio de vias de metabolização. 95 f. Dissertação (Mestrado em Química Farmacêutica e Terapêutica) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa 2016.

CUNHA, L.C. *et al.* A própolis no combate a tripanossomatídeos de importância médica: uma perspectiva terapêutica para doença de chagas e leishmaniose. Revista de patologia tropical, v. 40, p.105, 2011.

DESSOY, M.A. *et al.* Doenças tropicais negligenciadas: Uma nova era de desafios e oportunidades. Revista Química Nova, v. 36, p. 1552, 2013.

FELICISSIMO, J.M. Avaliação do potencial da Lincochalcona A na terapia da esquistossomose in vitro e em modelo murino. 88 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia e Bioquímica, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2014.

FIUZA, L.F.A. Identificação de novos compostos inibidores da biossíntese de ergosterol como potenciais à fármacos para terapia da doença de chagas. 92 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Parasitária) – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2018.

GUERRA, R.A. *et al. In Vitro* and *In Vivo* Studies of Spironolactone as na Antischistosomal Drug Capable of Clinical Repurposing. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 63, e01722, 2019.

LAGO, E.M. *et al.* Phenotypic screening of nonsteroidal anti-inflammatory drugs identified mefenamic acid as a drug for the treatment of schistosomiasis. Ebiomedicine, v. 43, p. 370, 2019.

LUEHRING, T.A.F.M. Avaliação da terapia de combinação do Itraconazol e Benznidazol no tratamento da doença de Chagas experimental. 91 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doenças negligenciadas: estratégias do ministério da saúde. Revista Saúde Pública, v. 44, p. 200, 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Situação epidemiológica e estratégias de prevenção, controle e eliminação das doenças tropicais negligenciadas no Brasil, 1995 a 2016. Secretaria de Vigilância em Saúde, v. 49, 2018.

ROQUINE, D.B. *et al.* Promethazine Exhibits Antiparasitic Properties *In Vitro* and Reduces Worm Burden, Egg Production, Hepatomegaly, and Splenomegaly in a Schistosomiasis Animal Model. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 63, e01208, 2019.

SANTANA, R.S. SUS para todos? Avanços e desafios nas políticas farmacêuticas para doenças da pobreza. 217 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2017.

SANTOS, C.S. *et al.* Representações sociais de profissionais de saúde sobre doenças negligenciadas. Escola Anna Nery, v. 21, p. 1, 2017.

SOUSA, W.E. *et al*. O estudo das interações medicamentosas fatais. Jornal Brasileiro de Farmacologia, v. 2, p. 405, 2019.

SOUZA, H.P. *et al.* Doenças infecciosas e parasitarias no Brasil de 2010 a 2017: aspectos para vigilância em saúde. Revista Pan Americana Salud Publica, v. 44, p. 1-7, 2020.

XAVIER, R.P. *et al.* H1-antihistamines as antischistosomal drugs: *in vitro* and *in vivo* studies. Parasites & Vectors, v. 278, p, 1, 2020.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 38

NÍVEL DE CONHECIMENTO DE VENDEDORES E CONSUMIDORES SOBRE CONTAMINAÇÃO POR PARASITAS EM ALIMENTOS COMERCIALIZADOS EM FEIRA LIVRE DE SERRA TALHADA, PERNAMBUCO

Andressa C S De Martins[1], Maria R S Bezerra[1], Willian S F Diniz[1], Raul S Andreza[2]

1 Discentes dos Cursos de Enfermagem e Farmácia, Faculdade de Ciências Médicas Aggeu Magalhães-FAMA.
2 Docente orientador, Faculdade de Ciências Médicas Aggeu Magalhâes-FAMA.

Palavras-chave: *Parasitoses; Alimentos; Higienização.*

1. INTRODUÇÃO

Os vegetais são amplamente recomendados como parte da alimentação diária por seu apreciável conteúdo em vitaminas, sais minerais e fibras alimentares. Tem crescido o interesse principalmente por aqueles que apresentam em sua composição substâncias com atividade antioxidante, a exemplo dos carotenoides, vitamina C e flavonoides, que os caracterizam como alimentos funcionais (SILVA *et al*., 2005).

Conforme Silva (2018), atualmente o emprego de boas práticas alimentares tem sido cada vez mais adotado pela sociedade como rotina diária, por diversos benefícios providos pelo consumo destes alimentos. No entanto, algumas doenças podem ser adquiridas pelo consumo inadequado destes, ao não se adotar práticas de higienização corretas, a fim de evitar possíveis parasitas contidos nos alimentos.

As doenças transmitidas por alimentos são resultantes predominantemente do ciclo de contaminação fecal/oral e seu controle tem recebido cada vez maior atenção em todo o mundo. Geralmente, tanto nas áreas rurais quanto nos centros urbanos dos países de Terceiro Mundo,

devido às más condições sanitárias, as parasitoses intestinais são amplamente difundidas, sendo as hortaliças citadas como um dos veículos de suas estruturas infectantes (SLIFKO *et al*., 2000).

Considera-se os protozoários e helmintos como os principais transmissores de parasitoses, sobretudo por exercerem forte influência na incidência e propagação dessas patologias, tendo como fontes de transmissão, alimentos de origem animal ou vegetal, especialmente aqueles que são ingeridos in natura (SILVA & GONTIJO, 2012).

A transmissibilidade por esses seres parasitários tem se intensificado devido à falta de medidas de cunho preventivo no cultivo dessas frutas e hortaliças em meio rural. A ausência de uma maior verificação das condições do solo para o plantio, a qualidade da água a qual irá ser destinada a irrigação e métodos higiênicos inadequados destes alimentos antes de serem consumidos contribuem para o crescimento de doenças enteroparasitárias (SILVA, 2012). É importante, ainda, ressaltar que o uso demasiado de agrotóxicos a fim de evitar a presença desses seres parasitários e também para o controle de pragas oferta um risco substancial à saúde da população.

O objetivo do presente estudo foi o de avaliar o nível de conhecimento dos consumidores e comerciantes da feira pública de Serra Talhada acerca de seres parasitários contidos em frutas e hortaliças, o método como estes alimentos chegam para serem comercializados diariamente, a forma como estes são cultivados e transportados, além de ter sido questionado a cada um dos entrevistados a forma como realizam a higienização destes antes de consumir.

2. MÉTODO

O presente estudo foi realizado na feira livre da cidade de Serra Talhada, sertão de Pernambuco, no mês de outubro de 2019, início da semana e período de maior busca por hortaliças e frutas no local. O trabalho caracterizou-se por um estudo transversal de natureza qualitativa e quantitativa e uma pesquisa descritiva por meio da aplicação de um questionário. Os participantes foram feirantes e consumidores de várias faixas etárias e grau de escolaridade que circulavam no ambiente.

Foram aplicados 30 questionários preenchidos com a idade, sexo, grau de escolaridade e quanto a condição de consumidor ou vendedor de cada participante. Em seguida foram apresentadas as cinco questões com opções de resolução “sim” ou “não”, sendo a última necessária de justificativa se referindo a descrição da correta forma de higienização do alimento.

Para isso, inicialmente cada participante assinou o Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), concordando assim com a sua participação na pesquisa, a mesma também cumpriu o disposto na resolução n°196\96 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 1996).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 30 participantes do estudo, 13 eram feirantes e 17 consumidores que estavam no ato da compra no momento em que foram entrevistados. Segundo Lima e Sampaio (2009), as feiras livres são consideradas como fenômenos econômicos e sociais antigos que remontam aos primeiros agrupamentos humanos. Seu surgimento parte da necessidade que a população tem de comprar, vender e trocar produtos de diversos tipos, atraindo indivíduos de localidades distantes para um ponto central de comercialização. Dessa forma, como esse ambiente é um local muito frequentado, o período em questão favoreceu esse aspecto, percebendo-se a grande quantidade de pessoas presentes, assim como seu papel funcional como fonte de renda para vários feirantes.

A maioria dos participantes pertenciam a diferentes faixas etárias, entre jovens, adultos e idosos de diferentes graus de escolaridades, desde a alfabetizados à estudantes de ensino superior. Dados estes vistos em outras pesquisas, em que a faixa predominante era de jovens e adultos com média de 35 anos, apontado no estudo desenvolvido por Amor *et al.* (2012).

No quadro 1 é possível visualizar o questionário aplicado aos consumidores e vendedores sobre o conhecimento prévio de parasitoses. Ao serem questionados sobre o conhecimento da origem de determinado produto em consumo, fruta ou hortaliça de interesse, sua manipulação e manuseio desde plantio, cerca de (46,70%) afirmou ter um certo conhecimento, enquanto (53,30%) respondeu negativamente que não tinha ideia. Esse fato demostra leve aumento percentual de não acesso a informações essenciais sobre o que se está ingerindo.

Ao serem questionados sobre o conhecimento da origem de determinado produto, ou seja, fruta ou hortaliça de interesse, sua manipulação e manuseio desde plantio, cerca de 46,70% afirmou ter um certo conhecimento, enquanto 53,30% respondeu negativamente que não tinha ideia. Esse fato demostra leve aumento percentual de não acesso a informações essências sobre o que se está ingerindo.

Quadro 1. Questionário aplicados aos participantes

PERGUNTAS	SIM	NÃO
1- Você conhece o modo a qual foi cultivada, irrigada essa hortaliça\fruta antes de adquiri-la?	46,70%	53,30%
2- Sabe se no cultivo houve a utilização de agrotóxicos?	73,30%	26,70%
3-Possui conhecimentos sobre parasitoses?	50%	50%
4-Conhece os riscos da ingestão de alimentos contaminados por parasitas?	70%	30%
5-Sabe a forma correta de fazer a higienização de uma hortaliça\fruta antes do consumo?	100%	-

Fonte: elaborado pelo autor, 2019.

Quanto a utilização de agrotóxicos, a maioria da amostra acreditava na adição de agrotóxicos ao alimento 73,3%, de acordo com alguns participantes que interagiam respondendo todo o questionário, é praticamente impossível a sua não utilização. De fato, tendo em vista a facilidade com que esses elementos ganharam espaço nas produções, pode-se dizer que é difícil hoje em dia não serem utilizados, seja para o controle de parasitas e pragas, como também para acelerar o seu processo de maturação, apesar dos possíveis riscos que podem trazer ao indivíduo.

Metade dos participantes afirmou ter conhecimento sobre parasitoses, enquanto a outra metade desconhecia, no entanto ao serem questionados sobre os riscos da ingestão de alimentos contaminados por parasitas, cerca de 70% respondeu positivamente, parte deles ao associar esses microrganismos a “vermes”. Isso demostra que parcialmente a amostra desconhece o termo “parasitoses”, mas sabem da possibilidade de riscos na ingestão de alimentos ausentes de higienização ou higienizados inadequadamente.

No último questionamento sobre o conhecimento da maneira correta de higienizar os alimentos pós adquiridos todos os entrevistados afirmaram conhecer adequadamente, sendo que na descrição as respostas variaram entre a utilização de água, vinagre, hipoclorito de sódio, detergente e sabão. Essas substâncias eram utilizadas em diferentes associações entre si a cerca de quantidades, tempo e frequências não determinadas como pode ser visto no Quadro 2.

A higiene dos manipuladores de alimentos é um fator que deve ser gerenciado e controlado para não comprometer a segurança dos alimentos, de tal modo evitar contaminações e toxi-infecções (SOUZA *et al.*, 2006).

Cerca de 20% dos entrevistados faziam a lavagem dos alimentos apenas com água corrente, ao colocar o alimento sobre a torneira e deixando-o por um pequeno tempo, 10% imergia em meios contendo água e ácido acético, sendo que 6,70% só fazia a utilização do ácido.

O percentual maior de resposta se deu com a mistura de água e hipoclorito de sódio, mais conhecido como água sanitária, descritos com a adição de uma maior quantidade de água a um recipiente e adição de um pouco de hipoclorito de sódio sem a manutenção de uma quantidade especifica de um ou outro por um determinado período de tempo. Aproximadamente 3,4% utilizava vinagre e água sanitária, 10% higienizava através de uma mistura com água, hipoclorito de sódio e vinagre e 3,4% com água e detergente. Também com um percentual de 3,4% constatou-se o uso simultâneo de detergente e vinagre sobre o alimento, e com um percentual também relevante, cerca de 10% realizava a lavagem com água e sabão.

Quadro 2. Produtos utilizados na higienização das frutas e hortaliças

PRODUTOS UTILIZADOS	PORCENTAGEM
Somente água	20%
Água e vinagre	10%
Somente vinagre	6,7%
Água e hipoclorito de sódio	26,7%
Somente hipoclorito de sódio	6,7%
Vinagre e hipoclórito de sódio	3,3%
Água, hipoclórito de sódio e vinagre	10%
Água e detergente	3,3%
Detergente e vinagre	3,3%
Água e sabão	10%

Fonte: elaborado pelo autor, 2019.

Finalizando o questionário os participantes foram informados da maneira mais indicada de realizar a higienização recomenda por especialista, através da lavagem com água e utilização de uma escovinha para retirar a sujeira visível. Em seguida foram orientados a deixar a fruta\hortaliça de molho em um recipiente contendo cerca de 1 litro de água para cada colher de hipoclorito de sódio ou bicarbonato de sódio. Por fim, posteriormente seguida da lavagem com água corrente potável para retirar o excesso das substâncias utilizada na procedimentos.

4. CONCLUSÃO

Através dos dados apresentados por essa pesquisa foi possível identificar que mais da metade da amostra não sabe as procedências do alimento, levando em conta tanto o vendedor que repassa, quanto o consumidor que os adquire, seguindo posteriormente para o consumo.

Além disso, foi possível perceber que nem todos reconhecem o termo parasitoses, assim como também a variedade que estas representam, apesar de a maioria dos participantes afirmar conhecer os riscos da ingestão de alimentos contendo esses microrganismos. Fato que evidencia a força do conhecimento popular que associa o mal-estar provindo da alimentação à “vermes”.

Ademais, conforme a diversidade e percentual de produtos descritos na higienização das hortaliças e frutas, principalmente a lavagem só com água corrente, demostra-se a deficiência no conhecimento da forma mais apropriada de se higienizar o alimento.

Dessa forma, compreende-se que é essencial promover continuamente ações em saúde a fim de conscientizar e orientar a população sobre a importância da manutenção de boas práticas de manipulação visando uma alimentação segura com frutas e hortaliças, de forma a diminuir as chances de infecções parasitárias. Assim, ampliar o conhecimento popular acerca dos riscos de uma higienização ausente ou inadequada, ressaltando o mais indicado para manter-se saudável, é um dos requisitos necessários para contribuir para a saúde do indivíduo.

5. REFERÊNCIAS

AMOR ,A.L.M *et al.*, Perfil de manipuladores e consumidores de hortaliças provenientes de feiras livres e supermercados. Revista Baiana de Saúde Pública. v. 36, p. 792, 2012.

BRASIL, Resolução n º 196 de 10 de outubro de 1996. Dispõe sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF. 16 out.2016. Acesso em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1996/res0196_10_10_1996.html, 8 jul. 2020.

GOMES, J.C. Legislação de alimentos e bebidas. Viçosa: UFV, 3 ed.,2007. 365 p.

LIMA, A.E.F. & SAMPAIO, J.L.F. Aspectos da formação espacial da feira livre de Abaiara – Ceará: relações e trocas. In: Anais do 19º Encontro Nacional de Geografia Agrária, p. 1, 2009.

SILVA, M & GONTIJO, E. Avaliação parasitológica de alfaces (*Lactuca sativa*) comercializadas em supermercados e feiras livres do município de Gurupi, Tocantis. Revista Científica do ITPAC, v. 5, 2012.

SILVA, L. *et al*. "Hortaliças orgânicas: alimentos saudáveis ou um risco à saúde?". Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, v. 39, p. 119, 2018.

SILVA, A.S. *et al*. Ocorrência de *Cryptosporidium* spp. e outros parasitas em hortaliças consumidas in natura, no Recife. Ciência & Saúde Coletiva, v. 10, p. 63, 2005.

SOUZA, L.H.L. *et al*. A manipulação inadequada dos alimentos: Fator de contaminação. Revista Higiene Alimentar, v. 20, p. 32, 2006.

SLIFKO, S.R. *et al*. Emerging parasite zoonoses associated with water and food. International Journal for Parasitology, v. 30, p. 1379, 2000.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 39

ESTUDO META-ANALÍTICO DA OCORRÊNCIA E DISTRIBUIÇÃO ENDOPARASITÁRIA E ZOONÓTICA EM ANIMAIS SILVESTRES NAS CINCO REGIÕES BRASILEIRAS

Neywlon L L De Oliveira[1], Antonio R G De Oliveira[2]

[1] Discente em Medicina Veterinária, Universidade Federal do Pará, Castanhal/PA.
[2] Doutorando em Biologia Ambiental, Universidade Federal do Pará, Bragança/PA.

Palavras-chave: *Zoonoses; Endoparasitas; Fauna Selvagem.*

1. INTRODUÇÃO

O estudo da arte destaca-se no processo de identificação e entendimento da dinâmica de produções de trabalhos científicos e serve como um fator essencial para um levantamento e análise dos estudos. Nesse sentido, o estudo sobre animais silvestres é de fundamental importância para o entendimento do ciclo biológico e as relações Zoo-Antrópicas no contexto socioambiental, no qual o grupo destes animais está inserida, bem como para a saúde pública no que diz respeito às patologias parasitárias e zoonóticas, uma vez que estes podem ser potenciais reservatórios e/ou portadores de zoonoses. Com isso, animais silvestres são definidos como um grupo de espécies que vivem em um *habitat* natural, e que, posteriormente, em qualquer ciclo de sua vida, foram retirados da natureza e inseridos em situação *ex situ*, comportando-se com estresse ao homem (WWF, 2020; FORLANI, 2020).

Nesse sentido, estes animais, por serem de vida livre, estão propensos a diversas doenças. Assim, há centenas de anos, a sociedade já conhecia uma diversidade de infecções patológicas que acometiam o homem, onde inúmeras outrora foram descritas pela ciência, algumas só foram descritas recentemente e outras tão pouco foram descritas ainda. Desse modo, de acordo com Weiss (2011), diversas doenças infecciosas mais perigosas da humanidade, tais como o tifo, a malária, a febre amarela e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS),

tiveram suas origens através do contato negligente do *Homo sapiens* com aves, mamíferos, e outros animais da fauna silvestre.

A investigação sobre a fauna parasitária em animais silvestres é fundamental para compreensão dos impactos na saúde veterinária e humana, uma vez que estão estritamente relacionadas com as doenças que podem causar um desequilíbrio entre os três pilares da Saúde Única (saúde animal, humana e ambiental). Além disso, como estes são hospedeiros de uma grande diversidade de parasitos, na qual segundo Corrêa & Passos (2001) há uma incomplexidade grande de disseminação dos agentes infecciosos e parasitários entre novos hospedeiros e novos ambientes, tendo em vista o desenvolvimento desponderado da urbanização e da agricultura, o que proporciona um maior contato entre as populações humanas e de seus animais domésticos com as espécies de animais selvagens, facilitando a infecção, replicação, manutenção e transmissão.

Neste contexto, o presente trabalho buscou avaliar e analisar a distribuição de doenças endoparasitárias e zoonóticas de animais silvestres nas cinco regiões brasileiras, através de uma meta-análise sobre produções científicas publicadas, elencando a frequência dos parasitos nas mais diversas espécies encontradas e sua intensidade por regiões, bem como os parâmetros para a ocorrência na saúde pública.

2. MÉTODO

O presente trabalho realizou um levantamento bibliográfico na busca por produções de trabalhos científicos sobre doenças endoparasitárias e zoonóticas em diversas bases de dados on-line. Nesse sentido, as investigações foram realizadas no portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), bem como nas bases do Google Scholar, Oxford Academic, *Scientific Electronic Library Online* (Scielo) e PubMed, na qual para o desenvolvimento da pesquisa, utilizou-se as produções indexadas nos últimos 20 anos (período de 2000 a 2020).

Além disso, para os critérios de busca e seleção dos trabalhos, utilizou-se apenas literatura branca, tais como periódicos: artigos científicos completos, gratuitos e nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, também os que descrevem a ordem, a família ou o nome científico das espécies. Ademais, foram utilizadas diversas palavras chaves, bem como seus respectivos sinônimos, sendo: Doenças Parasitárias, Zoonoses Parasitárias, Animais Silvestres

e Endoparasitas de Animais Silvestres. Dessa forma, para cada literatura selecionada e analisada dentro dos critérios de restrições para o objetivo do trabalho, foram anotados os principais pontos de interesse para o desenvolvimento e resultados do presente trabalho, os quais foram: região brasileira, ano de publicação, classe e espécie estudada, quantidade de trabalhos e parasitos encontrados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca nos bancos de dados on-line, no período compreendido entre as duas últimas décadas, resultou em 60 trabalhos encontrados sobre a temática estudada, incluindo literaturas nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. Após realizada a seleção para os critérios estabelecidos de inclusão e exclusão, apenas 34 publicações obedeciam às regras de restrições para o objetivo do trabalho, o que ratifica a escassez de pesquisas e publicações sobre endoparasitoses de animais selvagens nas cinco Regiões do Brasil.

Nesse sentido, dentre os 34 trabalhos selecionados, apenas seis correspondiam a região Norte brasileira, onde observou-se que a Classe Mammalia e Aves foram as únicas abordadas nos trabalhos desta região, sendo Mammalia da Ordem Carnívora a mais estudada (Tabela 1). Em relação aos parasitas, foram encontrados nove tipos diferentes, sendo *Calodium hepaticum* Bancroft, *Cryptosporidium* spp. e *Giardia* sp. os mais prevalentes, correspondendo a uma frequência de 33,3% cada (Tabela 6), sendo estes parasitos encontrados nos trabalhos de Gonçalves *et al.* (2012) e Moreira *et al.* (2012), Borges *et al.* (2017) e Pantoja *et al.* (2019) respectivamente.

Tabela 1. Análise representativa dos números de espécies encontrados na região Norte

Classe	Ordem	Nome Científico (Espécie Estudada)	Nome Popular	Nº de indivíduos
Mammalia	Artiodactyla	*Tayassu pecari* (Link, 1795)	Queixada	1
	Artiodactyla	*Mazama americana* (Erxleben, 1777)	Veado-mateiro	2
	Carnivora	*Cerdocyon thous* (Linnaeus, 1766)	Cachorro-do-mato	1
	Carnivora	*Leopardus pardalis* (Linnaeus, 1758)	Jaguatirica	1
	Carnivora	*Puma concolor* (Linnaeus, 1771)	Sussuarana	1
	Carnivora	*Panthera onca* (Linnaeus, 1758)	Onça pintada	1
	Carnivora	*Potos flavus* (Schreber, 1774)	Jupará	1
	Carnivora	*Eira barbara* (Linnaeus, 1758)	Irara	1
	Carnivora	*Leopardus tigrinus* (Schreber, 1775)	Gato-do-mato	1
	Carnivora	*Puma yagouaroundi* (É. Geoffroy Saint-Hilaire, 1803)	Gato-morisco	1
	Carnivora	*Galictis cf. vittata* (Schreber, 1776)	Furão	1

	Carnivora	*Galictis vittata* (Schreber, 1776)	Furão-grande	1
	Carnivora	*Speothos venaticus* (Lund, 1842)	Cachorro-vinagre	1
	Carnivora	*Lontra longicaudis* (Olfers, 1818)	Lontra-neotropical	2
	Carnivora	*Pteronura brasiliensis* (Zimmermann, 1780)	Ariranha	2
	Cingulata	*Dasypus novemcinctus* (Linnaeus, 1758)	Tatu	1
	Perissodactyla	*Tapirus terrestris* (Linnaeus, 1758)	Anta	1
	Rodentia	*Hydrochoerus hydrochaeris* (Linnaeus, 1758)	Capivara	1
	Rodentia	*Rattus rattus* (Linnaeus, 1758)	Rato-preto	1
	Rodentia	*Cuniculus paca* (Linnaeus, 1766)	Paca	2
	Rodentia	*Dasyprocta aguti* (Linnaeus, 1766)	Cutia	2
Aves	Passeriformes	Sporophila caerulescens (Vieillot, 1823)	Coleirinho	1

Fonte: Vieira *et al.*, 2000; Gonçalves *et al.*, 2012; Moreira *et al.*, 2013; Borges *et al.*, 2017; Pantoja *et al.*, 2019; Souza *et al.*, 2019.

Enquanto para a região Nordeste um total de sete trabalhos foram encontrados, sendo observado os mesmos resultados da região norte para o tipo de classe estudada, a Classe aves e a Ordem Psittaciformes a mais pesquisada para esta região (Tabela 2). Com isso, observou-se que *Capillaria* sp., Coccídios e *Strongyloides* sp. resultaram em 42,9% de frequência em relação aos 31 tipos de parasitos encontrados (Tabela 6).

Tabela 2. Análise representativa dos números de espécies encontrados na região Nordeste

Classe	Ordem	Nome Científico (Espécie Estudada)	Nome Popular	Nº de indivíduos
Mammalia	Carnivora	*Nasua nasua* (Linnaeus, 1766)	Quati	1
	Carnivora	*Cerdocyon thous* (Linnaeus, 1766)	Cachorro-do-mato	1
	Carnivora	*Eira barbara* (Linnaeus, 1758)	Irara	1
	Didelphimorphia	*Didelphis albiventris* (Lund, 1840)	Gambá-de-orelha-branca	1
	Didelphimorphia	*Marmosa sp.* (Gray, 1821)	Gambá-lanosos	1
	Didelphimorphia	*Monodelphis domestica* (Wagner, 1842)	Gambá-cinza-de-cauda-curta	1
	Lagomorpha	*Sylvilagus brasiliensis* (Linnaeus, 1758)	Tapiti	1
	Pilosa	*Bradypus variegatus (*Schinz, 1825)	Preguiça-de-três-dedos	1
	Primates	*Sapajus libidinosus* (Spix, 1823)	Macaco-prego	1
	Primates	*Sapajus flavius* (Schreber, 1774)	Macaco-prego-galego	1
	Primates	*Callithrix jacchus* (Linnaeus, 1758)	Sagui-de-tufos-brancos	1
	Primates	*Callithrix penicilata* (Geoffroy, 1812)	Sagui-de-tufos-pretos	1
	Rodentia	*Nectomys squamipes* (Brants, 1827)	Rato-d'água	1
	Rodentia	*Oryzomys subflavus* (Wagner, 1842)	Rato-de-arroz	1
	Rodentia	*Holochilus sciureus* (Wagner, 1842)	Rato-do-pântano	2
	Rodentia	*Euryoryzomys lamia* (Thomas, 1901)	Rato-monstro-de-arroz	1
	Rodentia	*Cuniculus paca (*Linnaeus, 1766)	Paca	1
	Rodentia	*Bolomys lasiurus* (Lund, 1841)	Rato-do-mato	1
	Rodentia	*Rattus rattus* (Linnaeus, 1758)	Rato-preto	1
	Rodentia	*Akodon arviculoides* (Wagner, 1842)	Camundongos-do-campo	1
Aves	Accipitriformes	*Rupornis magnirostris* (Gmelin, 1788)	Gavião-carijó	2
	Accipitriformes	*Parabuteo unicinctus* (Temminck, 1824)	Avião-asa-de-telha	1
	Anseriformes	-	-	1*
	Cariamiformes	-	-	1*
	Ciconiiformes	-	-	1*
	Columbiformes	-	-	1*
	Falconiformes	*Falco sparverius* (Linnaeus, 1758)	Quiriquiri	1
	Falconiformes	*Caracara plancus* (Miller, 1777)	Caracará	1
	Falconiformes	*Mivalgo chimachima* (Vieillot, 1816)	Gavião-carrapateiro	1

	Galliformes	-	-	2*
	Gruiformes	-	-	1*
	Gruiformes	*Psophia viridis* (Spix, 1825)	Jacamim-de-costas-verdes	1
	Musophagiformes	-	-	1*
	Passeriformes	-	-	2*
	Pelecaniformes	-	-	1*
	Phoenicopteriformes	-	-	1*
	Piciformes	-	-	1*
	Piciformes	*Ramphastos toco* (Statius Muller,1776)	Tucanuçu	1
	Piciformes	*Ramphastos tucanus* (Linnaeus, 1758)	Tucano-grande-de-papo-branco	1
	Psittaciformes	-	-	1*
	Psittaciformes	*Amazona* sp. (Lesson, 1830)	Papagaio	1
	Psittaciformes	*Eclectus roratus* (Statius Muller, 1776)	Papagaio-eclectus	1
	Psittaciformes	*Aratinga* sp. (Spix, 1824)	Periquito	1
	Psittaciformes	*Ara sp.* (Lacepede, 1799)	Arara	1
	Psittaciformes	*Primolius maracana* (Vieillot, 1816)	Maracanã-verdadeiro	1
	Psittaciformes	*Cacatua galerita* (Latham, 1790)	Cacatua-de-crista-amarela	1
	Psittaciformes	*Amazona aestiva* (Linnaeus, 1758)	Papagaio-verdadeiro	2
	Psittaciformes	*Amazona amazonica* (Linnaeus, 1766)	Curica	2
	Psittaciformes	*Diopsittaca nobilis* (Linnaeus, 1758)	Maracanã-pequena	1
	Psittaciformes	*Aratinga cactorum* (Kuhl, 1820)	Periquito-da-caatinga	2
	Psittaciformes	*Ara macao* (Linnaeus, 1758)	Araracanga	2
	Psittaciformes	*Ara ararauna* (Linnaeus, 1758)	Arara-canindé	1
	Psittaciformes	*Ara chloropterus* (Gray, 1859)	Arara-vermelha-grande	1
	Psittaciformes	*Anodorhynchus hyacinthinus* (Latham, 1790)	Arara-azul-grande	2
	Psittaciformes	*Amazona farinosa* (Boddaert, 1783)	Papagaio-moleiro	1
	Psittaciformes	*Amazona vinacea* (Kuhl, 1820)	Papagaio-de-peito-roxo	1
	Psittaciformes	*Guarouba guarouba* (Gmelin, 1788)	Ararajuba	1
	Psittaciformes	*Primolius auricollis* (Cassin, 1853)	Maracanã-de-colar	1
	Psittaciformes	*Pionus fuscus Statius* (Muller, 1776)	Maitaca-roxa	1
	Psittaciformes	*Aratinga leucophthalma* (Statius Muller, 1776)	Periquitão-maracanã	1
	Psittaciformes	*Brotogeris chiriri* (Vieillot, 1818)	Periquito-de-encontro-amarelo	1
	Rheiformes	*Rhea americana* (Linnaeus, 1758)	Ema	1
	Strigiformes	*Tyto alba* (Scopoli, 1769)	Coruja-da-igreja	1
	Strigiformes	*Megascops choliba* (Vieillot, 1817)	Corujinha-do-mato	1
	Strigiformes	*Asio clamator* (Vieillot, 1808)	Coruja-orelhuda	1
	Strigiformes	-	-	1*
	Tinamiformes	-	-	1*

* Valores referentes apenas as ordens mencionadas nas literaturas da Região Nordeste. **Fonte:** Freitas *et al.*, 2002; Brandão-Filho *et al.*, 2003; Soares *et al.*, 2010; Melo *et al.*, 2013; Santos *et al.*, 2015; Ayres *et al.*, 2016; Licá *et al.*, 2018.

Além disso, os trabalhos de Guimarães *et al.* (2010), Souza *et al.* (2010), Soares *et al.* (2011) e Carneiro *et al.* (2014) foram os únicos encontrados para a região Centro-Oeste, totalizando apenas quatro artigos, os quais estudaram exclusivamente a Classe Mammalia. Porém, Soares *et al.* (2011) também estudaram a espécie *Chelonoidis* sp., pertencente a Classe Reptilia. Dentre estes trabalhos não se observou diferenças entre as ordens estudadas, estando, estas em números relativamente equivalentes (Tabela 3); assim como para os endoparasitos, visto que a frequência foi semelhante para *Calodium hepaticum*, *Lagochilascaris minor* Leiper,

Leishmania infantum chagasi CUNHA & CHAGAS e *Toxoplasma gondii* NICOLLE & MANCEAUX que foram os únicos relatados (Tabela 6).

Tabela 3. Análise representativa dos números de espécies encontrados na Centro-Oeste

Classe	Ordem	Nome Científico (Espécie Estudada)	Nome Popular	Nº de indivíduos
Mammalia	Artiodactyla	*Tayassu pecari* (Link, 1795)	Queixada	1
	Carnivora	*Cerdocyon thous* (Linnaeus, 1766)	Cachorro-do-mato	2
	Carnivora	*Speothos venaticus* (Lund, 1842)	Cachorro-vinagre	1
	Carnivora	*Leopardus tigrinus* (Schreber, 1775)	Gato-do-mato	1
	Carnivora	*Leopardus pardalis* (Linnaeus, 1758)	Jaguatirica	1
	Carnivora	*Leopardus colocolo* (Molina, 1782)	Gato-palheiro	1
	Carnivora	*Puma concolor* (Linnaeus, 1771)	Puma	1
	Carnivora	*Lycalopex vetulus* (Lund, 1842)	Raposa-do-campo	1
	Carnivora	*Nasua nasua* (Linnaeus, 1766)	Quati-de-cauda-anelada	1
	Cingulata	*Dasypus novemcinctus* (Linnaeus, 1758)	Tatu	1
	Pilosa	*Myrmecophaga tridactyla* (Linnaeus, 1758)	Tamanduá-bandeira	1
	Pilosa	*Tamandua tetradactyla* (Linnaeus, 1758)	Tamanduá-mirim	1
	Primatas	*Ateles paniscus* (Linnaeus, 1758)	Macaco-aranha	1
	Primatas	*Lagothrix lagotricha (*Humboldt, 1812)	Macaco-barrigudo	1
	Primatas	*Alouatta belzebul* (Linnaeus, 1766)	Bugio-de-mão-ruiva	1
	Primatas	*Alouatta caraya* (Humboldt, 1812)	Bugio-preto	1
	Primatas	*Cebus libidinosus* (Spix, 1823)	Macaco-prego	1
	Primatas	*Callithrix penicillata* (É. Geoffroy Saint-Hilaire, 1812)	Sagui-de-tufo-preto	1
	Primatas	*Chiropotes satanas* (Hoffmannsegg, 1807)	Cuxiú-preto	1
	Rodentia	*Cuniculus paca* (Linnaeus, 1766)	Paca	1
	Rodentia	*Hydrochoerus hydrochaeris* (Linnaeus, 1766)	Capivara	1
Reptilia	Testudines	*Chelonoidis sp.* (Fitzinger, 1835)	Jabuti	1

Fonte: Guimarães *et al.*, 2010; Souza *et al.*, 2010; Soares *et al.*, 2011; Carneiro *et al.*, 2014.

Os artigos encontrados para a região Sudeste correspondem ao mesmo número de trabalhos encontrados na região Norte brasileira, porém com uma diferença significativa em relação a grande diversidade de parasitos, com 32 espécies encontrados, sendo a maior frequência correspondente aos Coccídios com 50%, seguido por *Blastocystis* spp. com 33,3%, enquanto que os demais endoparasitas apresentaram porcentagem iguais de frequência 16,7% (Tabela 6). Ademais, nos estudos investigados, identificou-se que as Classes estudadas foram: Mammalia, onde não houve diferença significativa no número de ordens. Todavia, com uma rica diversidade de espécies para as literaturas analisadas; seguida por Aves, onde dispôs de uma quantidade considerável de ordens, nas quais Passeriformes assim como Psittaciformes foram as mais trabalhadas; e também Reptilia, que demonstrou somente duas ordens, Anura e Squamata (Tabela 4). Dessa forma, a maior representatividade mostrou-se em Aves, no qual *Amazona aestiva* Linnaeus e *Brotogeris tirica* Gmelin foram as espécies mais prevalentes para os trabalhos analisados na região.

Tabela 4. Análise representativa dos números de espécies encontrados na região Sudeste

Classe	Ordem	Nome Científico (Espécie Estudada)	Nome Popular	Nº de indivíduos
Mammalia	Artiodactyla	*Mazama gouazoubira* (G. Fischer [von Waldheim], 1814)	Veado-catingueiro	1
	Carnivora	*Leopardus pardalis* (Linnaeus, 1758)	Jaguatirica	1
	Carnivora	*Leopardus tigrinus* (Schreber, 1775)	Gato-do-mato	1
	Carnivora	*Panthera onca,* (Linnaeus, 1758)	Onça-pintada	1
	Carnivora	*Puma concolor,* (Linnaeus, 1771)	Sussuarana	1
	Carnivora	*Cerdocyon thous,* (Linnaeus, 1766)	Cachorro-do-mato	1
	Carnivora	*Chrysocyon brachyurus* (Illiger, 1815)	Lobo-guará	1
	Carnivora	*Nasua nasua* (Linnaeus, 1766)	Quati	1
	Chiroptera	*Diphylla ecaudata* (Spix, 1823)	Morcego-vampiro	1
	Didelphimorphia	*Didelphis aurita* (Wied-Neuwied, 1826)	Gambá-de-orelha-preta	1
	Didelphimorphia	*Gracilinanus microtarsus* (Wagner, 1842)	Cuica-graciosa	1
	Didelphimorphia	*Monodelphis* (Burnett, 1830)	Catita	1
	Didelphimorphia	*Marmosops incanus* (Lund, 1840)	Cuíca	1
	Didelphimorphia	*Didelphis marsupialis* (Linnaeus, 1758)	Gambá-comum	1
	Primatas	*Callithrix* (Erxleben, 1777)	Sagui	1
	Primatas	*Alouatta seniculus* (Linnaeus, 1766)	Guariba	1
	Primatas	*Callithrix jacchus* (Linnaeus, 1758)	Sagui-de-tufos-brancos	1
	Primatas	*Cebus apella* (Linnaeus, 1758)	Macaco-prego	1
	Rodentia	*Akodon montensis* (Thomas, 1913)	Rato-do-mato	1
	Rodentia	*Oligoryzomys nigripes* (Olfers, 1818)	Ratinho-do-arroz	1
	Rodentia	*Euryoryzomys russatus* (Wagner, 1848)	Rato-vermelho-da-mata	1
	Rodentia	*Thaptomys nigrita* (Lichtenstein, 1829)	Rato-pitoco	1
	Rodentia	*Sciurus aestuans* (Linnaeus, 1766)	Serelepe ou caxinguelê	1
	Rodentia	*Coendou spinosus* (F. Cuvier, 1823)	Ouriço-cacheiro	1
Aves	Accipitriformes	*Coragyps atratus* (Bechstein, 1793)	Urubu	1
	Cariamiformes	*Cariama cristata* (Linnaeus, 1766)	Siriema	1
	Columbiformes	*Columbina talpacoti* (Temminck, 1810)	Rolinha-comum	2
	Coraciiformes	*Ceryle torquata* (Linnaeus, 1766)	Martim-pescador	1
	Cuculiformes	*Crotaphaga ani* (Linnaeus, 1758)	Anu preto	1
	Falconiformes	*Caracara plancus* (J. F. Miller, 1777)	Carcará	2
	Falconiformes	*Falco sparverius* (Linnaeus, 1758)	Gavião-quiriquiri	1
	Galliformes	*Penelope superciliaris* (Temminck, 1815)	Jacupemba	1
	Galliformes	*Pipile jacutinga* (Spix, 1825)	Jacutinga	1
	Gruiformes	*Porphyrio martinicus* (Linnaeus, 1766)	Frango-d´água-azul	1
	Nyctibiiformes	*Nyctibius griseus* (J. F. Gmelin, 1789)	Urutau-comum	1
	Passeriformes	Erythrura gouldiae (Gould, 1844)	Diamante-gould	1
	Passeriformes	*Sporophila lineola* (Linnaeus, 1758)	Bigodinho	2
	Passeriformes	*Turdus leucomelas* (Vieillot, 1818)	Sabiá-branco	1
	Passeriformes	*Pitangus sulphuratus* (Linnaeus, 1766)	Bem-te-vi	1
	Passeriformes	*Tyrannus melancholicus* (Vieillot, 1819)	Suiriri	1
	Passeriformes	*Agelaius ruficapillus* (Vieillot, 1819)	Garibaldi	1
	Passeriformes	*Certhiaxis cinnamomea* (Gmelin, 1788)	Curutié	1
	Passeriformes	*Elaenia flavogaster* (Thunberg, 1822)	Maria-é-dia	1
	Passeriformes	*Estrilda astrild* (Linnaeus, 1758)	Bico-de-lacre	1
	Passeriformes	*Fluvicula nengeta* (Linnaeus, 1766)	Lavadeira-mascarada	1
	Passeriformes	*Furnarius rufus* (Gmelin, 1788)	João-de-barro	1
	Passeriformes	*Lepidocolaptes angustirostris* (Vieillot, 1818))	Arapaçú-do-cerrado	1
	Passeriformes	*Molothrus bonariensis* (Gmelin, 1789)	Maria-preta	1
	Passeriformes	*Notiochelidon cyanoleuca* (Vieillot, 1817)	Andorinha-pequena-de-casa	2
	Passeriformes	*Progne chalybea* (Gmelin, 1789)	Andorinha-grande	1

	Passeriformes	*Sicalis flaveola* (Linnaeus, 1766)	Canário-da-terra	2
	Passeriformes	*Stelgidopteryx ruficollis* (Vieillot, 1817)	Andorinha-serradora	1
	Passeriformes	*Thraupis sayaca* (Linnaeus, 1766)	Sanhaçu-cinzento	1
	Passeriformes	*Turdus albicollis* (Vieillot, 1818)	Sabiá-coleira	1
	Passeriformes	*Turdus amaurochalinus* (Cabanis, 1850)	Sabiá-poca	1
	Passeriformes	*Tyrannus melancholicus* (Vieillot, 1819)	Suiriri	1
	Passeriformes	*Sporophila caerulescens* (Vieillot, 1823)	Coleirinho	2
	Passeriformes	*Saltator similis* (d'Orbigny & Lafresnaye, 1837)	Trinca-ferro	2
	Passeriformes	*Serinus canaria* (Linnaeus, 1758)	Canário-belga	1
	Passeriformes	*Passerina brissonii* (M. H. K. Lichtenstein, 1823)	Azulão	1
	Passeriformes	*Cyanoloxia brissonii* (Lichtenstein, 1823)	Azulão	1
	Passeriformes	*Gnorimopsar chopi* (Vieillot, 1819)	Graúna	1
	Passeriformes	*Icterus jamacaii* (Gmelin, 1788)	Corrupião	1
	Passeriformes	*Icterus pyrrhopterus* (Vieillot, 1819)	Encontro	1
	Passeriformes	*Sporagra magellanica* (Vieillot, 1805)	Pintassilgo	1
	Passeriformes	*Sporophila frontalis* (Verreaux, 1869)	Pixoxó	1
	Passeriformes	*Sporophila angolensis* (Linnaeus, 1766)	Curió	1
	Passeriformes	*Sporophila collaris* (Boddaert, 1783)	Coleiro-do-brejo	1
	Passeriformes	*Sporophila nigricollis* (Vieillot, 1823)	Baiano	1
	Passeriformes	*Turdus rufiventris* (Vieillot, 1823)	Sabiá-laranjeira	1
	Pelecaniformes	*Ardea cocoi* (Linnaeus, 1766)	Garça-moura	1
	Pelecaniformes	*Bubulcus ibis* (Linnaeus, 1758)	Garça-vaqueira	1
	Pelecaniformes	*Egretta thula* (Molina, 1782)	Garça-branca-pequena	1
	Piciformes	*Colaptes campestres* (Vieillot, 1818)	Pica-pau-do-campo	1
	Piciformes	*Ramphastos dicolorus* (Linnaeus, 1766)	Tucano-de-bico-verde	1
	Piciformes	*Ramphastos toco* (Statius Muller, 1776)	Tucanuçu	1
	Piciformes	*Selenidera maculirostris* (Lichtenstein, 1823)	Araçari-poca	1
	Piciformes	*Ramphastos sulfuratus* (Lesson, 1830)	Tucano-de-bico-arco-íris	1
	Psittaciformes	*Nymphicus hollandicus* (Kerr, 1792)	Calopsita	2
	Psittaciformes	*Agapornis roseicollis* (Vieillot, 1818)	Inseparável-de-faces-rosadas	1
	Psittaciformes	*Amazona aestiva* (Linnaeus, 1758)	Papagaio-verdadeiro	3
	Psittaciformes	*Amazona xanthops* (Spix, 1824)	Papagaio-galego	1
	Psittaciformes	*Brotogeris tirica* (Gmelin, 1788)	Periquito-verde	3
	Psittaciformes	*Brotogeris versicolurus* (Statius Muller, 1776)	Periquito-de-asa-branca	1
	Psittaciformes	*Ara chloropterus* (G. R. Gray, 1859)	Arara-Vermelha	1
	Psittaciformes	*Ara ararauna* (Linnaeus, 1758)	Arara-canindé	1
	Psittaciformes	*Pionus maximiliani* (Kuhl, 1820)	Maitaca-verde	1
	Psittaciformes	*Amazona amazonica* (Linnaeus, 1766)	Curica	1
	Psittaciformes	*Diopsittaca nobilis* (Linnaeus, 1758)	Maracanã-pequena	1
	Psittaciformes	*Psittacara leucophthalmus* (Statius Muller, 1776)	Periquitão-maracanã	1
	Psittaciformes	*Pyrrhura frontalis* (Vieillot, 1817)	Tiriba-de-testa-vermelha	1
	Psittaciformes	*Eupsittula aurea* (Gmelin, 1788)	Periquito-rei	1
	Rheiformes	*Rhea americana* (Linnaeus, 1758)	Ema	1
	Strigiformes	*Asio clamator* (Vieillot, 1807)	Coruja-orelhuda	1
	Strigiformes	*Speotyto cunicularia* (Molina, 1782)	Coruja-buraqueira	1
	Strigiformes	*Tyto Alba* (Scopoli, 1769)	Suindara	1
Reptilia	Anura	*Rhinella crucifer* (Wied-Neuwied, 1821)	Cururu-pequeno	1
	Squamata	*Enyalius iheringii* (Boulenger, 1885)	Lagarto-do-papo-vermelho	1
	Squamata	*Urostrophus vautieri* (A. M. C. Duméril and Bibron, 1837)	Iguana-da-estepe-brasileira	1

Fonte: Lallo *et al.*, 2009; Marietto-Gonçalves *et al.*, 2009; Costa *et al.*, 2010; Carneiro *et al.*, 2011; Holsback *et al.*, 2013; Lourenço *et al.*, 2017.

Dentre o total de trabalhos, encontrou-se a maior prevalência de pesquisas na região Sul, totalizando 11 produções. Nesse sentido, *Cerdocyon thous* Linnaeus, *Amazona aestiva* Linnaeus e *Rhea americana* Linnaeus foram as espécies mais estudadas, enquanto que o parasita *Capillaria* spp. assim como Trichuridae demostraram maior frequência, com 36,4%; seguidas por *Eimeria* sp., *Isospora* spp., *Spirometra* sp., *Strongyloides* sp. e *Trichomonas* sp. com 27,3% cada, em relação a todos os 45 parasitos encontrados nesta região (Tabela 6). Em relação a Classe de animais, os resultados foram semelhantes às regiões Norte e Nordeste, sendo pesquisadas somente Mammalia e Aves. Além disso, as Ordens Carnívora e Psittaciformes foram as mais abordadas nestes estudos (Tabela 5), assemelhando-se também a essas duas regiões respectivamente.

Tabela 5. Análise representativa dos números de espécies encontrados na região Sul

Classe	Ordem	Nome Científico (Espécie Estudada)	Nome Popular	Nº de indivíduos
Mammalia	Artiodactyla	*Tayassu pecari* (Link, 1795)	Queixada	1
	Artiodactyla	*Tayassu tajacu* (Linnaeus, 1758)	Cateto	1
	Artiodactyla	*Mazama nana* (Hensel, 1872)	Veado-cambuta	1
	Artiodactyla	*Mazama gouazoubira* (G. Fischer [von Waldheim], 1814)	Veado-catingueiro	1
	Carnivora	*Lycalopex gymnocercus* (G. Fischer, 1814)	Graxaim-do-campo	1
	Carnivora	*Cerdocyon thous*, (Linnaeus, 1766)	Cachorro-do-mato	2
	Carnivora	*Galictis cuja* (Molina, 1782)	Furão-pequeno	1
	Carnivora	*Leopardus colocolo* (Molina, 1782)	Gato-palheiro	1
	Carnivora	*Leopardus pardalis* (Linnaeus, 1758)	Jaguatirica	1
	Carnivora	*Leopardus tigrinus* (Schreber, 1775)	Gato-do-mato	1
	Carnivora	*Panthera leo* (Linnaeus, 1758)	Leão	1
	Carnivora	*Panthera onca*, (Linnaeus, 1758)	Onça-pintada	1
	Carnivora	*Panthera tigris* (Linnaeus, 1758)	Tigres	1
	Carnivora	*Puma concolor*, (Linnaeus, 1771)	Sussuarana	1
	Carnivora	*Puma yagouaroundi* (É. Geoffroy Saint-Hilaire, 1803)	Jaguarundi	1
	Carnivora	*Eira barbara* (Linnaeus, 1758)	Irara	1
	Carnivora	*Nasua nasua* (Linnaeus, 1766)	Quati	1
	Carnivora	*Lontra longicaudis* (Olfers, 1818)	Lontra-neotropical	1
	Didelphimorphia	*Didelphis albiventris* (Lund, 1840)	Gambá-de-orelha-branca	1
	Pilosa	*Myrmecophaga* (Linnaeus, 1758)	Tamanduá	1
	Primatas	*Alouatta caraya* (Humboldt, 1812)	Bugio-preto	1
	Primatas	*Ateles paniscus* (Linnaeus, 1758)	Macaco-aranha	1
	Primatas	*Callithrix* (Erxleben, 1777)	Sagui	1
	Primatas	*Cebus sp*. (Erxleben, 1777)	Macaco-prego	1
	Rodentia	*Nectomys squamipes* (Brants, 1827)	Rato-d'água	1
	Rodentia	*Cavia aperea* (Erxleben, 1777)	Preá	1
	Rodentia	*Akodon montensis* (Thomas, 1913)	Rato-do-chão	1
	Rodentia	*Euryoryzomys russatus* (Wagner, 1848)	Rato-vermelho-da-mata	1
	Rodentia	*Oligoryzomys nigripes* (Olfers, 1818)	Ratinho-do-arroz	1
Aves	Accipitriformes	*Buteogallus meridionalis* (Latham, 1790)	Gavião-caboclo	1
	Accipitriformes	-	-	1*
	Anseriformes	*Anas platyrhynchos* (Linnaeus, 1758)	Pato-real	1
	Anseriformes	*Anser anser* (Linnaeus, 1758)	Ganso	1
	Apodiformes	*Leucochloris albicans* (Vieillot, 1818)	Beija-flor	1
	Ciconiiformes	*Jabiru mycteria (Lichtenstein, 1819)*	Seriema	1

	Ciconiiformes	*Ciconia maguari* (Gmelin, 1789)	Maguari	1
	Columbiformes	*Columba livia* (J. F. Gmelin, 1789)	Pomba-doméstica	1
	Columbiformes	-	-	1*
	Falconiformes	*Caracara plancus* (J. F. Miller, 1777)	Carcará	1
	Falconiformes	-	-	1*
	Falconiformes	*Milvago chimachima* (Vieillot, 1816)	Gavião-carrapateiro	1
	Galliformes	*Phasianus colchicus* (Linnaeus, 1758)	Faisão	1
	Galliformes	*Coturnix coturnix* (Linnaeus, 1758)	Codorna	1
	Galliformes	*Pavo cristatus* (Linnaeus, 1758)	Pavão	1
	Galliformes	*Penelope ochrogaster* (Pelzeln, 1870)	Jacu	1
	Galliformes	*Pavo cristatus (*Linnaeus, 1758)	Pavão	1
	Passeriformes	*Serinus canaria* (Linnaeus, 1758)	Canário-belga	1
	Passeriformes	*Oryzoborus angolensis* (Linnaeus, 1766)	Curió	1
	Passeriformes	*Passerina brissonii* (M. H. K. Lichtenstein, 1823)	Azulão	1
	Passeriformes	*Saltator similis* (d'Orbigny & Lafresnaye, 1837)	Trinca-ferro	1
	Passeriformes	*Turdus rufiventris* (Vieillot, 1818)	Sabiá-laranjeira	1
	Passeriformes	*Pitangus sulphuratus* (Linnaeus, 1766)	Bem-te-vi	1
	Passeriformes	*Progne chalybea* (Gmelin, 1789)	Andorinhas-grandes	1
	Passeriformes	-	-	1*
	Pelecaniformes	-	-	1*
	Pelecaniformes	*Ixobrychus involucris (*Vieillot, 1823)	Socoí-amarelo	1
	Piciformes	*Ramphastos dicolorus* (Linnaeus, 1766)	Tucano bico verde	1
	Piciformes	*Colaptes campestris* (Vieillot, 1818)	Pica-pau-do-campo	1
	Piciformes	*Ramphastos toco* (Statius Muller, 1776)	Tucano-toco	1
	Piciformes	*Baillonius bailloni* (Vieillot, 1819)	Araçari-banana	1
	Piciformes	*Pteroglossus castanotis* (Gould, 1834)	Araçari-castanho	1
	Psitassiformes	-	-	1*
	Psittaciformes	*Amazona aestiva* (Linnaeus, 1758)	Papagaio-verdadeiro	2
	Psittaciformes	*Nymphicus hollandicus* (Kerr, 1792)	Calopsita	1
	Psittaciformes	*Melopsittacus undulatus* (Shaw, 1805)	Periquito-australiano	1
	Psittaciformes	*Amazona vinacea* (Kuhl, 1820)	Papagaio-do-peito-roxo	1
	Psittaciformes	*Agapornis personatus* (Reichenow, 1887)	Inseparável-mascarado	1
	Psittaciformes	*Amazona amazonica* (Linnaeus, 1766)	Curica	1
	Psittaciformes	*Brotogeris tirica* (Gmelin, 1788)	Periquito-verde	1
	Psittaciformes	Eclectus roratus (Statius Muller, 1776)	Papagaio-ecletus	1
	Psittaciformes	*Ara ararauna* (Linnaeus, 1758)	Arara-canindé	1
	Psittaciformes	*Cyanoliseus patagonus* (Vieillot, 1818)	Papagaio-da-patagónia	1
	Psittaciformes	*Ara chloropterus* (G. R. Gray, 1859)	Arara-Vermelha	1
	Rheiformes	*Rhea americana* (Linnaeus, 1758)	Ema	2
	Strigiformes	*Asio clamator* (Vieillot, 1807)	Coruja-orelhuda	1
	Strigiformes	*Tyto Alba* (Scopoli, 1769)	Suindara	1
	Strigiformes	-	-	1*
	Strigiformes	*Megascops choliba* (Vieillot, 1817)	Corujinha-do-mato	1
	Struthioniformes	*Struthio camelus* (Linnaeus, 1758)	Avestruz	1

* Valores referentes apenas as ordens mencionadas nas literaturas da Região Sul. **Fonte:** Marobin *et al.*, 2004; Santos *et al.*, 2008; Müller *et al.*, 2009; Kuhnen *et al.*, 2012; Klisiowicz *et al.*, 2014; Snak *et al.*, 2014; Gressler *et al.*, 2016; Snak *et al.*, 2017; Echenique *et al.*, 2018; Echenique *et al.*, 2020; Matiazzo *et al.*, 2020.

Freitas *et al.* (2002) realizaram estudos na região Nordeste, onde estudaram a classe Aves somente a nível de família taxonômica e, semelhante a este estudo, Echenique *et al.* (2020) estudaram na região Sul a classe Aves também, porém a nível de ordem, onde não foi possível contabilizar as espécies nesses estudos.

Diante dos dados analisados, pode-se confirmar que o maior índice de trabalhos sobre endoparasitoses de animais silvestres ficou no Sul do Brasil, enquanto que a menor prevalência, ocorreu no Centro-Oeste, na qual a espécie *Cerdocyon thous* foi a mais estudada, sendo que a

frequência foi de 25% para todos os parasitos encontrados nessa região. Ademais, para as outras três Regiões do Brasil, as espécies de animais mais estudadas não apresentaram alta representatividade, estando em números equivalentes. Além disso, a frequência total das infecções endoparasitárias nas cinco regiões do presente estudo, mostrou maior prevalência para Coccídios com 20,59%, na qual foi ausente no Centro-Oeste; bem como *Strongyloides* sp. também com 20,59%, presente apenas nas regiões Nordeste, Sudeste e Sul (Tabela 6).

Tabela 6. Frequência da ocorrência endoparasitária dos trabalhos encontradas nas cinco regiões brasileiras.

Parasitos	Regiões Estudadas										FT (%)
	Norte		Nordeste		Centro-oeste		Sudeste		Sul		
	N	F (%)	N	F (%)	N	F (%)	N	F (%)	N	F (%)	
Aelurostrongylus abstrusus	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9,1	2,9
Alaria sp.	-	-	-	-	-	-	-	-	2	18,2	5,9
Ancylostoma sp.	-	-	1	14,3	-	-	1	16,7	2	18,2	11,8
Ancylostomidae	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9,1	2,9
Ascaridia hermafrodita	-	-	1	14,3	-	-	-	-	-	-	2,9
Ascaridia sp.	-	-	2	28,6	-	-	-	-	-	-	5,9
Ascaridia spp.	-	-	-	-	-	-	1	16,7	-	-	2,9
Ascaridida	-	-	1	14,3	-	-	-	-	-	-	2,9
Ascaris sp.	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9,1	2,9
Ascaroidea	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9,1	2,9
Aspiculuris tetraptera	-	-	1	14,3	-	-	-	-	-	-	2,9
Balantidium coli	-	-	1	14,3	-	-	-	-	-	-	2,9
Balantidium spp.	-	-	-	-	-	-	1	16,7	-	-	2,9
Blastocystis spp	-	-	-	-	-	-	2	33,3	-	-	5,9
Brachylaema sp.	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9,1	2,9
Calodium hepaticum	2	33,3	-	-	1	25,0	-	-	2	18,2	14,7
Capillaria sp.	-	-	3	42,9	-	-	-	-	2	18,2	14,7
Capillaria spp.	-	-	-	-	-	-	-	-	4	36,4	11,8
Centrorhynchus tumidulus	-	-	1	14,3	-	-	-	-	-	-	2,9
Cestoda	-	-	1	14,3	-	-	1	16,7	2	18,2	11,8
Clinostomum complanatum	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9,1	2,9
Coccídios.	1	16,7	3	42,9	-	-	3	50,0	1	9,1	20,6
Cryptosporidium sp.	-	-	-	-	-	-	1	16,7	1	9,1	5,9
Cryptosporidium spp.	2	33,3	-	-	-	-	1	16,7	-	-	8,8
Cystoisospora sp.	-	-	-	-	-	-	1	16,7	1	9,1	5,9
Davaineidae	1	16,7	-	-	-	-	-	-	-	-	2,9
Deletrocephalus	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9,1	2,9
Dioctophyma renale	-	-	-	-	-	-	-	-	2	18,2	5,9
Diphyllobothrium sp.	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9,1	2,9
Diphyllobothriidae	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9,1	2,9
Echinostoma sp.	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9,1	2,9
Eimeria sp.	-	-	1	14,3	-	-	1	16,7	3	27,3	14,7
Eimeriidae	-	-	-	-	-	-	-	-	2	18,2	5,9
*Encephalitozoon**	-	-	-	-	-	-	1	16,7	-	-	2,9
Entamoeba coli	1	16,7	1	14,3	-	-	1	16,7	-	-	8,8
Entamoeba histolytica	1	16,7	1	14,3	-	-	-	-	-	-	5,9

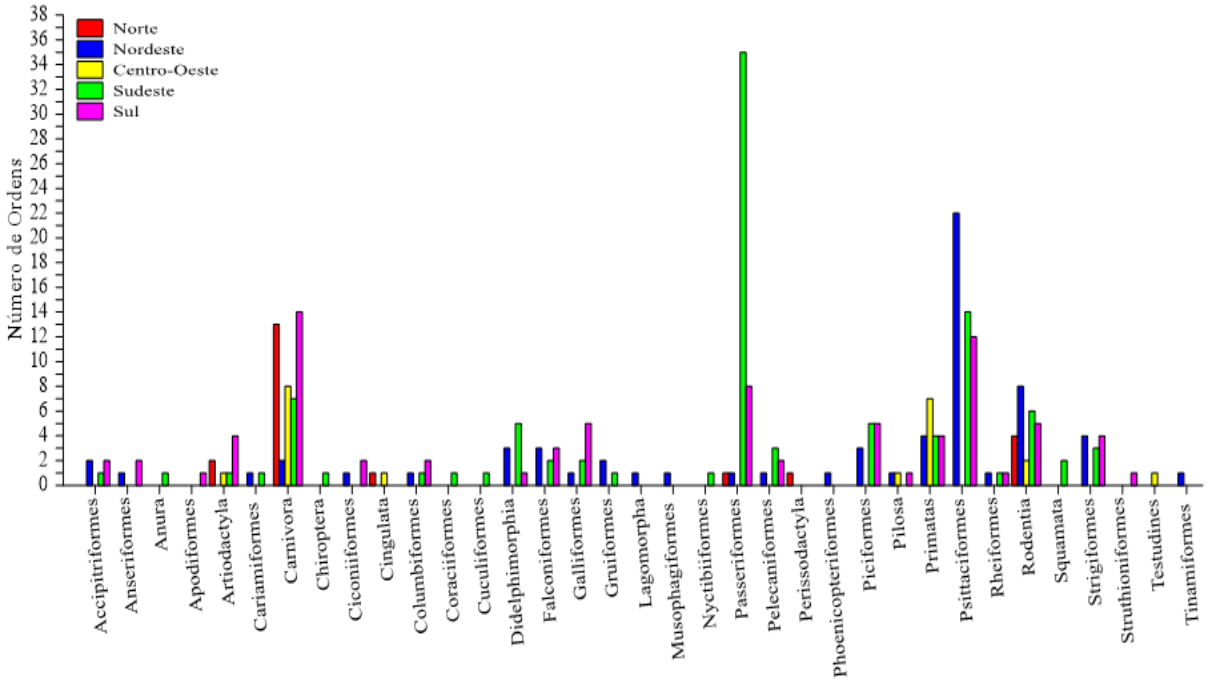
Entamoeba sp.	-	-	1	14,3	-	-	-	-	-	-	2,9
Entamoeba spp.	-	-	-	-	-	-	1	16,7	-	-	2,9
Enterobius sp.	-	-	-	-	-	-	1	16,7	-	-	2,9
Eucoccidiorida	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9,1	2,9
Giardia duodenalis	-	-	-	-	-	-	1	16,7	-	-	2,9
Giardia sp.	2	33,3	-	-	-	-	1	16,7	-	-	8,8
Giardia spp.	-	-	-	-	-	-	1	16,7	-	-	2,9
Gnathostoma sp.	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9,1	2,9
Haemoproteus sp.	1	16,7	-	-	-	-	-	-	-	-	2,9
Hassalstrongylus sp.	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9,1	2,9
Heterakis sp.	-	-	2	28,6	-	-	-	-	1	9,1	8,8
Heterakis spp.	-	-	-	-	-	-	1	16,7	-	-	2,9
Hymenolepis nana	-	-	1	14,3	-	-	-	-	-	-	2,9
Hymenolepis sp.	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9,1	2,9
Iodamoeba butschlii	-	-	-	-	-	-	1	16,7	-	-	2,9
Isospora spp.	-	-	-	-	-	-	1	16,7	3	27,3	11,8
Lagochilascaris minor	1	16,7	-	-	1	25,0	-	-	-	-	5,9
Leishmania infantum chagasi	-	-	-	-	1	25,0	-	-	-	-	2,9
Leishmania viannia braziliensis	-	-	1	14,3	-	-	-	-	-	-	2,9
Longistriata sp.	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9,1	2,9
Microsporídios*	-	-	-	-	-	-	1	16,7	-	-	2,9
Nematoda	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9,1	2,9
Nippostrongylus sp.	-	-	1	14,3	-	-	-	-	-	-	2,9
Oxyuridae	-	-	-	-	-	-	1	16,7	2	18,2	8,8
Parasitose Gastrintestinal**	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9,1	2,9
Raillietina sp.	-	-	1	14,3	-	-	-	-	-	-	2,9
Schistosoma mansoni	-	-	1	14,3	-	-	-	-	-	-	2,9
Spirometra sp.	-	-	-	-	-	-	-	-	3	27,3	8,8
Spirurida	-	-	1	14,3	-	-	-	-	-	-	2,9
Spiruroidea	-	-	1	14,3	-	-	-	-	1	9,1	5,9
Strongylida	-	-	1	14,3	-	-	-	-	-	-	2,9
Strongyloidea	-	-	1	14,3	-	-	1	16,7	2	18,2	11,8
Strongyloides sp.	-	-	3	42,9	-	-	1	16,7	3	27,3	20,6
Syngamus trachea	-	-	-	-	-	-	-	-	2	18,2	5,9
Synhimantus rectus	-	-	1	14,3	-	-	-	-	-	-	2,9
Syphacia sp.	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9,1	2,9
Toxascaris leonina	-	-	-	-	-	-	1	16,7	-	-	2,9
Toxocara canis	-	-	1	14,3	-	-	1	16,7	-	-	5,9
Toxocara cati	-	-	-	-	-	-	1	16,7	-	-	2,9
Toxocara sp.	-	-	-	-	-	-	-	-	2	18,2	5,9
Toxoplasma gondii	-	-	1	14,3	1	25,0	-	-	1	9,1	8,8
Trematoda	-	-	1	14,3	-	-	-	-	-	-	2,9
Trichomonas sp.	-	-	-	-	-	-	1	16,7	3	27,3	11,8
Trichurida	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9,1	2,9
Trichuridae	-	-	-	-	-	-	1	16,7	4	36,4	14,7
Trichuris muris	-	-	1	14,3	-	-	-	-	-	-	2,9
Trichuris sp.	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9,1	2,9
Trichuris trichiura	-	-	1	14,3	-	-	-	-	-	-	2,9
Tricomonadídeos	-	-	-	-	-	-	1	16,7	-	-	2,9
Tricurídeos	-	-	-	-	-	-	1	16,7	-	-	2,9
Trofozoítos flagelados	-	-	-	-	-	-	1	16,7	-	-	2,9
Turgida turgida	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9,1	2,9

*Organismo pertencente ao reino Fungi sendo considerado endoparasita nos trabalhos. **Não mencionado espécies de endoparasitas. **Fonte:** elaborado pelo autor, 2020.

Dessa forma, dentre os parasitos encontrados, a grande maioria são de potencial zoonótico, na qual os parâmetros de ocorrência foram quase que exclusivamente pelo consumo de carne e vísceras dos animais infectados, bem como pelo contato direto com as espécies selvagens.

Outrossim, levando em consideração as ordens estudadas entre as cinco regiões, pode-se observar que os resultados esperados não foram satisfatórios, assim como sua variedade de ordens, tendo em vista a grande biodiversidade que o Brasil representa perante o grande grupo de animais silvestres. Com isso, as ordens mais estudadas foram Passeriformes e Psittaciformes tendo maior representatividade na região Sudeste e Nordeste, respectivamente. Esta primeira sem ocorrência no Centro-Oeste, e a segunda apenas em três regiões, como Nordeste, Sudeste e Sul (Figura 1). Além disso, foram observadas altas representatividades entre as cinco regiões para as ordens Carnivora (número elevado em Norte e Sul) e Rodentia (maior em Nordeste). Por outro lado, Primatas foi estudada em quatro regiões, com exceção do Norte do Brasil, e mostrou resultados altamente positivos para o Centro-Oeste

Figura 1. Gráfico esquemático da distribuição da presença das ordens encontradas nos estudos entre 2000 a 2020 nas cinco regiões do Brasil



Fonte: elaborado pelo autor, 2020.

4. CONCLUSÃO

Diante do contexto das produções científicas analisadas, pode-se concluir que foram encontrados uma grande variedade de espécies e ordem de endoparasitos, tendo como seus hospedeiros os animais selvagens, porém com um baixo número de espécies, bem como um pequeno número de ordens desses animais ainda estudadas, visto a grande dimensão que esse grupo de animais representa no País, especialmente, na região Norte do Brasil, dada sua riqueza e diversidade por conta da floresta amazônica. Apesar desta vasta biodiversidade na fauna, confirmou-se que ainda são escassas as pesquisas nesta grande área (Tabela 7), tendo em vista que nas regiões trabalhadas a maior demanda foi voltada para Aves, seguida por Mammalia, e com pequena demanda para a Reptilia, sendo negligenciadas, ainda, as outras classes taxonômicas de animais vertebrados.

Apesar dos avanços nas produções de pesquisas científicas com animais, esses resultados ainda são insatisfatórios para a comunidade científica, quando comparados às produções e pesquisas com Animais de Companhia, Animais de Produção e Grande Porte, na qual observa-se uma produção em massa de trabalhos acadêmicos voltados para esses três grupos de animais. Logo, os resultados salientam a importância de mais estudos sobre a fauna silvestre, os quais ainda são escassos no território brasileiro.

Tabela 7. Quadro representativo dos trabalhos encontrados entre 2000 a 2020 nas cinco regiões do brasileiras

Referência	Região	Referência	Região
Ayres *et al.*, 2016	Nordeste	Lourenço *et al.*, 2017	Sudeste
Borges *et al.*, 2017	Norte	Marietto-Gonçalves *et al.*, 2009	Sudeste
Brandão-Filho *et al.*, 2003	Nordeste	Marobin *et al.*, 2004	Sul
Carneiro *et al.*, 2011	Sudeste	Matiazzo *et al.*, 2020	Sul
Carneiro *et al.*, 2014	Centro-Oeste	Melo *et al.*, 2013	Nordeste
Costa *et al.*, 2010	Sudeste	Moreira *et al.*, 2013	Norte
Echenique *et al.*, 2018	Sul	Müller *et al.*, 2009	Sul
Echenique *et al.*, 2020	Sul	Pantoja *et al.*, 2019	Norte
Freitas *et al.*, 2002	Nordeste	Santos *et al.*, 2008	Sul
Gonçalves *et al.*, 2012	Norte	Santos *et al.*, 2015	Nordeste
Gressler *et al.*, 2016	Sul	Snak *et al.*, 2014	Sul
Guimaraes *et al.*, 2010	Centro-Oeste	Snak *et al.*, 2017	Sul
Holsback *et al.*, 2013	Sudeste	Soares *et al.*, 2010	Nordeste
Klisiowicz *et al.*, 2014	Sul	Soares *et al.*, 2011	Centro-Oeste
Kuhnen *et al.*, 2012	Sul	Souza *et al.*, 2010	Centro-Oeste

Lallo *et al.*, 2009	Sudeste	Souza *et al.*, 2019	Norte
Licá *et al.*, 2018	Nordeste	Vieira *et al.*, 2000	Norte

Fonte: elaborado pelo autor, 2020.

5. REFERÊNCIAS

AYRES, M.C.C. *et al.* Ocorrência de parasitos gastrintestinais em Psitacídeos, mantidos em Parques Ecológicos na região metropolitana de Salvador, Bahia. Revista Brasileira de Medicina Veterinária, v. 38, p. 133, 2016.

BORGES, J.C.G. *et al. Cryptosporidium* spp. and *Giardia* sp. in Neotropical river otters (*Lontra longicaudis*) and giant otters (*Pteronura brasiliensis*) in northern Brazil. Journal of the Marine Biological Association of the United Kingdom, v. 98, p. 1, 2017.

BRANDÃO-FILHO, S.P. *et al.* Wild and synanthropic hosts of *Leishmania (Viannia) braziliensis* in the endemic cutaneous leishmaniasis locality of Amaraji, Pernambuco State, Brazil. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, v. 97, p. 291, 2003.

CARNEIRO, B.F. *et al.* Inquérito sorológico para *Toxoplasma gondii* em mamíferos neotropicais mantidos no Centro de Triagem de Animais Silvestres, Goiânia, Goiás. Revista de Patologia Tropical, v. 43, p. 69, 2014.

CARNEIRO, M.B. *et al.* Avaliação coproparasitológica e clínica de aves silvestres e exóticas mantidas em criatórios particulares no município de Alegre-ES. Ciência Animal Brasileira, v. 12, p. 525, 2011.

CORRÊA, S.H.R. & PASSOS, E.C. Wild animals and public health. In: FOWLER, M.E.; CUBAS, Z.S. Biology, medicine, and surgery of South American wild animals. Ames: Iowa University Press, 550 p., 2001.

COSTA, I.A. *et al.* Ocorrência de parasitos gastrointestinais em aves silvestres no município de Seropédica, Rio de Janeiro, Brasil. Ciência Animal Brasileira, v. 11, p. 914, 2010.

ECHENIQUE, J.V.Z. *et al.* Diseases of wild birds in southern Rio Grande do Sul, Brazil. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 40, p. 121, 2020.

ECHENIQUE, J.V.Z. *et al. Lontra longicaudis* infected with canine parvovirus and parasitized by *Dioctophyma renale.* Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 38, p. 1844, 2018.

FORLANI, M. WORLDANIMALPROTECTION. O que é animal silvestre, selvagem e exótico? Disponível em: <https://www.worldanimalprotection.org.br/blogs/selvagem-silvestre-ou-exotico> Acesso em: 3 set. 2020.

FREITAS, M.F.L. *et al. Parásitos gastrointestinales de aves silvestres em cautiverio en el estado de Pernambuco, Brasil.* Parasitología latino-americana, v. 57, p. 50, 2002.

GONÇALVES, A.Q. *et al. Calodium hepaticum*: Household clustering transmission and the finding of a source of human spurious infection in a community of the Amazon region. PLOS Neglected Tropical Diseases, v. 6, p. 1, 2012.

GRESSLER, L.T. *et al.* Multiparasitism in a wild cat (*Leopardus colocolo*) (Carnivora: Felidae) in southern Brazil. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 25, p. 374, 2016.

GUIMARAES, V.C. *et al.* Otomastoidite por *Lagochilascaris Minor* em criança: relato de caso. Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia, v.14, p. 373, 2010.

HOLSBACK, L. *et al.* Natural infection by endoparasites among free-living wild animals. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 22, p. 302, 2013.

KLISIOWICZ, D.R. *et al.* High occurrence of *Calodium hepaticum* (syn. *Capillaria hepatica*) spurious infection in a village in the Atlantic Forest of southern Brazil. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 109, p. 371, 2014.

KUHNEN, V.V. *et al.* Differences in richness and composition of gastrointestinal parasites of small rodents (Cricetidae, Rodentia) in a continental and insular area of the Atlantic Forest in Santa Catarina state, Brazil. Brazilian Journal of Biology, v. 72, p. 563, 2012.

LALLO, M.A. *et al.* Ocorrência de *Giardia*, *Cryptosporidium* e microsporídios em animais silvestres em área de desmatamento no Estado de São Paulo, Brasil. Ciência Rural, v. 39, p. 1465, 2009.

LICÁ, I.C.L. *et al.* Fauna endoparasitária em roedores *Holochilus sciureus* (Rodentia: Cricetidae), reservatório silvestre da esquistossomose no Maranhão, Brasil. Biota Amazônia, v. 8, p. 44, 2018.

LOURENÇO, A.C.P. *et al.* Ocorrência de protozoários intestinais em aves mantidas no Centro de Triagem de Animais Silvestres do IBAMA no município de Lorena, São Paulo. Revista Biociências, v. 23, p. 37, 2017.

MARIETTO-GONÇALVES, G.A. *et al.* Prevalência de endoparasitas em amostras fecais de aves silvestres e exóticas examinadas no Laboratório de Ornitopatologia e no laboratório de Enfermidades Parasitárias da FMVZ-UNESP/Botucatu, SP. Ciência Animal Brasileira, v. 10, p. 349, 2009.

MAROBIN, L. *et al.* Prevalência de anticorpos para *Toxoplasma gondii* em emas (*Rhea americana*) em diferentes criatórios do Estado do Rio Grande do Sul. Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science, v. 41, p. 5, 2004.

MATIAZZO, M.F. *et al.* Prevalência de endoparasitas em *Progne chalybea* no dormitório em Chapecó, Santa Catarina, Brasil. Pubvet, v. 14, p. 1, 2020.

MELO, C.M.F. *et al.* Parasites of Psittaciformes and Accipitriformes in Paraíba state, northeastern Brazil. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 22, p. 314, 2013.

MOREIRA, V.L.C. *et al.* Calodium hepaticum (Nematoda: Capillariidae) in synanthropic rodents (*Rattus norvegicus* and *Rattus rattus*) in Eastern Amazonia. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 22, p. 265, 2013.

MÜLLER, G. *et al.* Parasitos de animais silvestres com potencial zoonótico no Rio Grande do Sul. Veterinária em Foco, v. 6, p. 185, 2009.

PANTOJA, D.K.S.Q. *et al.* *Cryptosporidium* spp. e *Giardia* spp. em carnívoros silvestres do Estado do Pará – Brasil. Revista Brasileira de Ciência Veterinária, v. 26, p. 142, 2019.

SANTOS, G.G.C. *et al.* Doenças de aves selvagens diagnosticadas na Universidade Federal do Paraná (2003-2007). Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 28, p. 565, 2008.

SANTOS, P.M.S. *et al.* Parasitos de aves e mamíferos silvestres em cativeiro no estado de Pernambuco. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 35, p. 788, 2015.

SNAK, A. *et al.* Análises coproparasitológicas de aves silvestres cativas. Ciência Animal Brasileira, v. 15, p. 502, 2014.

SNAK, A. *et al.* Perfil parasitológico de mamíferos silvestres cativos. Veterinária e Zootecnia, v. 24, p. 193, 2017.

SOARES, H.S. *et al.* Ocorrência de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* em emas (*Rhea americana*) do Centro de Multiplicação de Animais Silvestres de Mossoró, Rio Grande do Norte. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v. 62, p. 489, 2010.

SOARES, M.C.P. *et al.* *Capillaria hepatica* (Bancroft, 1893) (Nematoda) entre populações indígenas e mamíferos silvestres no noroeste do Estado do Mato Grosso, Brasil, 2000. Revista Pan-Amazônica de Saúde, v. 2, p. 35, 2011.

SOUZA, L.S. *et al.* Occurrence of endo and hemoparasites in *Sporophila caerulescens* captured in the eastern region of the state of Acre, Brazil. Ciência Rural, v. 49, p. 1, 2019.

SOUZA, N.P. *et al.* *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* em canídeos silvestres mantidos em cativeiro, no Estado de Mato Grosso. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 43, p. 333, 2010.

VIEIRA, M.A. *et al.* Relato de caso de Lagochilascariose humana procedente do Estado do Pará, Brasil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 33, p. 87, 2000.

WEISS, R.A. Animal origins of human infectious disease. Philosophical Transactions of the Royal Society Biological Sciences, London, v. 356, p. 957, 2001.

WWF – BRASIL. 2020. O que é um animal silvestre? Disponível em: <http://www.wwf.org.br/natureza_brasileira/questoes_ambientais/animais_silvestres/#TB> Acesso em: 3 set. 2020.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 40

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS EM ENTEROPARASITOSES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Naira C da C Ferreira[1], Alexandra da C Ferreira[2], Thiago N Gomes[3], Loredana N G da Costa[3]

[1] Graduação em Biomedicina, Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Parnaíba/PI.
[2] Graduação em enfermagem, Faculdade Maurício de Nassau, Parnaíba/PI.
[3] Docente do Departamento de Biomedicina, Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Parnaíba/PI.

Palavras-chave: *Doença parasitárias; Doenças Hematológicas; Estado nutricional*.

1. INTRODUÇÃO

As parasitoses intestinais (ou enteroparasitoses) são infecções frequentemente localizadas no intestino, sendo causadas tanto por helmintos quanto por protozoários (OLIVEIRA *et al*., 2018). Tais infecções são responsáveis por acarretarem em importantes doenças parasitárias, as quais representam graves problemas de saúde pública no Brasil, bem como em outros países em desenvolvimento, tendo em vista que o diagnóstico parasitológico ainda é muitas vezes algo negligenciado (NETTO, 2015; SILVA *et al*., 2014).

A transmissão das enteroparasitoses ocorre diretamente através da via fecal-oral, ou indiretamente por meio da ingestão de água e alimentos contaminados. A prevalência de parasitoses intestinais no Brasil é alta, sobretudo nas regiões Norte e Nordeste, devido a fatores como a deficiência no saneamento básico (contribuindo para a contaminação hídrica por parasitos), assim como também à precária educação sanitária da população, associada à baixa renda e à carência na qualidade dos serviços de assistência à saúde (DE ALMEIDA, 2014; DIN, 2018; VERHAGEN, 2013).

Os principais helmintos envolvidos nas infecções parasitárias no Brasil são: *Ascaris lumbricoides, Enterobius vermicularis, Trichuris trichiura,* Ancilostomídeos (*Ancylostoma duodenale e Necator americanus), Strongyloides stercoralis, Schistosoma mansoni, Taenia solium, Taenia saginata e Hymenolepis nana*. Por sua vez, dentre os protozoários causadores das infecções parasitárias mais prevalentes destacam-se a *Entamoeba histolytica/dispar, Giardia lamblia, Endolimax nana, Entamoeba coli* e *Iodamoeba butschlii,* sendo as três últimas consideradas espécies comensais (ANTUNES *et al.*, 2017; OLIVEIRA *et al.*, 2018).

Além disso, os enteroparasitos podem causar danos diversos aos seus hospedeiros, como sintomas de diarreia, dores abdominais, perda de sangue nas fezes, emagrecimento, alterações de humor, ansiedade, agitação e até mesmo propiciar o desenvolvimento de anemia (BELLOTO, 2011). Ademais, eles podem também desencadear ações alergizantes e espoliadoras, no entanto nem todos patógenos possuem esta última ação. Contudo, a ação alergizante está interligada à ocorrência de eosinofilia, sendo este um achado específico em pessoas parasitadas e/ou com quadros de alergia (MIOTTO, 2014; PEZZI, 2008).

Alguns destes parasitos prejudicam especialmente a digestão e absorção dos nutrientes no trato intestinal, acarretando em alterações no estado nutricional dos hospedeiros. Dentre estes destaca-se o *Ascaris lumbricoides,* que pode acarretar em quadros de anemia mediante as hemorragias causadas a partir da ação espoliativa dos vermes adultos na parede do trato intestinal, o *Trichuris trichiura,* que se alimenta do sangue produzido por lesões que o mesmo provoca no intestino, os Ancilostomídeos, que podem causar hemorragias devido à penetração na submucosa do intestino, e o protozoário *Giardia lamblia,* que causa diarreias constantes, contribuindo para a desidratação e desnutrição (MACEDO, 2005; MIOTTO, 2014; NETTO, 2015).

As infecções parasitárias continuam desempenhando grande relevância na saúde pública, devido ao grande número de indivíduos acometidos, e pela habilidade de provocar diversos danos aos hospedeiros, como carências nutricionais e anemias (OLIVEIRA, 2019). Como consequência, os sintomas das anemias estão relacionados na maioria das vezes com atraso no desenvolvimento motor, déficit nas habilidades cognitivas, redução no rendimento escolar e depleção do sistema imunológico (sobretudo em crianças, por apresentarem o sistema imune mais frágil) e aumento das taxas de mortalidade (MOLLA, 2018; MUTTI, 2016; DOS SANTOS, 2013).

A correlação entre a ocorrência de parasitoses intestinais e alterações hematológicas representa uma temática de crescente interesse no âmbito de saúde pública mundial. Diante da importância de se realizarem estudos que esclareçam o predomínio das enteroparasitoses, bem como associá-las com parâmetros socioeconômicos, nutricionais e hematológicos, o trabalho teve como objetivo apresentar informações disponíveis na literatura e discutir sobre tal correlação, considerando os impactos decorrentes na qualidade de vida dos indivíduos acometidos por enteroparasitoses.

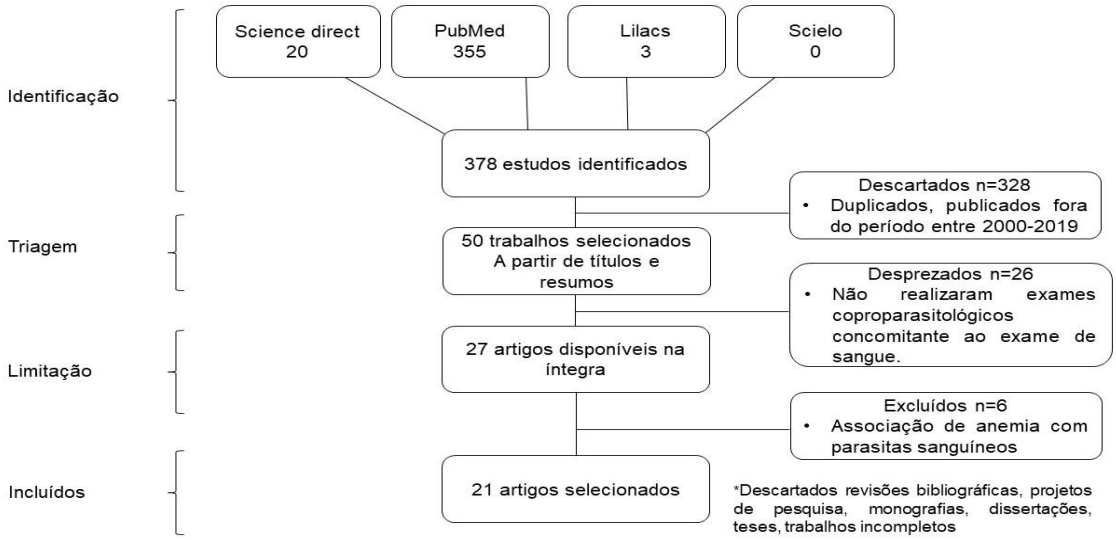
2. MÉTODO

Na edificação deste trabalho, realizou-se um estudo retrospectivo, com revisão sistemática de literatura norteada frente à carência de trabalhos que abordassem de forma mais abrangente informações sobre a correlação entre a ocorrência de enteroparasitoses e alterações hematológicas.

A busca por publicações para a composição deste estudo foi realizada através de quatro bases de dados: PubMed/MEDLINE (pertencente ao NCBI – *National Center for Biotechnology Information*), SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), Science Direct (pertencente à editora Elsevier), e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde, coordenada pela OMS – Organização Mundial de Saúde). Para a busca nas referidas bases, foram utilizados como descritores a combinação dos termos “doenças parasitárias intestinais”, “doenças hematológicas” e “estado nutricional”, tanto em português quanto nas suas respectivas versões em inglês.

Como critérios de inclusão, foram consideradas publicações nacionais e internacionais originais, disponíveis na íntegra para download, redigidas nos idiomas inglês, português e espanhol, que abordavam de forma direta ou indireta a realização de exames coproparasitológicos e exame hematológico de forma associada, além de terem sido publicadas no recorte temporal de 2000 a 2019. Como critérios de exclusão, foram desconsideradas publicações que associavam alterações hematológicas às infecções por hemoparasitos, com temática divergente da objetivada e que não contemplassem as carências que nortearam a realização deste trabalho, bem como aquelas não disponibilizadas totalmente na íntegra (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos



Fonte: elaborado pelo autor, 2019.

Após a seleção das publicações, os dados foram inclusos em planilhas de estudo construídas para análise estatística, utilizando o programa Microsoft Office Excel 2010 (Windows®). Posteriormente foram elaboradas tabelas, as quais serviram de base para apresentação dos resultados e sua discussão à luz da literatura.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Resultados Observados

Com base nos critérios propostos para a pesquisa bibliográfica, 378 publicações foram inicialmente selecionadas. Logo após, a partir de uma leitura criteriosa dos artigos e sua organização para exclusão daqueles que não se enquadravam aos critérios propostos (revisões bibliográficas, projetos de pesquisa, monografias, dissertações, teses, trabalhos incompletos), foi observado que 21 atendiam aos critérios estabelecidos da pesquisa e assim, estas publicações constituíram a amostra final. Os dados foram extraídos com base no *design* e configuração do estudo.

Nas publicações selecionadas, foi observado nos estudos realizados um número amostral mediano de 360,7 (desvio padrão = 549,5). Na distribuição quanto ao recorte temporal dos estudos, foi observado que 15 (71,4%) foram realizados entre os anos de 2011 a 2019,

enquanto que seis (28,6%) foram realizados entre os anos de 2000 a 2010. Na distribuição quanto aos exames laboratoriais, em 100% dos trabalhos houve realização de hemograma associado ao exame parasitológico de fezes (EPF).

Conforme os dados apresentados na Tabela 1, na distribuição dos artigos quanto à origem das pesquisas, foi observado que 14 (66,7%) destas foram desenvolvidas no Brasil (com sua maioria concentrada na região Sul do país), três (14,3%) nos demais países da América Latina, três (14,3%) no continente Africano e um (4,7%) no continente Asiático. No que se refere à positividade para enteroparasitoses, de modo geral foi constatada uma média de 35,11% (desvio padrão = 30,4).

Tabela 1. Distribuição das bibliografias segundo número amostral, positividade para enteroparasitoses e localidade de realização dos estudos

Referência (Autor, Ano)	Número Amostral do Estudo	Positividade para enteroparasitoses N (%)	Localidade de Realização do Estudo
De Almeida, 2017	106	34 (32)	Brasil (Região Sul)
Bezerra *et al*., 2018	45	22 (48)	Brasil (Região Nordeste)
Brito, 2003	13.771	186 (45,47)	Brasil (Região Nordeste)
De Britto Vaz *et al*, 2014	175	21 (12)	Brasil (Região Nordeste)
De Lima, 2012	64	9 (14,06)	Brasil (Região Sudeste)
Degarege, 2013	480	241 (50,2)	Etiópia
Díaz, 2018	102	73 (72,2)	Paraguai
Din, 2018	437	120 (27,5)	Paquistão
Dos Santos, 2013	2.470	478 (19)	Brasil (Região Sul)
Gama, 2009	200	166 (83)	Brasil (Região Norte)
Gil, 2008	164	108 (66,7)	Colômbia
Heukelbach, 2006	409	73 (41,7)	Brasil (Região Nordeste)
Ihejirika,2019	1.200	198 (16,5)	Nigéria
Miotto *et al*., 2014	57	14 (26,4)	Brasil (Região Sul)
Molla, 2018	443	239 (54)	Etiópia
Netto, 2015	67	11 (16,4)	Brasil (Região Sul)
Pezzi, 2008	92	51 (55,4)	Brasil (Região Sul)
Souza, 2002	316	117 (37)	Brasil (Região Nordeste)
Souza, 2011	53	45 (84,9)	Brasil (Região Norte)
Verhagen, 2013	390	264 (67)	Venezuela
Walcher, 2013	102	64 (65)	Brasil (Região Sul)

Fonte: elaborado pelo autor, 2019.

Ao se observar as metodologias de realização do EPF, constatou-se que em oito estudos (38%) foi utilizada a técnica de sedimentação espontânea em água, método de Hoffman, Pons e Janer (HPJ) ou método de Lutz, em cinco (23,8%) realizou-se o exame direto, em quatro (19%) foi empregado o método de Kato-Katz, em três (14,2%) realizou-se conjuntamente os

métodos de Faust e de Baermann-Moraes e em um (4,7%) utilizou-se associadamente os métodos de Ritchie, de Willis e de Graham.

Sobre a faixa etária, 18 (85%) dos estudos foram realizados com crianças, seis (28,5%) com adolescentes, quatro (19%) com adultos e um (4,7%) com idosos. Com relação ao sexo, notou-se que 51,4% dos indivíduos estudados foram do sexo feminino, e 44,6% do sexo masculino. Um total de dois estudos foram realizados apenas com mulheres grávidas. Também se observou que em um dos estudos não se abordou as faixas etárias, nem a técnica utilizada no EPF, enquanto que em dois estudos não foi relatada a variável sexo (Tabela 2).

Quanto à análise hematológica, todos os trabalhos se avaliaram os seguintes parâmetros da série vermelha: hemoglobina (Hb), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) e hematócrito (Hct). Ainda, em 10 estudos (47%), realizou-se a contagem leucocitária.

Tabela 2. Distribuição das bibliografias segundo faixa etária e sexo dos indivíduos estudados, e a metodologia empregada para realização do EPF

Referência (Autor, Ano)	Faixa Etária	Sexo Feminino N (%)	Sexo Masculino N (%)	Metodologia para realização do EPF
Almeida, 2017	Crianças	-	-	Ritchie, Faust, Baermann-Moraes
Bezerra *et al*., 2018	Adolescentes e adultos	45 (100)	-	HPJ
Brito, 2003	Crianças e adolescentes	788 (46,1)	921 (53,9)	Kato-Katz
De Brito Vaz *et al*., 2014	-	-	-	-
De Lima *et al*., 2012	Crianças e adultos	48 (75)	16 (25)	Faust, HPJ
Degarege, 2013	Crianças e adolescentes	240 (50)	240 (50%)	Kato-Katz
Díaz *et al*., 2018	Crianças	44 (43,1)	58 (56,9)	Exame direto, Willis, Graham
Din *et al*., 2018	Crianças	227 (51,9)	210 (48,1)	Exame direto
Dos Santos, 2013	Crianças e idosos	Não mencionado	Não mencionado	Não mencionado
Gama, 2009	Crianças	Não mencionado	Não mencionado	HPJ
Gil, 2008	Crianças	87 (52,9)	77 (47,1)	Não mencionado
Heukelbach, 2006	Crianças e Adultos	229 (56,5)	177 (43,5)	HPJ, Baermann-Moraes
Ihejirika, 2019	Crianças	Não mencionado	Não mencionado	Kato-Katz
Miotto *et al*, 2014	Crianças e adolescentes	27 (47,4)	30 (52,6)	Faust, HPJ
Molla, 2018	Crianças e adolescentes	198 (44,7)	245 (55,3)	Kato-Katz
Netto, 2015	Criança	Não mencionado	Não mencionado	Faust, HPJ, Baermann- Moraes

Pezzi, 2008	Criança	Não mencionado	Não mencionado	Faust, HPJ
Souza, 2002	Adolescentes e adultos	316 (100)	-	HPJ
Souza, 2011	Crianças	25 (47,1)	28 (52,9)	Exame direto
Verhagen,2013	Crianças	167 (42,8)	223 (57,1)	Exame direto
Walcher, 2013	Crianças	58 (57)	44 (45)	Não mencionado

Fonte: elaborado pelo autor, 2019.

Com relação à distribuição dos helmintos (Tabela 3), em 14 artigos foi mencionada pelo menos uma espécie. As mais frequentemente identificadas foram: *Ascaris lumbricoides* (100%), *Trichuris trichiura* (92,8%), *Ancylostoma duodenale* (64,2%), *Enterobius vermicularis* (35,7%), *Strongyloides stercoralis* (28,5%), *Schistossoma mansoni* (21,4%), *Hymenolepis nana* (14,2%) e *Taenia solium* (14,2%). Sobre a distribuição protozoários, em 13 artigos foi relatada pelo menos uma espécie. As mais frequentemente identificadas foram: *Giardia lambia* (100%), seguido de *Entamoeba coli* (84,6%), *Endolimax nana* (69,23%) e *Entamoeba histolytica* (46,1%).

Tabela 3. Distribuição quanto à prevalência de protozoários e helmintos nos estudos realizados

Espécies de Helmintos	**Número de Estudos (N = 14)**	**Porcentagem (100%)**
Ascaris lumbricoides	14	100
Trichuris trichiura	13	92,8
Ancylostoma duodenale	9	64,2
Enterobius vermicularis	5	35,7
Strongyloides stercoralis	4	28,5
Schistossoma mansoni	3	21,4
Hymenolepis nana	2	14,2
Taenia solium	2	14,2
Espécies de Protozoários	**Número de Estudos (N = 13)**	**Porcentagem (100%)**
Giardia lamblia	13	100
Entamoeba coli	11	84,6
Endolimax nana	9	69,23
Entamoeba histolytica	6	46,1

Fonte: elaborado pelo autor, 2019.

De acordo com os dados apresentados na Tabela 4, buscou-se associar a presença de enteroparasitoses com as variáveis estado nutricional, condição socioeconômica, presença ou ausência de anemia e de eosinofilia, e zona habitacional. Em nove (42,8%) dos estudos

observou-se um considerável padrão de desnutrição, sobretudo em pacientes acometidos por *Giardia lamblia.* Em sete (33,3%) relatou-se que a população estudada recebia renda de até um salário mínimo. Em 15 (71,4%), a presença das enteroparasitoses acarretou em anemia, especialmente quando os indivíduos foram parasitados por *Ancilostoma duodenale, Tricuris trichiura* e *Ascaris lumbricoides.* Em 10 (47,6%) a ocorrência das mesmas implicou na presença de eosinofilia, principalmente associada ao poliparasitismo. Ademais, 16 (76,2%) das pesquisas foram realizadas na zona urbana.

Tabela 4. Distribuição dos estudos referentes à associação entre presença de enteroparasitoses com as variáveis estado nutricional, condição socioeconômica, presença ou ausência de anemia e de eosinofilia, e zona habitacional

Variáveis Investigadas		**Com associação N (%)**	**Sem associação N (%)**
Estado nutricional	Adequado	-	12 (57,1)
	Inadequado	9 (42,9)	
Condição socioeconômica	Baixa	7 (33,3)	14 (66,6)
	Alta	-	
Anemia	Presença	15 (71,6)	3 (14,2)
	Ausência	3 (14,2)	
Eosinofilia	Presença	10 (47,6)	11 (52,3)
	Ausência	-	
Zona habitacional	Rural	5 (23,8)	-
	Urbana	16 (76,2)	

Fonte: elaborado pelo autor, 2019.

3.2. Discussão

Conforme apresentado nos resultados, com relação à localidade de realização dos estudos, 100% foram desenvolvidos nos países em desenvolvimento da América Latina, e dos continentes Africano e Asiático. Segundo a literatura, observa-se que estes países têm maior frequência de casos de enteroparasitoses, muitas vezes associadas a fatores como as inadequadas condições sanitárias e as baixas condições socioeconômicas da população (DIAZ, 2018; MIOTTO, 2014).

O diagnóstico laboratorial por meio do EPF integra uma fração essencial no mecanismo de controle e combate às parasitoses intestinais, visto que por meio dele podem ser observadas,

através do microscópio, estruturas como cistos, oocistos e trofozoítos de protozoários, bem como ovos e larvas de helmintos (MAGALHÃES *et al*., 2013; RASO, 2017).

Concomitante aos resultados observados em que o método de HPJ foi o mais observado, isto se justifica pelo fato de a referida técnica ter baixo custo, além de ser eficaz e de fácil execução, uma vez que esta se baseia na sedimentação de organismos através da gravidade, cistos, ovos e larvas ficam depositados no fundo do recipiente, enquanto os detritos são suspensos para a superfície, e assim interferem minimamente no diagnóstico final do paciente (LEITE, 2018; OLIVEIRA, 2019).

Foi observado que 85% dos estudos tiveram as crianças como principal público-alvo, considerando o fato de que este grupo etário se destaca por apresentar maior predisposição para aquisição de parasitoses intestinais, sobretudo por helmintos. Isto pode ser explicado devido à maior exposição das crianças aos diferentes fatores de risco para estas infecções, visto que frequentemente exercem suas atividades recreativas em ambientes externos possivelmente contaminados, manuseiam brinquedos sujos e apresentam seu sistema imunológico ainda em processo de desenvolvimento (DOS SANTOS, 2013; GOÉS, 2017).

No que se refere às infecções por protozoários nos estudos, *G. lamblia* e *E. coli* foram as espécies que apresentaram as maiores frequências. Isto pode estar vinculado aos ciclos biológicos e às vias de transmissão destes parasitos, os quais são difundidos através de fezes infectadas pelos cistos dos referidos protozoários. A *E. coli* é caracterizada como uma espécie parasitária comensal, que serve como bom indicador das condições sanitárias, e quando esta é encontrada em alta frequência, pode indicar um risco alto para propagação de enteroparasitoses por via oral-fecal (BASSO, 2008; DE LIMA, 2012; MAGALHÃES, 2013).

Com relação às infecções por helmintos, *A. lumbricoides*, *T. trichiura* e *A. duodenale* foram as espécies com as maiores frequências. Tal fato pode ser justificado tanto pela semelhança entre os ciclos de vida destes parasitos, como também pela grande liberação de ovos pelas fêmeas destes helmintos e sua notável resistência no meio ambiente, salve os ovos de *A. duodenale*. Deste modo, este ambiente pode atuar como importante foco de manutenção e transmissão destes enteroparasitos (BASSO, 2008; CAVAGNOLLI, 2015; DE LIMA, 2016; WALCHER, 2013).

As evidências sobre a relação entre a ocorrência de enteroparasitoses, a presença de alterações hematológicas (como anemias e eosinofilias) e o estado nutricional dos indivíduos

infectados ainda se apresenta controversa e não totalmente compreendida. Esta revisão destaca algumas limitações importantes na maneira como tais interações foram avaliadas e relatadas.

O primeiro quesito importante refere-se às diferenças entre metodologias para realização do EPF, populações estudadas, e variações nas definições dos parâmetros hematológicos, por exemplo. Além disso, outros fatores como os ciclos de transmissão dos enteroparasitos, os divergentes níveis de imunidade dos hospedeiros, e a ausência de dados em alguns estudos tornaram as comparações desafiadoras.

Ademais, nos estudos de Ihejirika e colaboradores (2019) e Diaz e colaboradores (2018) foram abordadas tais relações. Os referidos autores destacaram a associação das parasitoses intestinais com variáveis como o alto risco para ocorrência de anemia nutricional, bem como desnutrição energético-proteica e déficits de crescimento em crianças, além de baixo ganho de peso em gestantes e retardo de crescimento intrauterino, seguidos por baixo peso do recém-nascido, diminuição do desempenho escolar e das capacidades cognitivas.

A giardíase, causada por *G. lamblia*, caracteriza-se pela presença de um espectro clínico diverso. Na maioria das vezes, os pacientes apresentam um quadro assintomático, contudo a principal manifestação clínica na fase aguda da doença é caracterizada pela presença de diarreia recorrente. Esta pode ocorrer devido a fatores do hospedeiro e do próprio parasito, sendo uma apresentação mais comum em crianças do que em adultos, pelo fato destas apresentarem o sistema imunológico ainda em desenvolvimento (GÓES, 2017; NKRUMAH, 2011).

A relação entre a infecção por este protozoário e a presença de anemias por deficiência de ferro e desnutrição condiz com a capacidade do trofozoíto de *G. lamblia* danificar as microvilosidades da mucosa intestinal do hospedeiro, podendo acarretar em prejuízo na atividade de algumas enzimas, principalmente dissacaridases. Desse modo, a presença deste enteroparasito proporciona má absorção de carboidratos, além de ferro e vitaminas (LIMA, 2012; MIOTTO, 2014).

Nos estudos realizados, foi observado que 42,9% dos indivíduos investigados apresentavam estado nutricional inadequado. Degarege (2013) descreveu esta relação com significância nas infecções por *A. lumbricoides* e *T. trichiura*, sendo o primeiro correlacionado às crianças e o segundo aos adultos. Em 71,6% dos estudos foi mencionada a associação entre enteroparasitoses e anemia. Isso pode se fundamentar devido ao fato que alguns helmintos (como *A. duodenale* e *T. trichiura*) realizam intensa hematofagia e se alimentam a partir da lise dos enterócitos e do sangue presente no trato intestinal, assim como também pela ação

espoliativa provocada por vermes adultos de *A. lumbricoides*, levando a quadros de hemorragia (DIN, 2018; DE SOUZA, 2011).

Além disso, nas pesquisas desenvolvidas foi verificado que 47,6% dos indivíduos investigados apresentavam presença de eosinofilia relacionada a infecções por enteroparasitos. A eosinofilia é caracterizada por o aumento do número absoluto de eosinófilos, de modo a exceder o limite de referência arbitrado em 500/µL e determinada pela ação tóxica dos grânulos citoplasmáticos, que desempenham papel relevante para causar danos em organismos não fagocitáveis. Este tipo de alteração hematológica é observado principalmente nos estágios de infecção aguda por helmintos, durante o desenvolvimento e a migração larvária. No entanto, a presença de eosinofilia também pode estar associada às reações alérgicas (FAILACE & FERNANDES, 2015; HEUKELBACH, 2006; MIOTTO, 2014; WALCHER, 2013).

Contudo, percebe-se que a evidência sobre o efeito das enteroparasitoses na ocorrência de eosinofilias ainda se apresenta controversa. Podem haver indivíduos que possuem o parasitismo, que, no entanto, não apresentam este achado no hemograma. Além disso, considerando que este achado hematológico também pode ser indicativo de quadros alérgicos, isto pode dificultar a investigação da sua verdadeira causa base (DE ALMEIDA, 2017; HEUKELBACH *et al*., 2006).

5. CONCLUSÃO

Conforme destacado, as enteroparasitoses compõem um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo, e são endêmicas nos países em desenvolvimento, afetando, sobretudo, populações com baixas condições socioeconômicas. Indivíduos que vivem em condições precárias de saúde, de saneamento básico e abastecimento de água são os mais propensos a adquirir estas doenças. Logo faz-se necessária a aplicação de políticas públicas que garantam o acesso à saúde e educação sanitária às populações mais afetadas, além do incentivo à realização de epidemiológicos, bem como o desenvolvimento de medicamentos antiparasitários.

Deste modo, destaca-se a necessidade de padronização entre os estudos, visando o correto diagnóstico dos agentes etiológicos, para que ocorra a correta associação com a presença de alterações hematológicas e o estado nutricional dos indivíduos infectados, a fim de que sejam desenvolvidas ações integradas e efetivas de tratamento, prevenção e controle destas infecções.

6. REFERÊNCIAS

ANTUNES, A.S. & LIBARDONI, K.S.D.B. Prevalência de enteroparasitoses em crianças de creches do município de Santo Ângelo, RS. Revista Contexto & Saúde, v. 17, p. 144, 2017.

BASSO, R.M.C. *et al*. Evolution of the prevalence of intestinal parasitosis among schoolchildren in Caxias do Sul, RS. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 41, p. 263 2008.

BELLOTO, M.V.T. *et al.* Enteroparasitoses numa população de escolares da rede pública de ensino do Município de Mirassol, São Paulo, Brasil. Revista Pan-amazônica de Saúde. v. 2, p. 37, 2011.

BEZERRA, A.S. *et al*. Estado nutricional, anemia e parasitoses intestinais em gestantes de um município do curimataú paraibano. Revista de APS, v. 21, p. 399, 2018.

BRITO, L. L. *et al.* Fatores de risco para anemia por deficiência de ferro em crianças e adolescentes parasitados por helmintos intestinais. Panam Salud Public, Washington, v. 14, p. 422, 2003.

CAVAGNOLLI, N.I. *et al.* Prevalência de enteroparasitoses e análise socioeconômica de escolares em Flores da Cunha-RS. Revista de Patologia Tropical/Journal of Tropical Pathology, v. 44, p. 312, 2015.

DE ALMEIDA, I.A. *et al.* Prevalence of and risk factors for intestinal parasite infections in pediatric patients admitted to public hospitals in Southern Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 50, p. 853, 2017.

DE BRITTO VAZ, P.S.C. *et al.* Prevalência de anemia e enteroparasitoses em periferia da cidade de Parnaíba-PI. Revista Interdisciplinar, v. 7, p. 71, 2014.

DEGAREGE, A. *et al*. The association between multiple intestinal helminth infections and blood group, anaemia and nutritional status in human populations from Dore Bafeno, southern Ethiopia. Journal of helminthology, v. 88, p. 152, 2014.

DE LIMA, E.Q. *et al*. Prevalence of intestinal parasites in the human population of the city Santa Luzia State of Paraba, Brazil. Journal of Parasitology and Vector Biology, v. 8, p. 86, 2016.

LIMA, W. *et al*. Anemia associada às parasitoses intestinais. Faculdade Integrada de Três Lagoas–AEMS. Três Lagoas, 2011.

DE SOUZA, A.T. *et al*. Determinação da anemia por deficiência de ferro em crianças de 03 a 04 anos associada à enteroparasitoses-Macapá-Amapá. Ciência Equatorial, v. 1, p. 1, 2011.

DÍAZ, V. *et al*. Estado nutricional-hematológico y parasitosis intestinal de niños escolares de 5 a 12 años de cuatro localidades rurales de Paraguay. Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, v. 16, p. 26, 2018.

DIN, Z.U. *et al.* Parasitic infections, malnutrition and anemia among preschool children living in rural areas of Peshawar, Pakistan. Nutrición hospitalaria: Organo oficial de la Sociedad española de nutrición parenteral y enteral, v. 35, p. 1145, 2018.

DOS SANTOS, C.S. *et al*. Prevalência de enteroparasitoses e sua relação com eosinofilia e anemia em pacientes do município de Santo Ângelo, Rio Grande do Sul, Brasil. Revista Saúde Integrada, v. 6, n. 11-12, p. 293-307, 2013.

FAILACE, R. & FERNANDES, F. Hemograma: Manual de interpretação. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015. 424 p.

GAMA, A.S.M. *et al*. Prevalência de anemia em populações infantis ribeirinhas enteroparasitadas no médio solimões-AM. Revista Paraense de Medicina, v. 23, n. 2, 2009

GIL, J.C. *et al*. Estado nutricional, parasitario y hematológico en niños de dos programas de atención del Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (ICBF). Perspectivas en Nutrición Humana, v. 10, p. 165, 2008.

GÓES, G. C. Frequência de enteroparasitos em crianças matriculadas em creches públicas da região das praias da baía do município de Niterói/RJ: investigação por métodos coproparasitológicos e imunológicos. Trabalho de Conclusão de Curso de pós-graduação stricto sensu em microbiologia e parasitologia aplicadas, 2017.

HEUKELBACH, J. *et al*. Leukocytosis and blood eosinophilia in a polyparasitised population in north-eastern Brazil. Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine And Hygiene, v. 100, p.32, 2006.

IHEJIRIKA, O.C. *et al*. Effects of intestinal parasitic infections on nutritional status of primary children in Imo State Nigeria. Pan African Medical Journal, v. 33, p. 34, 2019.

LEITE, O.A.C. *et al*. 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.

MACEDO, H.S. Prevalência de parasitos e comensais intestinais em crianças de escolas da rede pública municipal de Paracatu (MG). As realizações e os projetos de uma gestão participativa, v. 37, p. 209, 2005.

MIOTTO, J.É. *et al*. Diagnóstico laboratorial de enteroparasitosese anemia e sua possível associação com eosinofilia em crianças em idade escolar em Ubiratã–PR. Biosaúde, v. 16, p. 52, 2014.

MOLLA, E. & MAMO, H. Soil-transmitted helminth infections, anemia and undernutrition among schoolchildren in Yirgacheffee, South Ethiopia. Bmc Research Notes, v. 11, p.1, 2018.

MUTTI, T. Avaliação de enteroparasitoses associadas a alterações hematológicas em escolares do município de Cruz das Almas–Ba. 2016.

NETTO, A.M. *et al*. Relação entre enteroparasitoses e alterações hematológicas em crianças da região centro-oeste do Paraná. Revista Brasileira de Análises Clínicas, v. 48, p. 78, 2016.

NKRUMAH, B. & NGUAH, S.B. Giardia lamblia: a major parasitic cause of childhood diarrhoea in patients attending a district hospital in Ghana. Parasites & vectors, v. 4, p. 163, 2011.

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.

PEZZI, N.C. & TAVARES, R.G. Relação de aspectos sócio-econômicos e ambientais com parasitoses intestinais e eosinofilia em crianças da Enca, Caxias do Sul-RS. Revista EVS-Revista de Ciências Ambientais e Saúde, v. 34, p. 1041, 2008.

RASO, C.N.S. Enteroparasitoses em pacientes do Hospital Universitário Antônio Pedro: diagnóstico, importância clínica e percepção dos médicos e estudantes de medicina sobre o exame parasitológico de fezes. 2017. 153 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biomedicina, Pós-graduação em Microbiologia e Parasitologia Aplicadas, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2017.

SANTOS, C. S. et al. Prevalência de enteroparasitoses e sua relação com eosinofilia e anemia em pacientes do município de Santo Ângelo, Rio Grande do Sul, Brasil. Revista Saúde Integrada, v. 6, p. 293, 2015.

SILVA, A.M.B. *et al*. Ocorrência de enteroparasitoses em comunidades ribeirinhas do Município de Igarapé Miri, Estado do Pará, Brasil. Revista Pan-Amazônica de Saúde, v. 5, p. 45, 2014.

SOUZA, A. I. *et al*. Enteroparasitoses, anemia e estado nutricional em grávidas atendidas em serviço público de saúde. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 24, p. 253, 2002.

VERHAGEN, L.M. *et al*. High malnutrition rate in Venezuelan Yanomami compared to Warao Amerindians and Creoles: significant associations with intestinal parasites and anemia. PLoS One, v. 8, e77581, 2013.

WALCHER, D.L. *et al*. Associação entre parasitoses intestinais e alterações do hemograma. Revista Mirante-FACOS/CNEC.v. 3, p. 18, 2013.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 41

DIAGNÓSTICO DE PARASITOSES GASTROINTESTINAIS EM PRIMATAS NEOTROPICAIS

Karina G de Abreu[1], Gabriel V Rios[1], Débora S Sousa[1], Gabriela R De O Soares[1], Luma M P Freire[2], Ana L C F Vasconcelos[3]

[1] Acadêmicos do curso de Medicina Veterinária da Faculdade Terra Nordeste – FATENE.
[2] Parque Zoológico ECOPOINT.
[3] Docente do Curso de Medicina Veterinária da Faculdade Terra Nordeste – FATENE.

Palavras-chave: *Primatas do novo mundo; Nematoides; Métodos coproparasitológicos.*

1. INTRODUÇÃO

Os estudos sobre parasitismo em animais vêm despertando crescente interesse frente à associação restrita e íntima entre o homem e os animais acarretando consequências na saúde pública (VASCONCELLOS *et al*., 2006).

Os parasitas de animais silvestres são de grande interesse médico-veterinário, epidemiológico e zoonótico, principalmente pelo fato desses parasitas abrangerem uma série de agentes patogênicos que eventualmente podem ser transmitidos a seus hospedeiros e à população humana, podendo ocasionar gastroenterites, problemas respiratórios, perda de peso, retardo no desenvolvimento, podendo ocasionar até o óbito.

O cativeiro de animais induz ao estresse, diminuindo a capacidade imunológica e, consequentemente, acarreta o surgimento das parasitoses. As infecções parasitárias são intimamente relacionadas aos alimentos e hábitos dos animais. A maioria das infecções parasitárias intestinais é assintomática e os animais jovens são mais frequentemente e mais severamente acometidos (BIRCHARD & SHERDING, 1998). As contínuas modificações ambientais favorecem a disseminação de doenças, principalmente aquelas transmitidas por vetores (REY, 2010). Diversos trabalhos relatam infecções parasitárias observadas em animais

mantidos em cativeiros, dentre eles, felinos selvagens (GILIOLI e SILVA, 1999), primatas e herbívoros (GRACENEA *et al*., 2002). As possíveis fontes de infecção nos zoológicos são roedores nativos, aves silvestres que têm acesso ao cativeiro e fômites contaminados, trazidos por tratadores (DAVIES & WRAY, 1997).

Os primatas são hospedeiros de uma grande variedade de parasitos que podem atuar como oportunistas ou como agentes primários de doença. Segundo Pissinati (2001), as doenças parasitárias são os achados de maior prevalência em necropsias de primatas, sendo assim uma ameaça à espécie.

Desta maneira, o objetivo deste estudo está centrado em realizar uma revisão bibliográfica sistemática acerca dos aspectos gerais, ocorrência e diagnóstico de helmintos gastrointestinais de primatas neotropicais.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Primatas Neotropicais, classificação e distribuição

Primates é a ordem na qual pertencem os símios, dividida em duas subordens, Strepsirrhini e Haplorrhini. Seguindo a classificação taxonômica dos primatas, na subordem Strepsirrhini há três infra-ordens: Lemuriformes, Chiromyiformes e Lorisiformes, já na subordem Haplorrhini há duas infra-ordens: Tarsiiformes e Simiiformes. Na infra-ordem Simiiformes existem dois grupos taxonômicos: a parvordem Platyrrhini, onde estão inclusos os Primatas Neotropicais ou Primatas do novo mundo, e a Catarrhini, de onde pertencem os Primatas do Velho Mundo (IUCN SSC PRIMATE SPECIALIST GROUP, 2020).

Há divergências no que se refere à classificação taxonômica dos Primatas Neotropicais ou Primatas do Novo Mundo por questões geográficas e pela grande variedade de aspectos morfológicos. Há diversas abordagens referentes às classificações (KINDLOVITS & KINDLOVITS, 2009). Segundo Rylands *et al.* (2009), os platirrinos são divididos em cinco famílias: Aotidae, Atelidae, Callitrichidae, Cebidae e Pitheciidae, com 19 gêneros e 199 espécies e subespécies.

Portanto, tais classificações se modificam com o passar do tempo, constantemente novas espécies são descobertas, revisões taxonômicas são realizadas baseadas em diversos fatores, como características morfológicas, genética, análises filogenéticas, entre outros (RYLANDS *et al*., 2009).

Os platirrinos são encontrados em florestas tropicais de vários países da América Central e do Sul, exceto Chile, Uruguai e algumas regiões do Caribe (MITTERMEIER, 1986 apud KINDLOVITS & KINDLOVITS, 2009).

Apesar de alguns não estarem ameaçados de extinção, todas espécies pertencentes ao grupo Platyrrhini têm um grau de vulnerabilidade e, portanto, estão incluídas na lista da Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora (CITES) (GUIMARÃES, 2014).

2.2. Características gerais dos Platyrrhini (Primatas do Novo Mundo)

Com o nome originário do grego (*Platy*= largo, *Rhinos* = nariz), os platirrinos têm como característica principal a abertura das narinas direcionada para os lados, diferente dos catarrinos, que tem como característica determinante a abertura das narinas voltadas para baixo, dando assim origem ao nome do táxon Catarrhini (*Kata* = inferior e *Rhinos* = nariz), que origina também do grego (KINDLOVITS & KINDLOVITS, 2009).

Os Primatas Neotropicais possuem um focinho curto e um septo nasal largo, sua dentição pode variar entre 32 ou 36 dentes, não possuem bolsas jugais e o primeiro quirodáctilo não é completamente opositor. Caracterizam-se, também, por não possuírem calos isquiáticos e, em algumas espécies, há a presença da cauda preênsil ou semi preênsil. São indivíduos hábeis com os seus membros, com os quais se locomovem na maioria das vezes por braquiação, visto que possuem hábitos arborícolas, porém descem ao solo casualmente em busca de água ou alimento (CUBAS *et al.*, 2014; KINDLOVITS & KINDLOVITS, 2009).

Com uma dieta bastante diversificada, os primatas podem alimentar-se de folhas, frutas, sementes, insetos, gomas de árvores, alguns alimentos de origem animal, entre outros tipos de alimento (HARDIN & TELEKI, 1981).

As características anatômicas do aparelho digestório diferem-se de acordo com os hábitos alimentares de cada espécie, sendo os com dietas com maiores índices de consumo de proteína animal dotados de um canal alimentar mais curto, visto a facilidade de processamento de tais proteínas e menor quantidade de dentes molares, considerando uma necessidade menor de mastigação. Já nas espécies em que na dieta predominam os vegetais, está presente um sistema digestório maior, com a finalidade de realizar a digestão bacteriana e química das fibras vegetais, e um maior número de dentes molares, essenciais para trituração dos vegetais. Há

também adaptações nos caninos e incisivos, facilitando a quebra e raspagem das sementes, e também nas unhas, com formato de garras (falculae), auxiliando na busca por insetos nas fissuras das árvores (KINDLOVITS & KINDLOVITS, 2009).

Os aspectos reprodutivos como: maturidade sexual, tempo de gestação, período de acasalamento, por exemplo, variam de acordo com a espécie. Muitos são sazonais, seus períodos reprodutivos dependem de diversos fatores ambientais, outros se reproduzem durante todo o ano, porém, nenhuma espécie segue de forma rigorosa estes modelos reprodutivos, tendo em vista que a maior ocorrência de reprodução acontece na época de maior disponibilidade de alimentos (KINDLOVITS & KINDLOVITS, 2009).

2.3. Parasitas de Primatas Neotropicais

Os helmintos gastrointestinais mais comumente encontrados em animais apresentam uma relação interespecífica desarmônica com seus hospedeiros, podendo desencadear patologias à saúde e interferir no bem-estar dos animais (LINHARES, 2017; SNAK *et al.*, 2017). As diversas ações do parasita no hospedeiro podem causar uma descompensação no metabolismo normal, dependendo do tipo do parasita, e até mesmo podem levar ao óbito do hospedeiro (NEVES, 2016).

Dentre os endoparasitas gastrointestinais mais descritos em animais, os helmintos são constantemente relatados. Nos primatas não humanos, as infecções por esses parasitas têm uma abrangência cosmopolita, evidenciando que não há distinção entre espécie de primatas sendo relatadas em diversos países, em diferentes tipos de climas. Nesses estudos, foram analisados a infecção em diferentes populações de primatas (CONGA *et al*., 2018; KOUASSI *et al.*, 2015; MARTIN-SOLANO *et al*., 2017; OBANDA *et al*., 2019).

Nos Primatas Neotropicais, assim como nas espécies do Velho Mundo, as infecções por helmintos gastrointestinais mais recorrentes têm como agentes etiológicos parasitos pertencentes às superfamílias Ancylostomatoidea, Trichuroidea, Ascaroidea, Stroyloidea e Rhabditoidea (Tabela 1).

Barros *et al*. (2017) relatou em seu estudo realizado em mamíferos selvagens mantidos no Jardim Zoológico do Rio de Janeiro a presença de parasitos pertencentes à classe Trematoda e superfamília Rhabdiasoidea em indivíduos das famílias Aotidae, Atelidae e Cebidae, utilizando as técnicas de Gordon & Whitlock, Sheather e Baermann-Moraes.

Godoy *et al*. (2004) relatou que, das 59 amostras analisadas por meio do método de Willis e exame direto da amostra fecal, 31 foram positivas para parasitos das superfamílias Trichuroidea, Strongyloidea em um grupo de bugios pretos (*Alouatta caraya*) de vida livre na Reserva Particular do Patrimônio Natural – RPPN Nova Querência, em Terenos, Mato Grosso do Sul.

Gomes & Mattos-Gomes (2011) realizou um levantamento envolvendo bugios ruivos (*Alouatta clamitans*) e macacos prego (*Cebus nigritus*) de vida livre e cativeiro, em diferentes áreas do município de Porto Alegre, utilizando os métodos qualitativos de Willis-Mollay, Baerman modificado e Dennis-Stones & Swanson modificado. Foram detectados ovos de helmintos dos gêneros *Trypanoxyuris, Strongyloides* e *Trichuris.*

TABELA 1. Parasitos relatados em primatas neotropicais

Parasito		**HOSPEDEIRO**	**AUTOR**
Ordem ou Superfamília	**Gênero, espécie ou Classe**		
Ancylostomatoidea	Ancylostoma	Ordem Cebidae	SNAK *et al*., (2017)
	Ancylostoma	*Cebus libidinus*	ALCÂNTARA *et al*., (2016)
Trichuroidea	Trichuris	*Alouatta clamitans*	GOMES & MATTOS-GOMES (2011)
	Trichuris Trichiura	*Sapajus Libidinosus Spix*	SANTOS *et al*., (2015)
	Trichuris	*Alouatta caraya*	GODOY *et al*., (2004)
	Capillaria	*Alouatta caraya*	GODOY *et al*., (2004)
Ascaroidea	--	*Alouatta clamitans*	GOMES (2011)
Strongyloidea	Oesophagostomum	*Alouatta caraya*	GODOY (2004)
Strongyloidea	Strongyloides	Família Atelidae; Família Cebidae	SNAK *et al*., (2017)
Strongyloidea e Ascaridoidea	Strongyloides, Trichuris e Trypanoxyuris	*Cebus negritus; Alouatta clamitans*	GOMES (2011)
Strongylida	Strongyloides	*Sapajus flavius schreber; Sapajus Libidinosus Spix;*	SANTOS *et al*., (2015)
Rhabdiasoidea	--	*Aotus nigriceps Ateles chamek Cebus albifrons Simia apella Sapajus flavius*	BARROS (2017)
Trichostrongyloidea	Trichostrongylus	*Alouatta caraya*	GODOY (2004)
OUTROS	*CESTODA	*Alouatta clamitans*	GOMES (2011)
	**TREMATODA	Familia Aotidae	BARROS (2017)

Legenda: *Ordem Cestoda, **Ordem Trematoda. **Fonte:** elaborado pelo autor, 2020.

Snak *et al.* (2017) traçou o perfil parasitológico de mamíferos silvestres mantidos no Parque Municipal Danilo Galafassi (Zoológico Municipal de Cascavel-Paraná) a partir de análises coproparasitológicas, utilizando os métodos de flutuação em solução hipersaturada de cloreto de sódio (Willis-Mollay) e o método de sedimentação simples (Hoffman). Nos primatas das espécies *Alouatta caraya*, *Ateles paniscus*, *Callithrix sp.* e *Cebus sp.* foram encontrados parasitos pertencentes à classe Cestoda e às superfamílias Strongyloidea e Ancylostomatoidea.

Tais parasitoses podem estar relacionadas a fatores como, desinfecção inadequada dos recintos, ausência de higiene na preparação dos alimentos, falha no protocolo profilático, podendo ocasionar reinfecção (CUBAS, 2014; BROOM & FRASER, 2010; ANDRADE, 2010). O estresse de cativeiro e questões relacionadas ao bem estar animal, tais como a interação interespecífica e intraespecífica entre indivíduos, desnutrição e enfermidades primárias, podem ocasionar a diminuição da eficiência de resposta do sistema imunológico, deixando o indivíduo propício a infecções (ORSINI & BONDAN, 2006).

As patologias evidenciadas em um animal parasitado dependem do tipo de parasita, do grau de infecção que podem ocorrer no organismo, da resistência imunológica do hospedeiro e relacionado ao ambiente. Em hospedeiros adultos, a resistência e a eficácia das respostas imunitárias tanto inatas quanto adaptativas se tornam mais eficazes do que em hospedeiros mais jovens. (TAYLOR *et al*., 2017; TIZARD, 2014).

Os sinais clínicos do parasitismo variam de acordo com os locais afetados por diferentes espécies de parasitos, podendo até ocorrer sintomas associados ao poliparasitismo. A manifestação clínica é, portanto, decorrente da ação do parasito no organismo, podendo ser evidenciados sintomas decorrentes de obstrução mecânica, destruição das vilosidades, atrofiamento de mucosas, diminuição da profundidade das criptas, inflamação e destruição dos tecidos devido à fixação e migração do parasita. A infecção parasitária pode causar lesões teciduais devido à migração de alguns parasitas para órgãos como pulmão, fígado e vias biliares, além de apresentar alteração a nível sistêmico devido à competição entre parasita-hospedeiro, e a sintomatologia pode se manifestar de forma variada, envolvendo dor, hipoproteinemia, anemia, perda de peso, icterícia, diarreia, prostração de animais e até mesmo óbito (Tabela 2) (ANDRADE, 2010; SIQUEIRA-BATISTA, 2020; KINDLOVITS & KINDLOVITS, 2009; REY, 2010).

TABELA 2. Principais sintomas associados a parasitoses em Primatas Neotropicais

PARASITAS	SINTOMAS
SF Ancylostomatoidea	Anemia, perda de peso, diarreia, muco com sangue, desidratação e morte.
SF Trichuroidea	Causa lesões provocando resposta inflamatória, apatia, prostração, caquexia, desidratação, diarreia sanguinolenta e queda de temperatura.
SF Ascaroidea	Anemia, perda de peso, diarreia, cólicas intermitentes, má digestão, náuseas, icterícia, depressão e morte. Vermes adultos quando com parasitemia elevada podem ocasionar pneumonia e broncopneumonia.
SF Stroyloidea	Geralmente assintomáticos ou apresentam diarreia.
SF Rhabditoidea	Diarreia moderada a grave, lesões ulcerativas.

Fonte: KINDLOVITS & KINDLOVITS, 2009; ANDRADE, 2010; SIQUEIRA-BATISTA, 2020; REY, 2010.

2.4. Diagnóstico

É de grande importância a identificação de agentes patológicos em animais, pois permite a indicação de uma terapêutica correta e adoção de medidas adequadas de controle e profilaxia.

O exame de fezes deve ser feito periodicamente, visto que alguns parasitas demoram tempos diferentes para seu desenvolvimento e os períodos pré-patentes e de incubação destes parasitos também podem variar. Assim sendo, é imprescindível, como forma de monitoramento, realizar exames coproparasitológicos nos animais de forma a detectar a presença de parasitos antes que a doença se manifeste. Além do mais, é importante que o exame de fezes seja feito quando animais apresentem algum sintoma de doença gastrointestinal, como diarreia, vômito, muco nas fezes ou a presença de gases na cavidade abdominal.

Uma forma possível de diagnosticar diversas parasitoses gastrointestinais ocorre através da identificação de ovos ou oocistos de helmintos ou protozoários através das fezes dos animais, e, para isto, deve-se ter um conhecimento prévio sobre técnicas de coleta e de identificação de parasitos.

As amostras devem ser coletadas, armazenadas e transportadas adequadamente, para evitar contaminação por quaisquer produtos ou agentes ou mesmo a destruição do material (PEDROSA *et al*., 2020). O ideal é que as fezes sejam coletadas diretamente da ampola retal do animal, já que é preferível que elas sejam frescas e isto evita a contaminação das fezes no ambiente. Mas caso não seja possível, pode-se coletá-las diretamente do solo do recinto, desde que elas estejam recentes. Logo após a coleta, é necessário armazenar as amostras em um

recipiente limpo, com tampa de rosca. A amostra deve ser acondicionada em um refrigerador, evitando o desenvolvimento dos ovos. Em casos em que há a necessidade de fazer envio da amostra para outra cidade por quaisquer motivos, é necessário que se armazene esta amostra em um recipiente sem a presença de oxigênio, ou seja, à vácuo, com uma pequena quantidade de água ou sob refrigeração (TAYLOR *et al.*, 2017).

Após a chegada do material no laboratório, a análise das fezes precisa ser feita em no máximo 72 horas após a colheita. Caso contrário, deve-se utilizar um conservante específico na amostra ou acondicionar em geladeira (CUBAS, 2014).

Para maior segurança na análise, é necessário que a escolha a técnica seja baseada no parasito que se deseja identificar e no grau de confiança do método, sendo essa escolha definida por quem realizará a análise.

Independente de qual método será utilizado para a observação do material, é preciso que se siga uma ordem de visualização da lâmina no microscópio, começando pela visualização pela lente de menor aumento e seguindo para as demais lentes de maior aumento, visto que alguns ovos necessitam de uma lente de maior aumento do que outros (TAYLOR *et al.*, 2017; UENO & GONÇALVES, 1998).

Exame Direto

Esta técnica é utilizada principalmente para a análise de trofozoítos de protozoários, mas não se restringe apenas a trofozoítos. O procedimento consiste em colocar uma pequena porção de fezes numa lâmina do microscópio e após isso colocar gota de iodo em uma porção de água ou solução fisiológica e misturar bem. Entretanto, esta técnica não envolve um procedimento de separação de material fecal, dificultando a visualização de ovos, e podendo provocar uma situação de resultado chamado de falso negativo (MONTEIRO, 2017).

Técnica de Willis – Com solução saturada de açúcar ou sal

Esta é uma técnica de análise quantitativa, visando identificar ovos de protozoários e helmintos presentes na amostra. Utiliza-se um recipiente com uma solução saturada, podendo ser saturada de açúcar ou de sal. Nesta técnica, os ovos de parasitos flutuam em direção a superfície da solução. Apesar de suas vantagens de baixo custo e fácil acesso aos produtos

utilizados, nesta técnica é difícil observar a presença de ovos de trematódeos, visto que os mesmos são mais pesados que os demais (UENO & GONÇALVES, 1998; MONTEIRO, 2017).

Técnica de Hoffmann, Pons e Janer

Técnica considerada de primeira escolha para a observação de ovos e larvas. É uma técnica simples e barata, consistindo apenas em misturar fezes com água, tornando essa mistura homogênea. Após a homogeneização, é necessário que se faça uma filtração. Coloca-se uma pequena quantidade da mistura filtrada em uma lâmina de microscópio e observa-se se há ovos de algum parasita (PEDROSA *et al*., 2020).

Técnica de Sedimentação

Consiste em uma técnica simples e barata, necessitando apenas de um recipiente, de preferência um Becker, ou outro recipiente para a sedimentação, uma pipeta de Pasteur, uma peneira (podendo ser utilizado também gases de algodão) e um bastão de vidro para mexer a amostra. Esta técnica permite a visualização de ovos e larvas, em especial de trematódeos por seu peso, mas também se pode utilizar para visualizar ovos de cestódeos que já foram sedimentados (UENO & GONÇALVES, 1998).

Técnica de Contagem de Ovos (OPG)

A técnica de Gordon e Whitlock, conhecida também por OPG (ovos por grama de fezes), é uma técnica simples e inicialmente desenvolvida para contagem de ovos de helmintos gastrointestinais em ruminantes, e vem sendo utilizada para diversas espécies. Esta técnica necessita de uma lâmina especial denominada de “Câmara de McMaster”, confeccionada em vidro, medindo 72x32 mm. A câmara possui plataforma de contagem elevada a 2 mm da base sendo dividida em dois campos de contagem, cada campo é subdividido em 10 retângulos com 10 mm x 1,5 mm de diâmetro e a profundidade é de 1,5 mm (UENO & GONÇALVES, 1998; CIENLAB, 2020).

Ao final da realização da técnica, é necessário fazer o cálculo de contagem dos ovos, sendo: Total de ovos encontrados na área esquerda somado ao total de ovos encontrados na área direita, multiplicados 100, dando o resultado final do OPG (UENO & GONÇALVES, 1998).

3. CONCLUSÃO

A manutenção de Primatas Neotropicais em ambientes restritos tem permitido um contato muito próximo destes animais com os seres humanos e tornando-os mais dependentes de cuidados com a saúde. Uma grande variedade de patógenos pode vir a constituir ameaça patogênica tanto para a espécie mantida neste sistema de manejo restrito quanto para seus mantenedores. Dessa forma, é de suma importância o monitoramento do estado sanitário destes animais principalmente no que se refere ao desenvolvimento de parasitoses gastrointestinais.

Assim sendo, o diagnóstico de parasitoses envolvendo a realização de métodos coproparasitológicos adequados é de fundamental importância para a identificação de parasitos para que se possa traçar uma terapêutica e profilaxia adequada das parasitoses que possam afetar os Primatas Neotropicais.

4. REFERÊNCIAS

ALCÂNTARA, D.S. *et al.* Estudo coproparasitológico da espécie *Cebus libidinosus* (macaco-prego). Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v. 68, p. 1609, 2016.

ANDRADE, E.C. Parasitoses intestinais: uma revisão sobre seus aspectos sociais, Epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. Revista APS, v. 13, p. 231, 2010.

BARROS, L.A. Prevalência de parasitos gastrointestinais em mamíferos selvagens do Jardim Zoológico do Rio de Janeiro. Revista Brasileira de Ciência Veterinária, v. 24, p. 179, 2017.

CIENLAB, Equipamentos Científicos. Disponível em: <https://www.cienlab.com.br/camara-para-contagem-mcmaster-vidro.html.>. Acesso em :30 ago. 2020.

BIRCHARD, S.J. & SHERDING, R.G. Manual Saunders*:* clínica de pequenos animais. São Paulo: Roca, 1998.

BROOM, D.M. & FRASER; A.F. Comportamento e bem-estar de animais domésticos 4ª. Edição, Barueri, SP, Manole, 2010.

CONGA, D.F. *et al.* Occurrence of Dipetalonema gracile in a wild population of woolly monkey Lagothrix poeppiigii in the northeastern Peruvian Amazon. v. 27, p. 154, 2018.

CUBAS, Z.S. *et al*. Tratado de animais selvagens: medicina veterinária, 2ª ed. São Paulo: Roca, 2014.

DAVIES, R.H. & WRAY, C. Distribution of Salmonella contamination in ten animal feedmills. Veterinary Microbiology, v. 51, p. 159, 1997.

GILIOLI, R. & SILVA, F.A. Frequency of parasites and Salmonella infection in captive maned-wolf, Chrysocyon brachyurus, kept in zoos at the State of São Paulo, Brasil. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v. 52, p. 33, 2000.

GODOY, K.C.I. *et al.* Infecção por endoparasitas em um grupo de bugios-pretos (*Alouatta caraya*) em um fragmento florestal no estado do Mato Grosso do Sul, Brasil. Neotropical Primates, v. 12, p. 63, 2004.

GRACENEA, M. *et al*. Transmission dynamics of *Cryptosporidium* in primates and herbivores at the Barcelona zoo: a long-term study. Veterinary Parasitology, v.104, p.19-26, 2002.

GOMES, C.W.C. & MATTOS-GOMES, M.J.T. Levantamento de helmintos gastrintestinais em primatas de vida livre e cativeiro na região de Grande Porto Alegre, RS [trabalho de conclusão de curso]. Porto Alegre: Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2011.

GUIMARÃES, M.A.B.V. Reprodução em Primatas Neotropicais. In: CUBAS, Z. S. Tratado de animais selvagens: medicina veterinária. 2. Edição, São Paulo: Editora Roca, 2014.

HARDIN, R. S. O. & TELEKI, G. (Eds.) Omnivorous Primates: gatthering and hunting in human evolution. New York: Columbia University Press, 1981.

IUCN SSC PRIMATE SPECIALIST GROUP. Taxonomy**.** 2020. Disponível em: <http://www.primate-sg.org/taxonomy/.>. Acesso em: 16 ago. 2020.

KINDLOVITS, A. & KINDLOVITS, L.M. Clínica e Terapêutica em Primatas Neotropicais. 2ª edição, Rio de Janeiro. Editora L.F. Livros, 2009.

KOUASSI, R.Y.W. *et al.* Diversity and prevslence of gastrointestinal parasites in seven non- human primates of taï National Park, Côte d'ivoire, 2015

LINHARES, E.L. Sanidade de Primatas em Cativeiro: Revisão Sistemática de Literatura. Trabalho de Conclusão de Curso (Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Campina Grande, Patos, PB, 2017.

MARTIN-SOLANO, S. *et al*. Gastrointestinal parasites in captive and free-ranging *Cebus albifrons* in the Western Amazon, Ecuador. International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife, v. 6, p. 209, 2017.

MONTEIRO, G.S. Parasitologia na Medicina Veterinária, 2 ed, Rio de Janeiro, RJ, Editora Roca, 2017.
NEVES *et al*. Parasitologia Humana, 13ª edição, Atheneu, São Paulo, 2016.

OBANDA, V. *et al*. Infection dynamics of gastrointestinal helminths in sypatric non- human primates, livestock and wild ruminants in kenya. PLOS ONE, v. 14, e021792, 2019.

ORSINI, H. & BONDAN, E. F. Fisiopatologia do estresse em animais selvagens em cativeiro e suas implicações no comportamento e bem-estar animal – revisão de literatura. Revista do Instituto de Ciências da Saúde, v. 24, p. 7, 2006.

PEDROSA, E.L.C. *et al.* Avaliação de técnicas quantitativas e qualitativas no diagnóstico parasitológico. Capítulo 7. In: OLIVEIRA JÚNIOR & CALVÃO, Ciências Biológicas. Campo Promissor em Pesquisa; v. 3. Ponta Grossa, PR: Atena Editora, 2020.

PISSINATI, A. Medicine, selected disorders. In: FOWLER, M,A; CUBA, Z, S. Biology Medicine, and surgery of South American wild animals. Ames: Iowa University Press, p. 272, 2001.

REY, L. Parasitologia. 4ª edição, Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2010.

RYLANDS A.B. & MITTERMEIER R.A. The Diversity of the New World Primates (Platyrrhini): An Annotated Taxonomy. In: GARBER P.A.; ESTRADA A.; BICCA-MARQUES J.C.; HEYMANN E.W.; STRIER K.B. (eds) South American Primates. Developments in Primatology: Progress and Prospects. Springer, New York, NY, p 23, 2009.

SANTOS, P.M.S. *et al*. Parasitos de aves e mamíferos silvestres em cativeiro no estado de Pernambuco. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 35, p. 788, 2015.

SIQUEIRA-BATISTA, R. Parasitologia: fundamentos e prática clínica. 1ª ed. - Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2020.

SNAK, A. *et al*. Perfil parasitológico de mamíferos silvestres cativos. Veterinária e Zootecnia, v. 24, p. 193, 2017.

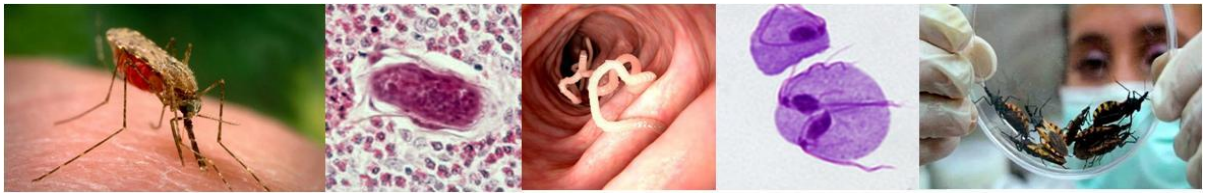
TAYLOR, *et al*. Parasitologia Veterinária. 4ª edição Rio de Janeiro, editora Guanabara Koogan, 2017.

TIZARD, I.R. Imunologia veterinária, 9ª edição, Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

UENO, H. & GONÇALVES, P.C. Manual para diagnóstico das helmintoses de ruminantes. 4 ed. Tokyo: Japan International Cooperation Agency; 1998.

VASCONCELOS, M.C. *et al*. Parasitas gastrointestinais em cães institucionalizados no Rio de Janeiro, RJ. Revista de Saúde Pública, v. 40, p. 321, 2006.

VERONA, C.E. & PISSINATTI, A. Primates – Primatas do Novo Mundo (Sagui, Macaco-prego, Macaco-aranha, Bugio e Muriqui) in: CUBAS, Z. S., 2014. Tratado de animais selvagens: medicina veterinária. 2. Ed. São Paulo: Editora Roca, 2014.



PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 42

LARVA MIGRANS CUTÂNEA E SEU ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO

Joelma Maria S S Apolinário[1]

[1] Discente de Farmácia, UNINASSAU - CG, Campina Grande/PB; jo.silva00@hotmail.com.

Palavras-chave*: Farmácia; Larva migrans cutânea; Ancylostoma.caninus.*

1. INTRODUÇÃO

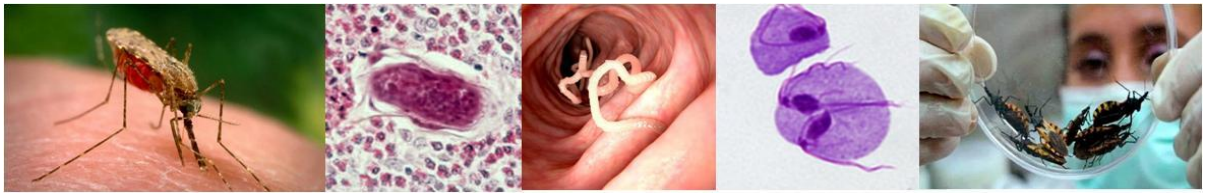
A *Larva migrans* cutânea (LMC) também denominada dermatite pruriginosa, apresenta características cosmopolitas, ocorrendo com mais incidência em países tropicais e subtropicais.

A parasitose é menos comum em países industrializados, porém é a segunda causa mais comum em turistas. Seu diagnóstico é clínico, baseado pela sintomatologia do paciente acometido, ou seja, pelas lesões cutâneas oriundas do parasito em questão e também do prurido que o mesmo causa.

Os principais agentes etiológicos são larvas de *Ancylostoma braziliense e A. caninun* parasitos do intestino delgado de cães de gatos. A patologia pode acontecer também por outros gêneros de parasitas, mas os dois acima citados são os mais frequentes.

A infecção dá-se principalmente pela penetração do parasito na pele do ser humano, onde o mesmo migra através do tecido subcutâneo durante semanas ou meses e, logo após, entra em fase de declínio e morre. À medida que o parasito progride, vai deixando atrás de si um caminho ou rastro sinuoso conhecido popularmente como “bicho geográfico” ou “bicho das praias”.

A patologia atinge principalmente crianças abaixo de 10 anos de idade, que têm a pele delicada e fina e entram frequentemente em contato com sujeira do solo contaminado, ou ingerem ovos dos tais parasitas. A *Larva migrans* visceral (LMV) é contraída a partir da



ingestão de larvas presentes em carnes e vísceras cruas ou mal passadas, ou pela ingestão de ovos dos helmintos. Esses ovos, ao serem ingeridos junto com alimentos ou água, eclodem no trato gastrointestinal humano e as larvas migram para os tecidos e órgãos, ocasionando a doença.

Portanto, o objetivo desse estudo é enfatizar a importância do acompanhamento farmacoterapêutico no que diz respeito a transmissibilidade da *Larva migrans* bem como a atuação dos parâmetros clínicos e farmacológicos dos pacientes afetados pelo parasita.

2. MÉTODO

O presente trabalho configurou-se com um estudo de caso do tipo exploratório-descritivo com abordagem qualitativa através da revisão sistemática da literatura que possibilitou a construção de referencial teórico sobre assuntos que estão relacionados ao tema em questão. Além disso, foi feita uma pesquisa de natureza documental, cujas informações foram coletadas através de livros, artigos, dissertações e teses, sites de referência científica e órgãos governamentais renomados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Resultados Clínicos

Na sintomatologia descrita pelos indivíduos acometidos por esse parasito as partes do corpo frequentemente atingidas são aquelas que entram em maior contato com o solo: pés, nádegas, mãos, pernas e raramente boca. O momento da penetração pode passar despercebido, ou, muitas vezes, pode causar prurido e eritema. Há também, nas lesões mais antigas, a formação de crostas deixando assim um caminho ou linha escura que posteriormente desaparece (Figura 1 e 2).

O diagnóstico baseia-se no exame clínico como, por exemplo, na anamnese, aspecto dermatológico da lesão e sintomatologia (caracterizada por erupção cutânea tortuosa e linear na pele).

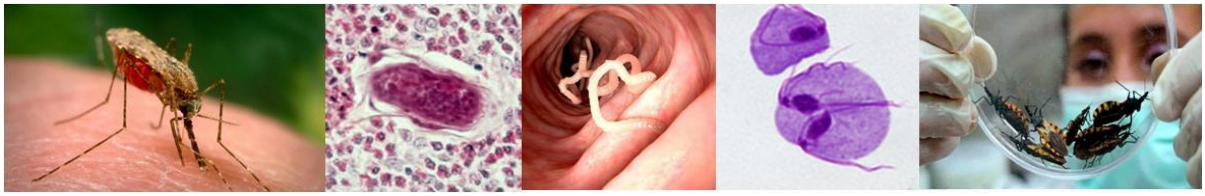


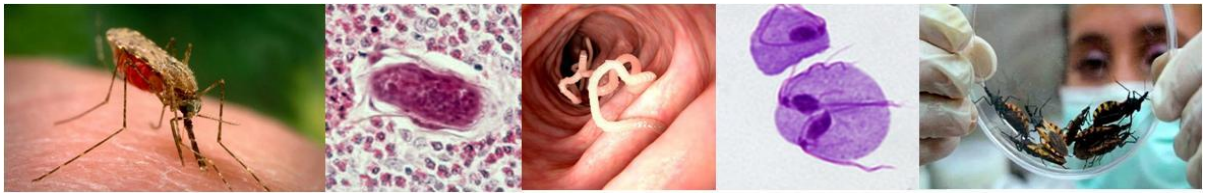
Figura 1. Lesão linear serpiginosa, progressiva, de tamanho variado na planta do pé

Fonte: Internet. Disponível em: https://reporterbetoribeiro.com.br/bicho-geografico-o-que-e-e-como-tratar. Acesso em: 7 de jul. 2020.

Figura 2. Lesões cicatriciais na face medial do dorso da perna.

Fonte: Internet. Disponível em: https://drauziovarella.uol.com.br/doencas-e-sintomas/bicho-geografico-larva-migrans-cutanea. Acesso em: 7 de jul. 2020.

Em casos mais simples o tratamento farmacoterapêutico pode ser dispensado, uma vez que a infecção pode se resolver espontaneamente em alguns dias. No entanto, em alguns casos a patologia pode se estender por vários dias, semanas ou até mesmo meses. Dessa forma, o



tratamento farmacológico inclui, para uso tópico, a droga tiabendazol que por sua vez é o fármaco de primeira escolha, sendo que a posologia recomendada para o quadro é a de quatro vezes ao dia, como isso o prurido diminui em cerca de 24 a 72 horas e assim leva à cura clínica.

Em se tratando da LMV a infecção é geralmente autolimitante, onde o tratamento pode ser dispensado. Vários anti-helmínticos são utilizados, porém os mais comuns são: albendazol, em duas doses diárias de 5 mg/Kg por cinco dias, a ivermectina, em dose única de 12 mg por via oral; o tiabendazol na dose de 25 mg/Kg duas vezes ao dia, durante três dias, não excedendo 3 g/dia. O levamisol, fenbendazol, mebendazol e a dietilcarbamazina também são usados no tratamento de LMV. Dependendo do quadro clínico, recomenda-se tratamento sintomático como oxigenoterapia, anti-histamínicos e corticosteroides.

Para a *Larva migrans* ocular (LMO), o tratamento clínico mais usado baseia-se no uso de corticoides nas fases iniciais das lesões na retina. Usa-se também fotocoagulação nos casos de granuloma do polo posterior, ou vitrectomia nos casos de granuloma periférico. Os anti-helmínticos normalmente não têm capacidade de penetrar no globo ocular, portanto apresentam pouca eficiência.

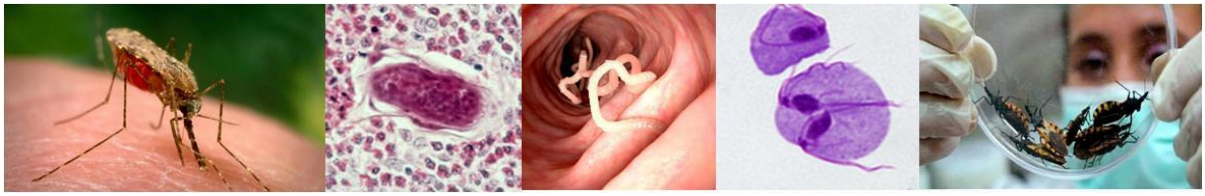
Tabela 1. Principais drogas utilizadas no tratamento farmacoterapêutico da LMC bem como seu uso clínico e efeitos adversos

Medicamento	Uso Clínico	Efeitos Adversos
Mebendazol	Oxiúros e infecções por ancilóstomo e nematódeos	São poucos, em certas ocasiões são relatados distúrbios gastrintestinais
Tiabendazol	Infecções por Dracunculus e por Strongyloides, por um período de até cinco dias para triquinose e para LMC	Cefaleia, tontura, sonolência, reações alérgicas
Albendazol	Amplo espectro: Nematoides e cisticercose	Efeitos indesejáveis: raros – distúrbios gastrointestinais

Fonte: Internet. Disponível em: https://image.slidesharecdn.com/frmacosanti-helmnticoseanti-protozorios-141229075348-conversion-gate02/95/frmacos-anti-helmnticos-e-antiprotozorios-4-638.jpg?cb=1419839756. Acesso em: 07 de jul. 2020.

4. CONCLUSÃO

Desse modo podemos afirmar que o acompanhamento farmacoterapêutico destinado para o tratamento da LMC teve reposta satisfatória, no que diz respeito a sintomatologia clínica



dos pacientes afetados, uma vez que as drogas utilizadas são bem eficazes e o albendazol, que corresponde a uma das substâncias mais comumente utilizadas, tem eficácia de pelo menos 97% no tratamento destes pacientes acometidos pela parasitose, seguido do mebendazol, com eficácia de 86%.

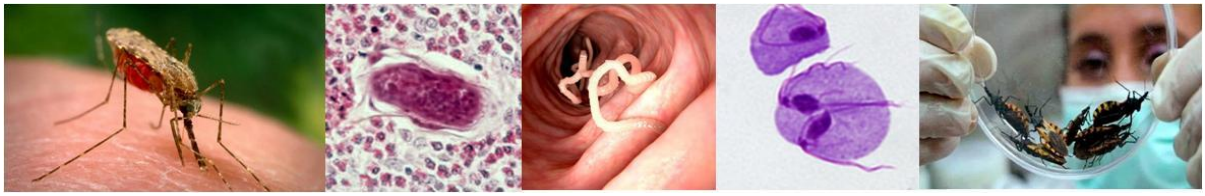
Pacientes com manifestações cutâneas crônicas associadas a toxocarose geralmente respondem bem ao tratamento com albendazol na dose de 800 mg diariamente, durante cinco dias, associado a anti-histamínico.

A parasitose *Larva migrans* está comumente relacionada com a presença de animais, principalmente cães e gatos, em locais públicos onde o ser humano pode facilmente se infectar.

Crianças são frequentemente acometidas por brincarem com terra e areia, entrando em contato direto com larvas infectantes de nematoides causadores de LMC ou, no caso da LMV, ao ingerir terra ou ao levar a boca objetos contaminados com ovos de Toxocara.

É importante frisar que a maioria dos casos registrados de LMV é referente a crianças com idade média de 2 anos, enquanto os de LMO ocorrem em crianças mais velhas e adultos, com história de exposição a fezes de cães e gatos.

O controle tem por base a conscientização da população e principalmente dos proprietários de cães sobre o real problema que representa essa parasitose. Dentre as medidas profiláticas a serem adotadas deve-se incluir: o exame de fezes periódicos dos cães e gatos e tratamento dos mesmos com anti-helmínticos de largo espectro; evitar acesso desses animais a locais públicos e redução das populações de cães e gatos em situação de rua, que representam as mais altas cargas parasitárias.



5. REFERÊNCIAS

MOLINARO, E.M. Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde. Rio de Janeiro: EPSJV; IOC, v. 5, 2012, 476 p. Disponível em: http://www.epsjv.fiocruz.br/sites/default/files/l225.pdf. Acesso em: 07 jul. 2020.

NEVES, D.P. Parasitologia Humana. 3ª ed. São Paulo: Atheneu, v. 31, p. 271-274, 2009.

NEVES, D.P. *et al*. Parasitologia humana. 12ª ed. São Paulo: Atheneu, v. 31, p. 309-312, 2011.

PARASITOLOGIA HUMANA E VETERINÁRIA

Capítulo 43

A *EHRLICHIA SPP*. E *ANAPLASMA SPP*. EM GATOS

Lara C M Lopes[1], Lucas Uccella[1], Ana C Calchi[2], Rosangela Z Machado[3], Marcos R André[3]

[1] Discente de Medicina Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias UNESP, Jaboticabal/SP.
[2] Doutoranda pelo Programa de Pós Graduação em Medicina Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias UNESP, Jaboticabal/SP.
[3] Docente do Departamento de Patologia, Teriogenologia e Saúde Única da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias UNESP, Jaboticabal/SP.

Palavras-chave: *Medicina Veterinária; Anaplasmataceae; Felinos.*

1. INTRODUÇÃO

A reorganização da Ordem Rickettsiales em duas famílias (Rickettsiaceae e Anaplasmataceae) foi realizada de acordo com o posicionamento filogenético dos agentes a ela pertencentes. Os gêneros *Ehrlichia* spp. e *Anaplasma* spp., pertencentes à família Anaplasmataceae, são compostos por α-proteobactérias Gram-negativas intracelulares obrigatórias, que se localizam em vacúolos intracitoplasmáticos de células do sistema hematopoiético, como plaquetas, macrófagos, monócitos, eritrócitos e células endoteliais. Após reorganização taxonômica, o gênero *Ehrlichia* é composto pelas espécies *E. canis*, *E. chaffeensis*, *E. ewingii*, *E. muris*, *E. ruminantium* e *E. minasensis.* Já o gênero *Anaplasma* é composto pelas espécies *A. phagocytophilum*, *A. marginale*, *A. centrale*, *A. ovis*, *A. bovis*, *A. platys*, *A. odocoilei* e *A. capra* (CABEZAS-CRUZ *et al*., 2016; DUMLER *et al*., 2001; LI *et al*., 2015; TATE *et al*., 2013).

A infecção por agentes Anaplasmataceae em felinos domésticos começou a ser mais estudada após o primeiro relato de infecção natural por *Ehrlichia canis* em um gato na França (CHARPENTIER & GROULADE, 1986). Posteriormente, estudos em várias partes do mundo relataram a infecção por tais agentes por meio de testes moleculares e sorológicos

(BREITSCHWERDT, 2002; BJÖERSDORFF, 1999; KELLY *et al*., 2017; OLIVEIRA *et al.*, 2009; OLIVEIRA *et al.*, 2018). A detecção de mórulas em células mononucleares de felinos domésticos pelo exame de esfregaço sanguíneo juntamente com sinais clínicos compatíveis com erliquiose foi relatada pela primeira vez por Charpentier & Goulade (1986). Estudos posteriores evidenciaram aspectos clínico-laboratoriais semelhantes em gatos domésticos de outras localidades (BUORO *et al*., 1989; BOULOY *et al.*, 1994; ALMOSNY *et al.*, 1998; BJOERSDORFF *et al*., 1999).

Embora tais agentes sejam transmitidos pela picada de carrapatos em cães (SILVA, 2015), o mecanismo de transmissão dos agentes Anaplasmataceae entre felídeos é incerto, visto que estes são menos frequentemente infestados por carrapatos quando comparados aos cães. Isto pode ocorrer devido a uma defesa fisiológica adaptativa ou inata, denominada *grooming*, que permite com que os gatos removam os vetores antes que a transmissão ocorra, uma vez que o tempo mínimo necessário de fixação para a transmissão de agentes pelo carrapato são de 24 a 48 horas, tempo esse que pode não ser atingido devido ao hábito de limpeza que os gatos possuem. Adicionalmente, gatos possuem um maior grau de resistência à essas infecções (SHAW *et al*., 2005; LAPIN *et al.*, 2006; EBERHARDT *et al.*, 2006).

No Brasil, embora a ocorrência de agentes Anaplasmataceae em gatos tenha sido relatada em diversas regiões do país (DE OLIVEIRA *et al*., 2009; CORRÊA *et al.*, 2011; BRAGA *et al*., 2012; ANDRÉ *et al*., 2014, 2015, 2017; FONTALVO *et al*., 2016; ROTONDANO *et al.*, 2017; PINTO *et al*., 2018; GUIMARÃES *et al*., 2019a;b; PEDRASSANI *et al*., 2019), os estudos acerca da caracterização do curso clínico da doença e diversidade genética de tais agentes nesses animais são escassos quando comparados àqueles conduzidos em cães e bovinos. Ademais, pontos-chave da epidemiologia (diversidade genética dos agentes envolvidos, vetores e vias de transmissão), patogenia, e apresentação clínico-laboratorial da erliquiose e anaplasmose felina são desconhecidos. Desta forma, tais enfermidades podem estar sendo subestimadas na clínica, impedindo a instauração de uma terapia eficaz e precoce aos pacientes felinos acometidos.

O objetivo desta revisão bibliográfica é divulgar a ocorrência e os aspectos clínico-laboratoriais de enfermidades causadas por agentes Anaplasmataceae na população de felídeos, a fim de proporcionar uma melhor compreensão da função desempenhada por estes animais no ciclo epidemiológico destes agentes etiológicos.

2. *EHRLICHIA SPP.*

2.1. Transmissão

Ehrlichia canis é o agente etiológico da Erliquiose Monocítica Canina (EMC), também conhecida por Febre Hemorrágica Canina, Tifo Canino ou Pancitopenia Canina Tropical (SILVA, 2015). Trata-se de um agente de maior ocorrência em áreas urbanas, que é transmitido pela picada de carrapatos *Rhipicephalus sanguineus* da linhagem tropical, que atua como hospedeiro biológico no ciclo (MORAES-FILHO *et al*., 2015).

Rhipicephalus sanguineus (carrapato-marrom-do-cão) é uma espécie de carrapato cosmopolita que parasita principalmente cães, podendo também parasitar outros animais, como gatos, aves e roedores. Tal artrópode apresenta grande resistência q condições ambientais desfavoráveis para a maioria das espécies de carrapatos, como baixa umidade e altas temperaturas, e possui um ciclo trioxeno, isto é, cada estágio (larva, ninfa e adulto) pode parasitar um novo hospedeiro. Essas características favorecem uma maior disseminação de diversos patógenos entre os animais. Embora seja uma espécie monotrópica, ou seja, todos os estágios se alimentam da mesma espécie de hospedeiro, esta espécie de carrapato pode parasitar humanos em seu ciclo (DANTAS-TORRES, 2010).

Por se tratar de um carrapato de três hospedeiros, as mudas ocorrem no ambiente, local em que estes ectoparasitas passam a maior parte do seu ciclo, recebendo influências diretas de fatores bióticos, como predadores, e abióticos, como o clima. As mudas do carrapato variam de acordo com as condições ambientais, sendo que em climas frios as larvas e ninfas ingurgitadas podem apresentar redução de crescimento e desenvolvimento, enquanto que em dias quentes as mudas ocorrem mais rapidamente. Além disso, altas temperaturas estimulam o comportamento de busca dos carrapatos, o que está diretamente relacionado com mais casos de infestações, predispondo também ao aumento da taxa de incidência para doenças transmitidas por esses artrópodes, como a erliquiose (DANTAS-TORRES, 2010).

Em gatos, os mecanismos de transmissão de *Ehrlichia* spp. ainda não são bem esclarecidos, mas há suspeitas de que ocorra pela picada de carrapatos ou pela ingestão de roedores infectados (DAGNONE *et al*., 2001).

2.2. Ciclo Biológico

Quando o carrapato parasita um hospedeiro que possui mórulas de *E. canis* em leucócitos mononucleares, este artrópode ingere células infectadas, de forma com que o agente se multiplica nos hemócitos, nas células epiteliais do intestino e das glândulas salivares do vetor. Nos carrapatos há somente transmissão transestadial entre ninfas e adultos (GROVES *et al*., 1975). Quando o carrapato infectado alimenta-se de um animal sadio, ocorre a inoculação do agente na corrente sanguínea desse animal, e então a infecção ocorre em três fases: (1) penetração de corpos elementares do agente em células do sistema fagocítico mononuclear, onde (2) se multiplicam por divisão binária por: um período de três a cinco dias originando o corpo principal, (3) formam estruturas denominadas mórulas (aglomerado de bactérias em vacúolos citoplasmáticos do hospedeiro), e por fim se dispersam por todo o organismo do vertebrado (DAVOUST, 1993; GREGORY, 1990).

2.3. Sinais Clínicos e Patogenia em Gatos

Gatos diagnosticados com erliquiose podem apresentar sinais clínicos variados, tais como anorexia, perda de peso, febre intermitente, diarreia, vômito, dispneia, além de anemia normocítica normocrômica, leucopenia e hiperglobulinemia (BUORO *et al*., 1989; DE OLIVEIRA *et al*., 2009).

Breitschwerdt *et al.* (2002) relataram três casos de gatos que apresentaram sinais clínicos inespecíficos, tais como anorexia, letargia, febre, dor nas articulações, prolapso de terceira pálpebra, inapetência, linfadenopatia, mucosas pálidas e hemorragias petequiais, além de alterações hematológicas associadas à erliquiose canina, como pancitopenia, trombocitopenia e alterações de medula óssea. Embora soronegativos pela Reação de Imunofluorescência Indireta, os animais mostraram-se positivos na PCR convencional para o gene 16S rRNA de *E. canis*, o que possibilitou a identificação do DNA da bactéria e permitiu o diagnóstico e tratamento corretos.

A patogenia da infecção por *E.* canis em gatos ainda é desconhecida devido à inexistência de estudos nessa área; porém, em cães, ela é caracterizada pela destruição das plaquetas e consequente trombocitopenia, a qual se dá por diversos mecanismos, entre os quais a produção de anticorpos antiplaquetários do próprio animal direcionados às glicoproteínas de membrana celular, causando lesão das células e inibindo sua agregação, além de produção de

citocinas que inibem a migração das plaquetas e sequestro celular pelo baço (SHAW *et al.*, 2001). Além disso, na fase subclínica da EMC ocorre sequestro esplênico das células parasitadas, sendo que o agente não é totalmente destruído, permanecendo no baço e resultando em sinais clínicos discretos. A emergência relacionada a casos crônicos se dá devido a lesões irreversíveis da medula óssea causadas pelo agente, mas que possuem mecanismos ainda não compreendidos (DAVOUST *et al*., 1991; SHAW *et al*., 2001).

Almosny e Massard (1998) infectaram gatos jovens experimentalmente com *E. canis*, e à necropsia, foram evidenciados sinais de diarreia, caquexia, emaciação e distúrbio congestivo hemorrágico, que atingiu principalmente os pulmões.

2.4. Detecção de *Ehrlichia* spp. em Felinos

No Brasil, a primeira detecção molecular de *Ehrlichia* sp. em gatos foi conduzida no estado de Minas Gerais. Por meio de PCR convencional, Oliveira *et al.* (2009) detectaram fragmento do gene 16S rRNA de *Ehrlichia* sp. em três (20%) dos 15 gatos amostrados na cidade de Viçosa por meio da *nested* PCR. As sequências obtidas mostraram 99% de identidade com *E. canis* encontrada em cães da mesma área de estudo.

Braga *et al.* (2012) identificaram, por meio da técnica da nested PCR baseada no gene 16S rRNA, *E. canis* em gatos domésticos domiciliados na cidade de São Luís, Maranhão (MA). Um total de 200 amostras sanguíneas foram testadas primeiramente na RIFI (Reação de Imunofluorescência Indireta) para o antígeno de *E. canis*, e 11 (5,5%) foram soropositivas com títulos de anticorpos de 1:64 (3 animais); 1:160 (7) e 1:512 (1). Posteriormente confirmou-se positividade de dois (1%) animais na PCR e, pela análise filogenética, uma amostra mostrou 98% de identidade com *E. canis* e foi agrupada com sequências deste agente previamente detectadas em cães na Tunísia, Taiwan e Itália. A outra sequência apresentou 97% de identidade com *E. chaffeensis* isolada no Arkansas, e agrupou-se com sequências de *Ehrlichia* sp. de *Rhipicephalus Boophilus microplus* no Tibete e *Ehrlichia* sp. de um veado do Japão.

Em Cuiabá, estado do Mato Grosso, evidenciou-se, a partir de um estudo realizado com uma população de 212 gatos domésticos de um Abrigo de Animais e de Centros de Controle de Zoonoses, ocorrência de *E. canis* nos animais da região. Enquanto que na RIFI 88 (41,5%) felinos mostraram-se soropositivos para o referido agente, 20 (9,4%) foram positivos na PCR para o gene *dsb*. As sequências obtidas mostraram alta identidade (com sequências de *E. canis.*

Doze gatos (5,6%) foram positivos tanto no teste molecular quanto no sorológico. Os animais amostrados no referido estudo não apresentavam infestação por *Rhipicephalus sanguineus* (BRAGA *et al*., 2013).

Outro estudo realizado em Cuiabá, MT, com amostras sanguíneas de 93 gatos domésticos atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Mato Grosso evidenciou positividade de oito (8,6%) gatos na PCR convencional para o gene *dsb* e nested-PCR para o gene 16S rRNA, com identidade a múltiplas sequências de *E. canis*. A análise estatística mostrou que estes tenderam a apresentar linfopenia associada. No teste de RIFI, 42 (45, 1%) animais foram soropositivos para o antígeno de *E. canis* com título variado entre 1:40 e 1:40960, sendo que seis amostras foram positivas tanto no teste sorológico quanto no molecular (BRAGA *et al.*, 2013).

Em outro estudo também realizado no Centro-Oeste brasileiro (Campo Grande, Mato Grosso do Sul) com 151 amostras sanguíneas de gatos errantes e domiciliados de um projeto de castração do Centro de Controle de Zoonoses,13 (5,3% [13/151]) foram positivas para *Ehrlichia* spp. no ensaio de nested PCR baseado no gene 16S rRNA. As sequências obtidas a partir da amplificação de fragmentos dos genes 16S rRNA e *dsb* apresentaram identidade (100%) com *E. canis* presente no *Genbank.* Inferências filogenéticas baseadas nos genes 16S rRNA e *dsb* posicionaram as sequências obtidas no mesmo clado de *E. canis* (ANDRÉ *et al.*, 2015).

Nas cidades de Juazeiro e Petrolina (BA), localizadas na região semiárida do Nordeste brasileiro, Fontalvo *et al.* (2016), em um estudo realizado com gatos domésticos de uma clínica veterinária e do Centro de Controle de Zoonoses da região, encontraram soroprevalência de 35,6% (36/101) para *E. canis*, por meio da RIFI, com títulos de anticorpos IgG de 1:40 (15 animais); 1:160 (seis); 1:320 (um); 1:640 (três) e 1:2560 (11). Não foram encontrados carrapatos nos animais amostrados.

Na região metropolitana do Rio de Janeiro, dentre amostras sanguíneas de 216 gatos domésticos amostrados de clínicas veterinárias da região, evidenciou-se a presença de anticorpos IgG para o antígeno de *E. canis* em 57 (26,4%) animais. Posteriormente, as amostras foram submetidas ao ensaio da nested-PCR para o gene 16S rRNA e três (1,4%) foram positivas, com 99-100% de identidade com *E. canis*, além de se posicionaram dentro do clado de *E. canis* Oklahoma, *E. canis* encontrada em gatos no estado do Maranhão (Brasil) e Taiwan (GUIMARÃES *et al.*, 2018). Estudos realizados em outras regiões do mundo também

evidenciaram a presença de *E. canis* em gatos por meio de ensaios de PCR e sorológicos, como nas Índias Ocidentais (KELLY *et al*., 2017), Luanda (OLIVEIRA *et al*., 2018), Espanha (AYLLÓN *et al.*, 2011), entre outros.

3. *ANAPLASMA SPP.*

3.1. Transmissão

Das espécies conhecidas de *Anaplasma,* as mais comumente encontradas em felinos são *Anaplasma phagocytophilum*, seguida por *Anaplasma platys.* A principal forma de transmissão dos agentes em questão é pela picada de carrapatos pertencentes ao gênero *Ixodes* spp. e *R. sanguineus*, respectivamente (DES VIGNES & FISH, 1997; BURKOT *et al*., 2001; NAGAMORI & REICHARD, 2015; SNELLGROVE *et al.,* 2020).

3.2. Ciclo Biológico

Carrapatos do gênero *Ixodes* spp., assim como *R. sanguineus*, possuem um ciclo trioxeno. Durante o ciclo do vetor, a fêmea desce do seu hospedeiro e deposita seus ovos no ambiente. Assim, os ovos eclodem e liberam larvas. As larvas sobem em seu primeiro hospedeiro e podem adquirir *Anaplasma* spp. ao ingerir células sanguíneas infectadas. Depois, descem para o ambiente e realizam a muda para ninfa. A ninfa então sobe para o segundo hospedeiro, podendo também adquirir ou transmitir *Anaplasma* spp. Em seguida, as ninfas descem para o ambiente e realizam a muda para o estágio adulto, que sobem no terceiro hospedeiro, podendo transmitir *Anaplasma* spp. (NICHOLSON *et al*., 2010). Recentemente, Snellgrove *et al*. (2020), verificam a transmissão transovariana e horizontal de *A. platys* em populações da linhagem temperada do carrapato *R. sanguineus* (*R. sanguineus stricto sensu*) bem como a manutenção transestadial desta bactéria no carrapato.

Assim como ocorre em *Ehrlichia* spp., *Anaplasma* spp. faz replicação no epitélio intestinal e nas glândulas salivares dos carrapatos, sendo inoculado no animal no próximo repasto sanguíneo (UETI *et al*., 2008). Uma vez no hospedeiro, as bactérias infectam tanto neutrófilos (no caso de *A. phagocytophilum*), ou plaquetas (*A. platys*), a depender da espécie do agente, e formam agregados de bactérias circundados por vacúolos intracitoplasmáticos (“mórula”) (WOLDEHIWET *et al*., 2010).

3.3. Sinais Clínicos e Patogenia em Gatos

Enquanto *A. platys* tem-se mostrado apatogênico para gatos, *Anaplasma phagocytophilum* é responsável por causar sinais clínicos em alguns felinos (GUIMARÃES *et al*., 2019).

É importante salientar que os estágios iniciais da patogênese por *A. phagocytophilum* ainda precisam ser elucidados. Entretanto, tem-se conhecimento que, a partir da picada do carrapato, o desenvolvimento da bacteremia acontece depois de quatro a sete dias (WOLDEHIWET, 2010). Além disso, Woldehiwet (1987), por meio de estudos com células sanguíneas de ovinos experimentalmente infectados, observou que, durante o período de bacteremia, corpúsculos de *A. phagocytophilum* estavam presentes em neutrófilos, eosinófilos e monócitos, sendo que este último é infectado principalmente em fases mais tardias. Ademais, foi relatado que a febre alcança seu pico durante o segundo dia de bacteremia, sendo que pode permanecer por até duas semanas (WOLDEHIWET, 1987; FOGGIE, 1951). Lappin *et al.* (2004), por meio do acompanhamento de cinco gatos domésticos, elucidaram que entre os sinais clínicos que os gatos podem apresentar ao estarem infectado por *A. phagocytophilum*, estão febre e trombocitopenia. Além disso, também relataram a capacidade dos gatos em produzirem anticorpos contra *A. phagocytophilum.*

Além do estado febril e trombocitopenia, os sinais clínicos mais comuns em gatos são letargia e anorexia. Entretanto, em alguns casos são relatados: linfadenomegalia, epistaxe, perda de peso, conjuntivite, alterações neurológicas, taquipneia e secreção ocular (LAPPIN & BREITSCHWERDT, 2012).

3.5. Detecção de *Anaplasma* spp. em Felinos

Em 1999, Bjoersdorff *et al.* relataram um caso na Suécia de um que gato apresentava sinais clínicos de letargia, anorexia e taquipneia. O animal estava infestado por dois carrapatos não identificados e apresentava desidratação, hiperglicemia, neutrofilia, linfopenia, e foram encontradas inclusões citoplasmáticas em neutrófilos. Uma amostra sanguínea do animal foi submetida à PCR para agentes Anaplasmataceae baseada no gene 16S rRNA. A amostra foi positiva e, pelo sequenciamento, observou-se 100% de identidade com sequências de *A. phagocytophilum* previamente detectadas em cães e equinos.

Já no Brasil, infecção natural por *A. platys* em um felino foi reportada pela primeira vez em Pernambuco no ano de 2010. O animal apresentava sinais clínicos como anorexia, letargia, infecção urinária concomitante e trombocitopenia. A presença da bactéria foi detectada em esfregaço sanguíneo e então confirmada via PCR para o gene 16S rRNA. O fragmento amplificado apresentou 100% de identidade com sequências de *A. platys* detectadas na Itália e Tailândia e 99% de identidade com amostras detectadas no Japão e Brasil. Na análise filogenética, a sequência de DNA detectada posicionou-se dentro do clado de *A. platys* (LIMA *et al.*, 2010).

No estado do Rio de Janeiro, 91 amostras de sangue gatos domésticos provindas de consultas do Hospital Veterinário da UENF foram testadas em ensaios PCR para os genes 16S rRNA de *Ehrlichia* spp. e *Anaplasma platys.* Alguns dos gatos amostrados apresentavam sinais clínicos inespecíficos como febre e alterações dermatológicas e digestivas. Na hematoscopia, nove amostras (9,89%) apresentaram mórulas em plaquetas. Doze amostras (13,18%) mostraram-se positivas para *A. platys* na nested PCR baseada no gene 16S rRNA (CORREA *et al.*, 2011).

Já em 2014, no estado de São Paulo, André e seus colaboradores investigaram a ocorrência de *Anaplasma* spp. em 37 gatos errantes da Fundação Parque Zoológico de São Paulo (FPZSP). Por meio de ensaios moleculares de nested PCR, três amostras (8%) foram positivas para o gene 16S rRNA. As sequências obtidas posicionaram-se no clado de *Anaplasma phagocytophilum*, com 99% de identidade para este agente no BLAST (ANDRÉ *et al*., 2014).

No estado do Rio Grande do Norte, André *et al.* (2017) verificaram coinfecção em dois gatos domésticos por *Mycoplasma* spp., *Ehrlichia* spp., *Anaplasma* spp. e *Cytauxzoon* spp. por meio de ensaios de PCR a partir de amostras de sangue. Ambas as amostras foram coletadas pelo Hospital Veterinário da UFERSA e apresentavam estruturas sugestivas de piroplasmídeos quando analisadas em esfregaço sanguíneo. Os animais apresentavam sinais clínicos inespecíficos como diarreia, hiporexia e melena. As sequências 16S rRNA de *Anaplasma* spp. posicionaram-se no clado de *A. phagocytophilum,* próximas a uma sequência de *Anaplasma* sp. previamente detectada em um felino do Brasil.

Já no estado do Rio de Janeiro, Pinto *et al.* (2018) investigaram a ocorrência de agentes Anaplasmataceae em 60 gatos domésticos provindos de atendimentos no Hospital Veterinário da UENF, dos quais 20 (33,33%) apresentaram positividade para a família Anaplasmataceae,

sendo seis (10%) positivos para o gene *p44* de *A. phagocytophilum*, 12 (20%) positivos na nested PCR de *A. platys* e 5 (8,33%) positivos para o gene 16S rRNA de *E. canis*.

No ano de 2019, no estado de Santa Catarina, 30 amostras de gatos domésticos que passaram por atendimento no Hospital Veterinário da UnC foram submetidas aos testes de RIFI e PCR a fim de verificar a presença de anticorpos anti-*A. phagocytophilum* e *E. canis* e a presença de DNA de *Ehrlichia* spp. e *Anaplasma* spp., respectivamente. Os resultados envolvendo *Anaplasma* spp. evidenciaram soropositividade para três (10%) gatos, enquanto que uma amostra (3,3%) foi positiva para *Anaplasma* spp. para o gene 16S rRNA, a qual mostrou-se filogeneticamente posicionada no clado de *A. phagocytophilum* (PEDRASSANI *et al*., 2019).

Ainda no ano de 2019, foi realizado um estudo com 216 gatos domésticos que passaram por clínicas veterinárias do Rio de Janeiro, com o intuito de investigar infecção por *Anaplasma* spp. Por meio de qPCR para *A. platys* baseada no gene *gltA*, oito (3,7%) gatos mostraram-se positivas, incluindo dois animais que também se mostraram positivos na nested PCR para *A. platys* baseada no gene 16S rDNA. Nenhuma amostra mostrou-se positiva na qPCR para *A. phagocytophilum* baseada no gene *msp2*. As sequências obtidas dos genes 16S rDNA e *gltA* de *A. platys* apresentaram 100% de identidade com outras sequências previamentes descritas no Brasil e no resto do mundo. Entre os oito gatos positivos para o gene gltA de *A. platys*, dois (25%) apresentavam inclusões de plaquetas no exame microscópico (GUIMARÃES *et al*., 2019).

A infecção por *Anaplasma* spp. em gatos também foi evidenciada em outros países. No ano de 2015, um estudo envolvendo amostras de sangue de gatos coletadas em clínicas veterinárias no sul da Alemanha, duas (0,4%) de 479 amostras foram positivas para o gene 16S rRNA. As sequências obtidas evidenciaram identidade de 99% com *A. phagocytophilum* pelo BLAST. Dentre os animais que se mostraram positivos, sinais inespecíficos foram observados, tais como anemia, neutrofilia, leucocitose, trombocitopenia, desidratação, lesões da córnea e azotemia renal (BERGMANN *et al*., 2015).

Já nos Estados Unidos, DNA de *A. phagocytophilum* foi detectado via PCR em 40 (0,92%) de 4334 gatos amostrados. Os animais que tiveram diagnóstico positivo possuíam histórico de acesso a locais infestados por carrapatos *Ixodes* spp. No exame de esfregaço sanguíneo, foram encontradas inclusões intracitoplasmáticas semelhantes a *A.*

phagocytophilum em 4-20% dos neutrófilos de três amostras sanguíneas (27%) entre as 11 amostras que foram submetidas ao esfregaço (SAVIDGE *et al*., 2016).

Na Coréia do Sul, mais especificamente na cidade de Seul, em um estudo com 222 amostras sanguíneas de gatos de abrigos de diferentes distritos, foi detectado DNA de *A. phagocytophilum* via ensaios de PCR baseados nos genes 16S rRNA, *groEL* e *msp-2* em 2 (0,9%) amostras. As sequências 16S rRNA obtidas mostraram identidade de 98,3-100% com sequências de *A. phagocytophilum* previamente depositadas no *GenBank* (LEE *et al*., 2016).

No ano de 2018, no Reino Unido, a fim de verificar a ocorrência de *A. phagocytophilum,* coletaram-se 540 carrapatos (*Ixodes ricinus* [308], *Ixodes hexagonus* [224] e *Ixodes trianguliceps* [8]) de 540 gatos que passaram por clínicas veterinárias do país. Por meio da qPCR para o gene *msp2*, cinco (0,9%) amostras mostraram-se positivas (DUPLAN *et al*., 2018).

Já nos Estados Unidos, Galemore *et al.* (2018) realizaram um estudo com 175 gatos que passaram pelo Centro de Esterilização de Massachusetts e avaliaram a infecção por *Anaplasma* sp. pela PCR, sendo encontradas 12 (6,85%) amostras de sangue positivas para o DNA do agente.

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da infecção por agentes Anaplasmataceae em felinos é raramente realizado, fato que está intimamente ligado ao subdiagnóstico da doença. Stubbs *et al.* (2000) relataram que tal escassez de diagnóstico, tanto para anaplasmose, quanto para erliquiose felina, está relacionada ao baixo número de trabalhos na área de doenças transmitidas por carrapatos em felinos e também ao fato de que tais agentes aparentemente possuem patogenicidade reduzida em gatos quando comparada a outras espécies. Além disso, os referidos autores relataram que a remoção rápida de carrapatos em felinos pode resultar na diminuição do período de tempo oportuno ao carrapato para que transmita os agentes em questão.

Apesar das dificuldades, o diagnóstico da infecção por agentes Anaplasmataceae em gatos pode ser baseado nos sinais clínicos, histórico de exposição aos carrapatos e a detecção microscópica de mórulas em células sanguíneas de gatos infectados. Entretanto, o encontro de mórulas em esfregaços sanguíneos pode ser difícil, uma vez que a bacteremia pode estar baixa no momento da coleta de amostras sanguíneas (NAGAMORI & REICHARD, 2015).

Além dos métodos relatados anteriormente, observou-se, nos últimos anos, aumento no conhecimento e diagnóstico das doenças transmitidas em gatos devidos principalmente ao uso de PCR - Reação em Cadeia da Polimerase (LIMA *et al*., 2010). Ademais, além dos ensaios moleculares, podem ser realizados testes sorológicos, tais como RIFI – (considerada padrão-ouro) e o teste de ELISA – Ensaio de imunoabsorção enzimática para detecção de anticorpos anti-agentes Anaplasmataceae (NAGAMORI & REICHARD, 2015). É importante reforçar que alguns estudos relataram resultados negativos para PCR, mas positivos na sorologia (LAPPIN *et al*., 2004; BILLETER *et al*., 2007). Esses resultados podem estar ligados à rápida eliminação do agente etiológico pelo organismo do felino ou pelo fato da bactéria estar mais concentrada em tecidos do que no sangue (NAGAMORI & REICHARD, 2015).

5. TRATAMENTO

O tratamento de escolha para mamíferos infectados com agentes Anaplasmataceae é a utilização de doxiciclina (10mg/Kg SID), antibiótico com ampla distribuição pelo organismo, que atinge rapidamente órgãos como coração, músculo, rins, pulmões e o restante do corpo. Sua eliminação ocorre pelas fezes, por vias não biliares, e esta não apresenta nefrotoxicidade, podendo ser administrada em animais nefropatas. Além deste, outros medicamentos também podem ser utilizados, tais como oxitetraciclina, cloranfenicol, imidocarb e tetraciclina (DAVOUST, 1993). O tratamento suporte deve ser utilizado quando necessário, como transfusões sanguíneas em casos de considerável anemia e trombocitopenia, fluidoterapia e protetores gástricos e hepáticos (SILVA, 2015).

6. SAÚDE PÚBLICA

Várias espécies pertencentes à família Anaplasmataceae possuem caráter zoonótico, muitas vezes relacionados a pacientes com imunossupressão. Estudo conduzido na Venezuela com amostras de sangue de 20 pacientes humanos que apresentavam sintomas como febre, cefaleia, mal-estar, mialgia e citopenia, comprovou a ocorrência da infecção por *E. canis* em humanos por técnicas sorológicas e moleculares (PEREZ *et al*., 2006). Adicionalmente, na Costa Rica, Bouza-Mora *et al.* (2017) detectou fragmentos do gene *dsb* de *Ehrlichia* spp. em

3,6% (10/280) das amostras sanguíneas obtidas a partir de bancos de sangue humanos. Além disso, 35% (35/100) das amostras testadas mostraram-se soropositivas na RIFI para *E. canis*.

Anaplasma phagocytophilum é sabidamente responsável por causar uma zoonose emergente conhecida por Anaplasmose Granulocítica Humana, doença descrita pela primeira vez nos Estados Unidos em 1994 (CHEN *et al*., 1994), a qual provoca sintomas como febre repentina, cefaleia, mal-estar generalizado, dor nas articulações, mialgia, conjuntivite e adenopatias. Os exames hematológicos evidenciam trombocitopenia, leucopenia e injúria hepática. Essa doença é amplamente distribuída nos Estados Unidos, devido à presença do carrapato vetor (OTEO & BROUQUI, 2005). Adicionalmente, *A. platys* também já foi detectado em humanos (MAGGI *et al*., 2013; ARRAGA-ALVARADO *et al*., 2014; BREITSCHWERDT *et al*., 2014).

7. REFERÊNCIAS

ALMOSNY, N.R *et al*. Ehrlichiose clínica em gato. Revista brasileira de Ciência Veterinária, v. 5, p. 82, 1998.

ANDRÉ, M.R. *et al.* Arthropod-borne pathogens circulating in free-roaming domestic cats in a zoo environment in Brazil. Ticks and Tick-borne Diseases, v. 5, p. 545, 2014.

ANDRÉ, M.R. *et al.* Co-infection with arthropod-borne pathogens in domestic cats. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 26, p. 525, 2017.

ANDRÉ, M.R. *et al.* Tick-borne agents in domesticated and stray cats from the city of Campo Grande, state of Mato Grosso do Sul, midwestern Brazil. Ticks and Tick-borne Diseases, v. 6, p. 779, 2015.

ARRAGA-ALVARADO, C.M. *et al.* Case report: molecular evidence of *Anaplasma platys* infection in two women from Venezuela. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 91, p. 1161, 2013.

AYLLÓN, T. *et al.* Vector-borne diseases in client-owned and stray cats from Madrid, Spain. Vector Borne Zoonotic Diseases, v. 12, p. 143, 2012.

BERGMANN, M. *et al.* Prevalence of selected rickettsial infections in cats in Southern Germany. Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases, v. 42, p. 33, 2015.

BILLETER, S.A. *et al.* Prevalence of *Anaplasma phagocytophilum* in domestic felines in the United States. Veterinary Parasitology, v. 147, p. 194, 2007.

BJOERSDORFF, A. *et al.* A report of a new clinical entity and characterization of the infectious agent. Journal of Small Animal Practice, v. 40, p. 20, 1999.

BOULOY, R.P. *et al.* Clinical ehrlichiosis in a cat. Journal of the American Veterinary Medical Association, v. 204, p. 1475, 1994.

BOUZA-MORA, L. *et al*. Novel genotype of *Ehrlichia canis* detected in samples of human blood bank donors in Costa Rica. Ticks and Tick-borne Diseases, v. 8, p. 36, 2017.

BRAGA, I.A. Hematological values associated to the serological and molecular diagnostic in cats suspected of *Ehrlichia canis* infection. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 22, p. 470, 2013.

BRAGA, I.G. Detecção molecular e sorológica de *Ehrlichia* spp. na região metropolitana de Cuiabá, Brasil, 2013 47f. Dissertação (Ciências Veterinárias) - Universidade Federal do Mato Grosso, Cuiabá-MT, 2013.

BRAGA, M.S.C.O. *et al.* Molecular and serological detection of *Ehrlichia* spp. in cats on São Luís Island, Maranhão, Brazil. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 21, p. 37, 2012.

BREITSCHWERDT, E.B. *et al.* Intravascular persistence of *Anaplasma platys*, *Ehrlichia chaffeensis*, and *Ehrlichia ewingii* DNA in the blood of a dog and two family members. Parasites & Vectors v. 7, p. 298, 2014.

BREITSCHWERDT, E.B. *et al.* Intravascular persistence of *Anaplasma platys*, *Ehrlichia chaffeensis*, and *Ehrlichia ewingii* DNA in the blood of a dog and two family members. Parasites & Vectors, v. 7, p. 298, 2014.

BREITSCHWERDT, E.B. *et al.* Molecular evidence supporting *Ehrlichia canis* – like infection in cats. Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 16, p. 642, 2002.

BUORO, I.B. *et al.* Feline anemia associated with *Ehrlichia*-like bodies in three domestic short-haired cats. The Veterinary Record, v. 125, p. 434, 1989

BURKOT, T.R. *et al*. Use of a sentinel host system to study the questing behavior of *Ixodes spinipalpis* and its role in the transmission of *Borrelia bissettii*, human granulocytic ehrlichiosis, and *Babesia microti*. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 65, p. 293, 2001.

CABEZAS-CRUZ, A. *et al. Ehrlichia minasensis* sp. nov., isolated from the tick *Rhipicephalus microplus.* International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, v. 66, p. 1426, 2016.

CHARPENTIER, F. & GROULADE, P. Un cas d'ehrlichiose probable chez le chat. Bulletin de l'académie Vétérinaire de France, v. 59, p. 281, 1986.

CHEN, S.M. *et al.* Identification of a granulocytotropic *Ehrlichia* species as the etiologic agent of human disease. Journal of Clinical Microbiology, v. 32, p. 589, 1994.

CORREA, E.S. *et al.* Investigação molecular de *Ehrlichia* spp. e *Anaplasma platys* em felinos domésticos: alterações clínicas, hematológicas e bioquímicas. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 31, p. 899, 2011.

COWAN, S.M. *et al.* Infection in cats. Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 16, p. 642, 2002.

DANTAS-TORRES, F. *et al.* Ticks and tick-borne diseases: a one health perspective. Trends in parasitology, v. 28, p. 437, 2012.

DAVOUST, B. Canine ehrlichiosis. Point Véterinary, v. 25, p. 43, 1993.

DAVOUST, B. *et al.* Ehrlichiose canine experimentale: étude clinique et terapeutique. Revue Médicine Véterinaire, v. 167, p. 33, 1991.

DES VIGNES, F. & FISH, D. Transmission of the agent of human granulocytic ehrlichiosis by host-seeking *Ixodus scapularis* (Acari:Ixodidae) in southern New York state. Journal of Medical Entomology v. 34, p. 379, 1997.

DUMLER, J.S. *et al.* Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma*, *Cowdria* with *Ehrlichia* and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*, descriptions of six new species combi. International Journal Of Systematic And Evolutionary Microbiology, v. 51, p. 2145, 2001.

DUPLAN, F. *et al. Anaplasma phagocytophilum, Bartonella* spp., haemoplasma species and *Hepatozoon* spp. in ticks infesting cats: a large-scale survey. Parasites and Vectors, v. 11, p. 1, 2018.

FOGGIE, A. Studies on the infectious agent of tick-borne fever in sheep. The Journal of Pathology and Bacteriology, v. 63, p. 1, 1951.

FONTALVO, M.C. *et al.* Serological evidence of exposure to *Ehrlichia canis* in cats. Ciência Animal Brasileira, v. 17, p. 418, 2016.

GALEMORE, E.R. *et al.* Prevalence of *Anaplasma phagocytophilum* infection in feral cats in Massachusetts. Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports, v. 4, p. 1, 2018.

GREGORY, C. & FORRESTER, S.O. *Ehrlichia canis*, *E.equi*, *E. risticci* infections. In: GREENE, C. E. Infectious diseases of the dog and cat. Philadelphia: W. B. Saunders, p. 404, 1990.

GROVES, M.G. *et al*. Transmission of *Ehrlichia canis* to dogs by ticks (*Rhipicephalus sanguineus*). American journal of veterinary research, v. 36, p. 937, 1975.

GUIMARÃES, A. *et al*. Molecular detection, characterization of *Anaplasma* spp. in domestic cats from Rio de Janeiro state. Acta Tropica, v. 191, p. 239, 2019.

GUIMARÃES, A. *et al*. *Ehrlichia* spp. infection in domestic cats from Rio de Janeiro State, southeast Brazil. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 28, p. 180, 2019.

HARRUS, S. & WANER, T. Diagnosis of canine monocytotropic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): an overview. Veterinary Journal, v. 187, p. 292, 2011.

KELLY, P.J. *et al*. Survey of vector-borne agents in feral cats and first report of *Babesia gibsoni* in cats on St Kitts, West Indies. BMC Veterinary Research, v. 13, p. 4, 2017.

LAPPIN, M.R. & BREITSCHWERDT, E.B. *Anaplasma phagocytophilum* infection (feline granulocytic anaplasmosis). Greene infectious diseases of the dog and cat. St Louis, Mo: Saunders Elsevier, p. 254, 2012.

LAPPIN, M.R. *et al*. Molecular and serologic evidence of *Anaplasma phagocytophilum* infection in cats in North America. Journal of the American Veterinary Medical Association, v. 225, p. 893, 2004.

LEE, S.H. *et al*. First molecular detection and genetic analysis of *Anaplasma phagocytophilum* in shelter cats in Seoul, Korea. Infection, Genetics and Evolution, v. 46, p. 71, 2016.

LIMA, M.L. *et al*. Molecular detection of *Anaplasma platys* in a naturally-infected cat in Brazil. Brazilian Journal of Microbiology, v. 41, p. 381, 2010.

MAGGI, R.G. *et al*. Coinfection with *Anaplasma platys*, *Bartonella henselae* and *Candidatus Mycoplasma haematoparvum* in a veterinarian. Parasites & Vectors, v. 6, p. 103, 2013.

MORAES-FILHO, J. *et al*. Comparative evaluation of the vector competence of four South American populations of the *Rhipicephalus sanguineus* group for the bacterium *Ehrlichia canis*, the agent of canine monocytic ehrlichiosis. PLOS ONE, v. 10, p. 1, 2015.

NAGAMORI, Y. & REICHARD, M.V. Feline tick-borne diseases. Today's Veterinary Practice, v. 3, p. 69, 2015.

NEER, T.M. *et al.* Consensus statement on ehrlichial disease of small animals from the infectious disease study group of the ACVIM. Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 16, n. 3, p. 309–315, 2002.

NICHOLSON, W.L. *et al*. The increasing recognition of rickettsial pathogens in dogs and people. Trends in Parasitolog, v. 26, p. 205, 2010.

OLIVEIRA, A.C. *et al*. Molecular detection of *Anaplasma bovis*, *Ehrlichia canis* and *Hepatozoon felis* in cats from Luanda, Angola. Parasites and Vectors, v. 11, p. 4, 2018.

OLIVEIRA, L.S. *et al.* Molecular detection of *Ehrlichia canis* in cats in Brazil. Clinical Microbiology and Infection, v. 15, p. 53, 2009.

OTEO, J.A. & BROUQUI, P. Ehrlichiosis y anaplasmosis humana. Enfermedades infecciosas y microbiologia clínica, v. 23, p. 375, 2005.

PEDRASSANI, D. *et al*. Molecular detection of vector-borne agents in cats in southern Brazil. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 28, p. 632, 2019.

PENNISI, M.G. *et al*. *Anaplasma, Ehrlichia* and *Rickettsia* species infections in cats: european guidelines from the ABCD on prevention and management. Journal of Feline Medicine and Surgery, v. 19, p. 542, 2017.

PEREZ, M. *et al.* Human Infection with *Ehrlichia canis* accompanied by clinical signs in Venezuela. Annals of the New York Academy of Sciences, v. 1078, p. 110, 2006.

PINTO, A.B.T. *et al.* Anaplasmataceae em gatos (*Felis catus*) no município de Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 38, p. 1137, 2018.

ROTONDANO, T.E.F. *et al*. *Ehrlichia canis* and *Rickettsia* spp. in dogs from urban areas in Paraiba state, northeastern Brazil. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 26, p. 211, 2017.

SAVIDGE, C. *et al*. *Anaplasma phagocytophilum* infection of domestic cats: 16 cases from the northeastern USA. Journal of Feline Medicine and Surgery, v. 18, p. 85, 2016.

SHAW, S.E. *et al*. Molecular evidence of tick-transmitted infections in dogs and cats in the United Kingdom. Veterinary Record, v. 157, p. 645, 2005.

SHAW, S.E. *et al*. Tick-borne infectious diseases of dogs. Trends in Parasitology, v. 17, p. 74, 2001.

SILVA, I.P.M. Erliquiose canina - revisão de literatura. Revista Científica de Medicina Veterinária, 2015.

SNELLGROVE, A.N. *et al*. LEVIN, M.L. Vector competence of *Rhipicephalus sanguineus sensu stricto* for *Anaplasma platys*. Ticks and Tick-borne Diseases, v. 11, p. 101517, 2020.

STUBBS, C.J. *et a*l. Feline ehrlichiosis. Compendium on continuing education for the practising veterinarian, v. 22, p. 307, 2000.

TATE, C.M. *et al*. *Anaplasma odocoilei* sp. nov. (family Anaplasmataceae) from white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*). Ticks and Tick-Borne Diseases, v. 4, p. 110, 2013.

UETI, M.W. *et al.* Quantitative differences in salivary pathogen load during tick transmission underlie strain-specific variation in transmission efficiency of *Anaplasma marginale*. Infection and Immunity, v. 77, p. 70, 2008.

WOLDEHIWET, Z. The effects of tick-borne fever on some functions of polymorphonuclear cells of sheep. Journal of Comparative Pathology, v. 97, p. 481, 1987.

WOLDEHIWET, Z. The natural history of *Anaplasma phagocytophilum.* Veterinary Parasitology, 167, p. 108, 2010.

ÍNDICE REMISSIVO

Alimentos; 473
Anaplasmataceae; 530
Ancylostomatoide; 340
Animais selvagens; 259
Ascaridíase; 409
Caça; 17
Candidíase; 49
Carrapaticidas; 380
Carrapato dos bovinos; 380
Ciclo; 112
Coinfecção; 117
Complicações; 86
Coprologia; 21
Cryptosporidium; 454
Descoberta de anti-leishmanioses; 421
Diabetes mellitus; 49
Diagnóstico de resistência; 380
Diagnóstico; 268, 399, 409
Dirofilaria immitis; 179
Dirofilariose; 179
Doença parasitárias; 498
Doenças hematológicas; 498
Doenças negligenciadas; 310
Doenças negligenciadas; 464
Doenças Transmitidas por Carrapatos; 214
Echinococcus granulosus; 245
Educação em saúde; 103, 231
Endoparasitas; 480
Enterobiose; 155
Enterobius vermicularis; 155
Enteroparasitoses; 310
Epidemiologia descritiva; 214, 369
Epidemiologia; 6
Epidemiologia; 138
Equinococose; 245
Equinos; 435
Esquistossomose; 61
Estado nutricional; 498
Extensão universitária; 310
Farmacologia; 1
Fauna Selvagem; 480
Febre maculosa; 214
Felinos; 530
Flavivírus; 203
Giardíase; 21, 331
Helmintos; 1, 72
Hidatidose; 245
Higienização; 473
HIV; 454
Imunocomprometidos; 454
Imunossupressão, 32
Infecção sexualmente transmissível; 86
Infecção; 174
Infecções por HIV; 117
Inovações educacionais; 231
Larva migrans; 340
Leishmania chagasi; 369
Leishmaniose visceral; 117, 138, 268
Leishmaniose; 6
Manejo integrado; 103
Manifestações clínicas; 130
Materiais de Ensino; 399
Medicina Veterinária; 530
Métodos coproparasitológicos; 512
Morinda citrifolia; 1
Nematoides; 512
Neospora sp.; 435
Neuroesquistossomose; 61
Oxiúros; 155
Parasita; 174
Parasitologia; 61, 340, 399
Parasitos; 72
Parasitoses; 32, 259, 331, 464, 473
Pediculus capitis; 231
Positividade; 21
Prevenção; 112
Primatas do novo mundo; 512
Proteína do Envelope Viral (E); 203
Protozoário; 174, 331
Redirecionamento de fármacos; 421
Reutilização fármacos aprovados; 421
Sarcocystis neurona; 435
Saúde Pública; 6, 369
Saúde, 49
Sífilis congênita; 186
Sífilis; 186
Sinais e sintomas; 409
Solos arenosos; 72
Toxoplasma gondii; 290
Toxoplasmose congênita; 130
Toxoplasmose; 290
Transplante de Órgãos Sólidos; 32
Tratamento; 112, 130, 268, 464
Trichomonas vaginalis; 86
Veterinária; 17
Vetores; 103
Vigilância em Saúde; 138
Zika Vírus (ZIKV); 203
Zoonoses; 17, 179, 259, 290, 480